

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ И микроРНК У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Зайкова Е.К.¹, Каплина А.В.¹, Петрова Н.А.¹, Первунина Т.М.¹,
Костарева А.А.¹, Калинина О.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Новорожденные с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС) находятся в группе повышенного риска развития некротизирующего энтероколита (НЭК) — тяжелого воспалительного заболевания кишечника. Принимая во внимание, что ранние симптомы НЭК неспецифичны и вариабельны, актуальной задачей является поиск специфических диагностических биомаркеров как для диагностики НЭК, так и для стратификации риска его развития и проведения профилактических мероприятий. Перспективными биомаркерами НЭК могут быть цитокины и микроРНК, регулирующие различные биологические процессы. Цель исследования — оценить диагностический потенциал уровней 31 цитокина и трех микроРНК в плазме крови новорожденных с ВПС в качестве специфических биомаркеров НЭК. В исследование было включено 38 доношенных новорожденных с ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение на 8-е (6–12) сутки жизни, у 10 из которых развился НЭК в раннем послеоперационном периоде. Определение уровней цитокинов в образцах плазмы крови, полученных от 28 новорожденных без НЭК и 10 новорожденных с НЭК, проводили с использованием набора MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A (MilliporeSigma, США) на приборе MAGPIX (Luminex, США). Выделение тотальной РНК из образцов плазмы крови, полученных от 14 новорожденных без НЭК и 10 новорожденных с НЭК, проводили с использова-

Адрес для переписки:

Зайкова Екатерина Константиновна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения РФ
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
Тел.: 8 (981) 848-39-04.
E-mail: Catherine3452@yandex.ru

Address for correspondence:

Ekaterina K. Zaikova
V. Almazov National Medical Research Centre
2 Akkuratov St
St. Petersburg
197341 Russian Federation
Phone: +7 (981) 848-39-04.
E-mail: Catherine3452@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.К. Зайкова, А.В. Каплина, Н.А. Петрова,
Т.М. Первунина, А.А. Костарева, О.В. Калинина
«Оценка диагностической значимости цитокинов
и микроРНК у доношенных новорожденных
с врожденными пороками сердца в качестве
биомаркеров некротизирующего энтероколита»
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,
№ 3. С. 611–618.
doi: 10.46235/1028-7221-17136-DVO

© Зайкова Е.К. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.K. Zaikova, A.V. Kaplina, N.A. Petrova, T.M. Pervunina,
A.A. Kostareva, O.V. Kalinina “Diagnostic value of cytokines
and microRNAs as biomarkers of necrotizing enterocolitis in
term newborns with congenital heart defects”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,
Vol. 28, no. 3, pp. 611–618.
doi: 10.46235/1028-7221-17136-DVO

© Zaikova E.K. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17136-DVO

нием реагента TRIzol LS (Thermo Fisher Scientific, США) и добавлением внешнего синтетического контроля cel-miR-39-3p для последующей нормализации данных. Определение уровней экспрессии микроРНК-155-5p, микроРНК-221-3p и микроРНК-451a проводили с использованием наборов The TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и TaqMan MicroRNA Assays (Life Technologies, США). Установлено, что в плазме крови новорожденных с НЭК уровни IL-8 и M-CSF были статистически значимо выше в 1,6 ($p = 0,037$) и 12,6 ($p = 0,006$) раз соответственно, чем у новорожденных без НЭК. Относительный уровень miR-451a у новорожденных с НЭК был в 5 раз меньше, по сравнению с таковым у новорожденных без НЭК. Достоверных отличий в уровнях остальных проанализированных цитокинов и микроРНК выявлено не было. Модель, включающая три биомаркера miR-451a, IL-8 и M-CSF, обладает высоким диагностическим потенциалом (ППК = 0,901 с чувствительностью 85,7% и специфичностью 84,6%) для диагностики НЭК в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, врожденные пороки сердца, биомаркеры, M-CSF, IL-8, микроРНК-451a

DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES AND microRNAs AS BIOMARKERS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Zaikova E.K.^a, Kaplina A.V.^a, Petrova N.A.^a, Pervunina T.M.^a,
Kostareva A.A.^a, Kalinina O.V.^{a, b}

^a V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Newborns with ductus-dependent congenital heart defects (CHD) are at increased risk of developing necrotizing enterocolitis (NEC), a severe inflammatory bowel disease. Given that early symptoms of NEC are nonspecific, an urgent task is to find specific diagnostic biomarkers both for diagnosing NEC and for stratifying the risk of its development and implementing preventive measures. Cytokines and microRNAs are promising NEC biomarkers since they regulate various biological processes. The aim of the study was to evaluate the diagnostic potential of the levels of 31 cytokines and three microRNAs as specific NEC biomarkers in blood plasma of newborns with CHD. The study included 38 term newborns with CHD who underwent cardiac surgery on the 8th (6-12) day of life, ten of whom developed NEC postoperatively. Cytokine levels in plasma samples from 28 newborns without NEC and 10 newborns with NEC were measured using the MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A kit (MilliporeSigma, USA) with a MAGPIX instrument (Luminex, USA). Total RNA was isolated from plasma samples of 14 babies without NEC, and 10 newborns with NEC, using TRIzol LS reagent (Thermo Fisher Scientific, USA) with external synthetic control cel-miR-39-3p for subsequent data normalization. Expression levels of microRNA-155-5p, microRNA-221-3p, and microRNA-451a were measured using TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) and TaqMan MicroRNA Assays (Life Technologies, USA). In newborns with NEC, the levels of IL-8 and M-CSF were 1.6 ($p = 0.037$) and 12.6 ($p = 0.006$) times higher, respectively, than in newborns without NEC. The relative expression of miR-451a was 5 times lower in newborns with NEC than in newborns without NEC. No significant differences were found for the levels of other analyzed cytokines and microRNAs. The model including three biomarkers (miR-451a, IL-8 and M-CSF) has shown a high diagnostic potential (AUC = 0.901 with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 84.6%) for the diagnosis of NEC in routine clinical practice.

Keywords: necrotizing enterocolitis, congenital heart defects, biomarkers, M-CSF, IL-8, microRNA-451a

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научно-го проекта № 19-75-20076.

Введение

Новорожденные с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС) находятся в группе повышенного риска развития некротизирующего энтероколита (НЭК) — тяжелого воспалительного заболевания кишечника. Клиническое течение дуктус-зависимых ВПС сопровождается гемодинамической нестабильностью, гипоксией, прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточностью, что является показанием для кардиохирургической коррекции в первые недели жизни. Частота развития НЭК у детей с ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение, достигает 61%, а летальность — 24% [5].

Молекулярные механизмы патогенеза НЭК у новорожденных с ВПС мало изучены. Считается, что развитие НЭК у таких детей в основном ассоциировано с гипоперфузией и ишемией кишечника, системным воспалением, что приводит к продукции широкого спектра цитокинов, активации иммунных клеток, нарушению целостности эпителиального барьера и некрозу [11]. В последние годы в качестве сигнальных молекул, участвующих в патогенезе НЭК, рассматривают некодирующие регуляторные микроРНК (miR), регулирующие различные биологические процессы, в том числе воспаление, дифференцировку, активацию, хемотаксис и апоптоз иммунных клеток, посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.

Учитывая неспецифичность клинических проявлений при дебюте заболевания, высокую летальность и отсутствие специфической лабораторной диагностики, актуальной задачей является поиск специфических биомаркеров, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях.

Цель исследования — оценить диагностический потенциал уровней цитокинов и микроРНК в плазме крови новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС в качестве специфических биомаркеров НЭК.

Материалы и методы

В когортное исследование было включено 38 доношенных новорожденных (массой тела > 2500 г и сроком гестации > 37 нед.) с ВПС, родившихся и перенесших кардиохирургическое лечение на 8-е (6-12) сутки жизни в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» в 2019-2020 гг. На 3-и (1-5) сутки после операции у 10 новорожденных

на основе клинических симптомов, рентгенологических и лабораторных данных был диагностирован НЭК (стадия IIA — 9 детей, IIIA — 1 ребенок, согласно классификации М. Bell в модификации М. Walsh и R. Kliegman).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (протокол № 1702-21 от 15 февраля 2021). Письменное информированное согласие было получено от родителей всех новорожденных, включенных в исследование.

Взятие образцов периферической крови осуществляли в стерильные пробирки с КЗ-ЭДТА на 6-е (5-7-е) сутки после операции. Образцы плазмы крови получали двухэтапным центрифугированием цельной крови, при 1500g в течение 15 минут и хранили при температуре -40 °C до использования.

Определение уровней (пг/мл) интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IL-27 и факторов роста G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF-A (вазculoэндотелиальный фактор роста), PDGF-AA, AB/BB (факторы роста тромбоцитов), FGF-2 (фактор роста фибробластов-2), EGF (эпидермальный фактор роста) и TGF α (трансформирующий фактор роста) в образцах плазмы крови, полученных от 28 новорожденных без НЭК и 10 новорожденных с НЭК, проводили с использованием набора MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A (MilliporeSigma, США) на приборе MAGPIX (Luminex, США).

Выделение РНК из образцов плазмы крови, полученных от 14 новорожденных без НЭК и 10 новорожденных с НЭК, проводили реагентом TRIzol LS (Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением внешнего синтетического контроля cel-miR-39-3p для последующей нормализации данных, как описано ранее [8]. Определение уровней экспрессии микроРНК-155-5p, микроРНК-221-3p и микроРНК-451a проводили наборами The TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и TaqMan MicroRNA Assays (Assay ID 002623, 000524, 001141 и 000200) (Life Technologies, США). Для расчета применяли метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистическую обработку данных выполняли в программах Statistica 10.0 (StatSoft, США),

MedCalc 23.0.2 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и Prism 9 (GraphPad, США). Качественные показатели представляли в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот, количественные — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Статистическую значимость различий качественных переменных оценивали точным критерием Фишера, количественных — U-критерием Манна–Уитни. Оценку диагностической значимости биомаркеров проводили методом анализа ROC-кривых, рассчитывая значение площади под кривой (ППК) и пороговый уровень по индексу Юдена. Для разработки диагностических моделей применяли метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

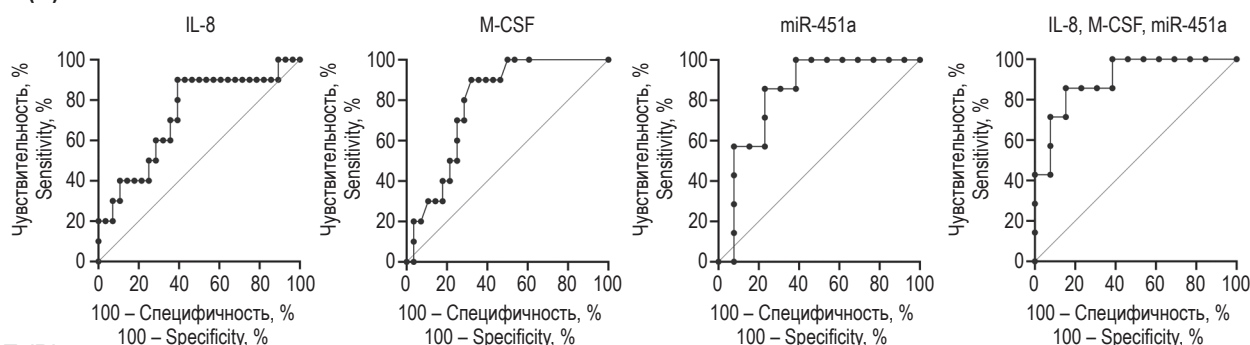
Результаты и обсуждение

Статистический анализ не выявил достоверных отличий по полу, гестационному возрасту, весу при рождении, оценке Апгар, пороку сердца и по стандартным лабораторным показателям между новорожденными с ВПС и новорожденными с ВПС + НЭК (табл. 1).

Анализ уровня 31 цитокина плазмы крови показал, что IL-1 β , IL-3, IL-22 и GM-CSF в более 80% образцов имели значения ниже определяемого уровня. Среди оставшихся 27 цитокинов только уровни IL-8 и M-CSF были статистически значимо выше в 1,6 ($p = 0,037$) и 12,6 ($p = 0,006$) раз соответственно, у новорожденных с ВПС + НЭК по сравнению с новорожденными с ВПС без НЭК (табл. 1).

IL-8 — провоспалительный хемокин, ключевая роль которого состоит в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления [2]. M-CSF регулирует поляризацию макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, а также стимулирует дифференцировку и созревание ворсинок кишечника, удлиняя их поверхность [3, 10]. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня IL-8 у новорожденных с ВПС + НЭК может влиять на более активное привлечение нейтрофилов в очаг воспаления, формирование нейтрофильных ловушек и усиление воспалительного ответа; а высокий уровень M-CSF за счет стимуляции роста ворсинок кишечника может способствовать увеличению области воспаления. Повышение уровня IL-8 у недоношенных

А (А)



Б (В)

Параметр Parameter	Площадь под кривой Area under curve	95% Доверительный интервал 95% Confidence Interval	p	Пороговый уровень Cut-off	Чувствительность Sensitivity, %	Специфичность Specificity, %
IL-8	0,725	0,556-0,857	0,022	> 6,88	90,0	60,7
M-CSF	0,787	0,625-0,903	0,0001	> 33,29	90,0	67,9
miR-451a	0,835	0,604-0,961	0,0004	< 0,11	85,7	76,9
IL-8, miR-451a	0,890	0,670-0,984	< 0,0001	> 0,30	85,7	84,6
IL-8, M-CSF	0,793	0,631-0,907	0,0001	> 0,17	90,0	64,3
M-CSF, miR-451a	0,890	0,670-0,984	< 0,0001	> 0,36	85,7	84,6
IL-8, M-CSF, miR-451a	0,901	0,684-0,988	< 0,0001	> 0,33	85,7	84,6

Рисунок 1. ROC-анализ уровней IL-8, M-CSF, miR-451a и их комбинации у доношенных новорожденных с ВПС и ВПС + НЭК

Figure 1. ROC analysis of IL-8, M-CSF, miR-451a and their combination in the diagnosis of NEC in term newborns with CHD

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВПС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ НЭК В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF TERM NEWBORNS WITH DUCTUS-DEPENDENT CONGENITAL HEART DEFECTS DEPENDING ON THE NEC DEVELOPMENT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Параметры / Parameters		ВПС / CHD (n = 28)	ВПС + НЭК / CHD + NEC (n = 10)	p
Клинические данные / Clinical data				
Пол Sex	Девочка (11) Girl (11)	10 (36%)	1 (10%)	0,225
	Мальчик (27) Boy (27)	18 (64%)	9 (90%)	
Гестационный возраст, недели (38) Gestational age, wk (38)		39 (38-40)	39 (38-39)	0,334
Вес при рождении, г (38) Birth weight, g (38)		3495 (3000-3815)	3235 (3020-3620)	0,334
Оценка по Апгар на 1-й минуте (38) Apgar score at the 1 st minute (38)		7 (7-7)	7 (7-7)	1,0
Оценка по Апгар на 5-й минуте (38) Apgar score at the 5 th minute (38)		8 (7-8)	8 (8-8)	0,286
Порок сердца Heart defect	Цианотический (25) Cyanotic (25)	18 (64%)	7 (70%)	1,0
	Ацианотический (13) Acyanotic (13)	10 (36%)	3 (30%)	
Лабораторные показатели / Laboratory parameters				
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L		134 (119-149)	123 (109-143)	0,334
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L		4,3 (3,8-4,8)	4,0 (3,6-4,9)	0,482
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /L		325 (210-472)	302 (232-421)	0,660
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /L		12,8 (11,5-15,4)	11,3 (8,5-19,4)	0,613
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %		1,0 (0,5-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,404
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %		56,5 (45,5-64,5)	50,0 (44,0-58,0)	0,442
Эозинофилы, % Eosinophils, %		3,0 (1,5-6,5)	5,0 (0,0-10,0)	0,935
Лимфоциты, % Lymphocytes, %		25,0 (16,0-32,0)	23,5 (14,0-30,0)	0,660
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L		9,1 (5,5-19,7)	4,9 (2,8-18,0)	0,194
Иммунологические показатели / Immunological parameters				
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL		5,87 (4,39-10,06)	9,18 (7,36-20,51)	0,037
M-CSF, пг/мл M-CSF, pg/mL		5,71 (0,00-61,62)	71,71 (47,47-152,14)	0,006
miR-451a, у. е. miR-451a, c. u.		0,25 (0,12-0,55)	0,05 (0,02-0,11)	0,014

Примечание. Достоверность различий качественных переменных оценивали точным критерием Фишера, количественных – по U-критерию Манна–Уитни – p < 0,05

Note. The reliability of differences in qualitative variables was assessed using Fisher's exact test, and quantitative variables were assessed using the Mann–Whitney U test, p < 0.05.

новорожденных в раннем неонатальном периоде было также ассоциировано с риском развития НЭК [1].

Анализ уровня экспрессии микроРНК в образцах плазмы крови показал, что две группы новорожденных отличались друг от друга только по уровню экспрессии miR-451a, которая была в 5 раз ниже ($p = 0,014$) у новорожденных с НЭК (табл. 1).

MiR-451 является важнейшим регулятором многочисленных сигнальных путей, в том числе участвует в эритропоэзе и модулирует продукцию цитокинов дендритными клетками [9]. На мышинной модели ревматоидного артрита установлено, что повышенные уровни miR-451a ингибируют хемотаксис нейтрофилов [6]. На клетках микроглии доказано, что miR-451a оказывает противовоспалительные эффекты посредством ингибирования NLRP3-индуцированных провоспалительных каскадов [4]. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень miR-451a снижает воспаление и может служить защитным механизмом против развития НЭК у доношенных новорожденных с ВПС.

Повышенный уровень miR-451 был обнаружен в тканях кишечника недоношенных новорожденных с НЭК [7]. Учитывая, что у недоношенных, кишечник функционально незрелый,

молекулярные механизмы НЭК у доношенных новорожденных с ВПС могут значительно отличаться от таковых у недоношенных новорожденных, а повышенные уровни miR-451, у недоношенных новорожденных, вероятно, связаны с продолжающимся формированием функционально зрелого кишечника.

С целью определения диагностической значимости идентифицированных биомаркеров был проведен ROC-анализ, с определением пороговых уровней и соответствующих им значений чувствительности и специфичности (рис. 1). Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировала модель, включающая все 3 биомаркера (ППК = 0,901, с чувствительностью 85,7% и специфичностью 84,6%. Тогда как модель, включающая только цитокины IL-8 и M-CSF, имела уровень ППК = 0,793 с чувствительностью 90,0%, но низкой специфичностью – 64,3%.

Выводы

Модель, включающая три биомаркера miR-451a, IL-8 и M-CSF, обладает высоким диагностическим потенциалом (ППК = 0,901 с чувствительностью 85,7% и специфичностью 84,6%) для диагностики НЭК в рутинной клинической практике.

Список литературы / References

1. Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Крог-Йенсен О.А., Пупышева А.Ф., Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Савельева Е.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. Прогностическая значимость исследования уровня цитокинов плазмы крови в раннем неонатальном периоде в отношении некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение, 2024. Т. 12, № 4. С. 8-22. [Nikitina I.V., Lenyushkina A.A., Krogh-Jensen O.A., Pupysheva A.F., Krechetova L.V., Inviyaeva E.V., Savelyeva E.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Baybarina E.N. The value of plasma cytokines within the early neonatal period for predicting necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Neonatology: News, Opinions, Training*, 2024, Vol. 12, no. 4, pp. 8-22. (In Russ.)]
2. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E., Klunker S., Meyer N., O'Mahony L., Palomares O., Rhyner C., Quaked N., Schaffartzik A., Van De Veen W., Zeller S., Zimmermann M., Akdis C.A. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 701-721.
3. Douglass T.G., Driggers L., Zhang J.G., Hoa N., Delgado C., Williams C.C., Dan Q., Sanchez R., Jeffes E.W.B., Wepsic H.T., Myers M.P., Koths K., Jadus M.R. Macrophage colony stimulating factor: Not just for macrophages anymore! A gateway into complex biologies. *Int. Immunopharmacol.*, 2008, Vol. 8, no. 10, pp. 1354-1376.
4. Hong Z., Cheng J., Ye Y., Chen X., Zhang F. MicroRNA-451 Attenuates the inflammatory response of activated microglia by downregulating nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3. *World Neurosurg.*, 2022, Vol. 167, pp. e1128-e1137.
5. Lau P.E., Cruz S.M., Ocampo E.C., Nuthakki S., Style C.C., Lee T.C., Wesson D.E., Olutoye O.O. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: A single center experience. *J. Pediatr. Surg.*, 2018, Vol. 53, no. 5, pp. 914-917.
6. Murata K., Yoshitomi H., Furu M., Ishikawa M., Shibuya H., Ito H., Matsuda S. MicroRNA-451 down-regulates neutrophil chemotaxis via p38 MAPK. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, Vol. 66, no. 3, pp. 549-559.
7. Ng P.C., Chan K.Y.Y., Leung K.T., Tam Y.H., Ma T.P.Y., Lam H.S., Cheung H.M., Lee K.H., To K.F., Li K. Comparative MiRNA expression profiles and molecular networks in human small bowel tissues of necrotizing

enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 8, e0135737. doi: 10.1371/journal.pone.0135737.

8. Petrova T., Kalinina O., Aquino A., Grigoryev E., Dubashynskaya N., Zubkova K., Kostareva A., Golovkin A. Topographic Distribution of miRNAs (miR-30a, miR-223, miR-let-7a, miR-let-7f, miR-451, and miR-486) in the Plasma Extracellular Vesicles. *Noncoding RNA*, 2024, Vol. 10, no. 1, 15. doi: 10.3390/ncrna10010015.

9. Rosenberger C.M., Podyminogin R.L., Navarro G., Zhao G.W., Askovich P.S., Weiss M.J., Aderem A. miR-451 regulates dendritic cell cytokine responses to influenza infection. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 12, pp. 5965-5975.

10. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 100, no. 3, pp. 481-489.

11. van der Heide M., Mebius M.J., Bos A.F., Roofthoof M.T.R., Berger R.M.F., Hulscher J.B.F., Kooi E.M.W. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatr.*, 2020, Vol. 20, no. 1, 553. doi: 10.1186/s12887-020-02446-6.

Авторы:

Зайкова Е.К. — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Каплина А.В. — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Петрова Н.А. — к.м.н., доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Zaikova E.K., Junior Researcher, Research Laboratory of Microvesicular Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Kaplina A.V., Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics; Neonatologist, Department of Physiology of Newborns with Intensive Care Unit, Clinic of Maternity and Childhood, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Petrova N.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Первунина Т.М. — д.м.н., профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Костарева А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Калинина О.В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Pervunina T.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Institute of Perinatology and Pediatrics, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Kostareva A.A., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Clinic of the Institute of Medical Education, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina O.V., PhD, MD (Biology), Professor of the Department of Laboratory Medicine with a Clinic of the Institute of Medical Education, Leading Researcher of the Institute of Molecular Biology and Genetics, V. Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 29.03.2025
Отправлена на доработку 08.04.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 29.03.2025
Revision received 08.04.2025
Accepted 25.05.2025