

К.Э. Гасанов¹, Л.В. Сорогина², М.С. Парфенов-Мамыкин¹, А.А. Цатурова¹¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация² ТюмГМУ, Тюмень, Российская Федерация

Способы возможного применения аналогов бесклеточной амниотической жидкости в практике детского врача

Автор, ответственный за переписку:

Гасанов Кямал Эльдарович, студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **e-mail:** kema228834@gmail.com

Использование амниотической жидкости в качестве источника стволовых клеток представляет широкий интерес в косметологии, генетике, акушерстве, неонатологии и прочих направлениях медицины. Относительно легкий метод культивирования клеток расширяет и удешевляет возможности их применения, однако неизбирательное их использование чревато риском развития злокачественных новообразований ввиду отсутствия контроля процессов дифференцировки мультипотентных клеток в организме пациента. Но даже бесклеточная амниотическая жидкость богата множеством цитокинов, способствующих протекции энтероцитов против действия провоспалительных факторов иммунного ответа и гипоксии, а также оптимальным водно-электролитным составом. Аналог бесклеточной амниотической жидкости, в состав которого входят тканевые факторы роста, может быть средством дополнительной протекции эпителия желудочно-кишечного тракта, способствовать ингибированию развития некротического энтероколита на обратимых стадиях, что может сократить количество оперативных вмешательств у новорожденных и положительно влиять на заживление поврежденного эпителия в месте кишечных ран. Поиск научных доказательств этой гипотезы явился целью проведения данной работы.

Ключевые слова: амниотическая жидкость, некротический энтероколит, кишечная реабилитация**Для цитирования:** Гасанов К.Э., Сорогина Л.В., Парфенов-Мамыкин М.С., Цатурова А.А. Способы возможного применения аналогов бесклеточной амниотической жидкости в практике детского врача. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):72–78. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2859>

ВВЕДЕНИЕ

Амниотическая жидкость — это биологически активная жидкая среда, на 98% состоящая из воды, которая является важным элементом внутриутробного развития ребенка, обеспечивая ему защиту, питание и возможность свободного движения в пренатальном периоде [1]. Помимо солей и биологически активных

веществ, компонентами околоплодных вод являются стволовые клетки амниотической жидкости (amniotic fluid stem cell; AFSC) и вырабатываемые ими цитокины [2]. Использование амниотической жидкости в качестве свободного от этических ограничений источника стволовых клеток представляет широкий интерес в косметологии, генетике, акушерстве и прочих направлениях медицины.

Kyamal E. Gasanov¹, Lidiya V. Sorogina², Mikhail S. Parfenov-Mamykin¹, Anna A. Tsaturova¹¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Methods of Possible Application of Cell-Free Amniotic Fluid Analogues in the Practice of a Pediatrician

The use of amniotic fluid as a source of stem cells is of great interest in cosmetology, genetics, obstetrics, neonatology and other areas of medicine. The relatively easy method of cell culture expands and reduces the cost of their use, but their indiscriminate use is fraught with the risk of developing malignant neoplasms due to the lack of control over the differentiation of multipotent cells in the patient's body. The relatively easy method of cell culture expands and reduces the cost of their use, but their indiscriminate use is fraught with the risk of developing malignant neoplasms due to the lack of control over the differentiation of multipotent cells in the patient's body. But even cell-free amniotic fluid is rich in a variety of cytokines that promote enterocyte protection against the effects of pro-inflammatory immune response factors and hypoxia, as well as optimal water-electrolyte composition. An analog of cell-free amniotic fluid, which includes tissue growth factors, can be a means of additional protection of the epithelium of the gastrointestinal tract, help inhibit the development of necrotic enterocolitis in reversible stages, which can reduce the number of surgical interventions in newborns and positively affect the healing of damaged epithelium at the site of intestinal wounds. The aim of this study was to find scientific evidence for this hypothesis.

Keywords: amniotic fluid, necrotic enterocolitis, intestinal rehabilitation**For citation:** Gasanov Kyamal E., Sorogina Lidiya V., Parfenov-Mamykin Mikhail S., Tsaturova Anna A. Methods of Possible Application of Cell-Free Amniotic Fluid Analogues in the Practice of a Pediatrician. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):72–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2859>

Относительно легкий метод получения, культивирования и хранения этих клеток расширяет и удешевляет возможности их применения, однако неизбирательное их применение чревато риском развития злокачественных новообразований ввиду отсутствия контроля процессов дифференцировки мультипотентных клеток в организме пациента [3, 4].

Несмотря на заявления некоторых авторов о низком уровне онкогенности AFSC, в литературе недостаточно крупных исследований, доказывающих безопасность широкого использования стволовых клеток в детской практике. Однако следует помнить, что амниотическая жидкость богата не только стволовыми клетками, но и рядом цитокинов, которые продуцируют AFSC. Помимо прочего, она содержит биологически активные вещества и микроэлементы, которые обеспечивают нутритивную функцию во внутриутробном периоде. В исследованиях на лабораторных животных с перевязыванием пищевода в периоде антенатального развития, вызвавшим нарушение циркуляции околоплодных вод по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), была доказана питательная ценность амниотической жидкости [5]. Это также подтверждалось в исследовании на культуре клеток стенки тонкой кишки [6].

Известно, что ежедневно с 12-й нед антенатального развития внутриутробный ребенок заглатывает от 200 до 500 мл амниотической жидкости в день, что обеспечивает условия для эпителизации кишечной трубки [7]. Цитокины, синтезируемые AFSC, обеспечивают каскад сигналов плюрипотентных клеток для межклеточного взаимодействия и дифференцировки будущей слизистой оболочки ЖКТ. Конечным результатом данного взаимодействия является формирование эпителия различных отделов ЖКТ, что создает условия для их специализации на процессы пристеночного пищеварения и транспорта микронутриентов. Стимуляция процессов созревания эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника и процессов ангиогенеза микрососудов кишечной стенки у недоношенных детей в неонатальном периоде может стать перспективным методом профилактики развития некротического энтероколита (НЭК) [2, 4].

Среди недоношенных новорожденных НЭК является одной из основных причин смерти от заболеваний ЖКТ. Смертность от НЭК достигает 30% [8]. Исследования, изучающие структуру неонатальной смертности, показали, что НЭК является причиной примерно 1 из 10 смертей новорожденных [9].

Хирургическое лечение НЭК может осложняться синдромом короткой кишки, кишечной недостаточностью, заболеванием печени, связанным с парентеральным питанием, и задержкой нервного развития. Новорожденные с НЭК, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, госпитализируются в среднем на 60 дней дольше [8]. Профилактика развития НЭК и дополнительные методы, повышающие эффективность выхаживания новорожденных с обратимыми стадиями данного заболевания, могут снизить уровень младенческой смертности и облегчить финансовую нагрузку на специализированные медицинские центры.

Механизм инициации НЭК связан с активацией toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) на эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника. При энтеральном питании аномальный кишечный микробиом активирует TLR4 энтероцитов, что приводит к широко распространенному воспалению кишечника и кишечной ишемии [10]. Повышенная экспрессия TLR4 в кишечнике недоно-

шенных детей имеет решающее значение в патогенезе НЭК [11]. В исследованиях с мышами, лишенными TLR4, не удалось иницировать НЭК, что подтверждает концепцию развития НЭК, связанного с повышенной активацией TLR4 [10]. Введение амниотической жидкости подавляет передачу сигналов TLR4 в эпителии кишечника новорожденных и, следовательно, может стать новой стратегией профилактики и подавления НЭК на ранних стадиях [12].

Помимо прочего, существующие исследования по использованию цитокинов, продуцируемых AFSC, как метода заживления кожных ран при диабетических язвах стопы могут указывать на перспективы использования бесклеточного раствора, аналогичного амниотической жидкости, в качестве средства, способствующего протекции и заживлению повреждений слизистой оболочки кишечника [13].

Амниотическая жидкость обладает множеством функций, которые могут использоваться в выхаживании недоношенных и детей неонатального возраста, однако технические трудности ее получения и стерилизации ограничивают широкое применение околоплодных вод в практике врача. Бесклеточный аналог амниотической жидкости, содержащий подобный состав цитокинов, может стать эффективным препаратом патогенетической терапии и профилактики ряда заболеваний, связанных с повреждением эпителиального барьера кишечника.

ЧТО ЖЕ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ АНАЛОГ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ?

Состав амниотической жидкости и концентрация его компонентов изменчивы и зависят от многих факторов. При нормальном течении беременности изменения соотношения компонентов околоплодных вод зависят от процессов развития внутриутробного ребенка и различны в каждом триместре беременности. При кератинизации кожи внутриутробного ребенка возникает затруднение транскутанного всасывания околоплодных вод в его организм. С этого периода амниотическая жидкость циркулирует через кишечную трубку, индуцируя ее физиологическое развитие. AFSC заселяют эпителий ЖКТ начиная с 12-й нед антенатального развития, а во II–III триместре внутриутробного развития преимущественно происходят процессы созревания эпителиоцитов под влиянием факторов роста, содержащихся в амниотической жидкости.

При воспалительных заболеваниях внутриутробного ребенка повышается концентрация провоспалительных цитокинов, что приводит к преждевременным родам и пагубно влияет на его созревание.

Учитывая вышесказанное, бесклеточный аналог амниотической жидкости, схожий по составу биологически активных веществ, микроэлементов и микронутриентов с околоплодными водами при здоровой беременности во II–III триместре, имеет наилучшие предпосылки для реализации препарата для профилактики НЭК и заживления повреждений эпителия в зоне кишечных ран. По данным исследований состава амниотической жидкости, при нормальной беременности в III триместре были определены уровни электролитов, представленные в табл. 1 [14]. Определение оптимального водно-электролитного состава амниотической жидкости необходимо для поддержания активного состояния тканевых факторов околоплодных вод и их взаимодействия с рецепторами на поверхности энтероцитов.

Таблица 1. Средние показатели электролитного состава амниотической жидкости в III триместре
Table 1. Average values of the electrolyte composition of amniotic fluid in the third trimester

Электролиты	Единицы измерения	Концентрация (Среднее ± SD)
Натрий	ммоль/л	122 ± 7
Калий	ммоль/л	4,2 ± 0,4
Хлорид	ммоль/л	98 ± 5
Азот мочевины	мг/дл	18 ± 5
Креатинин	мг/дл	2,2 ± 0,4
Глюкоза	мг/дл	10 ± 8
Кальций	мг/дл	6,4 ± 0,8

Баланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, которые синтезируют AFSC, поддерживает здоровое развитие иммунной системы внутриутробного ребенка. Помимо этого, содержащиеся в амниотической жидкости стволовые клетки продуцируют ряд факторов роста, обеспечивающих нормальный органогенез ЖКТ в период эмбрионального развития. Основными тканевыми факторами роста, которые содержатся в амниотической жидкости, являются фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), эндотелин-1 (EDN1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), эритропоэтин (EPO) и др. [15–19].

HGF является важным белком, который регулирует процессы роста и деления клеток в организме. Он играет ключевую роль в регенерации тканей, включая кишечник. Исследования показали, что HGF способствует росту и выживаемости клеток эпителия кишечника, а также участвует в процессе ремоделирования тканей при повреждениях. Таким образом, фактор роста гепатоцитов играет важную роль в поддержании здоровья и функционирования кишечника [20].

G-CSF вырабатывается развивающимся организмом внутриутробного ребенка и плацентой как для поддержания кроветворения, так и в ответ на воспаление. Помимо лейкопоза, G-CSF вызывает широкий спектр эффектов, способствует целостности кишечного барьера и здоровому развитию эпителиальных клеток кишечника новорожденного. Экспрессия рецепторов к G-CSF на поверхности энтероцитов новорожденных позволяет предположить, что данный фактор роста играет важную роль в развитии и целостности ЖКТ [21].

Считается, что TGF-β1 индуцирует терминальную дифференцировку эпителиальных клеток кишечника и ускоряет скорость заживления кишечных ран за счет стимуляции миграции клеток. TGF-β1 также может стимулировать выработку IgA. Таким образом, TGF-β1 может подготовить кишечник внутриутробного ребенка к внеутробной среде, которая возникает после родов в срок [21].

EGF — это белок, который играет важную роль в регуляции роста и выживаемости клеток в организме. Он участвует в различных процессах, таких как дифференцировка клеток, их пролиферация, миграция, и влияет на развитие кишечника, участвуя в регуляции клеточного цикла и апоптоза энтероцитов. EGF помогает

поддерживать нормальную структуру и функцию кишечника, обеспечивая необходимую регенерацию клеток и защиту от повреждений [22].

IGF-1 способствует выживанию клеток аналогично гепарин-связывающему EGF-подобному фактору роста (HB-EGF), в первую очередь, за счет ингибирования апоптоза клеток через сигнальный путь PI3K/Akt. Было показано, что в кишечнике IGF-1 стимулирует пролиферацию кишечных стволовых клеток и способствует выживанию клеток крипт на мышиных моделях после лучевого поражения и окислительного повреждения [21].

VEGF способствует развитию сосудов (ангиогенезу) в большинстве органов. У детей с очень низкой массой тела при рождении нарушение регуляции VEGF может быть связано с нарушением развития микрососудов, что приводит к дисфункции органов и повышению заболеваемости. Семейство белков VEGF связывается с тирозинкиназными рецепторами, расположенными преимущественно на поверхности сосудистых эндотелиальных клеток. При связывании с VEGFR2 VEGF индуцирует внутриклеточную передачу сигнала через путь Notch и активацию пути фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt, способствуя пролиферации, миграции и выживанию эндотелиальных клеток [21].

Эритропоэтин является еще одним важным цитокином, который оказывает митогенное, сосудорасширяющее и ангиогенное действие на ткани ЖКТ. Рецепторы EPO присутствуют на ворсинках в кишечнике внутриутробного ребенка и новорожденного, что указывает на его роль в развивающемся кишечнике [21, 23].

На основании данных исследований проб околоплодных вод нами была составлена сводная таблица (табл. 2) средних значений основных тканевых факторов роста, входящих в состав амниотической жидкости [15–19, 23].

Таблица 2. Средние концентрации факторов роста, обнаруженных в амниотической жидкости в III триместре при нормальной беременности
Table 2. Average concentrations of growth factors found in amniotic fluid in the third trimester during normal pregnancy

Цитокины	Единицы измерения	Концентрация (Среднее ± SD)
EGF	нг/мл	204,2 ± 80,6
HGF	нг/мл	16,7 ± 9,0
IGF-1	нг/мл	2,8 ± 1
VEGF-A	пкг/мл	650,3 ± 44,7
TGF-β	пкг/мл	116,4 ± 9,7
EDN1	нг/мл	2,4 ± 0,1
FGFs	нг/мл	6,31 ± 0,88
G-CSF	нг/мл	94,7 ± 49,1
EPO	МЕ/л	7,6 ± 7,21

Примечание. EGF — эпидермальный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов A; TGF-β — трансформирующий фактор роста бета; EDN1 — эндотелин-1; FGFs — факторы роста фибробластов; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; EPO — эритропоэтин.

Note. EGF — epidermal growth factor; HGF — hepatocyte growth factor; IGF1 — insulin-like growth factor 1; VEGF-A — vascular endothelial growth factor A; TGF-β — transforming growth factor beta; EDN1 — endothelin 1; FGFs — fibroblast growth factors; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; EPO — erythropoietin.

Практическое преимущество применения факторов роста G-CSF и EPO состоит в том, что они доступны в виде стерильных рекомбинантных факторов человека на фармакологическом рынке. Поглощенные G-CSF и EPO надежно защищены от переваривания в желудке и кишечнике новорожденного и остаются биологически активными при пероральном введении [24].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поиске доклинических исследований с использованием бесклеточного аналога амниотической жидкости на платформах PubMed и eLibrary было найдено 10 статей с оригинальными исследованиями на различных животных моделях и 1 исследование на культуре эпителия тонкой кишки человека. В 9 работах были смоделированы животные модели НЭК на новорожденных крысах, причем в одной из статей, помимо крысиной модели НЭК, авторы использовали и модель новорожденных поросят. В 1 работе использовались модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у 7–8-недельных крыс, в которой была подтверждена гипотеза авторов о способности бесклеточной амниотической жидкости оказывать протективное воздействие на миокард, подвергнутый острой гипоксии, смоделированной в результате перевязки левой передней коронарной артерии [25].

В 4 работах авторы изучали действие цитокинов, содержащихся в экзосомах AFSC, на исходы смоделированного НЭК [26–29].

В исследовании B. Li и соавт. была доказана способность экзосом, выделенных из AFSC, усиливать Wnt- β -катениновый сигнальный путь, который стимулирует регенерацию эпителия кишечника [28].

X. Hu и соавт. в своей работе сравнили эффект от лечения экзосомами, выделенными из грудного молока и AFSC человека. Авторы показали способность содержащихся в экзосомах цитокинов стимулировать восстановление эпителия тонкой кишки и снижать тяжесть течения НЭК [26].

J.S. O'Connell и соавт. показали эффект от терапии кондиционированной средой, в которой содержались внеклеточные экзосомы AFSC человека (hAFSC-EV), в экспериментальном НЭК. Введение hAFSC-EV оказывало противовоспалительный эффект, снижало повреждение кишечника и одновременно увеличивало клеточную пролиферацию эпителия тонкой кишки [27].

Подобные результаты демонстрировала и другая группа исследователей, использовавшая секрет из мультипотентных клеток амниона, который активировал критические гены, связанные с ремоделированием кишечника, кишечным иммунитетом, кишечной дифференцировкой и энергетическим метаболизмом [29].

C.J. McCulloh и соавт. в своей работе использовали экзосомы, выделенные из 4 типов стволовых клеток человека. В каждой группе новорожденных крыс, подвергнутых холодовому стрессу и интервальной гипоксии, удалось снизить частоту развития НЭК, однако наилучшие результаты были достигнуты в группе животных, которым вводили hAFSC-EV. Лишь у 11% крыс развился НЭК, что было в 6 раз ниже по сравнению с группой контроля. Экспериментальные животные, получавшие внутрибрюшинные инъекции экзосом, выделенных из других видов стволовых клеток (из костного мозга, нервной ткани и кишечника новорожденных), имели вдвое большую частоту развития НЭК — в отличие от животных, которым вводились hAFSC-EV [30].

В работе C. Hirai и соавт. с использованием клеточной культуры эпителия тонкой кишки были доказаны роль

эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста гепатоцитов (HGF) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), содержащихся в амниотической жидкости и грудном молоке, в оказании сильного трофического действия на незрелые клетки кишечника и их способность участвовать в перинатальной желудочно-кишечной адаптации [6].

Схожую работу с использованием амниотической жидкости для предотвращения развития экспериментального НЭК провели S.K. Jain и соавт. Авторы выявили, что наиболее распространенным цитокином был фактор роста гепатоцитов (HGF), и даже отдельные добавки рекомбинантного HGF в комбикорм экспериментальных крыс оказывали протективное действие на эпителий тонкой кишки от разрушительного действия НЭК [31].

Кроме того, существуют отдельные исследования по применению эпидермального фактора роста (EGF) и гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF), которые при пероральном введении также показали хороший эффект по профилактике экспериментального НЭК [32].

M. Good и соавт. выяснили, что EGF является важным лигандом, активирующим путь EGFR энтероцитов, который ингибирует активацию TLR4 и предотвращает развитие НЭК [12].

Изучая влияние AFSC и других компонентов амниотической жидкости на предотвращение НЭК, A. Zani и соавт. доказали способность амниотической жидкости модулировать стромальные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, экспрессирующие ЦОГ-2. Помимо этого, AFSC способны дифференциально активировать гены Wnt- β -катенинового пути, которые регулируют функцию стволовых клеток кишечного эпителия и поддерживают его целостность [33].

Все эти исследования показывают, что даже кондиционированные среды, содержащие цитокины, полученные из секреторных везикул AFSC, могут предупреждать развитие экспериментального НЭК и усиливать регенерацию поврежденных тканей эпителия кишечника.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из доклинических исследований, солевые растворы, в состав которых входят тканевые факторы роста, содержащиеся в амниотической жидкости, имеют перспективы стать эффективным методом профилактики и патогенетической терапии НЭК на обратимых стадиях, а также способствовать заживлению кишечных ран. Синтетические аналоги амниотической жидкости, способные сохранять свою стабильность при воздействии на них агрессивных секретов ЖКТ, имеют относительно простой метод приготовления и могут производиться в стерильных условиях, а значит, их прием у новорожденных из группы риска имеет меньший риск контаминации кишечника и усугубления тяжести НЭК. Неинвазивный способ доставки аналогов амниотической жидкости до кишечника, безусловно, является плюсом данного терапевтического метода, однако должен иметь ограничения по допустимому объему их введения.

По данным S.E. Sullivan и соавт., усвояемый объем синтетического аналога амниотической жидкости, в состав которого входили соли натрия, калия, 5% альбумин, EPO и G-CSF, у недоношенных детей с гестационным возрастом от 25 до 31 нед при пероральном введении составил 20 мл/кг/сут [34].

Схожий по составу раствор для перорального введения также использовали V. Lima-Rogel и соавт. в пилотном

исследовании на группе новорожденных, проходивших восстановление после операций по поводу врожденных аномалий кишечника. Детям также вводили 20 мл/кг/сут (2,5 мг/кг каждые 3 ч) синтетического аналога амниотической жидкости до расширения объема питания грудным молоком 100 мл/кг. В результате ни у одного из детей не было клинических признаков непереносимости данного раствора, а средние сутки достижения полного энтерального питания составили 11 дней [35]. EPO и G-CSF, которые входили в состав синтетического аналога амниотической жидкости, при пероральном введении имеют биодоступность менее 1% и не оказывают системного воздействия. При исследованиях лабораторных животных и детей, которым вводились EPO и G-CSF в дозах, в 100 раз превышающих концентрацию данных препаратов для подкожного введения и кратно выше, чем в амниотической жидкости человека, у исследуемых не было повышения абсолютного количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита [36].

R.A. El-Farrash и соавт. сообщили о результатах плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с применением синтетического аналога амниотической жидкости для расширения объема энтеральной нагрузки у поздних недоношенных. Дети, получавшие тестируемый раствор, который был описан ранее, имели более раннее расширение усвояемого объема энтерального питания. Лечение начинали после операции по поводу врожденных аномалий ЖКТ (атрезия кишечника, омфалоцеле, гастрошизис, неперфорированный анус и т.д.) и прекращали по достижении объема кормления 100 мл/кг [37].

Другое крупное исследование проводили M. Hosseini и соавт., в котором 150 новорожденных с экстремально низкой массой тела случайным образом были разделены на 3 группы по 50 детей. Дети первой группы получали дистиллированную воду, второй — аналогичный ранее описанному солевой раствор, содержащий G-CSF (в дозе 225 нг/мл) и 5% альбумин, а третьей — аналогичный раствор, но содержащий EPO (в дозе 4400 мкг/мл) вместо гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Объем энтерального введения составлял 5 мл/кг/сут, что в 4 раза ниже, чем в предыдущих исследованиях. По итогу в группах детей, которые получали однокомпонентные синтетические аналоги амниотической жидкости, смертность снижалась в 4 раза во второй группе и в 8 раз — в третьей группе. Частота НЭК во второй и третьей группах также снижалась, но это было статистически незначимо [38].

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании десятков работ независимых исследовательских групп очевидны перспективы широкого внедрения синтетических аналогов амниотической жидкости в практику неонатологов, педиатров, гастроэнтерологов и детских хирургов. Доступность защищенных от содержимого ЖКТ эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на фармакологическом рынке позволяет быстро собирать растворы для перорального введения больным, включая новорожденных. Однако еще остается множество нерешенных вопросов. Возможно ли безопасное применение синтетических аналогов амниотической жидкости, которые содержат более высокие дозы EPO и G-CSF? Повысится ли эффективность от применения данных растворов при использовании дополнительных тканевых факторов роста, которые продуцируют AFSC?

По аналогии с использованием цитокиновых растворов, полученных из амниотической жидкости, которые

применяются для заживления трофических язв у больных сахарным диабетом, лишь многокомпонентные препараты оказывают клинически значимый эффект [13]. Однако тогда вновь появляются нерешенные вопросы: о сохранности других тканевых факторов роста, содержащихся в амниотической жидкости, при воздействии соков ЖКТ у пациентов разных возрастов, а также их токсичности и биодоступности при энтеральном введении.

В трех описанных выше исследованиях усвояемости синтетических аналогов амниотической жидкости приняли участие в общей сложности 40 недоношенных детей [35–37]. Для большего подтверждения безопасности применения данных растворов, безусловно, необходимы более крупные исследования с применением данных синтетических аналогов у большего количества новорожденных.

В клиническом исследовании однокомпонентных синтетических аналогов амниотической жидкости не было достигнуто значимого снижения частоты НЭК у 100 глуконедоношенных детей, однако в этом исследовании новорожденные получали относительно низкие дозы EPO и G-CSF, так как вводимый им объем раствора был в 4 раза ниже, чем в других исследованиях [38]. Помимо прочего, как уже описано ранее, лишь многокомпонентные растворы цитокинов способны оказывать значимый клинический эффект. Но даже в исследовании M. Hosseini и соавт. [38] было значительное снижение смертности у недоношенных, которым проводилась терапия растворами, содержащими EPO или G-CSF, что, безусловно, говорит о перспективах дальнейшего использования данного метода выхаживания новорожденных из группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы патогенетической терапии, воздействующей на местные процессы, происходящие в эпителии кишечника, необходимы не только новорожденным, но и детям более старшего возраста и взрослым пациентам. Кишечные инфекции, операции с резекцией и анастомозированием различных отделов ЖКТ, атрофия кишечника при уменьшении всасывающей поверхности и множество других заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые снижают качество жизни пациентов и оказывают большую нагрузку на медицинские центры, могут протекать в более легкой форме при использовании эффективных патогенетических методик выхаживания больных.

Перспективы применения синтетических аналогов амниотической жидкости имеют широкий спектр у разных групп пациентов. Решение вопроса защиты от воздействия соков ЖКТ и удешевления производства тканевых факторов роста, продуцируемых AFSC, а также дальнейшее изучение безопасности и эффективности их применения позволят определить новый дополнительный метод патогенетической терапии.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Э. Гасанов — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

Л.В. Сорогина — участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

М.С. Парфенов-Мамыкин — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

A.A. Цатурова — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kyamal E. Gasanov — the concept of the work, writing, collection and analysis of clinical and literary data, editing, final revision of the article.

Lidiya V. Sorogina — writing, collection and analysis of clinical and literary data, editing, final revision of the article.

Mikhail S. Parfenov-Mamykin — search and analytical work, participation in the collection of additional materials, editing.

Anna A. Tsaturova — search and analytical work, participation in the collection of additional materials, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.90-96>
2. Steed DL, Trumpower C, Duffy D, et al. Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing. *Eplasty*. 2008;8:e18.
3. Ramasamy TS, Velaithan V, Yeow Y, Sarkar FH. Stem Cells Derived from Amniotic Fluid: A Potential Pluripotent-Like Cell Source for Cellular Therapy? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;13(4):252–264. doi: <https://doi.org/10.2174/1574888X13666180115093800>
4. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies—bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy*. 2013;15(7):753–759. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.03.005>
5. Mulvihill SJ, Stone MM, Fonkalsrud EW, Debas HT. Trophic effect of amniotic fluid on fetal gastrointestinal development. *J Surg Res*. 1986;40(4):291–296. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(86\)90189-7](https://doi.org/10.1016/0022-4804(86)90189-7)
6. Hirai C, Ichiba H, Saito M, et al. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):524–528.
7. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*. 2005;25(5):341–348. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211290>
8. Meister AL, Doheny KK, Travaghi RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(2):85–95. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
9. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis—A Systematic Review. *JPediatr*. 2020;220:86–92.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011>
10. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238. e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
11. Egan CE, Sodhi CP, Good M, et al. Toll-like receptor 4-mediated lymphocyte influx induces neonatal necrotizing enterocolitis. *J Clin Invest*. 2016;126(2):495–508. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI83356>
12. Good M, Siggers RH, Sodhi CP, et al. Amniotic fluid inhibits Toll-like receptor 4 signaling in the fetal and neonatal intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(28):11330–11335. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1200856109>
13. Goldschmidt-Clermont PJ, White IA. First Case of Accelerated Healing of a Recalcitrant Diabetic Ulcer Using Purified Amniotic Fluid. *Ann Case Rep*. 2023;8(5):1463. doi: <https://doi.org/10.29011/2574-7754.101463>
14. Pierce J, Jacobson P, Benedetti E, et al. Collection and characterization of amniotic fluid from scheduled C-section deliveries. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(3):413–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9572-7>
15. Ohnishi Y, Yamashiro C, Yanagihara T, Hata T. Hepatocyte growth factor concentration in the early second-trimester amniotic

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

К.Э. Гасанов

<https://orcid.org/0009-0000-9511-5131>

Л.В. Сорогина

<https://orcid.org/0009-0000-3316-5168>

М.С. Парфенов-Мамыкин

<https://orcid.org/0009-0006-8758-0272>

А.А. Цатурова

<https://orcid.org/0000-0002-8779-7416>

fluid does not predict fetal growth at birth. *Human Reproduction*. 1999;14(10):2625–2628. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.10.2625>

16. Seikku L, Rahkonen L, Tikkanen M, et al. Amniotic fluid erythropoietin and neonatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction before 34 gestational weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(3):288–294. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.12553>

17. Kim MH, Kim SY, Chung JH, et al. 770: Association between amniotic and cervical fluid hyaluronic acid levels at mid-trimester and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.801>

18. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2012. — № 1. — С. 71–75. [Pogorelova TN, Krukier II, Avrutskaya VV, Drukker NA. Molecular mechanisms of disturbance process of angiogenesis during pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2012;(1):71–75. (In Russ).]

19. Кадимова Ш.Г. Диагностические маркеры синдрома задержки внутриутробного роста плода у беременных с почечной патологией // International scientific review. — 2016. — № 9. [Kadimova Sh. Diagnostic markers of syndrome of intrauterine growth retardation in pregnant women with renal pathology. *International scientific review*. 2016; 9. (In Russ).]

20. Lin XY, Wang H, Tan Y. Role of Hepatocyte Growth Factor in Wound Repair. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2018;40(6):822–826. doi: <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.10246>

21. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3751. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113751>

22. Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27 Suppl 1:S12–S20. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-199800001-00004>

23. Campbell J, Wathen N, Lewis M, et al. Amniotic fluid erythropoietin levels in normal and Down's syndrome pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;56(3):191–194. doi: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90169-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90169-4)

24. El-Ganzoury MM, Awad HA, El-Farrash RA, et al. Enteral granulocyte-colony stimulating factor and erythropoietin early in life improves feeding tolerance in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;165(6):1140–1145.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.034>

25. Lee YS, Javan H, Reems JA, et al. Acellular human amniotic fluid protects the ischemic-reperfused rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(3):H406–H416. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2021>

26. Hu X, Zhang R, Liang H, et al. Comparison and Investigation of Exosomes from Human Amniotic Fluid Stem Cells and Human Breast Milk in Alleviating Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(3):754–766. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10470-5>
27. O'Connell JS, Lee C, Farhat N, et al. Administration of extracellular vesicles derived from human amniotic fluid stem cells: a new treatment for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(3):301–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04826-6>
28. Li B, Lee C, O'Connell JS, et al. Activation of Wnt signaling by amniotic fluid stem cell-derived extracellular vesicles attenuates intestinal injury in experimental necrotizing enterocolitis. *Cell Death Dis*. 2020;11(9):750. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02964-2>
29. Sodhi CP, Ahmad R, Jia H, et al. The administration of amnion-derived multipotent cell secretome ST266 protects against necrotizing enterocolitis in mice and piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;323(3):G265–G282. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00364.2021>
30. McCulloh CJ, Olson JK, Wang Y, et al. Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes. *J Pediatr Surg*. 2018;53(6):1215–1220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.086>
31. Jain SK, Baggerman EW, Mohankumar K, et al. Amniotic fluid-borne hepatocyte growth factor protects rat pups against experimental necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(5):G361–G369. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00272.2013>
32. Dvorak B, Khailova L, Clark JA, et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181788618>
33. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(2):300–309. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303735>
34. Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, et al. Tolerance of simulated amniotic fluid in premature neonates. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1518–1524. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1A439>
35. Lima-Rogel V, Ojeda MA, Villegas C, et al. Tolerance of an enterally administered simulated amniotic fluid-like solution by neonates recovering from surgery for congenital bowel abnormalities. *J Perinatol*. 2004;24(5):295–298. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211080>
36. Calhoun DA, Christensen RD. Hematopoietic growth factors in neonatal medicine: the use of enterally administered hematopoietic growth factors in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2004;31(1):169–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.001>
37. El-Farrash RA, Gad GI, Abdelkader HM, et al. Simulated amniotic fluid-like solution given enterally to neonates after obstructive bowel surgeries: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2019;66:187–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.05.001>
38. Hosseini M, Azampour H, Raeisi S, et al. The effects of enteral artificial amniotic fluid-containing erythropoietin on short term outcomes of preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2019;61(3):392–398. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjp.2019.03.011>

Статья поступила: 17.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 17.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гасанов Кямал Эльдарович, студент [*Kyamal E. Gasanov*, student]; **адрес:** 117321, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117321, Russian Federation]; **e-mail:** kema228834@gmail.com

Сорогина Лидия Валерьевна, студентка [*Lidiya V. Sorogina*, student]; **e-mail:** sorogina30@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5417-2962

Парфенов-Мамыкин Михаил Сергеевич, студент [*Mikhail S. Parfenov-Mamykin*, student];
e-mail: parf777@yahoo.com

Цатурова Анна Арменовна, студентка [*Anna A. Tsaturova*, student]; **e-mail:** mirabella.240708@gmail.com