

УДК 616.36-008.5-053.31:612.353.131

А. Доброванов^{1,2}, К. Кралинский^{1,3,4}

Свободный билирубин как предиктор нейротоксичности: вопрос будущего?

¹Третья детская клиника Словацкого медицинского университета, больница общего профиля с поликлиникой, г. Лученец, Словакия²Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, г. Братислава, Словакия³Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета, детская факультативная больница с поликлиникой, г. Банская Быстрица, Словакия⁴Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе, г. Банская Быстрица, Словакия

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):67-73; doi 10.15574/PP.2018.76.67

Свободный билирубин является относительно новым маркером, который более информативен при оценке риска нейротоксичности билирубина. Этот маркер в будущем может быть полезным для менеджмента желтухи новорожденных, а также использоваться в качестве одного из критериев для операции заместительного переливания крови. Он представляет собой фракцию билирубина в сыворотке или плазме, которая не связана с белками и лучше проходит через гематоэнцефалический барьер. В ближайшем будущем вероятно изменятся взгляды на интерпретацию некоторых биохимических параметров, и для оценки риска нейротоксичности будет недостаточно использовать только показатель общего билирубина, особенно у недоношенных новорожденных. Самым большим препятствием для использования и введения этого маркера в клиническую практику является необходимость адаптации метода для повседневного использования. Результаты клинических исследований и накопленные данные позволяют предположить ускоренную интеграцию этого параметра в рутинный протокол менеджмента желтухи новорожденных.

Ключевые слова: свободный билирубин, желтуха, менеджмент, новорожденный, окислительный стресс, фототерапия.

Unbound bilirubin as a predictor of neurotoxicity – the question of the future?

O. Dobrovanov^{1,2}, K. Kralinsky^{1,3,4}¹3rd Children's Clinic of Slovak Medical University, General hospital with Polyclinic, Lucenec, Slovakia²St. Elizabeth University of Health and Social sciences, Bratislava, Slovakia³2nd Children's Clinic of Slovak Medical University, Children faculty hospital with polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia⁴Faculty of Health Care of Slovak Medical University in Bratislava, based in Banska Bystrica, Slovakia

Unbound bilirubin is a relatively new biochemical parameter that is more informative in assessing the risk of bilirubin-induced neurological dysfunction, respectively of kernicter, can also be one of the indication criteria for transsanguine transfusion. It is a fraction of bilirubin in serum or plasma that is not bound to proteins and better passes through the blood-brain barrier. It may happen that in the near future there will be a change of opinion on the measurement of serum unconjugated bilirubin, especially in risk groups of newborns and management of neonatal jaundice. The greatest obstacle to the routine use of this parameter is a method that should be adapted for routine use in clinical practice. Increasing evidence based on clinical trials, clinical experience, and research into the neurotoxicity of bilirubin supports the effort to accelerate the incorporation of unbound bilirubin into the routine evaluation of neonatal jaundice.

Key words: jaundice, management, newborn, oxidative stress, phototherapy, unbound bilirubin

Вільний білірубін як предиктор нейротоксичності: питання майбутнього?

O. Доброванов^{1,2}, К. Кралинський^{1,3,4}¹Третья дитяча клініка Словацького медичного університету, лікарня загального профілю з поліклінікою (некомерційна організація), м. Лученець²Університет здоров'я і соціальних наук Святої Єлизавети, м. Братислава, Словаччина³Друга дитяча клініка Словацького медичного університету, дитяча факультативна лікарня з поліклінікою, м. Банська Бистриця, Словаччина⁴Факультет охорони здоров'я Словацького медичного університету в Братиславі, м. Банська Бистриця, Словаччина

Вільний білірубін є відносно новим маркером, який більш інформативний при оцінці ризику нейротоксичності білірубину. Цей маркер у майбутньому може бути корисним для менеджменту жовтяниці новонароджених, а також використовуватися як один з критеріїв для операції замінного переливання крові. Він являє собою фракцію білірубину у сироватці або плазмі, яка не зв'язана з білками і краще проходить через гематоенцефалічний бар'єр. У найближчому майбутньому імовірно зміняться погляди на інтерпретацію деяких біохімічних параметрів, і для оцінки ризику нейротоксичності буде недостатньо використовувати лише показник загального білірубину, особливо у недоношених новонароджених. Найбільшою перешкодою для використання і введення цього маркера у клінічну практику є необхідність адаптації методу для повсякденного використання. Результати клінічних досліджень та накоплені дані дозволяють прогнозувати прискорену інтеграцію цього параметра в рутинний протокол менеджменту жовтяниці новонароджених.

Ключові слова: вільний білірубін, жовтяниця, менеджмент, новонароджений, окислювальний стрес, фототерапія.

Метаболізм билирубина

Билирубин является продуктом катаболизма гема, возникающего ежедневно в процессе распада различных гемопroteинов, особенно при распаде эритроцитов — из гемоглобина (80–90%).

Продукция билирубина у зрелых новорожденных составляет от 3 до 4 мг/кг/день [13]. Гемоглобин, после распада эритроцитов,

утилизации железа и переработки клетками моноцитофагоцитарной системы, трансформируется в билирубин, который является нерастворимым в воде. Большая часть билирубина соединяется с альбумином (неконъюгированный билирубин), но некоторое количество остается свободным. В печени билирубин отсоединяется от альбумина, а затем в гепатоцитах происходит его дальнейшая переработка:



Рис. Метаболизм билирубина

происходит конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой, вследствие чего билирубин из жирорастворимого становится водорастворимым и, следовательно, может выводиться из организма с желчью и мочой. Конъюгация билирубина происходит при помощи глюкуронилтрансферазы. Источником глюкуроновой кислоты является уридиндифосфоглюкуроновая кислота. Конъюгация приводит к образованию моноглюкуронидов и диглюкуронидов. Они выводятся в желчные протоки и далее в кишечник путем активного переноса против градиента концентрации. Желчь попадает в двенадцатиперстную кишку, а оттуда — в нижние отделы кишечника. Небольшое количество выводится из организма с калом, частично всасывается через стенку кишечника и участвует в энтерогепатальной циркуляции (в слизистой оболочке кишечника новорожденного присутствует бета-глюкуронидаза, которая деконъюгирует конъюгированный билирубин) (рис.). Остальной билирубин под действием кишечных бактерий преобразовывается в уробилиноген, который частично абсорбируется и выводится мочой, где окисляется до уробилина. Окончательным метаболитом уробилиногена в кишечнике является

бесцветный стеркобилиноген, который на воздухе окисляется до стеркобилина. При дисбалансе кишечной микрофлоры может образовываться биливердин, который придает зеленоватую окраску стулу. При рождении желудочно-кишечный тракт ребенка стерилен [40].

Эти изменения имеют большое патофизиологическое значение, поскольку при помощи обнаружения отдельных метаболитов билирубина можно определить причину различных заболеваний.

У доношенных новорожденных количество образуемого билирубина в 2–3 раза выше, чем у взрослых. В эмбриональном периоде билирубин перемещается через плаценту, печень менее активна. После рождения концентрация билирубина быстро возрастает вследствие более короткого срока жизни эритроцитов, большего объема крови, минимального пассажа желудочно-кишечным трактом, повышенной реабсорбции неконъюгированного билирубина из кишечника и повышенной активности бета-глюкуронидазы. Конъюгационная система печени является незрелой, также снижена ее элиминационная способность (особенно снижена концентрация уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы) [36,40].

Свободный билирубин (Vf)

Как было отмечено выше, билирубин, как правило, находится в связанной с альбумином форме [27]. Связывание билирубина и альбумина зависит от их концентрации и прочности связей. Небольшое количество билирубина все же остается в кровотоке, интраваскулярно, не связано с альбумином — это и есть свободный билирубин. Концентрация несвязанного билирубина (свободный (unbound/free) билирубин, Vf) значительно возрастает, когда концентрация билирубина превышает связывающую способность альбумина (1 г альбумина связывает приблизительно 8 мг билирубина), а также в случае сниженной чувствительности альбумина к билирину [31]. Прочность связывания (афинность) может быть снижена при сепсисе, ацидозе, гипоксии, присутствии в крови свободных жирных кислот и различных веществ, связывающих альбумин. Билирубин также может быть вытеснен некоторыми веществами (например, салицилатами) [7]. Согласно давно известных и описанных патофизиологических механизмов, Vf способен преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и впоследствии вызывать повреждение нейронов, поскольку является липофильным (растворимым в жирах) и проникает в клетки мозговой ткани путем пассивной диффузии [11,12,28,37].

Согласно этой теории, количество Vf напрямую указывает на распределение билирубина между тканями и сосудистым пространством и поэтому непосредственно коррелирует с риском нейротоксичности [10,33]. В поддержку этой теории существует множество клинических доказательств. Результаты исследований показали, что риск развития билирубин-индуцированной неврологической дисфункции (БИНД) лучше коррелирует с концентрациями Vf, чем с концентрацией общего билирубина (TSB) [1,4,26]. Поэтому в настоящее время TSB, традиционный параметр для менеджмента желтухи новорожденных, не считается чувствительным и специфическим предиктором неврологических осложнений, что не вызывает удивления при знании биохимических и патофизиологических процессов [31].

Несмотря на то, что многие исследования подтверждают важность определения этого параметра при лечении новорожденных высокого риска с гипербилирубинемией, в настоящее время не существует универсаль-

ного общедоступного метода для измерения концентрации Vf. Из-за потенциальной важности этого параметра для улучшения менеджмента гипербилирубинемии, постоянно растет интерес к разработке точных и быстрых методов измерения Vf [6].

В настоящее время измерение этого параметра успешно применяется в клинической практике некоторых стран. Например, в 2017 году в Японии были разработаны новые критерии лечения гипербилирубинемии. Для определения концентрации Vf использовался UV-анализатор [23]. Результаты многочисленных клинических исследований и накопленные данные в этой области позволяют рассматривать вопрос о включении этого параметра в стандартный протокол менеджмента желтухи новорожденных [2,18,29]. Новые методы определения концентрации Vf все еще находятся в стадии разработки [18]. Клиническими исследованиями неоднократно подтвердилась связь между патологической гипербилирубинемией и билирубин-индуцированной неврологической дисфункцией, включая слуховую нейропатию и нейросенсорную потерю слуха. Также подтвердилась связь между концентрацией Vf и возникновением хронической слуховой дисфункции у незрелых новорожденных [5]. Некоторые исследования подтвердили квадратичную зависимость между концентрацией билирубина, измеренной при помощи неинвазивного метода (транскутанный билирубин, TcB) и концентрацией Vf [20].

Нейротоксичность, связанная с гипербилирубинемией

Как отмечалось выше, нейротоксичность у новорожденных связана с высокой концентрацией общего билирубина, количеством свободного билирубина и незрелостью ГЭБ [24,41]. Недоношенные новорожденные подвержены гораздо более высокому риску нейротоксичности из-за анатомических и патофизиологических различий.

Высокая концентрация билирубина плазмы (TSB > 428 мкмоль/л) связана с повышенным риском развития БИНД, которая развивается после перехода билирубина через ГЭБ и его связывания с мозговой тканью [13,40].

Нейротоксичность, вызванная билирубином, может приводить к таким последствиям, как слуховая нейропатия, атетонидный церебральный паралич, супрануклеарный полиомиелит, нейросенсорная тугоухость, апноэ [31,39].

Клинические признаки острой билирубиновой энцефалопатии [13]

Фаза	1 (1 и 2 день)	2 (3–7 день)	3 (>7 дней)
Степень	умеренная	средняя	тяжелая
Поведение	сонливость, летаргия, плохой аппетит	средний ступор и/или раздраженность, очень плохой аппетит, судороги, гипертермия, рвота	глубокий ступор — кома и/или экстремальная возбужденность, апноэ, судороги, гипертермия, смерть
Мышечный тонус	умеренная гипотония	средний гипо-/гипертонус, опистотонус	тяжелый гипо-/гипертонус, выраженный опистотонус
Плач	оттенок высокого тона	острый, высокий, проникающий	неумный / очень слабый, плач только при стимуляции
Прогноз	обратимый	необратимый	необратимый

Острая билирубиновая энцефалопатия (ОБЭ) развивается у 1 из 10 000 новорожденных [32]. Ее проявления перечислены в таблице.

У некоторых новорожденных ОБЭ может прогрессировать до ядерной желтухи [14]. В острой фазе ядерная желтуха проявляется изменением мышечной силы — вялостью или, наоборот, гипертонусом, судорогами. Иногда появляются лихорадка, эпилептические судороги, возможен летальный исход.

Хроническая ядерная желтуха характеризуется пожизненным повреждением головного мозга вследствие гипербилирубинемии. У пациентов наблюдается умственная отсталость, сенсорные нарушения (глухота, нарушение зрения), двигательные расстройства, напоминающие некоторые формы церебрального паралича, склонность к эпилептическим припадкам.

Методы измерения Vf

В связи с увеличением спроса и интереса к этому параметру, кроме переоценки старых методов, разрабатывается ряд новых перспективных методов для чувствительного, точного и быстрого измерения концентрации Vf. Перед использованием в клинической практике эти инновационные методы, безусловно, должны быть проверены и стандартизированы [31].

Большинство старых и новых методов определения Vf основаны на подробно изученных и известных свойствах билирубина. Зная эти закономерности, исследователи пришли к выводу, что концентрация Vf зависит, в основном, от аффинности с альбумином. Другие факторы незначительно влияют на концентрацию Vf. Это означает, что баланс между билирубином и альбумином можно представить в виде следующей формулы:



где R — концентрация альбумина с пустыми специфическими местами и высокой аффинно-

стью или, другими словами, резервная связывающая способность альбумина;

B — концентрация альбумина, связанного с билирубином.

Общая связывающая способность альбумина C представляет собой общее количество альбумина, способного соединиться с билирубином (R+B). Таким образом, уравнение можно записать в виде:

$$K = \frac{B}{Bf \times R},$$

где K — коэффициент связывания со специфическими местами.

Тогда:

$$Bf = \left(\frac{B}{R}\right) \left(\frac{1}{K}\right).$$

Это уравнение показывает линейную зависимость между Vf и B/R, которая фактически и наблюдается [8].

Конечное уравнение, которое используется в различных приборах, прямо измеряющих концентрацию Vf, выглядит следующим образом:

$$K = \frac{TSB - Bf}{Bf ([\text{Albumin}] - TSB + Bf)}$$

Следует также отметить, что фотоизомеры билирубина, которые образуются и могут присутствовать в концентрациях, близких к 20% TSB во время фототерапии, теоретически могут приводить к ошибкам измерений концентрации Vf [22]. Но пока еще не было доказано, что эти отклонения значительно снижают точность измерений и их клиническое значение [31].

При помощи вышеописанных уравнений было разработано несколько методов для измерения общей и резервной связывающей способности билирубина, концентрации Vf [31]. Ниже представлены некоторые из них:

1. **Hematofluorometria** (флуорометрический метод) — метод определения концентрации вещества при помощи интенсивности флуоресценции в результате облучения вещества

монохроматическим светом, используется естественная флуоресценция билирубина [8].

2. **Bilirubin oxidase method** был разработан с использованием конъюгата билирубин-оксидазы и других вспомогательных веществ [8]. Используя флуоресценцию модифицированного фермента при 487 и 520 нм, можно различать билирубин в зависимости от его типа и концентрации. Этот метод требует индивидуальной калибровки для «типа» билирубина.

3. **Modified Peroxidase Method Using UB Analyzer** (модифицированный пероксидазный метод с использованием UB-анализатора). Этот метод в настоящее время является наиболее часто используемым и считается «золотым стандартом». Он обеспечивает измерение Bf так называемым «пероксидазным методом» [17]. Стандартизованный специализированный спектрофотометр для измерения Bf с использованием пероксидазного метода — анализатор UB (UB-A1, Arrows Co. LTD, Osaka, Japan) — был одобрен для использования организацией FDA (Food and Drug Administration) [35].

4. **Peroxidase Method Using Zone Fluidics** (пероксидазный метод с использованием жидкостных зон). Анализатор Zone Fluidics (Global FIA mini-FloPro) выполняет тест HRP/GO (пероксидаза/глюкозооксидаза) для измерения концентрации Bf в сыворотке [3].

5. **Fluorometric test** (флуорометрический тест). Этот метод находится в стадии разработки, используется эффект флуоресценции помеченных жирных кислот (BL22) и белков, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью к Bf. Для этого теста FFA Sciences (San Diego, CA) был разработан ручной флуорометр FFAu Meter [31].

6. **Metal-Enhanced Fluorescence** (металлом усиленная флуоресценция). Флуоресценция, усиленная металлом (используются наночастицы серебра), основывается на феномене, при котором металлические частицы значительно увеличивают эффект флуоресценции [19].

7. **High-performance liquid chromatography with thermal lens spectrometric detection** — HPLC-TLS (высокоэффективная жидкостная хроматография). Этот метод позволяет провести разделение всех трех структурных изомеров билирубина (XIII-a, IX-a и III-a) и соответствующих продуктов разложения в изократическом режиме менее чем за 7 минут [21].

Дискуссия

Наиболее распространенным заболеванием новорожденных является физиологическая и

патологическая желтуха. За последние десятилетия неонатология, как наука, интенсивно развивалась, открылось много неизвестных фактов, появились новые данные и результаты исследований. Так, например, оказалось, что билирубин, считавшийся в прошлом опасным, является в умеренных концентрациях мощным антиоксидантом, а физиологическая желтуха новорожденных считается защитной реакцией организма против окислительного стресса. Некоторые исследователи экспериментально доказали, что концентрация общего билирубина до 340 мкмоль/л в некоторых случаях является физиологической. Превышение этого значения увеличивает концентрацию маркеров окислительного стресса [9,34]. Однако наиболее важными являются клинические наблюдения, свидетельствующие о связи между повышенной концентрации билирубина (например, при синдроме Жильбера) и более низкой частотой заболеваний, связанных с окислительным стрессом, к которым относятся большинство так называемых «болезней цивилизации». К ним относятся ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ожирение и т. д. [15,25,38,42]. Высокая концентрация билирубина связана с нейротоксичностью.

Кроме того, самым распространенным методом лечения желтухи новорожденных была и остается фототерапия (в 2018 году — ровно 60 лет от ее открытия). За прошедшее время многие исследователи подтвердили, что и у фототерапии есть побочные эффекты [30]. К ним относятся нарушение контакта между матерью и ребенком, гипертермия, дегидратация, гипокальциемия, bronze baby синдром, колебания артериального давления, нарушения циркадного ритма сна, повреждение ДНК, развитие опухолевых заболеваний (например, миелоидной лейкемии), риск развития аллергических заболеваний и т. д.

Зная о антиоксидантных свойствах билирубина, побочных эффектах фототерапии, а также патофизиологических и биохимических процессах, тяжело определить границу, за которой билирубин приносит вред, а не пользу. Ориентиром в данном случае является Bf.

Заключение

Билирубин является мощным эндогенным антиоксидантом. Умеренные концентрации билирубина нейтрализуют реактивные формы кислорода, предотвращают развитие окислительного стресса. Физиологическая желтуха

новорожденных в настоящее время рассматривается как защитный механизм против реактивных форм кислорода. Высокие концентрации билирубина могут быть нейротоксичны. Свободный билирубин является предиктором нейротоксичности, и на основании его концентрации можно принять решение о дальнейшем алгоритме лечения. Фототерапия, учитывая ее побочные действия, должна использоваться только по строгим показаниям, после оценки всех факторов риска, в соответствии с актуальными мировыми рекомендациями.

Используя современные знания и накопленный опыт, можно с уверенностью

сказать, что главной целью лечения гипербилирубинемии является предотвращение повреждения мозговой ткани, вызванное нейротоксичностью билирубина, а не снижение концентрации билирубина. В большей мере это утверждение касается незрелых новорожденных, у которых повышена проницаемость ГЭБ.

Новые клинические данные свидетельствуют о том, что измерение концентрации V_f может внести существенный вклад в достижение этой цели.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. (2009). Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population. *J Perinatol.* 29:305–309.
- Ahlfors CE, Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. (2018, Jul 2). Bilirubin binding in jaundiced newborns: from bench to bedside? *Pediatr Res.* doi 10.1038/s41390-018-0010-3.
- Ahlfors CE, Marshall GD, Wolcott DK, Olson DC, Van Overmeire B. (2006). Measurement of unbound bilirubin by the peroxidase test using Zone Fluidics. *Clin Chim Acta.* 365(1–2):78–85.
- Amin SB, Charafeddine L, Guillet R. (2005). Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants. *J Perinatol.* 25(6):386–390.
- Amin SB, Saluja S, Salli A, et al. (2017). Chronic Auditory Toxicity in Late Preterm and Term Infants With Significant Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 140(4). doi 10.1542/peds.2016–4009.
- Amin SB, Wang H. (2018). Bilirubin Albumin Binding and Unbound Unconjugated Hyperbilirubinemia in Premature Infants. *J Pediatr.* 192:47–52.
- Amin SB. (2004). Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol.* 28(5):340–347.
- Andreu Y, Ostra M, Ubide C, Galban J, de Marcos S, Castillo JR. (2002). Study of a fluorometric enzymatic method for bilirubin based on chemically modified bilirubin-oxidase and multivariate calibration. *Talanta.* 57(2):343–353.
- Basu S, DE, D, Dev Khanna H, et al. (2014, Jul). Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 34(7):519–23. doi 10.1038/jp.2014.45 [Epub ahead of print]
- Bratlid D. (1990). How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol.* 17(2):449–465.
- Calligaris SD, Bellarosa C, Giraudi P, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. (2007). Cytotoxicity is predicted by unbound and not total bilirubin concentration. *Pediatr Res.* 62(5):576–580.
- Daneman R. (2012). The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol.* 72(5):648–672.
- Demova K, Fussiava M, Kovacsova M. (2017). Novorodenecka zltacka. *Pediatr prax.* 18(2):51–58.
- Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I et al. (2011). Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 128(4):e925–e931.
- Gupta N, Singh T, Chaudhary R et al. (2016). Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 7(4):469–476.
- Hegyi T, Kleinfeld A, Huber A et al. (2018, Mar. 12). Unbound bilirubin measurements by a novel probe in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med:* 1–6. doi 10.1080/14767058.2018.1448380
- Jacobsen J, Wennberg RP. (1974). Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. *Clin Chem.* 20(7):783.
- Jon F. Watchko. (2016). Measurement of Circulating Unbound Bilirubin: Will It Ever Be a Part of Routine Neonatal Care? *The Journal of Pediatrics.* 173:6–7.
- Lakowicz JR. (2001). Radiative decay engineering: biophysical and biomedical applications. *Anal Biochem.* 298(1):1–24.
- Letamendia-Richard E, Ammar RB, Tridente A, De Luca D. (2016). Relationship between transcutaneous bilirubin and circulating unbound bilirubin in jaundiced neonates. *Early Hum Dev.* 103:235–239.
- Martelanca M, Ziberna L, Passamonti S, Franko M. (2014). Direct determination of free bilirubin in serum at sub-nanomolar levels. *Analytica Chimica Acta.* 809:174–182.
- McDonagh AF, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. (2009). Photosensitizers: obfuscating factors in clinical peroxidase measurements of unbound bilirubin? *Pediatrics.* 123(1):67–76.
- Morioka I. (2018). Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatrics International.* 60:684–690.
- Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. (2014). The neurovascular unit — concept review. *Acta Physiol (Oxf).* 210(4):790–798.
- Nag N, Halder S, Chaudhuri R et al. (2009). Role of bilirubin as antioxidant in neonatal jaundice and effect of ethanolic extract of sweet lime peel on experimentally induced jaundice in rat. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* 46:73–78.
- Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. (1992). Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn.* 34(6):642–647.
- Ostrow JD, Mukerjee P, Tiribelli C. (1994). Structure and binding of unconjugated bilirubin: relevance for physiological and pathophysiological function. *J Lipid Res.* 35(10):1715–1737.
- Pi'ha J. (2014). Bariery nervoveho systemu za fyziologickych a patologickych stavu. *Cesk Slov Neurol.* 77;110(5): 553–559.
- Raye-Ann deRegnier. (2018). The uncomfortable problem of unbound bilirubin in extremely preterm infants. *The Journal of Pediatrics.* 192:1.
- Ruud Hansen TW. (2015). Phototherapy for neonatal jaundice — therapeutic effects on more than one level? *Semin Perinatol.* 34(3):231–234.
- Sanjiv B, Amin MD et al. (2011). Newborn Jaundice Technologies: Unbound Bilirubin and Bilirubin Binding Capacity In Neonates. *Semin Perinatol.* 35(3):134–140.

32. Sgro M, Campbell D, Shah V. (2006). Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 175(6):587—590.
33. Shapiro SM. (2003). Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. 29(5):410—421.
34. Shekeeb Shahab M, Kumar P et al. (2008). Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: A plausible protective role of bilirubin. *Mol Cell Biochem*. 317(1—2):51—59.
35. Shimabuku R, Nakamura H. (1982). Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase micromethod. *Kobe J Med Sci*. 28(2):91—104.
36. Stark AM, Bhutani VK. (2017). Neonatal hyperbilirubinemia. In: Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins:335—352.
37. Tilling T, Engelbertz C, Decker S, Korte D, Huwel S, Galla HJ. (2002). Expression and adhesive properties of basement membrane proteins in cerebral capillary endothelial cell cultures. *Cell Tissue Res*. 310(1):19—29.
38. Vitek L, Jirsa Jr M, Brodanova M et al. (2002). Gilbert Syndrome and Ischemic Heart Disease: A Protective Effect of Elevated Bilirubin Levels. *Atherosclerosis*. 160(2):449—456.
39. Volpe J. (2001). Bilirubin and brain injury. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier:619—651.
40. Wang X, Chowdhury JR et al. (2006). Bilirubin metabolism: Applied physiology Current. *Paediatrics*. 16:70—74.
41. Wong AD, Ye M, Levy AF, Rothstein JD, Bergles DE, Searson PC. (2013). The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front Neuroeng*. 6:7.
42. Ziberna L, Martelanc M et al. (2016). Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells, *Scientific Reports*. 6:29240.

Сведения об авторах:

Доброванов Александр Евгеньевич — врач-педиатр, неонатолог, зав. третьей детской клиники Словацкого медицинского университета в г. Лученец, докторант Высшей школы здравоохранения и социальных дисциплин святой Елизаветы в Братиславе, MBA — Master of Business Administration. Адрес: Словакия, г. Лученец, III Детская клиника, ул. Площадь республики, 2373/15; тел.: +421(047)4311263;

Карол Кралинский — врач-педиатр, неонатолог, детский анестезиолог, д.мед.н. (philosophiae doctor), профессор педиатрии, ведущий педиатр банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультативной больницы с поликлиникой в Банской Быстрице (Словакия), профессор на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица. Адрес: Словакия, г. Банская Быстрица, II Детская клиника, ул. Площадь Ludvika Svobodu, 6818/4; тел.: +421(048)4726580.

Статья поступила в редакцию 12.08.2018 г.; принята в печать 12.11.2018 г.

НОВОСТИ

Вчені виявили три гени, відповідальні за міхурцевий занесок Scientists identify three genes responsible for recurrent molar pregnancies

Reviewed by Alina Shrourou
BScNov 20 2018

Група вчених Науково-дослідного інституту медичного центру Університету МакГілла (RI-MUHC) визначила три гени, відповідальні за рецидив вагітності з міхурцевим занеском — рідкісним ускладненням, що виникає при нежиттєздатній вагітності без ембріонів у матці. Результати цього дослідження є надважливими, оскільки дотепер мало відомо про генетичні причини всіх форм втрати плода. Дослідження нещодавно опубліковане в Американському журналі про генетику людини.

У Квебеку пухирцевий занесок зустрічається приблизно в 1 випадку на 600 вагітностей, а половина з них характеризується повною відсутністю материнських хромосом. Через дисбаланс у кількості хромосом, що надходять від матері та батька, тканина плаценти аномально росте і утворює пухлину, що призводить до злоякісного новоутворення приблизно в 15–20% випадків. Міхурцевий занесок є найпоширенішою формою всіх захворювань плаценти (або трофобластичних захворювань).

«Наші результати додали три нові гени до списку мутацій, що призводять до втрати плода, і дали змогу проводити більше ДНК-тестування для пацієнтів, щоб запобігти рецидиву та забезпечити краще генетичне консультування для пар», — зазначає автор дослідження Ріма Слім, дослідник програми «Здоров'я дитини та людського розвитку», а також доцент кафедри генетики людини, акушерства і гінекології в Університеті МакГілла.

Проте клініцисти і вчені досі не встановили причину міхурцевого занеску.

Виявлено три нові гени.

У новому дослідженні доктор Слім і його колеги виявили мутації в MEI1, TOP6BL / C11orf80 і REC114 у пацієнтів, які мали міхурцеві занески, без хромосом матері і звичного невиношування. Вони дослідили вплив мутації Me1 на мишах, щоб зрозуміти, як втрачаються хромосоми матері.

Мета дослідження — з'ясувати, чи виробляють Me1-дефіцитні ооцити, які не мають материнських хромосом, а також коли та як ці ооцити втрачають хромосоми — питання, які залишилися без відповіді.

Дослідники стежили за розвитком ооцитів у мишей з видаленим геном Me1. У деяких цих тварин відсутність гена викликала концепцію з ненормальним числом хромосом матері, і вагітність не пережила імплантацію в матці, що призвело до непліддя. В інших — деякі ооцити втратили всі хромосоми перед заплідненням; запліднення цих яєць було ще можливим.

Об'єднання досвіду в послідовності поколінь мишиних моделей

Це відкриття стало можливим завдяки співпраці з командою д-ра Яцека Маєвського в Університеті МакГілла та Інноваційному центрі Genome Quebec, який контролював секвенування у 68 пацієнтів і допомагав команді доктора Сліма визначити три нові гени у восьми пацієнтів. Співробітники досліджень з Registre des maladies trophoblastiques du Quebec та з Індії, Туреччини, США включили пацієнтів у дослідження.

«Мишині моделі були дуже важливі для розуміння того, як ці аномальні вагітності відбувалися без материнських хромосом, — зазначає співавтор дослідження Доктор Теруко Такето, дослідник програми CNHD RI-MUHC, — це дозволило команді дослідників спостерігати за розвитком ооцитів Me1-дефіцитних мишей, як вони культивували in vitro».

Підготував к.мед.н. Огородник А.А.