

## Экспериментальное моделирование некротизирующего энтероколита: патогенез, предикторы заболевания, профилактика

© И.Ю. КАРПОВА, Д.В. МОЛЧАНОВА, Т.М. ЛАДЫГИНА

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

**Актуальность.** Некротизирующий энтероколит встречается с частотой 2,4:1000 новорожденных. Количество осложнений достигает 51 – 68%, а летальность варьирует от 4 до 80%.

**Цель.** Представить современные данные отечественных и зарубежных экспериментальных исследований, которые посвящены изучению некротизирующего энтероколита.

**Результаты.** На современном этапе среди пациентов с энтероколитом преобладают младенцы с низкой и очень низкой массой тела, у которых развитие заболевания имеет свои особенности. В связи с этим, остаются до конца неизученными вопросы патогенеза, влияние факторов риска и методы профилактики патологического процесса. С помощью экспериментальных моделей исследованы особенности работы внутриклеточного адаптерного белка (TIRAP), этиология экспрессии Toll-like рецептора 4 и причины повышения уровней медиаторов воспаления. Подтвержден механизм взаимной связи кишечник-головной мозг. Определена роль бактериальной флоры и эффективность воздействия на нее антибактериальных препаратов. С помощью экспериментального моделирования были выявлены биомаркеры энтероколита, такие как: эпидермальный фактор роста, интерлейкины, клаудины – 2, 3, 4. Рассмотрены различные варианты профилактики заболевания от ишемического прекодиционирования до применения пробиотиков и кормления грудным молоком, заслугой последних является способность формировать естественную защиту организма новорожденного.

**Выводы.** Таким образом, некротизирующий энтероколит - это тяжелое системное заболевание. С помощью экспериментального моделирования возможно проанализировать наиболее сложные, нерешенные проблемы и внедрить новые знания в клиническую практику.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит; экспериментальное моделирование; патогенез; предикторы заболевания; профилактика

## Experimental Modeling of Necrotizing Enterocolitis: Pathogenesis, Predictors, Prevention of the Disease

© I.YU. KARPOVA, D.V. MOLCHANOVA, T.M. LADYGINA

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Introduction.** The incidence rate of necrotizing enterocolitis is 2.4:1000 of newborns. The number of complications reaches 51-68%, and mortality rate varies from 4 to 80%.

**The aim of the study** was to present current data of Russian and foreign experimental studies related to necrotizing enterocolitis in children.

**Results.** Currently, infants with low and very low body weight constitute the most proportion of patients with enterocolitis; the development of the disease in this cohort of patients has its distinctive features. In this regard, the issues of pathogenesis, the impact of risk factors and methods of prevention of the pathological process remain underinvestigated. Experimental models were used to study the features of the toll-interleukin 1 receptor domain containing adapter protein (TIRAP), the etiology of Toll-like receptor 4 expression, and the reasons for the increased levels of inflammatory mediators. The mechanism of intestinal-brain reciprocal communication was confirmed. The role of the bacterial flora and effectiveness of the antibacterial drug effect on this flora was also determined. Biomarkers of enterocolitis, such as an epidermal growth factor, interleukins, claudins 2, 3, 4, were detected using experimental modeling. Various options for disease prevention ranging from ischemic preconditioning to probiotics application and breastfeeding were analyzed, the latter ones having beneficial ability to form natural defenses in newborns.

**Conclusions.** Thus, necrotizing enterocolitis is a severe systemic disease. Experimental modeling allows analyzing the most complex, unsolved problems and introducing novel knowledge into clinical practice.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis; experimental modeling; pathogenesis; predictors of disease; prevention

На протяжении многих десятилетий некротизирующий энтероколит (НЭК) встречается с частотой 2,4:1000 новорожденных, что составляет 2,1% (в ряде случаев – 4%) среди всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии [1, 2].

Количество осложнений достигает 51 – 68% [3, 4, 5]. Летальность варьирует от 4 до 20%, а при обширных некрозах кишечника может увеличиваться до 80% и выше [6].

Техническое оснащение реанимационной и анестезиологической служб дают возможность выхаживать младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ), у которых, из-за физиологических особенностей, клинические проявления НЭК диагностируют в отсроченном периоде.

В связи с этим, необходимо дальнейшее изучение патогенеза и ведущих факторов, провоцирующих развитие патологического процесса.

На современном этапе большое внимание уделяется профилактике энтероколита. Проводится поиск наиболее эффективных методов, позволяющих снизить уровень заболеваемости. Активно обсуждается роль грудного вскармливания, анализируются показания к применению пре- и пробиотиков.

Именно экспериментальная медицина помогает дать ответы на нерешенные вопросы с позиции доказательной науки, которые будут способствовать дальнейшему развитию педиатрии и детской хирургии.

### Цель

Представить современные данные отечественных и зарубежных экспериментальных исследований, которые посвящены изучению некротизирующего энтероколита.

#### *Патогенез и предикторы заболевания*

В экспериментальной работе Caplan M.S. (2005) выявлено, что у недоношенного потомства крыс существует дисбаланс между выработкой провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, данный факт рассматривают как фактор, предрасполагающий к развитию НЭК [7].

Ozdemir R. с соавт. (2012) выполнили изучение антиоксидантного действия N - ацетилцистеина (NAC) на состояние новорожденных крысят, которым моделировали энтероколит. Раствор NAC вводили внутривентриально (125мг/кг) 1 раз в день в течение первых 4-х суток жизни, с последующим клинико-лабораторным и морфологическим контролем. Авторы отметили, что окислительный стресс и медиаторы воспаления играют роль в патогенезе НЭК. N - ацетилцистеин благодаря своим противовоспалительным и антиоксидантным свойствам оказывает защитное действие на стенку кишечника [8].

На мышах доказано, что при взаимодействии слизистой кишечника с медиаторами воспаления (флагеллином или липополисахаридом), запускается процесс активации развития кишечного эпителия, что способствует устойчивости к провоспалительным агентам [9].

Экспрессия внутриклеточного адаптерного белка (TIRAP) вызывает выработку провоспалительных цитокинов, приводящих к иницированию уровня интерферона типа I. Плод на поздних стадиях беременности, подвергается воздействию трофических факторов околоплодных вод, которые в целом способствуют созреванию кишечника [10].

Отмечено, что нарушение всасывания липидов является результатом снижения выработки множества факторов, включая желудочную липазу, кишечные внутрипросветные желчные соли и экзокринные гормоны поджелудочной железы. Имеет значение тот факт, что экспрессия кишечного эпителия должна уменьшаться с постнатальным развитием, однако у мышей при НЭК его уровень остается повышенным во всех отделах кишечника [11], при этом в антенаталь-

ном и раннем постнатальном (1 сутки) периодах зафиксирована экспрессия Toll-like рецептора 4 (TLR4) [12].

На новорожденных мышах изучен механизм взаимобратной связи кишечника-головной мозга. Выявлено, что блуждающий нерв способствует двусторонней связи между кишечником и лимбическим отделом внутри центральной нервной системы (ЦНС). Гиппокамп является локусом внутри ЦНС, который в основном отвечает за контроль над работой кишечника. Кишечные микробы оказывают воздействие на развитие мозга через нервную систему желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменения в поведении связаны с микробным составом, так как некоторые продукты бактерий кишечника действуют как «нейронуклеомодули» и влияют на клетки мозга. Сигналы о микробах в кишечнике передаются в мозг и лимбическую систему. Блуждающий нерв связан с регуляцией цитокинов в кишечнике, что приводит к воспалению и бактериальной инвазии за счет утраты кишечным эпителием барьерной функции [13].

Штаммы *S. perfringens* типа А, полученные из аутопсийного материала жеребят, у которых моделировали энтероколит, продуцировали секреторный цитотоксин (порообразующий токсин NetF), опасный для клеток яичников лошадей. Большинство животных страдающих патологией были моложе трехдневного возраста, что подтверждало роль трипсин-ингибирующего действия молозива в противодействии расщеплению токсинов *S. perfringens* [14].

В научных исследованиях Warner B.B., Tarr P.I. (2016) отмечено, что грамотрицательные бактерии являются причиной патогенеза НЭК. В моделях на животных TLR4 играет центральную роль в повреждении слизистой оболочки, а антибиотики, активные против грамотрицательных бактерий, обеспечивают защиту. Кроме того, анаэробные бактерии в ответ на углеводы, доступные для микробиоты, генерируют противовоспалительные жирные кислоты с короткой цепью (ацетат, пропионат, бутират). Доказано, что аминогликозиды активны против *Gamma*proteobacteria в кишечнике, но не подавляют анаэробные бактериальные популяции [15].

В экспериментальных работах при помощи химических и генетических способов у мышей добивались истощения ацидофильных энтероцитов в кишечной стенке. Дефицит функции клеток Панета вызвал значительные изменения состава микробиома слепой кишки со значительным увеличением видов *Enterobacteriaceae*, фенотипически сходных с теми, что наблюдали у пациентов с НЭК [16].

Shreyas K.R. с соавт. (2018) проводили моделирование НЭК у новорожденных поросят при помощи кормления их смесями ферментированными кишечной палочкой. При развитии патологического процесса у животных наблюдали повышенное содержание короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые провоцируют повреждение кишечной стенки. Извест-

но, что SCFA появляются в результате бактериальной ферментации негидролизованной лактулозы из-за незрелости кишечной лактазы [17].

В работах Wei J. с соавт. (2015) отмечена связь заболевания с потерей нейронов и глиальных клеток в нервной системе кишечника. Трансплантация нервных стволовых клеток (NSC) кишки в сочетании с гепарин-связывающим эпидермальным фактором роста (HB-EGF), позволяет защитить от экспериментального энтероколита. При введении новорожденным крысам, одного из представленных факторов, происходило снижение проницаемости кишечной стенки [18].

Исследования на животных моделях, показали, что эпидермальный фактор роста (EGF) является потенциальным биомаркером развития НЭК. EGF обнаруживают в амниотической жидкости, так же он вырабатывается железами ЖКТ (слюнными; Бруннера, локализующимися в двенадцатиперстной кишке), клетками Панета и макрофагами. EGF важен для снижения аутофагии, процессов деления и миграции в кишечнике. Введение крысам мезенхимальных стволовых клеток с HB-EGF приводит к синергизму, который уменьшает травмы и улучшает выживаемость [19].

Jing S. с соавт. (2018) выявили, что у недоношенных поросят тяжелые формы НЭК связаны с острым воздействием на развивающийся гиппокамп. Прогрессирование патологии снижало физическую активность животных, особенно когда поражение локализовалось в тонкой кишке. Это коррелировало с повышением уровней маркеров нейровоспаления (S100A8, S100A9, IL8, IL6, MMP8, SAA, TAGLN2) и гипоксии (PDK4, IER3, TXNIP, AGER). На данном фоне экспрессия генов, связанных с защитой от окислительного стресса (HBB, ALAS2) и олигодендроцитами (OPALIN) была подавлена [20].

В работах Тихоновой Н.Б. с соавт. (2014), при проведении окклюзии сосудов брыжеечной аркады дистального отдела подвздошной кишки у маловесных поросят в течение 48 часов, морфологическая картина характеризовалась широким диапазоном изменений: от минимальных в виде эрозий слизистой оболочки и десквамации единичных эпителиальных клеток, до выраженных с некрозом стенки кишки с изъязвлениями, пневматозом, перфорацией и развитием перитонита. При уменьшении времени окклюзии и с проведением последующей реперфузии у доношенных поросят чувствительность к ишемии была меньше.

Отмечено, что восприимчивость к нарушению кровоснабжения кишечника у мышей оказалась значительно выше, чем у поросят. Связь между каким-то определенным видом микроорганизмов и НЭК у потомства не была установлена. Доказано, что в качестве агентов, повреждающих слизистую оболочку, могут выступать бактерии, в том числе относящиеся к нормальной флоре кишечника новорожденных, грибы, вирусы, вызывающие развитие гастроэнтероколита и респираторных заболеваний. Число заболевших жи-

вотных с признаками НЭК было прямо пропорционально числу гипоксических и/или гипотермических сеансов воздействия. У потомства, находящегося на грудном вскармливании признаков заболевания не отмечено. [21].

По данным Zamora I.J. с соавт. (2015) у поросят, при прогрессирующем течении НЭК, отмечены низкие значения ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS). Данный факт подтверждает мысль, что гипоксия, вызванная плохой перфузией и / или повышенным потреблением кислорода тканями, является основным звеном в патогенезе заболевания [22].

По мнению Caplan M.S. с соавт. (2005) комбинированное действие белков (казеина) и органических кислот при уровне pH менее 5,0 вызывает тяжелое повреждение кишечника, проявляющееся избыточной секрецией, некрозом ворсин, отеком кишечной стенки, кровоизлияниями и развитием трансмурального некроза [23].

Известно, что клаудин-2 создает катионселективные поры и увеличивает проницаемость в эпителии различных тканей, включая кишечник. Функция клаудина - 3 и - 4 в кишечнике мышей барьерная и её подавление коррелирует с развитием заболевания. Снижение экспрессии клаудина-7 может способствовать потере целостности тканей и формированию воспаления не только в ЖКТ, но и в почках. Поэтому возможно использовать экспрессию клаудина в качестве потенциального биомаркера НЭК [24].

Garg P.M. с соавт. (2015) выявили, что некротизирующий энтероколит в экспериментальной модели на мышах приводит к острому повреждению и воспалению почек, нарушению белков плотных соединений в органе. Белки группы клаудинов выполняют барьерную и водно-электролитную роль в стенке кишки. Умеренно повышенный уровень клаудина-7 в почках свидетельствует о том, что последние могут пытаться удерживать воду и преобразовывать уровни натрия и хлоридов в организме. Так же был повышен Аквапорин-2 (AQP2) - водный канал, играющий жизненно важную роль в регулировании водного баланса. Это говорит о том, что у крысят с НЭК почки пытаются увеличить реабсорбцию воды для поддержания сниженного внутрисосудистого объема. С другой стороны, изменения в экспрессии AQP2 также могут быть связаны с трансформацией системного осмотического давления (из-за кормления молочной смесью) или с нарушением процессов всасывания в кишечнике. Варьирование экспрессии клаудина-1, окклюдина (TJ-белки) помогает объяснить такие клинические особенности, как: олигурию, гипонатриемию и дисбаланс жидкости [25].

Повышение концентрации интерлейкина-12 (IL-12) и интерлейкина-18 (IL-18) при НЭК в экспериментальных исследованиях позволило установить зависимость между уровнями воспалительных цитокинов и степенью повреждения тканей [26].

В работе Korperuncholan N. С соавт. (2017) отмечена взаимосвязь между тяжестью тромбоцитопении при моделировании НЭК у мышей со степенью повреждения. Так же, зафиксировано постоянное снижение количества тромбоцитов у потомства мышей с НЭК-подобным процессом через 15–24 часа после воздействия тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS - экстремальный окислитель, при смешивании ее с восстановителями (гидриды, сульфиды, нитриды), начинается активная реакция, завершающаяся детонацией). Патологическое состояние связано с увеличением количества тромбоцитов, ранним и устойчивым ростом уровня незрелой фракции тромбоцитов (IPF), после воздействия TNBS и повышенным числом / площадью мегакариоцитов в костном мозге [27].

В опыте на новорожденных крысятах был применен внутриспросветный микродиализ кишечника (ректосигмоидальная зона) с помощью которого исследовали признаки кишечной гипоксии и клеточных повреждений, с значительным повышением лактата и глицерина. Микроскопический анализ подтвердил обнаружение кишечной гипоксии в стенке кишечника при НЭК [28].

#### *Способы профилактики*

Исследования Rüdnei de O.L.G. с соавт. (2017) показали, что ишемическое прекондиционирование (r-IPC - экспериментальный метод для получения устойчивости к потере кровоснабжения), примененное у беременных крыс, приводило к снижению возникновения НЭК в толстой кишке у потомства. Характерной чертой r-IPC является наличие двух отдельных фаз защиты: ранняя, которая начинается сразу после реперфузии, с защитным действием в течение двух-трех часов, и поздняя, которая проявляется между двенадцатью и двадцатью четырьмя часами после первоначальной реперфузии. Гуморальные и нейрональные медиаторы способствуют передаче и хранению информации, повышая толерантность клеток к последующему ишемическому повреждению на фоне дефицита пролиферативной активности в слизистой оболочке кишечника. Таким образом, более высокая встречаемость апоптоза из-за r-IPC определяет его защитный эффект, с сохранением слизистой оболочки кишечника, уменьшая тяжесть поражения [29].

У 61% детенышей крыс с НЭК применение легочного сурфактантного белка-А (SP-A) снижало смертность, так как уровни кишечных провоспалительных цитокинов были повышены. Введение SP-A уменьшало уровни IL-1b и фактор некроза опухоли-а (TFN-a), но мало влияло на показатели интерферона -g (IFN-g). SP-A лечение крысят, подвергшихся воздействию гипоксии, значительно сокращало экспрессию кишечного TLR4. Отмечено, что перорально вводимый SP-A способен проходить через ЖКТ, обеспечивая защиту незрелой кишки [30].

Моделирования Zhou W. с соавт. (2015) на крысах показали, что защитные эффекты human milk

oligosaccharides (HMOs) против НЭК обусловлены специфическим изомером дисахарида лакто-N-тетраозы (DSLNT), а синтетические имитирующие HMO пребиотики - галактоолигосахариды (GOS), не способствуют профилактике заболевания. DSLNT модулирует различные ключевые факторы, участвующие в экспериментальном патогенезе НЭК. Доказано, что глутамин (Gln) является важным питательным веществом для пролиферации клеток кишечника и роста тонкой кишки. Исследования в экспериментах показали, что Gln обладает антиоксидантной защитой, способствует антиапоптозу и противовоспалительному действию [31].

Дотации бифидобактерий новорожденным крысятам ингибируют рост и размножение флоры, редуцируют стимуляцию бактериальных клеток слизистой оболочки кишечника (TLR2, TLR4), тем самым уменьшают степень выраженности энтероколита [32].

Олигосахариды грудного молока (ОГМ), а именно 2'-фукозиллактоза (2'-FL - самый распространенный олигосахарид), может усиливать созревание кишечника и модулировать пути иммунной защиты. 2'-FL увеличивает рост бифидобактерий, подавляя Clostridia sp. и Enterobacteria sp. Кроме того, 2'-FL имеет структуру с фукозилированными Н-антигенами в кишечном эпителии, к которым прилипают различные патогенные бактерии, включая Escherichia coli F18, которая является опасной для поросят, находящихся на искусственном вскармливании. Таким образом, кормление грудным молоком или смесями, содержащими 2'-FL, сокращают риск развития некротизирующего энтероколита [33, 34].

Выявлено, что в группах крыс, получавших раннюю дотацию Lactobacillus murinus HF12, количество НЭК было меньше. Данный факт позволяет предположить наличие связи между микробным пейзажем и развитием заболевания [35].

По мнению Tian F. с соавт. (2017) при добавлении в питательные смеси инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) у крыс с НЭК уменьшалась выраженность клинических симптомов. Авторы предполагают, что IGF-1 задерживает экспрессию мРНК толл-рецептора 4, что в свою очередь ингибирует производство медиаторов воспаления и усиливает продукцию муцина 1 и секреторного IgA [36].

Кишечная щелочная фосфатаза (IAP) представляет собой эндогенный белок, вырабатываемый эпителием кишечника. В опытной группе у потомства мышей дополнительная энтеральная IAP не защищала от повреждения кишечной стенки. Однако у взрослых особей, дотация IAP в начале воспалительного процесса поддерживала барьерную функцию кишечника и купировала его трансформацию [37].

У крысят, получающих полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA) был пониженный уровень липополисахарида в плазме и редкое развитие патологического процесса, по сравнению с животными,



которым давали смесь без PUFA. Более низкие показатели НЭК коррелировали со снижением экспрессии мРНК TLR4 во всех четырех сегментах кишечника у крыс, получавших PUFA. Эксперименты *in vitro* в том же исследовании продемонстрировали ингибирующее действие PUFA на рецептор фактора активации тромбоцитов в клетках подвздошной и толстой кишок, что обеспечивает еще один вариант защиты [38].

Shin S. с соавт. (2017) представили новый профилактический эффект японского растительного лекарственного средства Daikenchuto (TJ-100) при некротизирующем энтероколите у новорожденных у крыс. Daikenchuto представляет собой порошок высушенного корня имбиря, женьшеня и плодов зантоксилума в соотношении 5:3:2. В исследовании отмечены такие фармакологические эффекты как: повышение моторики нижних отделов ЖКТ, увеличение кровотока в тонкой кишке, снижение продукции воспалительных цитокинов. Применение Daikenchuto облегчает течение заболевания за счёт ингибирования синтеза IL-6 [39].

Известно, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) А контролирует развитие микрососудов с помощью мощных ангиогенных, митогенных посредников, повышающих проницаемость сосудистого русла в кишечнике новорожденного потомства. Мышиное молоко содержит VEGF А и защищает от энтероколита. Пилотное исследование показало, что количество белка VEGF снижено у новорожденных мышей с выраженной клиникой заболевания [40].

Ингибитор киназы, ассоциированной с рецептором IL-1 (IRAK) способен ингибировать воспалительный ответ, за счет подавления толл-рецепторов. В ходе исследования у крыс было выявлено: уменьшение клинических проявлений НЭК, а также уровней TNF-а, IL-1b, IL-6, ядерного фактора каппа по сравнению с группами крыс, которые не получали IRAK.

Доказана значительная роль интерлейкина-10 в подавлении развития экспериментального энтероколита и предупреждении развития воспалительных заболеваний кишечника [41].

В группах доношенных и недоношенных животных, при моделировании энтероколита подтверждена профилактическая значимость пробиотиков, так как препараты обеспечивают штамм-неспецифическую защиту от воспалительного процесса [42, 43].

При инъекции стволовых клеток АФ крысам с НЭК, отмечена лучшая выживаемость в течение 7 дней, сокращение апоптоза в ворсинках кишки, снижение перекисного окисления липидов и инфильтрации нейтрофилов. Причиной данного действия опосредовано является индуцибельный механизм циклооксигеназы – 2 (COX-2 - фермент, участвующий в синтезе простаноидов) [44].

В работах зарубежных ученых при моделировании заболевания у новорожденных крысят убедительно подтверждена роль энтерального кормления. Сочетанное воздействие питания молочной смесью,

гипоксии и бактерий, введенных в просвет ЖКТ, в 77% случаев приводило к возникновению НЭК, а летальность в данной группе составила 86%. При проведении этой же ситуации, но у недоношенных крысят НЭК развился в 75%, а летальность составила 100% [45].

Синдром короткой кишки является одним из ведущих осложнений при НЭК. Много исследований посвящено проблеме восстановления кишечной трубки для возобновления полноценного энтерального питания. Экспериментальная работа Хасанова Р.Р. с соавт. (2014) на животных моделях доказывает, что тонкая кишка может удлиниться при растягивании механической тягой и в дальнейшем нормально функционировать. Авторами разработана эндолуминальная удлиняющаяся капсула с полимерным покрытием - биоразлагаемое пружинное устройство, устанавливаемое под эндоскопическим контролем.

Так же выявлено, что глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2) обладает стимулирующим воздействием на эпителий кишечника. В тканевой инженерии используют матрицу из различных материалов. Матрицы заполняют клетками и имплантируют в васкуляризованное пространство реципиента. Обработанные специальным способом клетки кишечника - органоиды, помещают в матрикс, уложенный в сальник крысы. Некоторые авторы пытаются совместить матрицы и стволовые клетки В результате из органоидов образуются кистозные полости, гистологически напоминающие тонкую кишку, где в кишечном эпителии формируются зрелые крипты и ворсинки [46].

## Заключение

Представленные механизмы патогенеза доказывают, что проблема некротизирующего энтероколита затрагивает все уровни организма от системного до клеточного, с развитием полисистемного комплекса осложнений. Выявленные факторы риска развития патологии и биомаркеры не только позволяют своевременно распознать начало заболевания, но и оценить степень тяжести процесса. Безусловно, ведущей задачей в аспекте некротизирующего энтероколита является профилактика. Исследования на животных с позиций доказательной медицины подчеркивают роль грудного молока и применение пробиотиков в формировании естественной защиты организма.

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и иных действиях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## Список литературы

1. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. *Хирургия новорожденных: диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных (методические рекомендации)*. М.: Москва. 2003; 25-30.
2. Kafetzis DA. Neonatal necrotizing enterocolitis-an overview. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2003; 16: 349-355.
3. Муратов И.Д. Послеоперационный перитонит у новорожденных. Проблемы диагностики и лечения. *Детская хирургия*. 2006.1: 46 - 48.
4. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Сидоренко Д.А., Барадиева П.Ж. Тимофеев А.Д. Стриктуры кишечника у новорожденных после некротизирующего энтероколита (пост-нэк стриктуры кишечника). *Детская хирургия*. 2016; 20: 6: 228-234.
5. Rees CM, Eaton S, Khoo AK. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch.Dis.Child*. 2007; 92: 3: 193-8.
6. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J. Pediatr. Surg*. 2013; 48: 2359-67.
7. Caplan MS. The role of ФАТ, TLR and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. In Pediatr. Surg*. 2005;14: 1:145-151.
8. Ozdemir R, Yurttutan S, Nur Sari F. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in a neonatal ratmodel of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatric Surgery*. 2012; 47: 1652-1657.
9. Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2015; 18: 3: 285-288. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000169
10. Zhou W, Lv H, Li X, Su H, Huang LG, Li J, Yuan WM. Protective effects of bifidobacteria on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. *Genetics and molecular research*. 2015; 14: 3:11505-11514. DOI: 10.4238/2015.
11. Meng D, Zhu WS, Shi HN, Lu L, Wijendran V, Xu WB, Walker WA. Toll-like receptor-4 in human and mouse colonic epithelium is developmentally regulated: a possible role in necrotizing enterocolitis. *Pediatric research*. 2015; 77:3: 416-424. DOI: 10.1038/pr.2014.207
12. Sim K, Shaw AG, Randell P, Cox MJ, McClure ZE, Li MS. Dysbiosis Anticipating Necrotizing Enterocolitis in Very Premature Infants. *Clinical infectious diseases*. 2015; 60: 3: 389-397. DOI: 10.1093/cid/ciu822
13. Chariton M, Panagiotis K, Ioannis K, Bhairav VS, Anja M, Vineet B. The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators of Inflammation*. 2018; 20: 8 <https://doi.org/10.1155/2018/7456857>
14. Gohari IM, Parreira VR, Nowell VJ, Nicholson VM, Oliphant K, Prescott JF. A Novel Pore-Forming Toxin in Type A Clostridium perfringens Is Associated with Both Fatal Canine Hemorrhagic Gastroenteritis and Fatal Foal Necrotizing Enterocolitis. *Plos one*. 2015; 10: 4: 226-284. DOI: 10.1371/journal.pone.0122684
15. Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and preterm infant gut bacteria. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2016; 21: 6: 394-399. DOI: 10.1016/j.siny.2016.06.001
16. Shiloh RL, Jessica S, Huiyu G, Stacy LK, Timothy GE, Mark AU. Loss of murine Paneth cell function alters the immature intestinal microbiome and mimics changes seen in neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 10: e0204967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204967>
17. Shreyas KR, Qinghe M, Benjamin DS, Michaela K, Natesh Y, Joshua S. Enteral administration of bacteria fermented formula in newborn piglets: A high fidelity model for necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 7: e0201172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201172>
18. Wei J, Zhou Y, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor and enteric neural stem cell transplantation in the prevention of experimental necrotizing enterocolitis in mice. *Pediatric research*. 2015; 78: 1: 29-37. DOI: 10.1038/pr.2015.63
19. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, CA. Martin Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis Modeling the Innate Immune Response. *American journal of pathology*. 2015; 185: 1: 4-16. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.08.028
20. Jing S, Xiaoyu P, C.Line I, Xiao-Long Y, Kerstin S, Dereck EC. Necroizing enterocolitis is associated with acute brain responses in preterm pigs. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15:180. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1201-x>
21. Тихонова Н.Б., Серебряков С.Н., Матевосян К.Ш., Александкин А.П., Кадыков Н.А., Александина В.В. Экспериментальные модели некротизирующего энтероколита новорожденных. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 4: 12: 58-62.
22. Zamora IJ, Stoll B, Ethun CG, Sheikh F, Yu L, Burrin DG. Low Abdominal NIRS Values and Elevated Plasma Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in a Premature Piglet Model of Necrotizing Enterocolitis. *Plos one*. 2015; 10: 6: e0125437 DOI: 10.1371/journal.pone.0125437
23. Caplan MS. The role of ФАТ, TLR and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. In Pediatr. Surg*. 2005; 14: 1: 145-151.

## References

1. Krasovskaya TV., Kobzeva T.N. *Surgery of the newborn: diagnosis and intensive care in surgery of the newborn (guidelines)*. M.: Moscow. 2003; 25-30.
2. Kafetzis DA. Neonatal necrotizing enterocolitis-an overview. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2003; 16: 349-355.
3. Muratov ID. Postoperative peritonitis in newborns. Problems of diagnosis and treatment. *Detskaya khirurgiya*. 2006.1: 46 - 48.
4. Kozlov YuA, Kovalkov KA, Chubko DM, Sidorenko DA, Baradieva PZh, Timofeev AD. Intestinal strictures in newborns after necrotizing enterocolitis (post-non-intestinal strictures). *Detskaya khirurgiya*. 2016; 20: 6: 228-234.
5. Rees CM, Eaton S, Khoo AK. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch.Dis.Child*. 2007; 92: 3: 193-8.
6. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J. Pediatr. Surg*. 2013; 48: 2359-67.
7. Caplan MS. The role of ФАТ, TLR and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. In Pediatr. Surg*. 2005;14: 1:145-151.
8. Ozdemir R, Yurttutan S, Nur Sari F. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in a neonatal ratmodel of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatric Surgery*. 2012; 47: 1652-1657.
9. Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2015; 18: 3: 285-288. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000169
10. Zhou W, Lv H, Li X, Su H, Huang LG, Li J, Yuan WM. Protective effects of bifidobacteria on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. *Genetics and molecular research*. 2015; 14: 3:11505-11514. DOI: 10.4238/2015.
11. Meng D, Zhu WS, Shi HN, Lu L, Wijendran V, Xu WB, Walker WA. Toll-like receptor-4 in human and mouse colonic epithelium is developmentally regulated: a possible role in necrotizing enterocolitis. *Pediatric research*. 2015; 77:3: 416-424. DOI: 10.1038/pr.2014.207
12. Sim K, Shaw AG, Randell P, Cox MJ, McClure ZE, Li MS. Dysbiosis Anticipating Necrotizing Enterocolitis in Very Premature Infants. *Clinical infectious diseases*. 2015; 60: 3: 389-397. DOI: 10.1093/cid/ciu822
13. Chariton M, Panagiotis K, Ioannis K, Bhairav VS, Anja M, Vineet B. The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators of Inflammation*. 2018; 20: 8 <https://doi.org/10.1155/2018/7456857>
14. Gohari IM, Parreira VR, Nowell VJ, Nicholson VM, Oliphant K, Prescott JF. A Novel Pore-Forming Toxin in Type A Clostridium perfringens Is Associated with Both Fatal Canine Hemorrhagic Gastroenteritis and Fatal Foal Necrotizing Enterocolitis. *Plos one*. 2015; 10: 4: 226-284. DOI: 10.1371/journal.pone.0122684
15. Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and preterm infant gut bacteria. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2016; 21: 6: 394-399. DOI: 10.1016/j.siny.2016.06.001
16. Shiloh RL, Jessica S, Huiyu G, Stacy LK, Timothy GE, Mark AU. Loss of murine Paneth cell function alters the immature intestinal microbiome and mimics changes seen in neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 10: e0204967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204967>
17. Shreyas KR, Qinghe M, Benjamin DS, Michaela K, Natesh Y, Joshua S. Enteral administration of bacteria fermented formula in newborn piglets: A high fidelity model for necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 7: e0201172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201172>
18. Wei J, Zhou Y, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor and enteric neural stem cell transplantation in the prevention of experimental necrotizing enterocolitis in mice. *Pediatric research*. 2015; 78: 1: 29-37. DOI: 10.1038/pr.2015.63
19. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, CA. Martin Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis Modeling the Innate Immune Response. *American journal of pathology*. 2015; 185: 1: 4-16. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.08.028
20. Jing S, Xiaoyu P, C.Line I, Xiao-Long Y, Kerstin S, Dereck EC. Necroizing enterocolitis is associated with acute brain responses in preterm pigs. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15:180. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1201-x>
21. Tikhonova NB, Serebryakov SN, Matevosyan KSh, Aleksankin AP, Kadykov NA, Aleksankina VV. Experimental models of necrotizing enterocolitis in newborns. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2014; 4: 12: 58-62.
22. Zamora IJ, Stoll B, Ethun CG, Sheik F, Yu L, Burrin DG. Low Abdominal NIRS Values and Elevated Plasma Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in a Premature Piglet Model of Necrotizing Enterocolitis. *Plos one*. 2015; 10: 6: e0125437 DOI: 10.1371/journal.pone.0125437
23. Caplan MS. The role of ФАТ, TLR and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. In Pediatr. Surg*. 2005; 14: 1: 145-151.

24. Srikanth R, Rodney T, Parvesh MG, Maja H, Prem SS, Yan-Hua C. Necrotizing enterocolitis leads to disruption of tight junctions and increase in gut permeability in a mouse model. *BMC Pediatrics*. 2018; 18:372. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1346-x>.
25. Garg PM, Tatum R, Ravisankar S, Shekawat PS, Chen YH. Necrotizing enterocolitis in a mouse model leads to widespread renal inflammation, acute kidney injury, and disruption of renal tight junction proteins. *Pediatric research*. 2015; 78: 5: 527-532. DOI: 10.1038/pr.2015.146
26. Halpern M. Up-regulation of IL-18, IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Pediatr.res*. 2002; 51:733-739.
27. Kopperuncholan N, Krishnan MK, Lalit G, Benjamin AT, Akhil M. Neonatal mice with necrotizing enterocolitis-like injury develop thrombocytopenia despite increased megakaryopoiesis. *Pediatric Research*. 2017; 81: 5: 817-824. doi:10.1038/pr.2017.7
28. Högberg N, Per-Ola Carlsson BC, Lars Hillered D, Stenbäck A. Intraluminal intestinal microdialysis detects markers of hypoxia and cell damage in experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatric Surgery*. 2012; 47:1646-1651.
29. Rüdnei de OLG, Ricardo AN, José de Freitas GN, Adriana PN, de Frasson SE. Neonatal necrotizing enterocolitis rat model attenuated by a remote ischemic preconditioning in the pregnant. *Acta Cir. Bras*. 2017; 32: 3: 236-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-8650201700300000008>
30. Quintanilla HD, Liu YY, Fatheree NY, Atkins CL, Hashmi SS, Floros J. Oral Administration of Surfactant Protein-A Reduces Pathology in an Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015; 60: 5: 613-620. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000678
31. Zhou P, Li YQ, Ma LY, Lin HC. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015; 7: 9: 7256-7270. DOI: 10.3390/nu7095334
32. Wahidi LS, Sherman J, Miller MM, Zaghouni H, Sherman MP. Early Persistent Blood Eosinophilia in Necrotizing Enterocolitis Is a Predictor of Late Complications. *Neonatology*. 2015; 108: 2: 137-142. DOI: 10.1159/000431305.
33. Cilieborg MS, Bering SB, Ostergaard MV, Jensen ML, Krych L, Newburg DS. Minimal short-term effect of dietary 2'-fucosyllactose on bacterial colonisation, intestinal function and necrotising enterocolitis in preterm pigs. *British journal of nutrition*. 2016; 116: 5: 834-841. DOI: 10.1017/S0007114516002646
34. Good M, CP Sodhi, Y Yamaguchi, HP Jia, P Lu, WB Fulton. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *British journal of nutrition*. 2016; 116: 7: 1175-1187. DOI: 10.1017/S0007114516002944
35. Mubina I, Brandon AB, Patrick TD, Jordan DB, Jamie MG, Melissa E. *Lactobacillus murinus* HF12 colonizes neonatal gut and protects rats from necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 6: e0196710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196710>
36. Tian F, Liu GR, Li N, Yuan G. Insulin-like growth factor I reduces the occurrence of necrotizing enterocolitis by reducing inflammatory response and protecting intestinal mucosal barrier in neonatal rats model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21: 4711-4719
37. Biesterveld BE, Koehler SM, Heinzerling NP, Rentea RM. Intestinal alkaline phosphatase to treat necrotizing enterocolitis. *Journal of surgical research*. 2015; 196: 2: 235-240. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.030
38. Robinson DT, Caplan MS. Linking fat intake, the intestinal microbiome, and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatric research*. 2015; 77: 1: 121-126. DOI: 10.1038/pr.2014.155
39. Shin S, Taster K, Motoi M, Kazuhiko N, Hiroshi M, Hideo T. The novel preventive effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis in rats. *Pediatr Surg Int*. 2017; 33:1109-1114. DOI 10.1007/s00383-017-4145-9.
40. Sabnis A, Carrasco R, Liu SX, Yan XC, Managlia E, Chou PM. Intestinal vascular endothelial growth factor is decreased in necrotizing enterocolitis. *Neonatology*. 2015; 107: 3:191-198. DOI: 10.1159/000368879
41. Rennick DM. Lessons from genetically engineered animal models. *Am. J. Physiol*. 2000; 278: 6: 829-833.
42. Gayatri AJ, Shripada R, Sanjay P. Effects of probiotics on experimental necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric research*. 2018; 83: 1: doi:10.1038/pr.2017.218
43. Yu H, Xin L, Yueju Z. IRAK inhibitor protects the intestinal tract of necrotizing enterocolitis by inhibiting the toll-like receptor (TLR) inflammatory signaling pathway in rats. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 3366-3373. DOI: 10.12659/MSM.910327.
44. Soham D, Sunil KJ. Protective effects of amniotic fluid in the setting of necrotizing enterocolitis. *Pediatric research*. 2017; 82: 4: 584-593. doi:10.1038/pr.2017.144
45. Hsueh W. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Dev.Pathol*. 2003; 6: 6-23.
24. Srikanth R, Rodney T, Parvesh MG, Maja H, Prem SS, Yan-Hua C. Necrotizing enterocolitis leads to disruption of tight junctions and increase in gut permeability in a mouse model. *BMC Pediatrics*. 2018; 18:372. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1346-x>.
25. Garg PM, Tatum R, Ravisankar S, Shekawat PS, Chen YH. Necrotizing enterocolitis in a mouse model leads to widespread renal inflammation, acute kidney injury, and disruption of renal tight junction proteins. *Pediatric research*. 2015; 78: 5: 527-532. DOI: 10.1038/pr.2015.146
26. Halpern M. Up-regulation of IL-18, IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Pediatr.res*. 2002; 51:733-739.
27. Kopperuncholan N, Krishnan MK, Lalit G, Benjamin AT, Akhil M. Neonatal mice with necrotizing enterocolitis-like injury develop thrombocytopenia despite increased megakaryopoiesis. *Pediatric Research*. 2017; 81: 5: 817-824. doi:10.1038/pr.2017.7
28. Högberg N, Per-Ola Carlsson BC, Lars Hillered D, Stenbäck A. Intraluminal intestinal microdialysis detects markers of hypoxia and cell damage in experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatric Surgery*. 2012; 47:1646-1651.
29. Rüdnei de OLG, Ricardo AN, José de Freitas GN, Adriana PN, de Frasson SE. Neonatal necrotizing enterocolitis rat model attenuated by a remote ischemic preconditioning in the pregnant. *Acta Cir. Bras*. 2017; 32: 3: 236-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-8650201700300000008>
30. Quintanilla HD, Liu YY, Fatheree NY, Atkins CL, Hashmi SS, Floros J. Oral Administration of Surfactant Protein-A Reduces Pathology in an Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015; 60: 5: 613-620. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000678
31. Zhou P, Li YQ, Ma LY, Lin HC. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015; 7: 9: 7256-7270. DOI: 10.3390/nu7095334
32. Wahidi LS, Sherman J, Miller MM, Zaghouni H, Sherman MP. Early Persistent Blood Eosinophilia in Necrotizing Enterocolitis Is a Predictor of Late Complications. *Neonatology*. 2015; 108: 2: 137-142. DOI: 10.1159/000431305.
33. Cilieborg MS, Bering SB, Ostergaard MV, Jensen ML, Krych L, Newburg DS. Minimal short-term effect of dietary 2'-fucosyllactose on bacterial colonisation, intestinal function and necrotising enterocolitis in preterm pigs. *British journal of nutrition*. 2016; 116: 5: 834-841. DOI: 10.1017/S0007114516002646
34. Good M, CP Sodhi, Y Yamaguchi, HP Jia, P Lu, WB Fulton. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *British journal of nutrition*. 2016; 116: 7: 1175-1187. DOI: 10.1017/S0007114516002944
35. Mubina I, Brandon AB, Patrick TD, Jordan DB, Jamie MG, Melissa E. *Lactobacillus murinus* HF12 colonizes neonatal gut and protects rats from necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2018; 13: 6: e0196710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196710>
36. Tian F, Liu GR, Li N, Yuan G. Insulin-like growth factor I reduces the occurrence of necrotizing enterocolitis by reducing inflammatory response and protecting intestinal mucosal barrier in neonatal rats model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21: 4711-4719
37. Biesterveld BE, Koehler SM, Heinzerling NP, Rentea RM. Intestinal alkaline phosphatase to treat necrotizing enterocolitis. *Journal of surgical research*. 2015; 196: 2: 235-240. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.030
38. Robinson DT, Caplan MS. Linking fat intake, the intestinal microbiome, and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatric research*. 2015; 77: 1: 121-126. DOI: 10.1038/pr.2014.155
39. Shin S, Taster K, Motoi M, Kazuhiko N, Hiroshi M, Hideo T. The novel preventive effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis in rats. *Pediatr Surg Int*. 2017; 33:1109-1114. DOI 10.1007/s00383-017-4145-9.
40. Sabnis A, Carrasco R, Liu SX, Yan XC, Managlia E, Chou PM. Intestinal vascular endothelial growth factor is decreased in necrotizing enterocolitis. *Neonatology*. 2015; 107: 3:191-198. DOI: 10.1159/000368879
41. Rennick DM. Lessons from genetically engineered animal models. *Am. J. Physiol*. 2000; 278: 6: 829-833.
42. Gayatri AJ, Shripada R, Sanjay P. Effects of probiotics on experimental necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric research*. 2018; 83: 1: doi:10.1038/pr.2017.218
43. Yu H, Xin L, Yueju Z. IRAK inhibitor protects the intestinal tract of necrotizing enterocolitis by inhibiting the toll-like receptor (TLR) inflammatory signaling pathway in rats. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 3366-3373. DOI: 10.12659/MSM.910327.
44. Soham D, Sunil KJ. Protective effects of amniotic fluid in the setting of necrotizing enterocolitis. *Pediatric research*. 2017; 82: 4: 584-593. doi:10.1038/pr.2017.144
45. Hsueh W. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Dev.Pathol*. 2003; 6: 6-23.

46. Хасанов Р.Р., Хагль К., Вессель Л. Синдром короткой кишки у детей: этиология, эпидемиология, терапия. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4:3: 8-13.

46. Khasanov RR, Hagl K, Wessel L. Short bowel syndrome in children: etiology, epidemiology, therapy. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014; 4: 3: 8-13. (in Russ.)

### Информация об авторах

1. Карпова Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии, e-mail: ikarpova73@mail.ru
2. Молчанова Дарья Васильевна – ассистент кафедры детской хирургии, e-mail: dashenka8723@mail.ru
3. Ладыгина Татьяна Михайловна – студентка 6 курса педиатрического факультета, e-mail: ltm9652@gmail.com

### Information about the Authors

1. Irina Yuryevna Karpova – M.D., associate professor, professor of the Department of Pediatric Surgery, e-mail: ikarpova73@mail.ru
2. Darya Vasilievna Molchanova - assistant of the Department of Pediatric Surgery, e-mail: dashenka8723@mail.ru
3. Tatiana Mikhailovna Ladygina - 6th year student of pediatric faculty, e-mail: ltm9652@gmail.com

### Цитировать:

Карпова И.Ю., Молчанова Д.В., Ладыгина Т.М. Экспериментальное моделирование некротизирующего энтероколита: патогенез, предикторы заболевания, профилактика. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2020; 13: 3: 293-300. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-293-300.

### To cite this article:

Karpova I.Yu., Molchanova D.V., Ladygina T.M. *Experimental Modeling of Necrotizing Enterocolitis: Pathogenesis, Predictors, Prevention of the Disease. Journal of experimental and clinical surgery* 2020; 13: 3: 293-300. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-293-300.