

УДК 616.34-007.274-053.1-08+576.362-092.4

О.К. Слепов¹, Н.Я. Скрипченко²,
О.П. Пономаренко¹, М.Ю. Мигур¹, К.Л. Знак¹

Перспективи внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при гастрошизисі у плодів (огляд літератури)

¹Центр неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 114-119; doi: 10.15574/PP.2023.96.114

For citation: Slieпов OK, Skripchenko NY, Ponomarenko OP, Migur Mlu, Znak KL. (2023). Prospects of intrauterine treatment of inflammatory changes of enteric organs in gastroschisis in fetuses, in experimental conditions (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 114-119; doi: 10.15574/PP.2023.96.114.

Гастрошизис (ГШ) — одна з найтяжчих вад новонароджених дітей, яка характеризується природженою евентрацією органів черевної порожнини за межі передньої черевної стінки в амніотичну рідину, через наскрізний дефект передньої черевної стінки. Дефект прилягає до нормальної, незміненої пуповини, як правило, справа від пупка, пупкове кільце розщеплене, евентровані органи не прикриті ембріональними оболонками або їхніми залишками. Частота ГШ становить 0,31–4,72 на 10 000 пологів. Хоча з розвитком сучасних хірургічних підходів за останні 15 років смертність новонароджених дітей із ГШ динамічно зменшується, проте ця патологія залишається суттєвою проблемою в неонатальній та дитячій хірургії, оскільки потребує проведення раннього оперативного втручання, асоційована зі значним ризиком інвалідизації дітей, унаслідок розвитку синдрому короткої кишки, злукової хвороби черевної порожнини та рецидивних епізодів злукової кишкової непрохідності тощо.

Мета — проаналізувати за даними літератури перспективи використання клітинних технологій для внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при ГШ у плодів в умовах експерименту.

Основною причиною незадовільних результатів лікування ГШ є патологічні зміни евентрованих органів та їхні наслідки. Тому одним із напрямків зниження рівня смертності при ГШ є внутрішньоутробне лікування та профілактика запальних змін евентрованих органів у плодів. Сучасна регенеративна медицина пропонує декілька новітніх підходів для лікування вад розвитку у плода, у тому числі із застосуванням клітинних технологій. Стовбурові клітини є одним із альтернативних терапевтичних засобів, здатних пригнічувати запальні процеси в тканинах, активувати ендогенні репаративні механізми та разом із впровадженням профілактичних заходів зменшувати показники перинатальної смертності та інвалідизації.

Наявність вітчизняних клітинних препаратів, розроблення технологій їхньої трансплантації та методів розродження вагітних жінок із ГШ у плода, з доведеною клінічною ефективністю, дасть змогу значно поліпшити показники комплексного лікування пацієнтів із природженими вадами розвитку, що має суттєве соціальне та економічне значення. У зв'язку з цим дослідження регенеративного потенціалу та оцінювання перспектив використання в акушерстві та перинатальній медицині препаратів стовбурових клітин становить значний науковий і практичний інтерес.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гастрошизис, плід, інтестинальні ураження, мезенхімальні стовбурові клітини, експериментальна клітинна терапія на тваринних моделях.

Prospects of intrauterine treatment of inflammatory changes of enteric organs in gastroschisis in fetuses, in experimental conditions (literature review)

О.К. Слепов¹, Н.Я. Скрипченко², О.П. Пономаренко¹, М.Ю. Мигур¹, К.Л. Знак¹

¹Neonatal Surgery Center for Congenital Malformations and their Rehabilitation of the Sl «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Sl «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Gastroschisis (GS) — is one of the most severe defects of newborns, which is characterized by congenital eventration of the abdominal organs outside the anterior abdominal wall into the amniotic fluid, due to a through defect of the anterior abdominal wall. The defect is adjacent to the normal, unaltered umbilical cord, usually to the right of the umbilicus, the umbilical ring is split, the eventrated organs are not covered by embryonic membranes or their remains. The frequency of gastroschisis is 0.31–4.72 per 10,000 births. Although, with the development of modern surgical approaches over the past 15 years, the mortality of newborns with gastroschisis dynamically decreasing, however, this pathology remains a significant problem in neonatal and pediatric surgery, as it requires early surgery, associated with a significant risk of disability in children due to short bowel syndrome, abdominal cancer and recurrent esophageal disease, adhesive intestinal obstruction, etc.

Purpose — to analyze, according to the literature, the prospects for the use of cellular technologies for the in utero treatment of inflammatory changes in the enteric organs in fetal GS in experimental conditions.

The main reason for the unsatisfactory results of GS treatment is the pathological changes of the eventrated organs and their consequences. Therefore one of the ways to reduce mortality in GS is intrauterine treatment and the prevention of inflammatory changes of the eventrated organs in the fetuses. Modern regenerative medicine offers several new approaches for the treatment of fetal malformations, including the use of cell technology. Stem cells, from various sources, are one of the alternative therapies that can inhibit inflammatory processes in tissues, activate endogenous reparative mechanisms, and, ultimately, together with the implementation of preventive measures, reduce perinatal mortality and disability.

The availability of domestic cell drugs, the development of technologies for their transplantation, and methods of delivery of pregnant women with GS in the fetus, with proven clinical efficacy, will significantly improve the comprehensive treatment of patients with congenital malformations, which is significant social and economic importance. Therefore, the study of regenerative potential and assessment of the prospects for the use of stem cells in obstetrics and perinatal medicine from various sources is of great scientific and practical interest.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: gastroschisis, fetus, intestinal lesions, mesenchymal stem cells, experimental cell therapy in animal models.

Вступ

Негативні результати лікування та ускладнення при гастрошизисі (ГШ) переважно пов'язані з ураженням евентровано-го кишечника. Це відбувається внаслідок тривалого внутрішньоутробного впливу на евентровані органи амніотичної рідини, меконія та інших продуктів життєдіяльності плода [11]. Це призводить до запалення, потовщення кишкової стінки, її набряку та ущільнення і часто до утворення фібринозних нашарувань [27]. Функціональними наслідками таких патологічних проявів у неонатальному періоді зазвичай є відсутність перистальтичної активності кишечника та дуже повільне досягнення ентеральної автономії новонародженою дитиною [2,33]. При цьому інтенсивність клінічних проявів корелює з інтенсивністю структурного ураження [33]. З метою зменшення ураження кишечника та поліпшення його роботи при ГШ запропоновано ряд пренатальних стратегій. На сьогодні вони включають заміну амніотичної рідини, розведення навколоплідних вод та, в експерименті на тваринних моделях, внутрішньоутробне введення стероїдів, індукований діурез плода і навіть внутрішньоутробну хірургічну корекцію дефекту передньої черевної стінки [3,15,36,41]. Постнатальна тактика передбачає хірургічне втручання одразу після народження дитини – «хірургія перших хвилин», для попередження розвитку інфекції та ішемічних ускладнень евентрованих петель кишечника [34]. Нами за цією методикою вперше у світі станом на тепер прооперовано 95 новонароджених дітей із ГШ.

У доповнення до відомих на сьогодні хірургічних методів лікування ГШ розглядають біотехнологічні підходи із застосуванням тканинних трансплантатів аутологічного або аlogenного походження [35,39,40]. Водночас особливий інтерес дослідників і клініцистів привертають стовбурові та прогеніторні клітини, здатні не лише зменшувати запалення, але й заселяти пошкоджені ділянки кишечника [10,12].

Мета дослідження – проаналізувати за даними літератури перспективи використання клітинних технологій для внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при ГШ у плодів в умовах експерименту.

Шляхи отримання клітинних препаратів

За останні роки показано, що майже усі тканини дорослого організму містять клітини, здатні диференціюватися. Це можуть бути як тканинно-специфічні прогенітори, так і стовбу-

рові клітини, що мігрують з інших джерел [26]. Плюрипотентні стовбурові клітини здатні давати початок тканинам усіх трьох зародкових листків. Їх отримано з внутрішньої клітинної маси бластоцитів доімплантаційних ембріонів і шляхом перепрограмування соматичних диференційованих клітин (iPS-cells) [42]. Проте, як і для матеріалу фетального походження, існує ряд етичних, юридичних і біологічних обмежень для використання цих клітин [16].

Популяції клітин мезенхімального походження, що володіють мультипотентними властивостями та можуть диференціюватися за остеогенним, адипогенним і хондрогенним напрямками, виділено в окремий тип, який отримав назву мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) [8]. Їх виявлено в периферичній та кордовій крові, кістковому мозку та жировій тканині, пуповині та плаценті тощо [30]. ММСК здатні не лише безпосередньо диференціювати в спеціалізовані клітини мезенхімального походження, але й продукувати багато біологічно активних речовин, які мають імуномодуляторні та протизапальні ефекти, стимулювати ангіогенез та виступати індукторами хемотаксису для ендогенних прогеніторів [1]. Завдяки високому проліферативному потенціалу *in vitro*, паракринним ефектам та здатності відновлювати пошкоджені тканини *in vivo*, ММСК розглядаються як найбільш перспективний інструмент для клітинної терапії різної патології, зокрема, і природжених вад розвитку [7,9,13,17,19,20,28,38].

Необхідною умовою підтвердження безпеки та ефективності різних типів стовбурових клітин, у тому числі ММСК, є проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах [25]. Паралельно з дослідженнями на людях експерименти на тваринах із моделюванням природжених вад розвитку відіграють вирішальне значення для детальної характеристики стовбурових клітин, демонстрації їхніх біологічних ефектів та прогнозування майбутніх терапевтичних результатів.

У разі наявності протипоказань до забору аутологічного матеріалу та необхідності більш раннього початку клітинної терапії виникає об'єктивна потреба в готовому до застосування клітинному препараті, який не потребує багато часу для вирощування. Плацентарні стовбурові клітини викликають усе більший інтерес для різних клінічних застосувань, завдяки своєму мультипотентному потенціалу, безпеч-

ності та доступності [24]. Оскільки такий біоматеріал отримують після пологів, без шкоди для здоров'я новонародженого та породіллі, це також знімає ряд етичних обмежень клітинної терапії. Результати численних досліджень показують, що стовбурові клітини плаценти є кандидатами для лікування багатьох захворювань, оскільки можуть бути виділені від здорових донорів, у достатніх кількостях, легко культивовані та криоконсервовані для тривалого зберігання і подальшого застосування, за потреби [18].

Терапевтичні ефекти клітинної терапії

Важливим є проявлення ММСК плаценти виражених імуносупресивних властивостей, що особливо актуально в аспекті алогенної трансплантації. Показано, що клітини плаценти пригнічують як мітоген-індуковану, так і алогенну проліферацію CD4 та CD8 популяцій лімфоцитів значно сильніше за ММСК кісткового мозку. Обидва типи клітин продукують індоламін-2,3-диоксигеназу, але лише плацентарні є позитивними на внутрішньоклітинний HLA-G антиген, який відповідає за імунологічну толерантність під час вагітності. Висловлено припущення, що збільшення кількості регуляторних Т-клітин з імуносупресивним ефектом також обумовлено продукуванням ряду цитокінів, ростових факторів і поверхневих молекул – IL-10, TGF- β та PD-L1 [6].

Терапевтичні ефекти стовбурових клітин із плаценти досліджені при пошкодженнях м'яких тканин, ішемічній хворобі серця, аутоімунних розладах і хронічних ураженнях легенів або печінки, зокрема, у педіатричних пацієнтів, при синдромі відторгнення трансплантата (graft-versus-host disease) і терапії діабету I типу [29]. Одним із нових перспективних напрямів їх застосування є внутрішньоутробна клітинна терапія природжених вад розвитку плода, зокрема, ГШ та менінгоцеле. Більшість досліджень у цьому напрямку перебувають у клінічній фазі на тваринних моделях, тому актуальною проблемою залишається якісне транслявання отриманих результатів у клініку [37].

Трансамніотична клітинна терапія (TRASCET) і міграція клітин

Трансамніотична клітинна терапія (transamniotic stem cell therapy – TRASCET) базується на ідеї, що введення донорських клітин на ранній стадії розвитку плода може викликати формування химеризму без ризику відторгнення донорських клітин в умо-

вах ще не сформованої імунної системи [10]. Внутрішньоутробну трансплантацію стовбурових клітин в ембріони вивчали протягом багатьох років, переважно в аспекті корекції дефектів кровотворення. Після успішних трансплантацій гемопоетичних клітин, для відновлення гемопоезу у тварин, багато дослідницьких груп намагалися повторити подібні успіхи для міогенної тканини. Для цих досліджень використано кілька типів клітин. К. Liechty та співавт. показали успішне приживлення ММСК людини після внутрішньоутробної трансплантації в овець. При цьому клітини людини виявляли в багатьох органах, у тому числі в скелетній мускулатурі та серцевій тканині [21]. Т. Maskenzie та співавт. також трансплантували мічені клітини кісткового мозку та фетальної печінки, які були виділені з трансгенних lacZ мишей, – у мишачі ембріони, на 14-ту добу розвитку, та виявляли донорські клітини на 4-му тижні після народження. Підтвердивши гемапоетичний химеризм, вони також виявляли міогенні клітини донора в діафрагмі, серцевих і скелетних м'язах химерних мишей, але не змогли підтвердити експресію дистрофіну через низький рівень приживлення трансплантата [22,23].

На моделі ГШ у щурів показано, що після внутрішньоутробної трансплантації ММСК з амніотичної рідини відмічалось зменшення як загальної товщини стінки кишечника, так і окремо його серозної, м'язової і слизової оболонок. При цьому в самій кишковій стінці мічені трансплантовані клітини практично не виявлялися, що свідчить про паракринні ефекти трансплантата [11]. Аналогічні результати отримано цими дослідниками на кролях [12]. Раніше доведено, що при інтраамніотичному введенні донорські ММСК з амніотичної рідини здатні до хомінгу в кістковий мозок та плаценту плода [31,32]. С. Graham та співавт. (2017) показано, що трансплантовані інтраамніотично ММСК здатні заселяти не лише плаценту, але й пошкоджені тканини матері [14]. На моделі ГШ у щурів підтверджено наявність донорських клітин як у плаценті, так і в кишечнику. Дуже важливо, що осередки хомінгу трансплантата в кишечнику локалізувалися виключно в ділянках, що піддавалися впливу навколоплідних вод [4]. При цьому в тканинах кишечника ідентифікували клітини обох типів, а також зафіксували зменшення сегментарної та загальної товщини його стінки [5].

Ефективність застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин на моделі гастрошизису в плодів щурів

Ефективність клітинної терапії запальних змін евентрованих органів залежить від багатьох наведених факторів, у тому числі від походження ММСК у препараті. Тому А. Chaplin та співавт. (2020) (Boston Children's Hospital and Harvard Medical School Boston, США) досліджено доклінічну ефективність внутрішньоутробної трансплантації ММСК на тваринній моделі ГШ [5]. Амніотичну рідину та плаценту отримували в стерильних умовах шляхом лапаротомії, від сингенних щурів Lewis, на 2-гу добу їхньої вагітності. З плаценти видаляли материнську децидуальну оболонку, тканину подрібнювали та інкубували в суміші ферментів: 0,1% колагенази, II типу, та 4,0 U/л диспази, II типу. Отриману суспензію фільтрували через клітинний фільтр, центрифугували, а осад ресуспендували в 6 мл повного середовища Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). Після нарощування клітини фенотипували методом проточної цитометрії для підтвердження експресії мезенхімальних маркерів CD29, CD44, CD45, CD90, CD73. Клітини помічали зеленим флуоресцентним білком (GFP). Експресію GFP підтверджували за допомогою системи аналізу зображень EVOS® FL.

Експериментальних щурів утримували в індивідуальних клітках, у стандартних умовах віварію, із дотриманням світлового режиму 12:12, на звичайному раціоні. На 18-ту добу вагітності під анестезією ізофлураном у стерильних умовах проводили нижню серединну лапаротомію та оголювали матку. Під стереомікроскопом накладали кисетний шов на міометрій, створювали евентрацію петель кишечника. Плід повертали в порожнину амніона, а розріз матки закривали шляхом затягування кисетного шва. У кожній вагітній самки ГШ моделювали в 5 плодів, загалом прооперували 126 плодів.

Оперовані плоди поділили на чотири групи: контрольну, без додаткових маніпуляцій (n=28); із внутрішньоамніотичним введенням фізіологічного розчину хлориду натрію (n=33); із введенням 2×10^6 клітин/мл ММСК, з амніотичної рідини (n=32); або з плаценти (n=33). Усі ін'єкції вводили в амніотичну порожнину через вентральний доступ, уникаючи плаценти та пуповини. Після внутрішньоутробної операції матку повертали до живота і розріз закривали. Самки виходили з наркозу без додаткових

маніпуляцій та отримували післяопераційну аналгезію.

Евтаназію проводили в камері з діоксидом вуглецю на 21,5 добу вагітності. Висікали матки, розкривали навколоплідні оболонки та виділяли плоди. В усіх плодів з ГШ, що вижили, висікали евентрований кишечник і проводили його гістологічне дослідження. Кількісний гістоморфологічний аналіз включає: вимірювання загальної товщини стінки кишки, а також товщини її окремих шарів — слизового, м'язового і серозного. Виявлення мічених донорських клітин проводили на фіксованих зрізах за допомогою імуногістохімічного дослідження, на GFP, використовуючи мишаче моноклональне анти-GFP-антитіло (*Abcam*).

Для статистичних розрахунків порівнювали загальну та індивідуальну товщину кожного шару кишкової стінки між декількома петлями кишечника з усіх чотирьох груп за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Аналіз відповідності показав, що розміри вибірки чотирьох груп забезпечували 80% збігів, для виявлення середньої різниці в 50 пікселів або більше щодо товщини стінок різних шарів, на основі ANOVA. Відмінності між групами вважали достовірними при $P < 0,05$.

За результатами дослідження, загальна виживаність плодів після створення ГШ становила 32% (40 із 126). При цьому вони були поділені таким чином: трансплантація ММСК амніотичної рідини — 10, трансплантація ММСК плаценти — 11, введення фізіологічного розчину — 10, контрольна група — 9 плодів. Евентровані органи завжди включали кишечник. Усього було 396 петель кишечника, серед яких: 144 — з групи ММСК амніотичної рідини; 111 — з групи трансплантації ММСК з плаценти; інші — з двох перших груп. Виявлено статистично значуще зменшення сегментарної та загальної товщини стінки кишечника як у групах трансплантації ММСК амніотичної рідини, так і в групах ММСК плаценти порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$ – $0,003$, у кількох парних порівняннях) та з групою введення фізіологічного розчину ($P < 0,001$ – $0,011$).

За результатами порівняння обох груп з клітинною терапією, сегментарна та загальна товщина стінок у групі з трансплантацією ММСК амніотичної рідини була значно вищою, ніж у групі ММСК плаценти ($p = 0,031$, $P < 0,001$). Не виявлено суттєвих відмінностей ні в сегментарній, ні в загальній товщині стінки між групами

Коефіцієнти варіації сегментарної та загальної товщини стінки кишечника у тварин експериментальних груп, % [5]

Шар стінки кишечника	Контрольна група	Введення фізіологічного розчину NaCl	Трансплантація ММСК плаценти	Трансплантація ММСК амніотичної рідини
Слизова оболонка	32	35	28	22
М'язова оболонка	32	32	34	28
Серозна оболонка	119	110	153	86
Загальна товщина	55	57	43	25

фізіологічного розчину та контролю ($p=0,068$ до $P=1$). Була значно меншою мінливість сегментарної та загальної товщини стінки в групі трансплантації ММСК амніотичної рідини порівняно з іншими групами. Крім того, відмічено більшу мінливість товщини серозного шару в усіх групах порівняння (табл.).

За допомогою імуногістохімічного дослідження по всій серозній оболонці та кишковому епітелію були ідентифіковані скупчення мічених GFP донорських клітин.

За даними попередніх досліджень цих авторів, трансамніотична клітинна терапія не дала змоги повністю відновити нормальний стан кишечника. Слід зазначити, що в цій моделі внутрішньоамніотичні ін'єкції повинні виконуватися одночасно з хірургічним створенням дефекту, що, звісно, не відповідає перспективному клінічному застосуванню, коли виникнення дефекту передуює втручанням. Отже, доцільно припустити, що якщо TRASCET проводити після того, як пошкодження кишечника вже сформоване, то порівняння між двома типами клітин може дати інші результати. Досить невелика кількість досліджень, у яких порівнюють ММСК з різних джерел, дає змогу припустити, що, незважаючи на деякі спільні

властивості, ці клітини насправді можуть діяти по-різному. Наприклад, імовірно, що наявність ГШ може негативно впливати на здатність аутологічних ММСК амніотичної рідини реалізувати описані захисні ефекти, тому ММСК плаценти можуть мати суттєву перевагу.

Висновки

На основі експериментальних досліджень, проведених на моделях дефектів передньої черевної стінки плода в різних видів лабораторних тварин, показано безпечність і високий регенеративний потенціал внутрішньоутробної трансплантації ММСК плаценти.

Терапевтичні ефекти ММСК визначаються насамперед продукуванням ними численних ростових факторів і цитокінів, які пригнічують запалення евентрованого кишечника та стимулюють його ендогенну репарацію.

Результати проведених доклінічних досліджень є досить обнадійливими і дають змогу припустити, що застосування ММСК плаценти може виступати новою пріоритетною стратегією в комплексному лікуванні природжених вад розвитку плода.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Andrzejewska A et al. (2019, Jul). Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 37(7): 855–864. doi: 10.1002/stem.3016.
- Baerg J et al. (2003). Gastroschisis: A sixteen-year review. *J Pediatr Surg*. 38(5): 771–774. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.50164.
- Bittencourt D et al. (2006). Impact of corticosteroid of intestinal injury in a gastroschisis rat model: a morphometric analysis. *J Pediatr Surg*. 41(3): 547–553.
- Chalphin A et al. (2020). Donor mesenchymal stem cell kinetics after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 55(3): 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.11.005>.
- Chalphin A et al. (2020). A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells in transamniotic stem cell therapy for experimental gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 55: 49–53.
- Chang C et al. (2006). Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells*. 24: 2466–2467. doi: 10.1634/stemcells.2006-0071.
- Chen Y et al. (2017). Fetal surgical repair with placenta-derived mesenchymal stromal cell engineered patch in a rodent model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. S0022-3468(17)30662-0. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.040>.
- Dominici M et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 8(4): 315–317.
- Eklad-Nordberg A et al. (2020). Prenatal stem cell therapy for inherited diseases: Past, present, and future treatment strategies. *Stem Cells Transl Med*. 9: 148–157. doi: 10.1002/sctm.19-0107.
- Fauza D. (2018). Transamniotic stem cell therapy: a novel strategy for the prenatal management of congenital anomalies. *Pediatr Res*. 83(1–2): 241–248. doi: 10.1038/pr.2017.228.
- Feng C et al. (2016). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) mitigates bowel damage in a model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 51(1): 56–61. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.011.
- Feng C et al. (2017). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a leporine model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 52: 30–34.

13. Galganski L et al. (2019, Oct 21). In Utero Treatment of Myelomeningocele with Placental Mesenchymal Stromal Cells – Selection of an Optimal Cell Line in Preparation for Clinical Trials. *J Pediatr Surg*. S0022-3468(19)30681-5.
14. Graham C et al. (2017). Donor mesenchymal stem cells home to maternal wounds after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model. *J Pediatr Surg*. 52: 1006–1009.
15. Hakguder G et al. (2011). Induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide injection reduces intestinal damage in a rat model of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 21(3): 183–187.
16. Hyun I. (2010, Jan 4). The bioethics of stem cell research and therapy. *J Clin Invest*. 120(1): 71–75. doi: 10.1172/JCI40435.
17. Kabagambe S et al. (2017). Placental Mesenchymal Stromal Cells Seeded on Clinical Grade Extracellular Matrix Improve Ambulation in Ovine Myelomeningocele. *Journal of Pediatric Surgery*. 53; 1: 178–182. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.032.
18. Lankford L et al. (2017). Manufacture and preparation of human placenta-derived mesenchymal stromal cells for local tissue delivery. *Cytotherapy*. 19(6): 680–688. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.03.003.
19. Lankford L et al. (2019). Stem cell-based in utero therapies for spina bifida: implications for neural regeneration. *Neural Regen Res*. 14(2): 260–261. doi:10.4103/1673-5374.244786.
20. Li X et al. (2016). Application potential of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 27(4): 77.
21. Liechty K et al. (2000). Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nature. Medicine*. 6(11): 1282–1286.
22. Mackenzie T et al. (2002). Engraftment of bone marrow and fetal liver cells after in utero transplantation in MDX mice. *Journal of Pediatric Surgery*. 37(7): 1058–1064.
23. Mackenzie T, Flake A. (2001). Multilineage differentiation of human MSC after in utero transplantation. *Cytotherapy*. 3(5): 403–405.
24. Malek A, Bersinger N. (2011). Human placental stem cells: biomedical potential and clinical relevance. *J Stem Cells*. 6(2): 75–92.
25. Mastroliani I et al. (2019). Challenges in Clinical Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Concise Review. *Stem Cells Transl Med*. 8(11): 1135–1148. doi: 10.1002/sctm.19-0044.
26. Montagnani S et al. (2016). Adult Stem Cells in Tissue Maintenance and Regeneration. *Stem Cells Int*. 2016: 7362879. doi: 10.1155/2016/7362879.
27. Nichol P et al. (2004). Meconium staining of amniotic fluid correlates with intestinal peel formation in gastroschisis. *Pediatric Surgery International*. 20(3): 211–214. doi: 10.1007/s00383-003-1050-1.
28. Nitkin C, Bonfield T. (2017). Concise Review: Mesenchymal Stem Cell Therapy for Pediatric Disease: Perspectives on Success and Potential Improvements. *Stem Cell Transl Med*. 6: 539–565. http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2015-0427.
29. Oliveira M, Barreto-Filho J. (2015, May 26). Placental-derived differentiation and challenges. *World J Stem Cells*. 7(4): 769–775. doi: 10.4252/wjsc.v7.i4.769.
30. Pittenger M et al. (2019, Dec 2). Mesenchymal cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 4: 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
31. Shieh H et al. (2018). Fetal bone marrow homing of donor mesenchymal stem cell therapy (TRASCET), *J Pediatr Surg*. 53: 174–177.
32. Shieh H et al. (2019). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rabbit model of spina bifida. *J. Pediatr Surg*. 54: 293–296.
33. Sliepov O, Migur M, Ponomarenko O et al. (2018). The Impact of Everted Organs Status on the Clinical Course and Prognosis of Simple Gastroschisis. *Sovremennaya pediatriya*. 1(89): 97–102. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Пономаренко ОП та ін. (2018). Вплив стану евертованих органів при неускладненому гастрошизисі на клінічний перебіг і прогноз цієї вади. *Современная педиатрия*. 1(89): 97–102]. doi: 10.15574/SP.2018.89.97.
34. Sliepov OK, Grasyukova NI, Veselskyi VL. (2014). The results of «first minutes surgery» in the treatment of gastroschisis. *Peritanologiya i Pediatriya*. 4(60): 18–23. doi: 10.15574/PP.2014.60.18.
35. Sliepov OK, Migur MY, Ponomarenko OP. (2021). Method of plastics of anterior abdominal wall defect with free umbilical cord autograft in newborns with gastroschisis. Patent for the invention No.124601, 13.10.2021, Bū. No.41.
36. Till H et al. (2003). Intrauterine repair of gastroschisis in fetal rabbits. *Fetal Diagn Ther*. 18(5): 297–300.
37. Vanover M et al. (2017). Potential clinical applications of placental stem cells for use in fetal therapy of birth defects. *Placenta*. 59: 107–112. doi: 10.1016/j.placenta.2017.05.010.
38. Vanover M et al. (2019). High Density Placental Mesenchymal Stromal Cells Provide Neuronal Preservation and Improve Motor Function Following In Utero Treatment of Ovine Myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. 54(1): 75–79. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.032.
39. Velarde F et al. (2020). Use of Human Umbilical Cord and Its Byproducts in Tissue Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 8: 117. doi: 10.3389/fbioe.2020.00117.
40. Werbeck R, Koltai J. (2011, Oct). Umbilical cord as temporary coverage in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 21(5): 292–295. doi: 10.1055/s-0031-1277222.
41. Yu J et al. (2003). Effects of prenatal dexamethasone on the intestine of rats with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 38(7): 1032–1035.
42. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M et al. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 10: 68. https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5.

Відомості про авторів:

Слепов Олексій Костянтинович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., керівник Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-6976-1209.

Скрипченко Наталія Яківна — д.мед.н., проф., керівниця відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-2849-8499.

Пonomarenko Олексій Петрович — к.мед.н., зав. відділення торакоабдомінальної хірургії Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-4406-9419.

Мигур Михайло Юрійович — к.мед.н., н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9513-5965.

Знак Костянтин Леонідович — мол.н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-8370-4390.
Стаття надійшла до редакції 29.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.