

БРОНХОЛЕГЕНЕВА ДИСПЛАЗІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ПЕРСПЕКТИВИ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Ілля В. Кошурба^{1,2}, Федір В. Гладких^{2,3}, Юрій В. Кошурба¹

1- Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

2- Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

3- Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Резюме

Вступ. Передчасні пологи є серйозним викликом для сучасної медицини – у світі близько 14,9 мільйонів дітей народжуються до 37 тижнів вагітності, що становить приблизно 11,0 % усіх новонароджених. Найпоширенішою формою хронічного захворювання легень, яке вражає недоношених дітей і сприяє їх захворюваності та смертності виступає бронхолегенева дисплазія (БЛД). БЛД розвивається приблизно у 25,0 % немовлят з вагою при народженні менше 1500 г. Серед немовлят, які народилися менше 28 тижнів гестаційного віку, загальна захворюваність на БЛД оцінюється в межах 48-68 %. Обмежені можливості фармакотерапії БЛД спонукали до пошуку нових терапевтичних підходів. Однією з альтернатив є біологічна терапія на основі мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), секретому МСК, кріоконсервованих екстрактів тканин та ін.

Ціль дослідження: охарактеризувати сучасні відомості щодо терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні новонароджених з бронхолегеневою дисплазією.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про патогенез БЛД та перспективи застосування МСК у лікуванні новонароджених.

Результати. За останні десятиліття уявлення про патогенез БЛД еволюціонувало від ускладнення вторинного ураження легень після механічної вентиляції та дії підвищеної концентрації кисню до мультифакторного захворювання, у якому задіяні пренатальні та постнатальні фактори. Було виявлено, що стовбурові клітини дорослої людини природно здатні підтримувати, генерувати та замінювати кінцево-диференційовані клітини. Стовбурові клітини функціонують у відповідь на фізіологічний обмін клітин або пошкодження тканин внаслідок травми, викликаного механічною вентиляцією, баротравмою, волютравмою та гіпероксією у недоношених дітей. Вважається, що терапевтична дія МСК пов'язана з їх імуномодулюючою, протизапальною, ангіогенною, антибактеріальною та регенеративною ефектами. За даними ClinicalTrials.gov з 301 клінічного дослідження, присвячених БЛД, на сьогодні відомо про 18 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності МСК у лікуванні новонароджених з БЛД, у які на сьогодні вже залучено 770 новонароджених. Найбільша кількість досліджень у проводиться у країнах Східної Азії (5 у Китаї, 5 у Республіці Корея та 2 на Тайвані).

Висновки. В даний час дослідження клінічної терапії БЛД стовбуровими клітинами в основному зосереджені на МСК пуповинної крові, МСК пуповини та МСК кісткового мозку. Успіхи у доведенні безпеки та доцільності включення стовбурових клітин для БЛД привів до появи біологічного препарату PNEUMOSTEM® – продукту алогенних МСК, отриманих з пуповинної крові людини.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, новонароджені, мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми, PNEUMOSTEM®

ВСТУП

Передчасні пологи є серйозним викликом для сучасної медицини – у світі близько 14,9 мільйонів дітей народжуються до 37 тижнів вагітності, що становить приблизно 11,0 % усіх новонароджених [1]. За останні кілька десятиліть відбулося значне покращення перинатального догляду завдяки використанню антенатальних кортикостероїдів, впровадженню передових методів догляду за новонародженими, ефективних пристроїв для підтримки дихання, постнатальне лікування сурфактантом, але, з іншого боку, зросла виживаність надзвичайно недоношених новонароджених [2, 3].

Найпоширенішою формою хронічного захворювання легень, яке вражає недоношених дітей і сприяє їх захворюваності та смертності виступає **bronхолегенева дисплазія (БЛД)** [4, 5, 6]. БЛД – клінічний синдром ураження легень, що характеризується порушенням альвеоляризації та розвитку судин. Анатомічні зміни при БЛД призводять до порушення газообміну та легеневої механіки [7, 8]. Ризик розвитку БЛД зростає зі зменшення ваги при народженні та гестаційного віку [9]. БЛД розвивається приблизно у 25,0 % немовлят з вагою при народженні менше 1500 г [10]. Серед немовлят, які народилися менше 28 тижнів гестаційного віку, загальна захворюваність на БЛД оцінюється в межах 48-68 %, причому частота є обернено пропорційною до гестаційного віку [11] та залишається майже постійною протягом останніх кількох десятиліть.

Проблема БЛД перебуває в авангарді наукових пошуків в галузі неонатології впродовж більше як 60 років. Публікація *Northway W. H. та співав.* [12], в журналі *New England Journal of Medicine* (1967 р.) опису клінічних, патологічних та рентгенологічних характеристик захворювання легень у 32 недоношених немовлят (середній термін вагітності 34 тижні і середня вага при народженні 2200 г) стала однією з найважливіших, найбільш цитованих та впливових статей в історії неонатології та забезпечила основу для подальших обширних фундаментальних досліджень, що призвело до численних досягнень і покращень у неонатальному догляді протягом наступних десятиліть [6]. Northway W. H. виявив чітку та повторювану схему серійних змін на рентгенограмах грудної клітки недоношених новонароджених, які вижили достатньо довго, щоб розвинути раніше нерозпізнану форму хронічного захворювання легень. Ці стадії характеризуються прогресуванням захворювання від гострої дихальної недостатності з дифузним паренхіматозним захворюванням легень та малим об'ємом легенів, відомого як захворювання гіалінових мембран або респіраторний дистрес-синдром немовлят до хронічних ознак «губчастих» або кістозних уражень, розсіяних серед неоднорідних інфільтратів та ділянок сильної гіперінфляції. Дослідник також зазначив, що недоношені немовлята з хронічним захворюванням легень постійно піддавалися механічній

вентиляції легень та високій концентрації кисню, що вдихається, принаймні протягом 7 днів після народження, і припустив, що несприятливий вплив кисневої токсичності та пошкодження, викликаного ШВЛ, сприяли хронічному захворюванню легень. Картина БЛД була описана як прогресування у 4 стадії – від гострого респіраторного дистрес-синдрому (стадія 1) з вираженим набряком легень, пов'язаним із високим шунтом через артеріальну протоку (стадія 2) до прогресуючого хронічного захворювання (стадії 3 і 4). Смерть зазвичай була наслідком важкої дихальної недостатності з легеневим серцем і ознаками дистального запалення легень, дифузних фіброзно-проліферативних змін і гіпертензивного ремоделювання легеневих судин [12].

Сучасна терапія БЛД обмежена помірноактивними препаратами, такими як кофеїн та вітамін А або дексаметазон, які, як було показано, пов'язані з серйозними довгостроковими побічними ефектами, зокрема на розвиток нервової системи [1]. Обмежені можливості фармакотерапії БЛД спонукали до пошуку нових терапевтичних підходів. Однією з альтернатив є біологічна терапія на основі мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), секретому МСК, кріоконсервованих екстрактів тканин та ін.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати сучасні відомості щодо терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні новонароджених з бронхолегеневою дисплазією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про патогенез БЛД та перспективи застосування МСК у лікуванні новонароджених. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: бронхолегенева дисплазія, мезенхімальні стовбурові клітини. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні уявлення про етіологію та патогенез БЛД

За останні десятиліття уявлення про патогенез БЛД еволюціонувало від ускладнення вторинного ураження легень після механічної вентиляції та дії під-

вищеної концентрації кисню до мультифакторного захворювання, у якому задіяні пренатальні та постнатальні фактори [13]. БЛД є результатом складного процесу, в якому кілька пренатальних і/або постнатальних факторів перешкоджають розвитку нижніх дихальних шляхів, що призводить до важкого захворювання, яке триває все життя. [13, 14]. Нижче наведено узагальнені уявлення про фактори ризику БЛД (табл. 1).

БЛД є гетерогенним захворюванням (табл. 2), що виникає внаслідок багатьох патофізіологічних процесів із різним ступенем ураження альвеолярної перегородки, фіброзом легень та аномальним розвитком і ремоделюванням судин [7, 18]. Розвиток БЛД, ймовірно, починається внутрішньоутробно і на нього можуть впливати епігенетичні взаємодії та взаємодії між геном і середовищем [19].

Таблиця 1

Фактори ризику БЛД у новонароджених за походженням [4, 15]

Аntenатальні	Натальні	Постнатальні
<ol style="list-style-type: none"> 1. Генетична схильність (ген SPOCK2) [17] 2. Затримка внутрішньоутробного розвитку 3. Хоріоамніоніт 4. Гіпертонічні розлади, спричинені вагітністю 5. Паління матері 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гестаційний вік 2. Вага при народженні 3. Стать <p><i>Відомо, що немовлята чоловічої статі мають підвищений ризик БЛД порівняно з немовлятами жіночої статі з аналогічним гестаційним віком і вагою при народженні [15, 16].</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Механічна вентиляція (баротравма, волютравма, ателектравма) 2. Окислювальний стрес і гіпероксія 3. Відкрита артеріальна протока 4. Респіраторний мікробний дисбактеріоз 5. Сепсис і системна запальна відповідь

Таблиця 2

Ключові патогенетичні ланки БЛД та потенційні біомаркери [7, 19]

Патологічний процес	Характеристика	Потенційні біомаркери
Ендотеліальна дисфункція	Порушення ендотеліогенезу	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ангіопоетин-1 [24] 2. Ендоглінін (CD105) [25] 3. Ендостатин [26] 4. Ендотеліальний моноцитактивуючий поліпептид II (<i>EMAP II – endothelial monocyte-activating polypeptide II</i>) [27] 5. Плацентарний фактор росту (<i>PLGF – Placental growth factor</i>) [28] 6. Рецептор фактору росту ендотелію судин (<i>VEGFR – receptors for vascular endothelial growth factor</i>) [29] 7. Фактор росту ендотелію судин (<i>VEGF – vascular endothelial growth factor</i>) [29]
	Пошкодження ендотелію та фіброзування	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ендогенний інгібітор металопротеїназ-1 (<i>TIMP1 – metalloproteinase inhibitor 1</i>) [30] 2. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (<i>NGAL – neutrophil-gelatinase-associated lipocalin</i>) [31] 3. Матриксна металопротеїназа-9 (<i>MMP9 – Matrix metalloproteinase 9</i>) [30] 4. Сіалільований вуглеводний антиген (<i>KL6 – Krebs von den Lungen-6</i>) [32] 5. Трансформуючий ростовий фактор-β1 (<i>TGFβ1 – transforming growth factor beta 1</i>) [33]
Дефіцит вазорелаксуючого газотрансмітера оксиду азоту (NO)	Недостатність NO є фактором, що сприяє порушенню росту альвеол і судин. Ефекти NO залежать від часу, дози, тривалості терапії та ін. [34, 35]	<ol style="list-style-type: none"> 1. NO [36] 2. Цитрулін [37]
Запалення та окислювальний стрес	Основною характеристикою БЛД є стійке запалення, яке сприяє порушенню альвеоляризації та порушує міжклітинний зв'язок, а також правильну відповідь на сигнали проліферації/диференціації [8]. Фактори, які збільшують окислювальний стрес у недоношених новонароджених, включають вплив додаткового кисню та гіпероксію, незрілий антиоксидантний захист, підвищену сприйнятливості до інфекцій та запалень, а також вільне залізо [46]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Еластаза 2. Мієлопероксидаза 3. Ксантиноксидаза 4. Каталаза 5. Загальні сульфгідрили 6. Карбоніли 7. 3-хлортирозин 8. Малоновий діальдегід 9. 3-нітротирозин [39, 40]
Легенева гіпертензія та судинні аномалії	Стійке підвищення опору легневих судин після народження може спричинити глибоку гіпоксемію внаслідок позалегенового шунтування справа наліво через овальний отвір та/або артеріальну протоку [7, 41].	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мозковий натрійуретичний пептид (<i>BNP – B-type natriuretic peptide</i>) 2. N-кінцевий поліпептид мозкового натрійуретичного гормону (<i>NT-proBNP</i>) 3. Ехокардіографічні вимірювання [13]

Спільною ланкою для ряду патогенетичних шляхів розвитку БЛД виступає запальний процес. Так, за даними *Hillman N. H. та співав.* [42] 15-хвилинна **штучна вентиляція** зі збільшенням дихальних об'ємів до 15 мл/кг призводить до **гіпероксії**, яка індукує експресію запальних цитокінів (моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1) та інтерлейкіну-6 (IL-6)) у дистальних дихальних шляхах та паренхімі легень, підвищення мРНК амілоїду A₂ у сироватці крові та печінці протягом 3 годин. Активовані запальні клітини вивільняють велику кількість кисневих радикалів та протеаз, що призводить до активації перекисного окислення ліпідів, підвищення проникності судин, інтерстиціального та альвеолярного набряків [38]. Крім того, ці агенти підвищують проникність капілярів, що полегшує проходження цитокінів та сприяє посиленню запалення та набряку. Як наслідок, трансудовані білки плазми та запальні клітини пошкоджують позаклітинний сурфактант [43].

Низка прозапальних цитокінів можуть збільшувати експресію індукцибельної **синтази NO** (NOS). Взаємодія NO та супероксидних радикалів призводить до утворення пероксинітриду, який спонтанно розкладається з утворенням інших потенційно шкідливих метаболітів, таких як гідроксильні радикали, нітрогену діоксид (NO₂) та радикали нітрогену діоксиду (NO₂⁺). Реакція нітриду з HOCl, що утворюється під дією мієлопероксидази в нейтрофілах, утворює реакційноздатний NO₂Cl [44]. Крім того відомо, що пероксинітрид нітрує залишки тирозину з утворенням нітротирозину. Нітротирозин використовувався як маркер наявності пероксинітриду при хронічних захворюваннях легень – вміст 3-нітротирозину в плазмі крові підвищується протягом першого місяця життя у недоношених немовлят, у яких розвинулась БЛД [45]. Крім того, передчасно народжені мають знижений антиоксидантний захист, який не здатний протидіяти шкідливому впливу активних форм кисню [46].

Перспективи застосування МСК у лікуванні БЛД

Доклінічні дані переконливо підтверджують роль клітин-попередників у збереженні структури легень. Терапія на основі стовбурових клітин є новим і перспективним методом профілактики та лікування БЛД. Було виявлено, що стовбурові клітини дорослої людини природно здатні підтримувати, генерувати та замінювати кінцево-диференційовані клітини. Стовбурові клітини функціонують у відповідь на фізіологічний обмін клітин або пошкодження тканин внаслідок травми, викликані механічною вентиляцією, баротравмою, волютравмою та гіпероксією у недоношених дітей [1, 47]. Вважається, що терапевтична дія МСК пов'язана з їх імуномодуючою, протизапальною, ангіогенною, антибактеріальною та регенеративною ефектами [1, 48]. Згідно з кількома доклінічними дослідженнями, в яких використовували

моделі БЛД на тваринах, механізм дії МСК при БЛД здебільшого зумовлений паракринними ефектами гуморальних факторів, що походять від МСК, таких як IL-6, IL-8, судинні ендотеліального фактора росту, колагену та еластину [48].

Залежно від шляху трансплантації при БЛД, МСК показують кращу терапевтичну ефективність при локальному ендотрахеальному застосуванні, ніж при системному внутрішньовенному введенні [51, 52]. З точки зору легкості отримання МСК з різни джерел (кістковий мозок, пуповинна кров, плацента, жирова тканина) плацента та жирова тканина можуть бути кращим джерелом.

Недавні дослідження показали, що **позаклітинні везикули (екзосоми)**, тримані з МСК, відіграють істотну роль у процесах регенерації [1]. Однією з переваг екзосом є простота ендотрахеального введення. Крім того декілька нещодавніх досліджень показали позитивні результати при ендотрахеальному введенні екзосом на тваринних моделях БЛД [49, 50].

Проблемним питанням, що на сьогоднішній день значно обмежує, а іноді і взагалі унеможлиблює проведення клінічних досліджень та можливе подальше впровадження застосування МСК у лікування новонароджених з БЛД, є стандартизація умов отримання та забезпечення внутрішньої системи якості. На сьогодні активно досліджуються склад культурального середовища та концентрація кисню в CO₂-камерах при культивуванні МСК, а також вплив різних умов культивування на терапевтичний ефект МСК.

Чи не найважливішим завданням у впровадженні клітинної терапії у медичну практику вбачається вирішення проблеми акумуляції (створення біобанку) культивованих клітин у необхідній кількості задля сталого забезпечення клінічних потреб лікувального закладу та перинатальної служби в цілому. В Україні на сьогодні функціонують 22 перинатальні центри II та III рівня надання медичної допомоги та низка наукових установ, флагманом у науково-обґрунтованому впровадженні інновацій виступає Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії наук України». Єдина в світі установа, яка комплексно розробляє сучасні медико-біологічні кріотехнології, необхідні для біобанкінгу клітинного продукту, розташована у м. Харкові – Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України.

На додаток до МСК, похідні МСК, такі як екзосоми, мікроРНК та фактори стовбурових клітин, також мають терапевтичний ефект. Якщо терапевтичні ефекти МСК подібні до ефектів похідних стовбурових клітин, то можна розглядати ідею використання похідних стовбурових клітин як альтернативу клітинної терапії [53, 54].

Огляд клінічних досліджень ефективності МСК у лікуванні БЛД

Загалом, станом на 01.08.2023 р. за даними ClinicalTrials.gov з **301 клінічного дослідження, присвячених БЛД**, на сьогодні відомо про **18 клінічних досліджень**, присвячених вивченню ефективності МСК у лікуванні новонароджених з БЛД (табл. 3, рис. 1), у які на

сьогодні вже залучено 770 новонароджених. Найбільша кількість досліджень у проводиться у країнах Східної Азії (5 у Китаї, 5 у Республіці Корея та 2 на Тайвані).

В даний час дослідження клінічної терапії БЛД стовбуровими клітинами в основному зосереджені на МСК пуповинної крові, МСК пуповини та МСК кісткового мозку [54].

Таблиця 3

Характеристика клінічних досліджень ефективності МСК у лікуванні новонароджених з БЛД (за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023 р.)

№ з/п	Номер дослідження	Назва клінічного дослідження	Назва установи (регіон, країна)	Термін дослідження	Кількість залучених хворих	Вік
1	NCT03558334	Мезенхімальні стовбурові клітини людини для бронхолегеневої дисплазії	Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China	28.06.2018-30.06.2022	12	від 28 днів
2	NCT03645525	Інтратрахеальні мезенхімальні стовбурові клітини пуповини для лікування бронхолегеневої дисплазії	1. Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai, China 2. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China 3. Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai, Shanghai, China	01.12.2019-01.04.2023	180	від 2-3 тижнів
3	NCT04062136	Трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин пуповини при лікуванні бронхолегеневої дисплазії	1. Vinmec Research Institute of Stem Cell and Gene Technology, Hanoi, Vietnam 2. Vinmec Research Institute of Stem Cell and Gene Technology, Hanoi, Vietnam	01.03.2019-30.11.2020	10	1-6 міс.
4	NCT03601416	Мезенхімальні стовбурові клітини людини для помірної та важкої бронхолегеневої дисплазії	Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China	01.06.2019-31.12.2021	57	28 днів – 1 рік
5	NCT03873506	Подальше дослідження мезенхімальних стовбурових клітин для бронхолегеневої дисплазії	Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China	01.06.2018-31.12.2020	30	1 міс. – 5 років
6	NCT02443961	Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей	1. Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, Spain 2. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain 3. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain 4. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain	02.04.2019-07.07.2022	10	1 міс. – 28 тижнів
7	NCT03774537	Мезенхімальні стовбурові клітини людини для немовлят із високим ризиком бронхолегеневої дисплазії	Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China	01.03.2019-31.12.2021	20	від 4-14 днів
8	NCT01207869	Ендотрахеальні мезенхімальні стовбурові клітини пуповини для тяжкої бронхолегеневої дисплазії	China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan	07.2010-07.2012	10	1 тиждень – 6 міс.

Продовження таблиці 3

9	NCT03683953	Лікування бронхолегеневої дисплазії шляхом ендотрахеальної інстиляції мезенхімальних стовбурових клітин	Guangdong Women and Children Hospital, China	29.09.2018-01.07.2020	200	28 тижнів – 37 тижнів
10	NCT03857841	Дослідження безпеки внутрішньоклітинних везикул, отриманих із стовбурових клітин (UNEX-42) у недоношених новонароджених із високим ризиком БЛД	1. University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, United States 2. Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, United States 3. Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States 4. Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States 5. University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, United States 6. Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri, United States	09.10.2019-20.05.2021	3	від 3-14 днів
11	NCT03631420	Мезенхімальні стовбурові клітини для профілактики бронхолегеневої дисплазії у немовлят	National Chen-Kung University Hospital, Tainan City, Taiwan	26.10.2018-31.07.2027	9	3 дні – 51 день
12	NCT01297205	Оцінка безпеки та ефективності лікування PNEUMOSTEM® у недоношених дітей з бронхолегеневою дисплазією	Samsung Medical Center, Seoul, Korea, Republic of	12.2010-12.2011	9	5-14 днів
13	NCT01828957	Оцінка ефективності та безпеки PNEUMOSTEM® порівняно з контрольною групою для лікування БЛД у недоношених дітей	1. Asan Medical Center, Seoul, Korea 2. Samsung Medical Center, Seoul, Korea	04.2013-08.2015	69	5-14 днів
14	NCT04003857	Подальше дослідження безпеки та ефективності у суб'єктів, які пройшли клінічне випробування PNEUMOSTEM® Фаза II (MP-CR-012)	1. Asan Medical Center, Seoul, Korea 2. Samsung Medical Center, Seoul, Korea	05.07.2019-30.06.2027	60	60 міс.
15	NCT01897987	Подальша оцінка безпеки та ефективності суб'єктів, які завершили клінічне випробування PNEUMOSTEM® II фази	1. Asan Medical Center, Seoul, Korea 2. Samsung Medical Center, Seoul, Korea	01.2014-03.2020	62	7 міс.
16	NCT02381366	Безпека та ефективність PNEUMOSTEM® у недоношених дітей із високим ризиком бронхолегеневої дисплазії (БЛД)	Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States	03.2015-05.2018	12	3-14 днів
17	NCT02023788	Довгострокове подальше дослідження безпеки та ефективності PNEUMOSTEM® у пацієнтів, які завершили дослідження фази I	Samsung Medical Center, Seoul, Korea	04.2014-10.2016	8	45-63 міс.
18	NCT01632475	Подальше дослідження безпеки та ефективності PNEUMOSTEM® у недоношених дітей з бронхолегеневою дисплазією	1. Samsung Medical Center, Seoul, Korea 2. Samsung Medical Center, Seoul, Korea	09.2011-09.2026	9	4 міс. – 2 роки

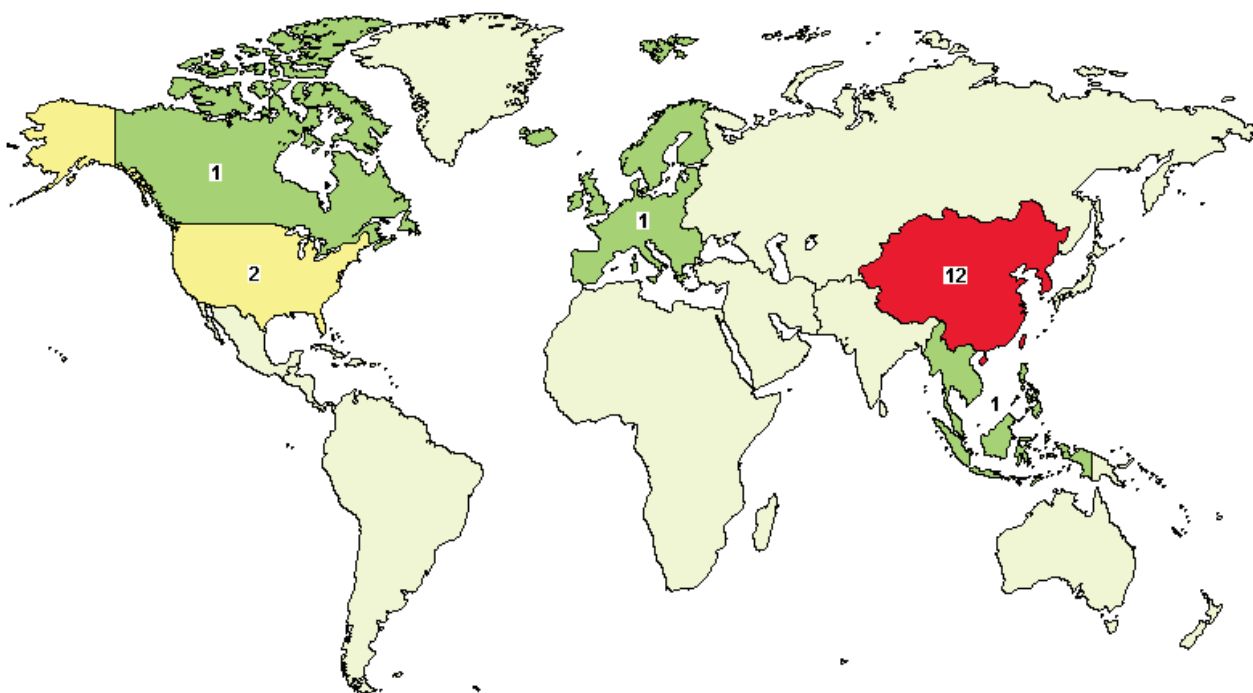


Рис. 1 Мапа клінічних досліджень ефективності МСК у новонароджених з БЛД (за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023 р.)

Ідея використання регенеративних властивостей МСК як можливої стратегії лікування БЛД була реалізована під час першого клінічного випробування на людях, представленого Medipost Co. Ltd. у грудні 2010 року в Південній Кореї (*ClinicalTrials.gov: NCT01297205*) [55]. **Chang Y. S. та співав.** [56] оцінили безпеку та доцільність введення МСК, отриманих із пуповинної крові людини, недоношеним новонародженим з БЛД. Внутрішньотрахеальну трансплантацію МСК було проведено 9 недоношеним новонародженим із середнім терміном вагітності $25,3 \pm 0,9$ тижня та середньою вагою при народженні 793 ± 127 г, у середньому через $10,4 \pm 2,6$ дні після народження. Лікування добре переносилося, без серйозних побічних ефектів або токсичності. Рівні IL-6, IL-8, матричної металопротеїнази-9, фактора некрозу пухлини α та трансформуючого фактора росту $\beta 1$ в аспіратах трахеї на 7 день були значно знижені порівняно з вихідними або на 3 день після трансплантації. **Powell S. B. та співав.** [57]. (*ClinicalTrials.gov: NCT02381366*) оцінили безпеку ендотрахеального введення протягом 5-14 днів після народження одноразової дози МСК 12 новонародженим з вагою менше 1000 грамів з БЛД, народжених на 28 тижні вагітності, показали, що лікування добре переноситься та демонструє обнадійливі результати. В обох наведених дослідженнях проводили алотрансплантацію МСК, отриманих з пуповинної крові людини у кількості $1 \cdot 10^7$ клітин/кг та $1 \cdot 10^7$ клітин/кг. **Ahn S. Y. та співав.** [58] (*ClinicalTrials.gov: NCT01632475*) продемонстрували, що ендотрахеальна трансплантація МСК у недоношених немовлят виявляється безпечною, без негативних

наслідків для дихання, росту та нервового розвитку при спостереженні до двох років.

Успіхи у доведенні безпеки та доцільності включення стовбурових клітин для БЛД привів до появи біологічного препарату PNEUMOSTEM® – продукту аlogenних МСК, отриманих з пуповинної крові людини. Клінічні випробування PNEUMOSTEM® досягли II фази, причому випробування зараз тривають одночасно у Південній Кореї та у Сполучених Штатах (*ClinicalTrials.gov: NCT04003857, NCT01897987, NCT02381366, NCT02023788, NCT01632475*) [55].

ВИСНОВКИ

1. Передчасні пологи є серйозним викликом для сучасної медицини – у світі близько 14,9 мільйонів дітей народжуються до 37 тижнів вагітності, що становить приблизно 11,0 % усіх новонароджених. Найпоширенішою формою хронічного захворювання легень, яке вражає недоношених дітей і сприяє їх захворюваності та смертності виступає бронхолегенева дисплазія (БЛД).

2. За останні десятиліття уявлення про патогенез БЛД еволюціонувало від ускладнення вторинного ураження легень після механічної вентиляції та дії підвищеної концентрації кисню до мультифакторного захворювання, у якому задіяні пренатальні та постнатальні фактори. Згідно судинної гіпотези БЛД пошкодження або неправильний розвиток легеневого судинного русла може спричинити подальшу або синхронізовану зупинку розвитку альвеол.

3. Доклінічні дані переконливо підтверджують роль клітин-попередників у збереженні структури легень. Терапія на основі стовбурових клітин є новим і перспективним методом профілактики та лікування БЛД. Важливим завданням у впровадженні клітинної терапії у медичну практику вбачається вирішення проблеми акумуляції (створення біобанку) культивованих клітини у необхідній кількості задля сталого забезпечення клінічних потреб лікувального закладу та перинатальної служби в цілому.

4. З 301 клінічного дослідження, присвячених БЛД, на сьогодні відомо про 18 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності МСК у лікуванні новонароджених з БЛД, у які на сьогодні вже залучено 770 новонароджених. Найбільша кількість досліджень у проводиться у країнах Східної Азії (5 у Китаї, 5 у Республіці Корея та 2 на Тайвані).

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів

щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Фінансування видатками Державного бюджету України. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК КОЖНОГО АВТОРА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ:

Кошурба І. В. — ідея роботи, аналіз та узагальнення даних, написання тексту рукопису.

Гладких Ф. В. — аналізі отриманих результатів, редагування тесту рукопису.

Кошурба Ю. В. — аналізі отриманих результатів, редагування тесту рукопису.

REFERENCES

- Omar SA, Abdul-Hafez A, Ibrahim S, Pillai N, Abdulmageed M, Thiruvengataramani RP, Mohamed T, Madhukar BV, Uhal BD. Stem-Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Newborns. *Cells*. 2022 Apr 9;11(8):1275. doi: 10.3390/cells11081275. PMID: 35455954; PMCID: PMC9025385.
- Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB. Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2021 Apr 13;8(4):298. doi: 10.3390/children8040298. PMID: 33924638; PMCID: PMC8069828.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A. B., Kinney M., Lawn J. Born Too Soon: The Global Epidemiology of 15 Million Preterm Births. *Reprod. Health*. 2013;10((Suppl. S1)): S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017 Nov;132:170-177. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29229093; PMCID: PMC5729938.
- Kinsella J.P., Greenough A., Abman S. H. Bronchopulmonary Dysplasia. *Lancet*. 2006;367: 1421-1431. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68615-7.
- Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15;195(4):421-424. doi: 10.1164/rccm.201611-2386ED. PMID: 28199157.
- Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, Jobe AH. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Nov 14;5(1):78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7. PMID: 31727986; PMCID: PMC6986462.
- Marega M, El-Merhie N, Gökyildirim MY, Orth V, Bellusci S, Chao CM. Stem/Progenitor Cells and Related Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 7;24(13):11229. doi: 10.3390/ijms241311229. PMID: 37446407; PMCID: PMC10342250.
- Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States. *Pediatrics*. 2021 Jul;148(1): e2020030007. doi: 10.1542/peds.2020-030007. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34078747; PMCID: PMC8290972.
- Marter L. J. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2009;14:358-366. doi: 10.1016/j.siny.2009.08.007.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and

- Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA* 2015;314:1039–1051.
12. Northway WH, Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357–368.
 13. Alvarez-Fuente M, Moreno L, Lopez-Ortego P, Arruza L, Avila-Alvarez A, Muro M, Gutierrez E, Zozaya C, Sanchez-Helguera G, Elorza D, Martinez-Ramas A, Villar G, Labrandero C, Martinez L, Casado T, Cuadrado I, Del Cerro MJ. Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3): e0213210. doi: 10.1371/journal.pone.0213210. PMID: 30840669; PMCID: PMC6402695.
 14. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018 Feb 20;16(1):36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. PMID: 29463286; PMCID: PMC5819643.
 15. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Mar;100(3):145–57. doi: 10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639412; PMCID: PMC8604158.
 16. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012 Dec 4;345: e7976. doi: 10.1136/bmj.e7976. PMID: 23212881; PMCID: PMC3514472.
 17. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau PH, Lenclen R, Demenais F, Franco-Montoya ML, Layouni I, Patkai J, Bourbon J, Hallman M, Danan C, Delacourt C. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1164–70. doi: 10.1164/rccm.201103-0548OC. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21836138; PMCID: PMC4826668.
 18. Lal CV & Ambalavanan N Biomarkers, early diagnosis, and clinical predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol* 42, 739–754 (2015).
 19. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Apr;11 Suppl 3(Suppl 3): S146–53. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-424LD. PMID: 24754823; PMCID: PMC4112507.
 20. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: «a vascular hypothesis». *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1755–6. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2109111c. PMID: 11734417.
 21. Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol*. 2019 Feb;597(4):1209–1220. doi: 10.1113/JP276040. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29746007; PMCID: PMC6376075.
 22. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 27;350(9082):953–5. doi: 10.1016/s0140-6736(96)10508-0. PMID: 9314885.
 23. Berry MJ. The heart of the matter: a vascular hypothesis for bronchopulmonary dysplasia. *J Physiol*. 2019 Feb;597(4):991–992. doi: 10.1113/JP276413. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29809288; PMCID: PMC6375864.
 24. Mohamed WA, Niyazy WH, Mahfouz AA. Angiopoietin-1 and endostatin levels in cord plasma predict the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Trop Pediatr*. 2011 Oct;57(5):385–8. doi: 10.1093/tropej/fmq112. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21131270.
 25. De Paepe ME, Patel C, Tsai A, Gundavarapu S, Mao Q. Endoglin (CD105) up-regulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jul 15;178(2):180–7. doi: 10.1164/rccm.200608-1240OC. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420967; PMCID: PMC2453512.
 26. Janér J, Andersson S, Kajantie E, Lassus P. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):1142–6. doi: 10.1542/peds.2008-1339. PMID: 19336373/
 27. Kao J, Ryan J, Brett G, Chen J, Shen H, Fan YG, Godman G, Familletti PC, Wang F, Pan YC, et al. Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumor-derived polypeptide that activates host-response mechanisms. *J Biol Chem*. 1992 Oct 5;267(28):20239–47. PMID: 1400342.
 28. Tsao PN, Wei SC, Su YN, Lee CN, Chou HC, Hsieh WS, Hsieh FJ. Placenta growth factor elevation in the cord blood of premature neonates predicts poor pulmonary outcome. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1348–51. doi: 10.1542/peds.113.5.1348. PMID: 15121952.
 29. Mahlman M, Huusko JM, Karjalainen MK, Kaukola T, Marttila R, Ojaniemi M, Haataja R, Lavoie PM, Rämetsä M, Hallman M; Gen-BPD Study Group. Genes Encoding Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) and VEGF Receptor 2 (VEGFR-2) and Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2015;108(1):53–9. doi: 10.1159/000381279. Epub 2015 May 13. PMID: 25998098.

30. Fukunaga S, Ichiyama T, Maeba S, Okuda M, Nakata M, Sugino N, Furukawa S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Mar;44(3):267-72. doi: 10.1002/ppul.20993. PMID: 19205055.
31. Capoluongo E, Vento G, Lulli P, Di Stasio E, Porzio S, Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, Romagnoli C, Zuppi C, Ameglio F. Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008 Jan-Mar;21(1):173-9. doi: 10.1177/039463200802100119. PMID: 18336743.
32. Zhang ZQ, Huang XM, Lu H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2014 Jan;173(1):15-23. doi: 10.1007/s00431-013-2148-7. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23996017.
33. Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2013 Sep;14(3):173-9. doi: 10.1016/j.prrv.2013.02.008. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23523392.
34. Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol.* 1992 Sep;263(3 Pt 2):H875-80. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.3.H875. PMID: 1415614.
35. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, Walsh MC, Durand DJ, Mayock DE, Eichenwald EC, Null DR, Hudak ML, Puri AR, Golombek SG, Courtney SE, Stewart DL, Welty SE, Phibbs RH, Hibbs AM, Luan X, Wadlinger SR, Asselin JM, Coburn CE; NO CLD Study Group. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006 Jul 27;355(4):343-53. doi: 10.1056/NEJMoa061088. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Oct 4;357(14):1444-5. PMID: 16870913.
36. Ballard PL, Keller RL, Black DM, Durand DJ, Merrill JD, Eichenwald EC, Truog WE, Mammel MC, Steinhorn R, Ryan RM, Courtney SE, Horneman H, Ballard RA; Investigators of TOLSURF Pilot and TOLSURF. Inhaled nitric oxide increases urinary nitric oxide metabolites and cyclic guanosine monophosphate in premature infants: relationship to pulmonary outcome. *Am J Perinatol.* 2015 Feb;32(3):225-32. doi: 10.1055/s-0034-1382255. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24968129; PMCID: PMC5032843.
37. Fike CD, Summar M, Aschner JL. L-citrulline provides a novel strategy for treating chronic pulmonary hypertension in newborn infants. *Acta Paediatr.* 2014 Oct;103(10):1019-26. doi: 10.1111/apa.12707. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24862864; PMCID: PMC4209175.
38. Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Neonatol.* 2012 Jul;1(3):109-14. doi: 10.4103/2249-4847.101683. PMID: 24027702; PMCID: PMC3762019.
39. Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, Gow A, Posencheg M, Golombek SG, Parton LA, Luan X, Cnaan A, Ballard RA. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):555-61. doi: 10.1542/peds.2007-2479. PMID: 18310205.
40. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biomark Insights.* 2008 Jul 2;3:361-373. doi: 10.4137/bmi.s834. PMID: 19430584; PMCID: PMC2678850.
41. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr.* 2012 Sep;161(3):397-403. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.008. Epub 2012 May 1. PMID: 22554621.
42. Hillman NH, Polglase GR, Pillow JJ, Saito M, Kallapur SG, Jobe AH. Inflammation and lung maturation from stretch injury in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Feb;300(2):L232-41. doi: 10.1152/ajplung.00294.2010. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21131401; PMCID: PMC3043810.
43. Haagsman HP. Interactions of surfactant protein A with pathogens. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Nov 19;1408(2-3):264-77. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00072-6. PMID: 9813361.
44. Potter CF, Kuo NT, Farver CF, McMahan JT, Chang CH, Agani FH, Haxhiu MA, Martin RJ. Effects of hyperoxia on nitric oxide synthase expression, nitric oxide activity, and lung injury in rat pups. *Pediatr Res.* 1999 Jan;45(1):8-13. doi: 10.1203/00006450-199901000-00003. PMID: 9890602.
45. Banks BA, Ischiropoulos H, McClelland M, Ballard PL, Ballard RA. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1998 May;101(5):870-4. doi: 10.1542/peds.101.5.870. PMID: 9565417.
46. Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;23 Suppl 3:63-5. doi: 10.3109/14767058.2010.509940. PMID: 20807155.
47. Mohamed T, Abdul-Hafez A, Gewolb IH, Uhal BD. Oxygen injury in neonates: which is worse? hyperoxia, hypoxia, or alternating hyperoxia/hypoxia. *J Lung Pulm Respir Res.* 2020;7(1):4-13. Epub 2020 Jan 29. PMID: 34337150; PMCID: PMC8320601.
48. Namba F. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int.* 2019 Oct;61(10):945-950. doi: 10.1111/ped.14001. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31487104.
49. You J, Zhou O, Liu J, Zou W, Zhang L, Tian D, Dai J, Luo Z, Liu E, Fu Z, Zou L. Human Umbilical

- Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Alleviate Lung Injury in Rat Model of Bronchopulmonary Dysplasia by Affecting Cell Survival and Angiogenesis. *Stem Cells Dev.* 2020 Dec 1;29(23):1520-1532. doi: 10.1089/scd.2020.0156. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33040709.
50. Porzionato A, Zaramella P, Dedja A, Guidolin D, Van Wemmel K, Macchi V, Jurga M, Perilongo G, De Caro R, Baraldi E, Muraca M. Intratracheal administration of clinical-grade mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduces lung injury in a rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019 Jan 1;316(1): L6-L19. doi: 10.1152/ajplung.00109.2018. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30284924.
51. Ahn SY, Chang YS, Lee MH, Sung SI, Lee BS, Kim KS, Kim AR, Park WS. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Aug;10(8):1129-1137. doi: 10.1002/sctm.20-0330. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876883; PMCID: PMC8284779.
52. Sung DK, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Yoo HS, Choi SJ, Kim SY, Park WS. Optimal Route for Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation to Protect Against Neonatal Hyperoxic Lung Injury: Gene Expression Profiles and Histopathology. *PLoS One.* 2015 Aug 25;10(8): e0135574. doi: 10.1371/journal.pone.0135574. PMID: 26305093; PMCID: PMC4549285.
53. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, Vitali SH, Vergadi E, Konstantinou G, Sdrimas K, Fernandez-Gonzalez A, Kourembanas S. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2012 Nov 27;126(22):2601-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114173. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23114789; PMCID: PMC3979353.
54. Tong Y, Zuo J, Yue D. Application Prospects of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia and the Challenges Encountered. *Biomed Res Int.* 2021 May 3;2021:9983664. doi: 10.1155/2021/9983664. PMID: 33997051; PMCID: PMC8110410.
55. Tang E, Zaidi M, Lim WH, Govindasamy V, Then KY, Then KL, Das AK, Cheong SK. Headway and the remaining hurdles of mesenchymal stem cells therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Clin Respir J.* 2022 Oct;16(10):629-645. doi: 10.1111/crj.13540. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36055758; PMCID: PMC9527154.
56. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, Park WS. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):966-972.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.011. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24508444.
57. Powell SB, Silvestri JM. Safety of Intratracheal Administration of Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr.* 2019 Jul;210:209-213.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.029. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30992220.
58. Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017 Jun;185:49-54.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.02.061. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28341525.

Summary

BRONCHOPULMONARY DYSLASIA OF NEWBORNS AND PROSPECTS OF CELL THERAPY IN UKRAINE AND WORLDWIDE

Illia V. Koshurba^{1,2}, Fedir V. Hladkykh^{2,3}, Yurii V. Koshurba²

1 – Communal non-profit enterprise “Chernivtsi Regional Perinatal Center”, Chernivtsi, Ukraine

2 – Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

3 – State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Introduction. Premature birth is a serious challenge for modern medicine—in the world, about 14.9 million babies are born before 37 weeks of pregnancy, which is approximately 11.0 % of all newborns. Bronchopulmonary dysplasia (BLD) is the most common form of chronic lung disease that affects premature babies and contributes to their morbidity and mortality. BPD develops in approximately 25.0 % of infants with a birth weight of less than 1,500 g. Among infants born at less than 28 weeks' gestational age, the overall incidence of BPD is estimated to be 48-68 %. The limited possibilities of BPD pharmacotherapy prompted the search for new therapeutic approaches. One of the alternatives is biological therapy based on mesenchymal stem cells (MSCs), secretome of MSCs, cryopreserved tissue extracts, etc.

The aim of the study: to characterize current information on the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in the treatment of newborns with bronchopulmonary dysplasia.

Materials and methods. Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information about the pathogenesis of BPD and the prospects for the use of MSCs in the treatment of newborns.

Results. Over the past decades, the understanding of the pathogenesis of BPD has evolved from a complication of secondary lung damage after mechanical ventilation and the effect of increased oxygen concentration to a multifactorial disease in which prenatal and postnatal factors are involved. Adult stem cells have been found to be naturally capable of sustaining, generating and replacing terminally differentiated cells. Stem cells function in response to physiological cell turnover or tissue damage due to trauma caused by mechanical ventilation, barotrauma, volutrauma, and hyperoxia in preterm infants. It is believed that the therapeutic effect of MSCs is related to their immunomodulatory, anti-inflammatory, angiogenic, antibacterial and regenerative effects. According to ClinicalTrials.gov, out of 301 clinical studies devoted to BPD, 18 clinical studies are currently known to study the effectiveness of MSCs in the treatment of newborns with BPD, which have already involved 770 newborns. The largest number of studies is conducted in East Asian countries (5 in China, 5 in the Republic of Korea, and 2 in Taiwan).

Conclusions. Currently, research into the clinical therapy of BPD with stem cells is mainly focused on umbilical cord blood MSCs, umbilical cord MSCs, and bone marrow MSCs. Success in proving the safety and feasibility of incorporating stem cells for BPD led to the appearance of the biological drug PNEUMOSTEM® – a product of allogeneic MSCs obtained from human umbilical cord blood.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, newborns, mesenchymal stem cells, exosomes, PNEUMOSTEM®