



УДК 616.34-002.4:613.2]-07-037-053.32
DOI 10.24144 / 1998-6475.2024.64.33-40

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХАРЧОВОЇ ІНТОЛЕРАНТНОСТІ/ПІЗЬНОГО НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Абатуров О. Є.¹, Товарницька А. О.²

¹Дніпровський державний медичний університет;

²ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро

Резюме. Вступ. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – одна з найчастіших загрозливих патологій шлунково-кишкового тракту серед новонароджених немовлят. Неспецифічність клінічних проявів та брак неінвазивних прогностично цінних методів лабораторної діагностики сприяє гіпердіагностиці та/або невчасному встановленню діагнозу НЕК в передчасно народжених дітей. Фактори транскрипції T-bet та FOXP3 – прямі внутрішньоклітинні трансдуктори запальної та протизапальної реакції в імунocyтах, що можуть бути використані для ранньої діагностики розвитку запалення кишечника.

Мета дослідження: на основі визначення рівня фактору транскрипції FOXP3 та T-bet розробити прогностичну модель ранньої діагностики харчової інтолерантності (ХІ)/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи. Нами обстежено 62 новонароджених, які лікувалися в неонатальних відділеннях. Із них 32 дитини перебували виключно на грудному вигодовуванні (ГВ), 30 – на штучному вигодовуванні (ШВ). Серед обстежених новонароджених 12 мали клінічні прояви ХІ/ НЕК. Усім дітям проведено визначення рівня експресії факторів транскрипції T-bet, FOXP3 імунocyтів зіскрібку букальної слизової оболонки. За допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів, алгоритму Вальда, визначення відносного ризику (ВК), діагностичних коефіцієнтів (ДК) виділені найінформативніші клініко-анамнестичні та лабораторні фактори розвитку ХІ/пізнього НЕК. Діагностично достовірні порогові значення показників знаходили за допомогою ROC-аналізу.

Результати досліджень. Значущими прогностично несприятливими факторами розвитку ХІ, пізнього НЕК визначено: рівень експресії T-bet >1,76 ум.од., FOXP3 <0,07 ум.од., штучне вигодовування, маса при народженні ≤1490 г, необхідність проведення неінвазивної штучної вентиляції легень, зокрема СРАР-терапії протягом перших 2 годин після народження, тривалість часткового парентерального харчування та інфузійної підтримки >8 днів, оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині ≤6, початок ентерального годування на другий день життя і пізніше. При значеннях T-bet >1,76 ум. од. ризик розвитку ХІ/пізнього НЕК майже підвищується в 2 рази (ВР=1,91, ДК=2,8, p=0,006), при значенні FOXP3 <0,07 ум. од. – в 5,3 рази (ВР=5,33; ДК=7,3; p<0,001). Представлена математична модель прогнозування ХІ/пізнього НЕК.

Висновки. Висока прогностична цінність моделі, неінвазивність методів і простота забору матеріалу дозволяють рекомендувати її в практичній діяльності неонатальних відділень.

Ключові слова: НЕК, прогнозування, модель, T-bet, FOXP3.

Prediction of food intolerance/late necrotizing enterocolitis development in premature infants

Abaturov O.Ye., Tovarnytska A.O.

Abstract. Introduction. Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most frequent life-threatening gastrointestinal tract pathologies among newborn babies. The non-specificity of clinical manifestations and the lack of non-invasive prognostic valuable methods of laboratory diagnostics contribute to overdiagnosis and/or untimely-established diagnosis of NEC in prematurely born children. Transcription factors T-bet and FOXP3 are direct intracellular signal transducers of the inflammatory and anti-inflammatory response in immunocytes, which can be used for early diagnosis of the development of intestinal inflammation.

The purpose of the study: was to develop a prognostic model for the early diagnosis of food intolerance (FI)/late NEC in premature children based on the determination of the level of the transcription factor FOXP3 and T-bet.

Materials and methods. We have examined 62 newborns who underwent the treatment in the neonatal units. 32 newborns were exclusively breast-fed, and 30 children received formula. 12 of the examined neonates had clinical manifestations of FI/NEC. All children were determined to express the level of transcription factors T-bet,



and FOXP3 of immunocytes from scrapings of the buccal mucosa. The most informative clinical anamnestic and laboratory factors of the development of XI/late NEC were selected with the help of parametric and non-parametric statistical methods, the Wald algorithm, determination of relative risk (RR), and diagnostic coefficients (DC). We determined the diagnostically reliable values of indicators using ROC analysis.

Results. Significant prognostic unfavorable factors for the development of FI/late NEC are defined as T-bet expression levels >1.76 units., FOXP3 expression levels <0.07 con. un.; artificial feeding, birth weight ≤ 1490 g; the need for non-invasive artificial lung ventilation, incl., and CPAP therapy within the first 2 hours after birth; duration of partial parenteral nutrition and infusion support >8 days; the Apgar score at the first minute ≤ 6 , the start of enteral feeding on the second day of life and later. The risk of FI/late NEC development increases almost 2 times (RR=1.91, DC=2.8, $p=0.006$) with T-bet values >1.76 units, and 5 times with FOXP3 values <0.07 con. unit. (RR=5.33; DC=7.3; $p<0.001$). Consequently, we presented a mathematical model for FI/late NEC predictio.

Conclusions. The high prognostic value of the model, the non-invasiveness of the methods, and the simplicity of the material collection make it possible to recommend it in the practice of neonatal departments.

Key words: NEC, prognosis, model, T-bet, FOXP3.

Вступ

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – одна з найчастіших загрозливих патологій шлунково-кишкового тракту серед новонароджених немовлят [1]. Розповсюдженість патології варіює і становить 0,3–2,4 випадку на 1000 живонароджених немовлят. Близько 70% усіх випадків фіксують серед передчасно народжених новонароджених. Симптоми НЕК неспецифічні, варіабельні, важкі для розпізнавання [2]. Клінічна картина може маніфестувати повільно і підступно, починатися із харчової інтолерантності (XI) із наступним блискавичним розвитком до фульмінантного НЕК із характерними симптомами інтестинального пневматозу та/або газу в порталній вені [3]. Літературні дані свідчать про 23,5-відсоткову смертність серед дітей із стадією НЕК II А. Найвища смертність спостерігається серед немовлят із масою тіла при народженні до 1000 г, які вимагали оперативного лікування [4]. Більшість випадків НЕК припадають на 7–23 добу життя, так званій «пізній НЕК» [5, 6]. Розвиток «пізнього» НЕК асоціюють із цілою низкою факторів ризику перебування в стаціонарі, зокрема порушенням харчування, дисбалансом мікрофлори кишечника, тривалою ентеральною паузою та приєднанням «пізньої» інфекції [5, 7]. Неспецифічність клінічних проявів та брак неінвазивних прогностично цінних методів лабораторної діагностики сприяє гіпердіагностиці та/або невчасному встановленню діагнозу пізнього НЕК у передчасно народжених дітей [8, 9, 10].

Фактори транскрипції T-bet та FOXP3 – прямі внутрішньоклітинні трансдуктори запальної та протизапальної реакції в імунocyтах [11, 12]. T-bet сприяє диференціюванню Th1-клітин, регулює продукцію прозапального цитокіна IL-1 α , хемокіна CCL3 (MIP-1 α) дендрит-

ними клітинами, потенціює цитотоксичну активність натураних кілерів та вивільнення ними IFN γ [13, 14, 11]. Активна T-bet-експресія на поверхні Treg-клітин супроводжує Th1-імунну відповідь навіть на ранніх стадіях запалення кишечника [15]. FOXP3 – важливий фактор імунної толерантності, що перешкоджає розвитку надмірних запальних реакцій проти харчових антигенів та коменсальних бактерій у кишечнику [16]. FOXP3 опосередковано блокує вивільнення прозапальних цитокінів IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α [17, 18, 19, 20, 21]. Результати попередніх досліджень свідчать про зниження кількості FOXP3 T-клітин у тканині кишечника при доведеному НЕК [22]. Зниження рівня FOXP3 у T-reg клітинах асоціюється з тривалішою запальною відповіддю [23].

На сьогодні немає запропонованих моделей на основі визначення рівня експресії FOXP3 та T-bet для ранньої діагностики запалення кишечника у дітей.

Мета дослідження

На основі визначення рівня фактора транскрипції FOXP3 та T-bet розробити прогностичну модель ранньої діагностики XI/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження проведено згідно з сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнту, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гель-



сінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Дослідження проводили на базі відділення для постінтенсивного догляду та виходження новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР та відділенні для недоношених новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» Дніпровської міської ради за 2021 – 2022 роки.

Для досягнення поставленої мети залучено 62 дитини.

Критеріями включення були: виключно грудне або виключно штучне вигодовування дітей, перебування на стаціонарному лікуванні в неонатальному відділенні, вік на момент обстеження до 28 дня; наявність інформованої згоди з боку їхніх батьків чи опікунів.

Критерії виключення: клінічно важкий та нестабільний стан новонароджених (сепсис, шок); вроджені вади розвитку; змішане харчування або зміна харчування в анамнезі; вік немовляти старше 28 дня; наявність запальних захворювань матері, що потребували медикаментозного втручання на момент дослідження; наявність ознак запалення слизової оболонки ротової порожнини, носо- і ротоглотки немовлят.

Нами було відібрано 2 групи дітей:

- перша група – 32 дитини, котрі народилися передчасно і мали виключно грудне вигодовування, та відповідно їхні 32 матері (ГВ);
- друга група – 30 дітей, котрі народилися передчасно і годувалися виключно адаптованими сумішами (ШВ).

Серед новонароджених груп обстеження спостерігали:

- 12 дітей із клінічними проявами XI/ пізнього НЕК;
- 50 дітей без клінічних ознак патології ШКТ.

Причиною початку ШВ у всіх випадках була гіпогалактія матері; важкий стан матері після пологів; резус-конфлікт; прийом матер'ю медикаментів, при якому грудне вигодовування було протипоказане; психічні за-

хворювання матері; відмова від грудного вигодовування.

Молекулярно-генетичні методи дослідження включали визначення експресії генів фактора транскрипції FOXP3 та T-bet у зіскрібку букальної слизової оболонки новонароджених методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Забір епітелію для дослідження проводився на 8 (6; 11) добу життя. Процедуру забору проводили через 2–3 години після останнього годування дитини.

Для статистичного аналізу розраховано нормалізовані рівні експресії FOXP3 та T-bet слизових оболонок немовлят першої та другої груп дослідження щодо групи контролю, де рівень експресії визначених факторів прийнято за 1.

Молекулярно-генетичні методи дослідження проведено в сертифікованій лабораторії «PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL)» of Ternopil National Medical University. Head of Laboratory Alexandr Kamyshny, PhD, MD, Professor Department of Microbiology, Virology and Immunology Ternopil National Medical University.

Для визначення вагомих клініко-лабораторних прогностичних факторів вірогідності розвитку XI/НЕК було проведено статистичне порівняння частот (за допомогою критерію згоди Пірсона (χ^2), точного критерію Фішера при значеннях, близьких до 0 або 100), визначення кореляційних зв'язків (коефіцієнт кореляції Спірмена (r)), послідовний (секвенційний) аналіз Вальда. Розрахунок проводився на основі показника відносного ризику (ВР) та діагностичного коефіцієнту (ДК). Інформативність критичних значень фактора оцінювали за коефіцієнтом Кульбака (I). Рівень статистичної значущості при перевірці усіх гіпотез приймався за $p < 0,05$.

Значення розділяючого порогу (точку відсікання) при найкращій діагностичній цінності тесту знаходили за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic). Кількісну інтерпретацію ROC-аналізу відображали за допомогою показника AUC (Area Under Curve, площі під кривою) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Гранично допустимим вважали значення AUC більше 0,5, що відповідало допустимій якості моделі. Точки відсікання знаходили за допомогою індексу Юдена (J). Також були розраховані статистичні показники діагностичної цінності запропо-



нованих тестів: чутливість (Se) та специфічність (Sp).

Результати досліджень

1. Формування окремих монофакторних моделей.

Визначення прогностичної значущості досліджуваних параметрів дозволило виділити найбільш інформативні клініко-анамнестичні та лабораторні фактори ризику розвитку пізнього XI/НЕК у передчасно народжених дітей. У рамках проведеного дослідження найбільше статистичне значення мали: рівень експресії T-bet, FOXP3 у новонароджених, тип вигодовування (штучне чи грудне), маса при народженні, необхідність проведення неінвазивної штучної вентиляції легень, зокрема СРАР-терапії протягом перших 2 годин після народження, тривалість

часткового парентерального харчування та інфузійної підтримки, оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, початок ентерального годування.

Рівень експресії T-bet. За результатами ROC-аналізу було встановлено найбільш інформативне діагностичне значення рівня експресії T-bet, що становило 1,76 ум. од. При прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК новизначення данного фактора має високу чутливість (Se=91,7%), проте помірну специфічність (Sp=52,1%). Значення AUC при $p < 0,05$ відповідало 0,641 (0,506–0,760) (рис. 1). За результатами нашого дослідження, зростання показника T-bet вище 1,76 ум.од. підвищувало відносний ризик розвитку XI/пізнього НЕК майже в 2 рази (BP=1,91, ДК=2,8, $p=0,006$), що також корелювало з підвищенням числа пацієнтів із XI/НЕК: $r=0,353$; $p=0,006$.

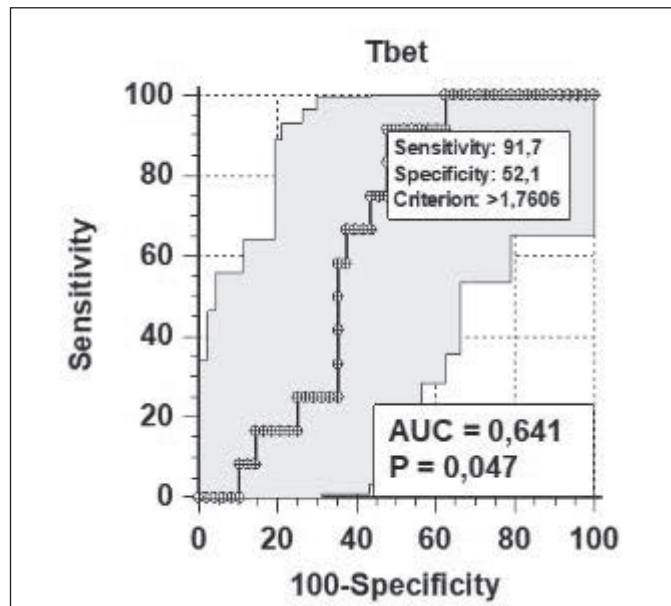


Рис. 1. Дані ROC-аналізу щодо визначення прогностичної цінності рівня експресії T-bet для розвитку харчової інтолерантності/пізнього некротизуючого ентероколіту в передчасно народжених дітей.

Рівень експресії FOXP3. Точкою відсічення для рівня експресії FOXP3, нижче якої суттєво підвищувалася вірогідність розвитку XI/пізнього НЕК у немовлят, став показник $\leq 0,07$ ум. од. При цьому значення AUC становило 0,686 (0,553–0,799) $p < 0,05$ (рис. 2). Дана модель характеризується високою специ-

фічністю (Sp=87,5%), проте помірною чутливістю (Se=66,7%). Значення показника FOXP3 $\leq 0,07$ ум. од. було пов'язане зі збільшенням кількості випадків XI/пізнього НЕК у новонароджених $r=0,512$, $p < 0,001$. Відносний ризик розвитку цієї патології зростав у 5,3 рази (BP=5,33; ДК=7,3; $p < 0,001$).

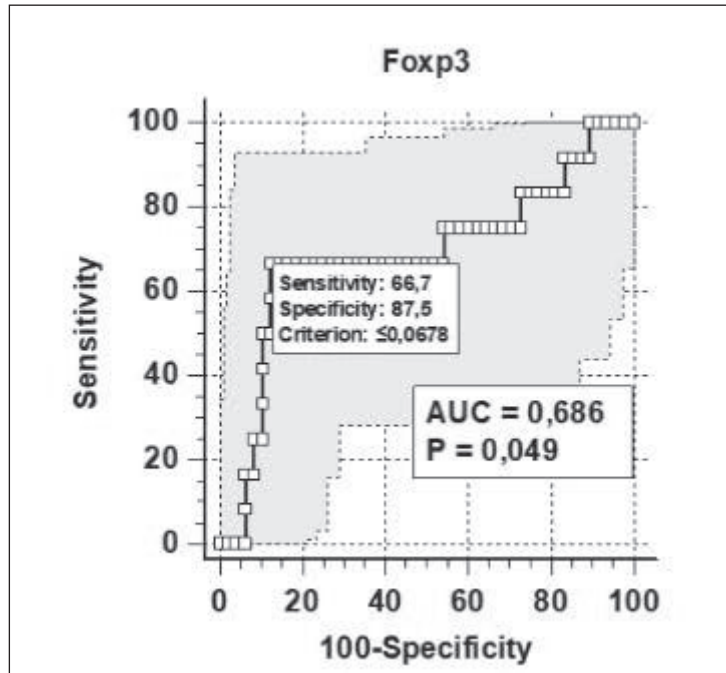


Рис. 2. Дані ROC-аналізу щодо визначення прогностичної цінності рівня експресії FOXP3 для розвитку харчової інтолерантності/пізнього некротизуючого ентероколіту в передчасно народжених дітей.

Маса тіла при народженні. Визначене нами порогове значення маси тіла при народженні становило ≤ 1490 г, що збігається з результатами раніше проведених досліджень. Йому відповідає площа $AUC=0,668$ ($0,537-0,783$); $p=0,050$. Оцінка лише за даним критерієм має відносну високу специфічність ($Sp=82\%$), але характеризується низькою чутливістю ($Se=50,0\%$). Проведений аналіз вказує на збільшення відносного ризику розвитку XI/пізнього НЕК у 2,8 разу при дуже малій масі тіла при народженні ($BP=2,78$; $DK=4,4$; $p=0,02$).

Результати нашого дослідження підтверджують суттєве значення результатів **оцінки за шкалою Апгар (ОША) на першій хвилині життя** при прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей. Ризик підвищується при ОША ≤ 6 балів. При цьому $AUC=0,679$ ($0,548-0,792$) при $p=0,016$. Даному показнику притаманна висока чутливість ($Se=91,7\%$), але низька специфічність ($Sp=40,0\%$). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженням показника ОША нижче 6 на першій хвилині життя і розвитком XI/пізнього НЕК: $r=0,264$, $p=0,037$. Таким чином, при помірній асфіксії при народженні відносний ризик розвитку XI/пізнього НЕК зростав у 1,5 разу ($BP=1,53$; $DK=1,84$; $p=0,037$).

Розвитку даного патологічного стану також достовірно сприяла необхідність про-

ведення **неінвазивної штучної вентиляції легень** (у тому числі CPAP-терапії) протягом перших 2 годин після народження ($AUC=0,687$ ($0,556-0,799$); $p=0,005$). Чутливість даної моделі відповідає 83,3%, проте специфічність є низькою – 54,0%. Проведення нШВЛ/CPAP протягом 2 годин після народження асоціювалось з підвищенням ймовірності розвитку XI/пізнього НЕК в 1,8 разу ($BP=1,81$; $DK=2,6$; $p=0,02$).

Виявлено значний вплив часу та способу вигодовування на розвиток патології ШКТ. У нашому дослідженні частота випадків XI/пізнього НЕК підвищувалася серед дітей, які перебували на **штучному вигодовуванні** ($AUC=0,665$ ($0,534-0,780$); $p=0,026$, $Se=75,0\%$, $Sp=58,0\%$). Спостерігалось 1,8-разове підвищення BP у дітей, які отримували суміш ($BP=1,79$; $DK=2,5$; $p=0,04$).

Відтермінування початку ентерального годування (в тому числі і трофічного вигодовування) пізніше 2 доби життя і довшо достовірно асоціювалось із суттєвим підвищенням частоти випадків XI/пізнього НЕК ($r=0,736$; $p<0,001$). Визначено високі показники чутливості та специфічності діагностики для даного критерію – 75,0% та 96,0% відповідно. BP за такої умови зростав більше ніж у 18 разів ($BP=18,75$; $DK=12,7$; $p<0,001$).



Встановлено, що значущим фактором ризику виступає тривала необхідність у **частковому парентеральному харчуванні та інфузійній підтримці** після народження. Дані ROC-аналізу вказують на достовірне підвищення ризику при проведенні інфузійної терапії понад 8 днів (AUC=0,725 (0,575–0,845), $p=0,013$). Даний критерій має високі показники прогностичної цінності (Se=72,7 % та Sp=72,2 %). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між тривалою інфузійною терапією та

розвитком XI/ пізнього НЕК: $r=0,392$; $p=0,007$. Таким чином, при необхідності проведення інфузійної терапії понад 8 днів ВР підвищувався в 2,6 рази (ВР=2,62; ДК=4,2; $p=0,007$).

2. Формування багатфакторної прогностичної моделі.

З урахування вищенаведених інформативних клініко-анамнестичних і лабораторних показників розроблено таблицю прогнозування розвитку XI/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Прогностична модель XI/пізнього НЕК у передчасно народжених немовлят

Ознака	Критичне значення	Діагностичний коефіцієнт (ДК)	Коефіцієнт Кульбака (I)*
Початок ентерального харчування (дні)	>2	12,7	6,59
	≤2	-5,8	
Рівень експресії FOXP3 (ум.од.)	<0,07	7,3	3,10
	≥0,07	-4,2	
Рівень експресії T-bet (ум.од.)	>1,76	2,8	2,36
	≤1,76	-7,9	
Тривалість часткового парентерального харчування та інфузійної терапії (дні)	>8	4,2	1,89
	≤8	-4,2	
Проведення нШВЛ (в т.ч. СРАР) після народження	так	2,6	1,44
	ні	-5,1	
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя	≤6	1,8	1,37
	>6	-6,8	
Маса при народженні (г)	≤1490	4,4	1,05
	>1490	-2,1	
Штучне вигодовування	так	2,5	1,02
	ні	-3,7	

*Примітка: нШВЛ – неінвазивної штучної вентиляції легень, СРАР – терапія постійним позитивним тиском кисню; * – показники упорядковані (ранжовані) за значенням коефіцієнта Кульбака для позитивного ДК.*

Модель побудована на основі ДК, що були визначені за допомогою алгоритму Вальда. Ймовірність розвитку XI/НЕК оцінюють за допомогою алгебраїчної сумачії ДК до моменту досягнення діагностично значущого порогу. При значенні суми ДК 6 балів ймовір-

ність розвитку XI/пізнього НЕК становить 80%, при 9,5 бала – 90 %, при 13 бала – 95 % (табл. 2). Усім варіантам притаманні високі показники прогностичної цінності: специфічність (96,0–98,0 %), чутливість (83,3%).

Таблиця 2

Інтерпретація результатів підрахунку за прогностичною моделлю XI/пізнього НЕК у передчасно народжених немовлят

Показники моделі	Вірогідність розвитку XI/пізнього НЕК		
	80%	90%	95%
Кількість балів ДК	6	9,5	13
Чутливість, %	83,3	83,3	83,3
Специфічність, %	96,0	96,0	98,0
Хибно негативний результат, %	16,7	16,7	16,7
Хибно позитивний результат, %	4,0	4,0	2,0
Точність прогнозу, %	93,5	93,5	95,2
Прогностична цінність позитивного результату, %	83,3	83,3	90,9
Прогностична цінність негативного результату, %	96,0	96,0	96,1

Висновки

1. Найбільш прогностично інформативними клініко-анамнестичними факторами, що сприяють розвитку XI/ пізнього НЕК у передчасно народжених дітей, є: відтермінування початку ентерального вигодовування, тривала необхідність в інфузійній підтримці, необхідність проведення нШВЛ (у т. ч. СРАР), помірна та важка асфіксія при народженні, мала маса тіла при народженні, штучне вигодовування.

2. При прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК значущим є визначення рівня факто-

рів транскрипції FOXP3 та T-bet в зіскрібку букальної слизової оболонки. При підвищенні рівня T-bet >1,76 ум. од. ризик розвитку XI/пізнього НЕК підвищується майже в 3 рази. При зниженні рівня FOXP3 <0,07 ум. од. відносний ризик розвитку цієї патології зростає в 5 разів.

3. Простота використання моделі, високі показники її валідності та неінвазивність запропонованої лабораторної діагностики дозволяють рекомендувати її для практичного застосування в щоденній практиці неонатальних і педіатричних відділень.

REFERENCES

1. KIM JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathology and pathogenesis. UpToDate. Updated Mar 2023. <https://www.uptodate.com>.
2. Gingen JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30020729.
3. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020 Jan;245(2):85-95. doi: 10.1177/1535370219891971. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31810384; PMCID: PMC7016421.
4. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020 May;220:86-92.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.11.011. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31982088.
5. Hong KY, Zhu Y, Wu F et al. Chinese Multicenter EUGR Collaborative Group. The role of nutrition in analysis of risk factors and short-term outcomes for late-onset necrotizing enterocolitis among very preterm infants: a nationwide, multicenter study in China. *BMC Pediatr*. 2024 Mar 8;24(1):172. doi: 10.1186/s12887-024-04611-7. PMID: 38459440; PMCID: PMC10921728.
6. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255-64
7. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr*. 2012;129:e298-304
8. Gunasekaran A, Devette C, Levin S, Chaaban H. Biomarkers of Necrotizing Enterocolitis: The Search Continues. *Clin Perinatol*. 2022 Mar;49(1):181-194. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.011. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35210000.



9. Neu J. Necrotizing enterocolitis: an editorial. *Pediatr Med* 2024;7:1. <https://dx.doi.org/10.21037/pm-23-29>.
10. Juhl, S., Hansen, M., Fonnest, G et al. (2016). Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatrica*, 106(3), 394–398. doi:10.1111/apa.13541
11. Lazarevic V, Glimcher LH, Lord GM. T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Nov;13(11):777-89. doi: 10.1038/nri3536. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113868; PMCID: PMC6290922.
12. Vent-Schmidt J, Han JM, MacDonald KG, Levings MK. The role of FOXP3 in regulating immune responses. *Int Rev Immunol*. 2014 Mar;33(2):110-28. doi: 10.3109/08830185.2013.811657. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23947341.
13. Huang C, Bi J. Expression Regulation and Function of T-Bet in NK Cells. *Front Immunol*. 2021 Oct 5;12:761920. doi: 10.3389/fimmu.2021.761920. PMID: 34675939; PMCID: PMC8524037.
14. Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease. *Nat Immunol*. 2011 Jun 20;12(7):597-606. doi: 10.1038/ni.2059. PMID: 21685955; PMCID: PMC6290474.
15. Di Giovangiulio M, Rizzo A, Franzè E et al. Tbet Expression in Regulatory T Cells Is Required to Initiate Th1-Mediated Colitis. *Front Immunol*. 2019 Sep 11;10:2158. doi: 10.3389/fimmu.2019.02158. PMID: 31572375; PMCID: PMC6749075.
16. Koshida K, Ito M, Yakabe K, Takahashi Y, Tai Y, Akasako R, Kimizuka T, Takano S, Sakamoto N, Haniuda K, Ogawa S, Kimura S, Kim YG, Hase K, Harada Y. Dysfunction of Foxp3⁺ Regulatory T Cells Induces Dysbiosis of Gut Microbiota via Aberrant Binding of Immunoglobulins to Microbes in the Intestinal Lumen. *Int J Mol Sci*. 2023 May 10;24(10):8549. doi: 10.3390/ijms24108549. PMID: 37239894; PMCID: PMC10218244.
17. Bettelli E, Dastrange M, Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr 5;102(14):5138-43. doi: 10.1073/pnas.0501675102. Epub 2005 Mar 24. PMID: 15790681; PMCID: PMC555574.
18. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023-. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23. Epub 2017 Jul 14. PMID: 29158945; PMCID: PMC5661633.
19. Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*. 2020 May;160(1):24-37. doi: 10.1111/imm.13178. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Immunology*. 2020 Aug;160(4):393. PMID: 32022254; PMCID: PMC7160660.
20. Vaeth M, Schliesser U, Müller G et al. Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):16258-63. doi: 10.1073/pnas.1203870109. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22991461; PMCID: PMC3479579.
21. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V, et al. FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell* 2006;126(2):375–387.
22. Zuiderwijk MO, van der Burg M, Bekker V, Schoenaker MHD. Regulatory T Cells in Development and Prediction of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Scoping Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 18;23(18):10903. doi: 10.3390/ijms231810903. PMID: 36142816; PMCID: PMC9504949.
23. Saleh QW, Mohammadnejad A, Tepel M. Lower levels of FOXP3 are associated with prolonged inflammatory responses in kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2023 Sep 13;14:1252857. doi: 10.3389/fimmu.2023.1252857. PMID: 37771580; PMCID: PMC10525697.

Отримано 29.05.2024 р.