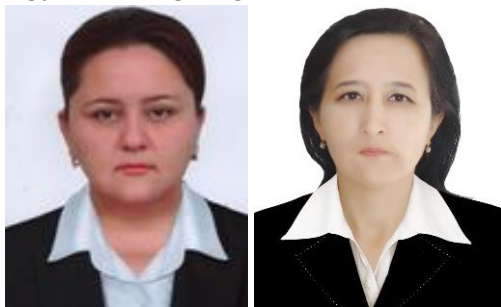




Насирова Гулмира Рамзитдиновна, Турдиева Шохидат Толкуновна
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

НЕОНАТАЛ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ ПАТОГЕНЕЗИДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ РОЛИ

Насирова Гулмира Рамзитдиновна, Турдиева Шохидат Толкуновна
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA

Nasirova Gulmira Ramziddinovna, Turdieva Shokhida Tolkunovna
Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: shohidahon69@mail.ru

Резюме. Гипербилирубинемия бутун дунё бўйлаб муддатига этиб тутилган чақалоқларнинг тахминан 60% ва эрта тутилган чақалоқларнинг 80% учрайди, ҳамда қон зардобиди конжугатсияланмаган билируб миқдорининг кўтарилиши билан тавсифланади. Бироқ, билирубиннинг гайритабиий даражада юқори даражалари, потенциал нейротоксик таъсирга эга бўлиши мумкин. Неонатал гипербилирубинемия ривожланишига бир қанча омиллар, жумладан, изоиммунизация, ичак флорасининг мувозанатини бузилиши, генетик ўзгаришлар ва атроф-муҳит омиллари сабаб бо'лиши мумкин. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар натижасига биноан билирубин алмашинувида маълум бактерияларнинг ролини аниқлади. Илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ичак микробиотасининг таркиби гипербилирубинемиянинг оғирлик даражасига қараб ўзгаради. Ушбу мақолада, адабиётлар шарҳининг мақсади, ичак микробиотасининг неонатал гипербилирубинемия кечувида таъсирини тавсифлашдир. Маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг ушбу мавзуга бағишланган илмий тадқиқотлари таҳлил қилинди.

Калим сўзлар: янги тутилган чақалоқлар; ичак микробиотаси; неонатал гипербилирубинемия; билирубин алмашинуви; энцефалопатия.

Abstract. Hyperbilirubinemia occurs in approximately 60% of full-term and 80% of preterm neonates worldwide, characterized by elevated levels of unconjugated bilirubin in the serum. However, abnormally high bilirubin levels may have potential neurotoxic effects. Several factors contribute to the development of neonatal hyperbilirubinemia, including isoimmunization, intestinal flora imbalance, genetic changes, and environmental factors. Animal studies have identified the causal role of some bacteria in bilirubin metabolism. Scientific studies show that the composition of the intestinal microbiota varies depending on the severity of hyperbilirubinemia. The aim of this review is to describe the effect of intestinal microbiota on the course of neonatal hyperbilirubinemia. Scientific studies of domestic and foreign authors devoted to this topic were analyzed.

Keywords: neonates; intestinal microbiota; neonatal hyperbilirubinemia; bilirubin metabolism; encephalopathy.

Введение. Неонатальная желтуха является распространенным заболеванием, которое в настоящее время поражает до 60% доношенных и 80% недоношенных детей и несет большую нагрузку на здоровье [1,10]. Во всем мире риск тяжелой неонатальной гипербилирубинемии снижается с ростом полезных инструментов для скрининга, диагностики и лечения неонатальной гипербилирубинемии [39]. Однако смертность от неонатальной гипербилирубинемии по-прежнему регистрируется во всем мире, а в некоторых развивающихся странах заболеваемость тяжелой неонатальной желтухой примерно в 100 раз выше, чем в развитых странах [27,33]. Неонатальная желтуха определяется как повышенный уровень билирубина в сы-

воротке крови, который обычно развивается в первую неделю жизни. Патологическая неонатальная желтуха, как правило, доброкачественная, а физиологическая желтуха не является опасным фактором в жизни новорожденных. При этом, тяжелая гипербилирубинемия, имеет потенциально нейротоксичный эффект [15,29]. Этиология неонатальной гипербилирубинемии является многофакторной, включая особенности физиологии новорождённых, а также изоиммунизацию, генетические изменения и факторы окружающей среды [36]. Среди факторов окружающей среды дисбактериоз кишечной микробиоты все чаще рассматривается как один из патогенных факторов неонатальной гипербилирубинемии [13,21]. Однако основной механизм свя-

зи между кишечной микробиотой и гипербилирубинемией остается неясным.

Исследования на животных и людях подтвердили взаимодействие между микробиотой и гипербилирубинемией, включая метаболический путь в оси кишечник-печень, иммунные изменения [16]. Учитывая значимость микрофлоры в развитии неонатальной желтухи, открываются новые возможности для диагностики и лечения неонатальной гипербилирубинемии. Влияние микробиоты на неонатальный билирубин до конца не изучено, что создает значительный пробел в понимании её воздействия на уровень сывороточного билирубина у новорожденных и взаимодействие кишечника с организмом. В этом обзоре мы стремимся исследовать данный вопрос, обобщить изменения микробиоты при неонатальной гипербилирубинемии, описать патофизиологические основы этих ассоциаций и определить будущие направления для микробной терапии.

1. Особенности микробиоты кишечника у новорожденных. Кишечная микробиота, представляющая собой симбиотические микроорганизмы, рассматривается как отдельный «орган» человеческого тела, оказывающий значительное влияние на защиту от патогенов, метаболизм и иммунный статус новорожденных [35,38]. Микробиота кишечника имеет важное значение для нормального функционирования кишечника. Предыдущие исследования показали, что матка считается стерильной и что первоначальная микробиота проникает в кишечник новорожденного во время родов [28]. Наоборот, многочисленные недавние исследования ставят под сомнение устоявшуюся теорию о формировании кишечной микробиоты [34]. Эти исследования предполагают, что геномная ДНК бактерий с низким содержанием выделена из мекония [22], плаценты [31], плодных оболочек [22], амниотической жидкости [9], образцов пуповины [2] и образцов амниотической жидкости [7]. Тем не менее, исследования, применяющие более чувствительные молекулярные методы, не предоставляют убедительных доказательств того, что живые, устойчивые, функциональные и культивируемые микробные колонии присутствуют у плода во время внутриутробного развития [23].

Независимо от этого, кишечные микробы быстро колонизируются из материнской и окружающей микрофлоры в течение нескольких минут после рождения. В первые несколько дней факультативные анаэробы, в частности, *Enterobacteriaceae* в основном находятся в аэробной среде, например. После кишечной гипоксии доминирующая колонизация передается анаэробным бактериям, таким как *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Bacteroides* [25].

Способ родоразрешения считается важнейшим фактором ранней колонизации [8]. Младенцы, рожденные вагинально, богаты *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, что обусловлено микробной инокуляцией во влагалище и фекальной микробиотой [24]. Напротив, микробиота новорожденных, рожденных с помощью кесарева сечения, с большей вероятностью будет заселена *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Propionibacteria*, особенно с кожи матери и микроорганизмов окружающей среды [4].

В течение первых четырех недель разнообразие микробиоты кишечника постепенно увеличивалось,

образуя бактериальное сообщество, состоящее из *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* и *Bifidobacteriaceae* [3].

Следует отметить, что динамическая среда микробиоты кишечника постоянно находится под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов [11]. Постнатальные факторы также влияют на развитие микробиоты несколькими способами, включая диету, антибиотики и другие факторы окружающей среды. *Bifidobacterium* была обнаружена у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Обнаружение данных бактерий связывают из-за его содержания в грудном молоке, и высокого содержания олигосахаридов в грудном молоке (НМО) [24]. При искусственном вскармливании микробиота кишечника характеризуется низким уровнем менее полезных видов бактерий, таких как *Clostridium dicifile* [3]. Применение антибиотиков, в период новорожденности, могут стать причиной микробного дисбаланса и низкому содержанию бактериального разнообразия, а также задержать колонизацию *Bacteroidetes* [14].

2. Связь между микробиотой кишечника и неонатальной гипербилирубинемией. Новорожденные вырабатывают больше билирубина, чем взрослые, из-за высокого уровня гемоглобина и короткой продолжительности жизни эритроцитов [18]. Примерно 80-85% билирубина образуется из счёта разрушения эритроцитов во внутренних органах (селезенке, печени или костном мозге), а относительно небольшая часть поступает из кровотока [37].

До поглощения гепатоцеллюлярными клетками этот пигмент называется неконъюгированным билирубином (UCB - unconjugated bilirubin), который транспортируется в печень с помощью альбумина (транспортировка). UCB, попадая в гепатоциты через транспортер органических анионов (OATP - organic anion transporter), синтезируется в билирубин-глюкуронозид с растворимостью с помощью UGT 1A1 (фермент UDP-глюкуронозилтрансфераза) в эндоплазматическом ретикулуле. У новорожденных активность фермента UGT 1A1 в печени значительно ниже, чем у взрослых [18]. Затем конъюгированный билирубин высвобождается в просвет кишечника белком MRP2, часть обратно переносится в кровоток с помощью MRP3 [37]. Следует отметить, что водорастворимый конъюгированный билирубин гидролизуетс посредством β-глюкуронидазы. На данном фоне, кишечная микробиота обладает свойством восстанавливает его до уробилиногена, в основном в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, где общая бактериальная нагрузка выше, чем в тонком кишечнике [12]. Здесь более высокая активность слизистой β-глюкуронидазы и более низкая концентрация кишечной флоры приводят к более эффективным деконъюгированным реакциям у новорожденных.

Неконъюгированный билирубин реабсорбируется посредством пассивной диффузии, в основном на уровне толстой кишки через воротную вену. Кроме того, высокие уровни сывороточного неконъюгированного билирубина увеличивают проницаемость эпителия и снижают экспрессию эпителиального белка плотных контактов, что может увеличить отток билирубина в воротную вену [18].

Реабсорбированный билирубин конъюгируется

в печени, затем повторно выводится либо в желчь, либо в мочу через почки [37]. Весь процесс представляет собой цикл энтерогепатической циркуляции. Тем не менее, на сегодняшний день наши знания о метаболизме неонатального билирубина в контексте микрофлоры остаются ограниченными.

Клинические и фундаментальные исследования показали, что билирубин является эффективным эндогенным антиоксидантным фактором, который оказывает цитопротекторное действие, регулирует перекисное окисление липидов, метаболизм холестерина, адипокины, а также участвует в воспалении [12]. Ряд исследований показали, что повышенные уровни циркулирующего билирубина помогают замедлить прогрессирование хронического заболевания печени, ишемической болезни сердца, диабета и ожирения в животных моделях и экспериментах на людях [19]. Низкие уровни сывороточного неконъюгированного билирубина повышают экспрессию полипептида A1 семейства UDP-глюкуронозилтрансфераз 1 (UGT1A1), тем самым увеличивая метаболизм билирубина в кровотоке [20]. Кроме того, билирубин может использоваться в качестве средства для отрицательного влияния на использование субстрата *Streptococcus agalactiae*, который является наиболее распространенной бактерией, участвующей в неонатальном раннем сепсисе [17]. Таким образом, легкая желтуха оказывает защитное действие на новорожденных и может оказывать антиоксидантное и антибактериальное действие.

Напротив, избыточный билирубин является неприятностью и может даже вызывать нейротоксичность и цитотоксичность для нейронов, астроцитов, микроглии и олигодендроцитов [20]. Повышенный уровень билирубина у новорожденных разрушает плотные соединения эпителиальных клеток кишечника, что приводит к увеличению энтерогепатической циркуляции. Несвязанный билирубин проникает в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер, вызывая неврологические повреждения, особенно при наличии ацидоза, недоношенности, инфекции, гипоксии, ишемии и других факторов. Капиллярные эндотелиальные клетки удаляют часть билирубина через АТФ-связывающий кассетный транспортер B1 (ABCB1) и АТФ-связывающий кассетный транспортер C1 (ABCC1) для поддержания равновесия билирубина [20,37].

В то же время, другие прочно связываются с богатыми миелином мембранами центральных нейронов, усиливая активность кислотно-чувствительных ионных каналов (ASIC), [20,26], увеличивая перегрузку внутриклеточных ионов кальция, повышая регуляцию цитохрома P-450 (CYP) [18], вызывая окислительный стресс и митохондриальные изменения и в конечном итоге приводя к активности аутофагии или, в конечном итоге, к апоптозу нейронов, [14,20]. В частности, по данным Lai K et al., (2020), необратимый нейрогенез вызывает раннее повреждение мозга, продлевая ухудшение обучения и памяти, а затем повреждает сложные сенсомоторные функциональные области, такие как ствол мозга, мозжечок, вестибулярные и слуховые ядра, гиппокамп [20].

В то же время, микробиота кишечника вырабатывает меньше КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты), что увеличивает проницаемость гематоэн-

цефалического барьера, вызывая попадание несвязанного билирубина в центральную нервную систему. Эффект высокого билирубина в спинномозговой жидкости заключается в повреждении нейронов. В нейронах билирубин вызывает повышение внутриклеточного кальция, перекисное окисление липидов, окисление белков, повреждение оксида азота и митохондриальной мембраны. Также наблюдаются воспалительные повреждения в ненейрональных клетках центральной нервной системы.

При опасных уровнях билирубина олигодендроциты секретируют больше активных форм кислорода и каспазы 3 (CASP3), вызывая повреждение митохондриальной функции. Астроциты также восприимчивы к высоким уровням билирубина, что приводит к повышению внутриклеточного IL-6, IL-1 и TNF- α . Микроглия реагирует на билирубин высоким уровнем TNF- α , IL-1 и матриксных металлопротеиназ. В то же время MRP1, ABCB1 или ABCC1 на мембране также имеют защитный механизм очистки неконъюгированного билирубина в мозге. Билирубиноксидаза и фермент CYP450 являются метаболическими ферментами внутриклеточного билирубина [5,34].

3. Регуляция билирубина кишечной микробиотой. Все больше исследований показывают, что кишечная микробиота регулирует метаболизм билирубина в энтерогепатической циркуляции через процессы дигидроксирования и дегидрогенизации.

Последующие исследования показали, что использование антибиотиков для очистки кишечной микрофлоры у здоровых людей оказывает аналогичное влияние на билирубин [6]. Эти данные показывают, что изменение микробиоты кишечника не только снижает эрадикацию билирубина, но и повышает его уровень в плазме, что представляет потенциальную угрозу для некоторых органов человеческого организма.

Несколько исследований подтвердили наличие специфических штаммов бактерий, способных гидролизовать билирубин, включая *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens*, а также *Clostridium difficile* и *Bacteriodes fragilis* [26]. Эти основные виды могут восстанавливать смеси уробилиногена, включая дигидробилирубин, мезобилирубин, дигидромезобилирубин, уробилиноген, полустеркобилиноген и стеркобилиноген до оксиданта уробилина соответственно в условиях *in vivo* и *in vitro*. При этом, *Escherichia coli* оказывает синергетическое действие на выработку уробилина *in vitro* [17]. Хотя нет никаких доказательств того, что *Bifidobacterium* может напрямую метаболизировать билирубин. Но были исследования, доказывающие, что *Bifidobacterium* может напрямую метаболизировать билирубин в модели крысы, что связано с активностью пероральной β -глюкуронидазы [6].

Исследования показали, что добавление *Lactobacillus Plantarum* для активации пути РКС может ингибировать дисфункцию белка плотного контакта в эпителии кишечника, вызванную неконъюгированным билирубином. Кишечник человека содержит 100 триллионов микроорганизмов, образующих сложную бактериальную сеть [26]. Катаболизм билирубина может осуществляться совместным действием бактерий человеческого организма. Примечательно, что, хотя мы знаем об их повсеместном появлении в кишечнике и незаменимой функции, билирубинредуктаза и сложные

механизмы, присутствующие в бактериях, не были идентифицированы.

В свою очередь, экспериментально было доказано, что билирубин может регулировать структуру и метаболизм микробиоты. Исследования, показывающие, что билирубин потенциально токсичен для грамположительных бактерий, таких как *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*, поскольку их чувствительность к билирубину разрушает целостность бактериальных мембран, дыхательный метаболизм и углеводный обмен. И наоборот, билирубин может способствовать размножению грамотрицательных бактерий *Enterococcus faecalis* при нейтрализации свободных радикалов, атакующих бактерии [1].

Одновременно, накопление билирубина в мозговой ткани может вызвать повреждение нейронов, что, в свою очередь, приводит к каскадному эффекту неонатальных мозговых клеток. Хорошо известно, что из-за снижения регуляции белка плотных контактов гематоэнцефалический барьер у безмикробных крыс более проницаем по сравнению с нормальными крысами при рождении и взрослом возрасте [30]. Связь между кишечной микробиотой и энцефалопатией при неонатальной гипербилирубинемии является привлекательной темой. В тоже время, Nishida A et al., (2018), обнаружили, что микробное обилие в группе с билирубиновой энцефалопатией было ниже, чем в группе без черепно-мозговой травмы, а обилие некоторых бактерий, которые в основном продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Succinivibrio*, *Catabacter*, и *Bacteroides*, было значительно ниже, чем в контрольной группе [26].

Другое исследование, с использованием последовательности рибосомальной ДНК 16S также показало, что снижение количества бактерий при билирубиновой энцефалопатии связано с метаболизмом короткоцепочечных жирных кислот [5]. Несколько исследований продемонстрировали, что добавление короткоцепочечных жирных кислот может снизить проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет ацетилирования гистонов, и усилить нейрогенез гиппокампа и метаболическую активацию гиппокампа [32]. Таким образом, дисбактериоз микробиоты кишечника косвенно влияет на гематоэнцефалический барьер и области мозга через короткоцепочечные жирные кислоты.

Многочисленные данные свидетельствуют о решающей роли бактерий в неонатальной гипербилирубинемии, но все еще проводятся дальнейшие эксперименты, чтобы полностью понять сложную связь между микрофлорой и гипербилирубинемией. Хотя был описан метаболизм микробиоты, связанный с микробиотой, может быть много других молекул, которые влияют на развитие гипербилирубинемии. Будущие исследования должны уделять больше внимания молекулярным связям между микробиотой и гипербилирубинемией.

Вывод. Результаты экспериментальных и клинических научных исследований доказывают роль микробиоты кишечника у новорождённых в патогенезе неонатальной гипербилирубинемии. Микробиота активно взаимодействует с эпителиальными клетками

кишечника, регулируя уровень билирубина и способствуя его метаболическому пути. Хотя микробиота оказывает значительное влияние на развитие гипербилирубинемии, детальные биоактивные механизмы на молекулярном уровне остаются недостаточно изученными.

Литература:

- Бобоева Н.Т. Этиопатогенетические основы пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. //Доктор ахборотномаси. 2024., № 3 (115). С. 148-158.
- Бойдак М.П., Васильев С.А., Прилуцкая В.А., Пристром И.Ю. Диагностическое значение биомаркеров сепсиса у новорожденных детей. // Медицинские новости. 2023., №8 (347), С. 30-34.
- Вафокулов С. Х., Рустамова Ш. А. Особенности кишечной микрофлоры у новорожденных. // Экономика и социум. 2024., №5-2 (120), С. 930-935.
- Кудряшова К.В., Ящук А.Г., Мусин И.И. Возможные осложнения во время повторного кесарева сечения и их профилактика. // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2023.; №1 (39): 28-32.
- Лим В.И., Суванова Г.З. Состояние микробиоциноза кишечника у недоношенных новорожденных с тяжелой неонатальной желтухой. //Достижения науки и образования. 2020., № 6 (60), С. 71-74.
- Малаева Е. Г., Стома И. О., Воропаев Е. В., Осипкина О. В., Ковалев А. А. Корреляция профиля фекальной микробиоты и декомпенсации печеночной функции // Гепатология и гастроэнтерология. 2024., № 8 (2), С. 131-137.
- Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Биологические маркеры сепсиса. // MIR Journal. 2023., №10 (1), С. 70-90.
- Aagaard KM. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome. *EBioMedicine*. 2020;51:102554.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129.
- Corujo-Santana C, Falcon-Gonzalez JC, Borkoski-Barreiro SA, Perez-Plasencia D, Ramos-Macias A. The relationship between neonatal hyperbilirubinemia and sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66:326–331. doi: 10.1016/j.otorri.2014.10.001.
- Dahl C, Stigum H, Valeur J, Iszatt N, Lenters V, Peddada S, Bjornholt JV, Midtvedt T, Mandal S, Eggesbo M. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1658–1669.
- Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radic Res*. 2019;53:2–7.
- Duan M, Yu JL, Feng JX, He Y, Xiao S, Zhu DP, Zou ZH. 16S ribosomal RNA-based gut microbiome composition analysis in infants with breast milk jaundice. *Open Life Sciences*. 2018;13:208–216.
- Eck A, Rutten NBMM, Singendonk MMJ, Rijkers GT, Savelkoul PHM, Meijssen CB, Crijns CE, Oudshoorn JH, et.al. Neonatal microbiota development and the effect of early life antibiotics are determined by two distinct settler types. *PLoS One*. 2020;15:e0228133.
- Gale C, Statnikov Y, Jawad S, Uthaya SN, Modi N Brain Injuries expert working group. Neonatal brain inju-

ries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F301–F306.

16. Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin in the liver-gut signaling axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:140–150. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.002.

17. Hansen R, Gibson S, De Paiva Alves E, Goddard M, MacLaren A, Karcher AM, Berry S, Collie-Duguid ESR, El-Omar E, Munro M, Hold GL. Adaptive response of neonatal sepsis-derived Group B Streptococcus to bilirubin. *Sci Rep.* 2018;8:6470.

18. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev.* 2020;100:1291–1346.

19. Inoue T, Sonoda N, Hiramatsu S, Kimura S, Ogawa Y, Inoguchi T. Serum bilirubin concentration is associated with left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Diabetes Ther.* 2018;9:331–338. doi: 10.1007/s13300-018-0368-6.

20. Lai K et al. Bilirubin enhances the activity of ASIC channels to exacerbate neurotoxicity in neonatal hyperbilirubinemia in mice. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaax1337. doi: 10.1126/scitranslmed.aax1337.

21. Li YX, Mo X, Sun JH, Shen N, Xu LQ, Hu R, Yang LF, Li J. Characteristics of intestinal flora in breast-fed neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Chin Pediatr.* 2019;37:351–355.

22. Liu CJ, Liang X, Niu ZY, Jin Q, Zeng XQ, Wang WX, Li MY, Chen XR, Meng HY, Shen R, Sun SY, Luo YY, Yang E, Geng JW, Li XR. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *EBioMedicine.* 2019;49:354–363.

23. McDonald B, McCoy KD. Maternal microbiota in pregnancy and early life. *Science.* 2019;365:984–985.

24. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llurba Olive E, Garcia Algar O, Solana MJ, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. *Nutrients.* 2020;12:133.

25. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol.* 2019;9:190128. doi: 10.1098/rsob.190128.

26. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11:1–10.

27. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:610–620.

28. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5:48.

29. Rawat V, Bortolussi G, Gazzin S, Tiribelli C, Muro AF. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1801243.

30. Rocha Martin VN, Lacroix C, Killer J, Bunesova V, Voney E, Braegger C, Schwab C. Cutibacterium avidum is phylogenetically diverse with a subpopulation being adapted to the infant gut. *Syst Appl Microbiol.*

2019;42:506–516.

31. Seferovic MD et al Visualization of microbes by 16S in situ hybridization in term and preterm placentas without intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:146.e1–146.e23.

32. Shin C, Lim Y, Lim H, Ahn TB. Plasma short-chain fatty acids in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2020;35:1021–1027.

33. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, Richardson SB, Keating EM, Siddappa AM, Olusanya BO. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2017;1:e000105.

34. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43:352–369.

35. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474:1823–1836.

36. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health.* 2016;45:558–568.

37. Vitek L. Bilirubin as a signaling molecule. *Med Res Rev.* 2020;40:1335–1351.

38. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:380–387.

39. Watchko JF. TcB, FFR, phototherapy and the persistent occurrence of kernicterus spectrum disorder. *J Perinatol.* 2020;40:177–179.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Насирова Г.Р., Турдиева Ш.Т.

Резюме. Гипербилирубинемия встречается у около 60% доношенных и 80% недоношенных новорожденных по всему миру, характеризуясь повышенным уровнем неконъюгированного билирубина в сыворотке. Однако аномально высокие уровни билирубина могут иметь потенциальные нейротоксические эффекты. Развитию неонатальной гипербилирубинемии способствуют несколько факторов, включая иммунизацию, дисбаланс кишечной флоры, генетические изменения и факторы окружающей среды. Исследования на животных выявили причинную роль некоторых бактерий в метаболизме билирубина. Научные исследования показывают, что состав кишечной микробиоты варьирует в зависимости от степени тяжести гипербилирубинемии. Целью данного обзора является описание влияния кишечной микробиоты на течение неонатальной гипербилирубинемии. Были проанализированы научные исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященные этой теме.

Ключевые слова: новорождённые; микробиота кишечника; неонатальная гипербилирубинемия; метаболизм билирубина; энцефалопатия..