

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-75-81>

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

ВОЛКОВ А.Н.^{1,*} ЦУРКАН Е.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

² ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Анализ половозрастной структуры пациентов с синдромом Жильбера.

Материалы и методы. Выборка включала 115 пациентов обоих полов с подозрением на синдром Жильбера. Возраст обследованных варьировал в пределах от 3 до 71 года. Всем обследованным проведено генотипирование полиморфного локуса *rs8175347* гена *UGT1A1* с использованием аллель-специфической ПЦР. Результаты молекулярно-генетического исследования подтвердили ранее установленный диагноз. Выполнен анализ распределения больных по возрасту в двух гендерных группах.

Результаты. Возраст первичной постановки диагноза в общей группе пациентов с синдромом Жильбера варьировал в пределах от 3 лет до 71 года. Пик выявляемости заболевания приходится на возраст до 20 лет (44,3 % обследованных), но большинству диагноз устанавливается в более поздний период жизни. Средний возраст постановки диагноза в изученной выборке составил $30,03 \pm 1,72$ года, а возрастная медиана – 23 года.

Соотношение женщин и мужчин среди пациентов с синдромом Жильбера приблизительно одинаковое, однако распределение возраста первичной постановки диагноза в двух гендерных группах достоверно отличается. Наибольшее число диагностированных случаев среди женщин приходится на возраст 11–20 лет (23,1 %) и 51–60 лет (19,2 %) со значительным коли-

чеством выявляемых пациентов в промежуточных возрастных группах. В то же время у 47,6 % лиц мужского пола диагноз впервые устанавливается в возрасте 11–20 лет.

Заключение. Возраст постановки диагноза «синдром Жильбера» в общей группе обследованных широко варьирует, что, вероятно, определяется индивидуальным сочетанием генетических причин (мутация гена *UGT1A1*) и дополнительных этиологических факторов. Значительная доля пациентов выявляется в возрасте до 20 лет. Учитывая относительно легкое протекание заболевания у многих пациентов и непредсказуемость действия провоцирующих факторов, первичное выявление синдрома может затянуться до пожилого возраста. Установлены гендерные отличия в распределении пациентов по возрасту. Это может объясняться, по крайней мере, отчасти, организационными причинами, связанными с действующей системой медицинского обследования населения.

Ключевые слова: синдром Жильбера, УДФ-глюкуронилтрансфераза A1, *UGT1A1*, *rs8175347*, молекулярно-генетическое исследование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования:

Волков А.Н., Цуркан Е.В. Изучение половозрастных особенностей пациентов с синдромом Жильбера. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 75-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-75-81>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Волков А.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

AGE AND GENDER DISTRIBUTION AMONG THE PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME

ALEXEY N. VOLKOV^{1**}, ELENA V. TSURKAN²¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation² Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To analyze age and gender distribution in patients with Gilbert's syndrome.

Materials and Methods. We consecutively recruited 115 patients with Gilbert's syndrome. All patients underwent genotyping of the *rs8175347* polymorphism within the *UGT1A1* gene using allele-specific polymerase chain reaction to confirm the diagnosis.

Results. The age of initial diagnosis ranged from 3 years to 71 years, with the majority (44.3%) of cases detected ≤ 20 years of age. Mean \pm standard error and median age of the diagnosis were 30.03 ± 1.72 years and 23 years. Despite the proportion of females and males among patients was similar, age distribution at primary diagnosis was significantly different across the genders. In women, Gilbert's syndrome was most frequently detected between 11 and 20 years (23.1%) and between 51 and 60 years (19.2%). In contrast, male adolescents were more prone to the development of

Gilbert's syndrome, as 47.6% of male patients belonged to this age category.

Conclusions. Variable age of Gilbert's syndrome diagnosis is probably determined by an individual combination of genetic causes (e.g., mutation of the *UGT1A1* gene) and additional risk factors. Adolescents compose a significant proportion of patients. Because of relatively mild disease in many patients and unpredictability of the provoking factors, primary detection of Gilbert's syndrome can be delayed. Differences in age of Gilbert's syndrome diagnosis across the genders can be partially explained by organizational reasons associated with the current screening programs.

Keywords: Gilbert's syndrome, UDP-glucuronosyltransferase A1, *UGT1A1*, *rs8175347*, molecular genetic testing.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey N. Volkov, Elena V. Tsurkan. Age and gender distribution among the patients with Gilbert's syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(2): 75-81.<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-75-81>

****Corresponding author:**

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Dr. Alexey N. Volkov et al.

Введение

Синдром Жильбера (СЖ) является распространенной формой доброкачественной гипербилирубинемии с высокой степенью наследственной предрасположенности [1, 2]. Мутации в единичном гене *UGT1A1*, кодирующем фермент УДФ-глюкурозилтрансферазу А1, нарушают процесс конъюгации свободного (непрямого) билирубина с глюкуроновой кислотой и его превращение в более гидрофильный связанный (прямой) метаболит [3, 4]. Следствием накопления в организме человека билирубина являются диспептические расстройства, иктеричность кожных покровов, склер и слизистых оболочек,

общее ухудшение самочувствия. Периодические обострения заболевания ухудшают качество жизни пациентов, вынуждают с осторожностью относиться к выбору диеты, ограничивать физическую и социальную активность. Лица с СЖ имеют повышенный риск развития сопутствующих хронических заболеваний пищеварительной системы, таких как желчнокаменная болезнь [5–7].

Как мультифакториальное заболевание СЖ развивается на фоне ряда внешних этиологических факторов: физического и эмоционального перенапряжения, инфекционных заболеваний, изменения привычной диеты, фармакотерапии и пр. [8, 9]. При этом ключевой является

наследственная предрасположенность. Мутации в регуляторной или кодирующей части гена *UGT1A1* снижают экспрессию или нарушают функциональные возможности соответствующего фермента *UGT1A1* [10]. Следовательно, частота данных патогенных мутаций в отдельных популяциях человека является одним из показателей распространенности СЖ.

Для большинства изученных европеоидных групп наиболее характерной является мутация в промоторной области *UGT1A1* (маркер *rs8175347*). Непатогенный аллель *1 характеризуется шестью тандемными повторами *TA*, тогда как наиболее распространенный мутантный аллель *28 содержит 7 *TA*-повторов. Носители гомозиготного генотипа *28/*28 имеют повышенный уровень непрямого билирубина в сыворотке крови, что определяет проявление у них симптомов СЖ [1, 8, 10]. Частота патогенного аллеля *28 у этносов европеоидного происхождения варьирует в пределах 30 % – 35 %. Расчетная доля гомозиготного генотипа *28/*28 – около 10 % [11]. Популяционно-генетические исследования *UGT1A1* среди жителей России подтверждают данную закономерность [11, 12]. Таким образом, частота потенциальных и уже выявленных больных СЖ на территории России может превышать 10 % ее общего населения.

Условия реализации неблагоприятной наследственной предрасположенности к синдрому Жильбера в настоящее время изучены недостаточно. Отдельные факторы повышенного риска заболевания также являются предметом дискуссии. Так, существует мнение о преобладании среди больных лиц мужского пола, что свидетельствует о выраженной андротропии заболевания [13]. До сих пор нет четкого представления о доле бессимптомных носителей генотипа *28/*28. Практически не изучены закономерности распределения больных СЖ в отдельных возрастных группах населения. Вместе с тем подобные исследования позволили бы не только прояснить причины и закономерности реализации заболевания, но и разработать меры по ранней диагностике, профилактике и эффективному лечению.

Цель исследования

Анализ половозрастной структуры пациентов с синдромом Жильбера.

Материалы и методы

Общая группа обследованных была сформирована из 115 жителей Кемеровской области,

направленных на молекулярно-генетическую диагностику по поводу предполагаемого синдрома Жильбера в медико-генетическую консультацию ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) (таблица 1). По результатам генодиагностики полиморфного маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* всем пациентам выдано заключение о гомозиготности по мутантному аллелю *28, что подтверждает предварительный диагноз.

Материалом для генодиагностики послужили образцы венозной крови, стабилизированные ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из 200 мкл цельной крови сорбентным способом на колонках «К-Сорб» (НПК «Синтол», г. Москва) согласно методическим рекомендациям производителя. Аллель-специфическую амплификацию маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* выполняли с помощью тест-системы формата «SNP-экспресс», разработанной ООО НПФ «Литех», г. Москва [14]. ПЦР-продукты детектировались в горизонтальной электрофоретической системе с использованием 3 % агарозного геля с предварительно заключенным в гель бромидом этидия в качестве красителя. Аллель *1 (6 *TA*-повторов в промоторной области *UGT1A1*) считается непатогенным вариантом гена, аллель *28 (7 *TA*-повторов) является мутантным, в гомозиготном состоянии он ассоциирован с синдромом Жильбера.

Массив первичных данных формировали в программе Excel. В дальнейшем вычисляли выборочные характеристики для отдельных гендерных и возрастных групп. Сравнение распределений осуществляли с помощью непараметрического критерия χ^2 в программе «STATISTICA 6.0». Отличие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были проанализированы возрастные закономерности установления диагноза СЖ в общей группе обследованных. Возраст первичной постановки диагноза варьировал в пределах от 3 лет до 71 года (таблица 1).

При этом 44,3 % обследованных имели возраст до 20 лет (рисунок 1).

Согласно данным предыдущих исследований, основные симптомы СЖ становятся заметным с началом полового созревания [6, 15], что, вероятно, и определяет значительный вклад данной возрастной группы в общее распределение. Тем не менее, более 50% пациентов с признаками за-

Таблица 1.

Характеристика изученной выборки.

Table 1.

Age and gender characteristics of the studied group.

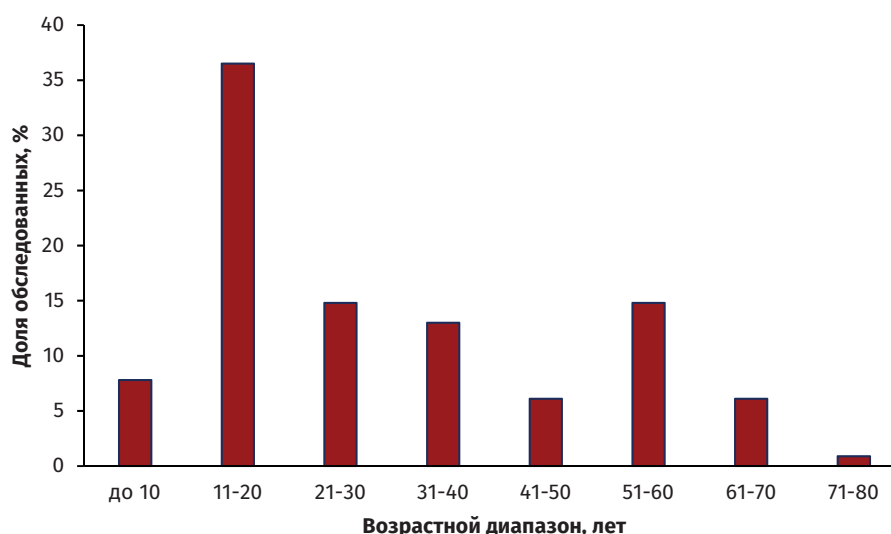
Группы обследованных <i>Studied groups</i>	n	Возрастные показатели, лет <i>Age, years</i>		
		Среднее и стандартное отклонение <i>Mean ± standard error</i>	Медиана <i>Median</i>	Минимальное и максимальное значения <i>Minimum to maximum</i>
Общая группа <i>Total</i>	115	30,03 ± 1,72	23	3-71
Женщины <i>Females</i>	52	36,54 ± 2,83	34,5	3-71
Мужчины <i>Males</i>	63	24,65 ± 1,84	19	4-60

Рисунок 1.

Возрастное распределение обследованных с синдромом Жильбера

Figure 1.

Age distribution of patients with Gilbert's syndrome



болевания впервые обращаются в медицинские учреждения в более старшем возрасте. По нашим данным, 93 % обследованных окончательный диагноз был поставлен до 60 лет. Хорошо заметно, что соотношение объемов разных возрастных групп не совпадает с нормальным распределением: средний возраст постановки диагноза в изученной выборке составил $30,03 \pm 1,72$ года, а возрастная медиана – 23 года.

Как видно, несмотря на наличие патогенной мутации в гене *UGT1A1* в гомозиготном состоянии у всех пациентов, индивидуальный возраст постановки диагноза СЖ существенно варьирует. Это может определяться как генетической конституцией данного лица, так и уникальным сочетанием экзогенных этиологических факторов, действующих в различные периоды жизни. Можно предположить, что некоторые носители неблагоприятного генотипа вообще не обращаются в медицинские учреждения за помощью, учитывая транзиторный характер основных симптомов заболевания [3, 4]. Для прояснения данного вопроса требуется проведение масштабных популяционных исследований с генотипированием *UGT1A1* и тщательным ме-

дицинским обследованием представителей всех возрастных групп.

Как было отмечено выше, некоторые исследователи считают, что синдрому Жильбера присуща андротропия, т.е. преобладание среди больных лиц мужского пола [13]. В этом случае принадлежность к мужскому полу является дополнительным фактором риска возникновения заболевания. Для проверки данной гипотезы мы сопоставили две гендерные группы пациентов с СЖ с учетом возрастного аспекта. Прежде всего, следует заметить, что общая выборка обследуемых формировалась стихийно, по мере обращения пациентов в медицинское учреждение. Следовательно, она отражает реальное состояние популяции в отношении распространения патологии и ее диагностики.

В общую выборку вошли 52 женщины (45,2 %) и 63 мужчины (54,8 %), что свидетельствует о сопоставимой частоте СЖ в двух гендерных группах. Ранее было показано, что частота гомозиготного генотипа **28/*28* достоверно не отличается у мужчин и женщин в общей популяционной выборке. Это указывает на отсутствие генетических причин для различной рас-

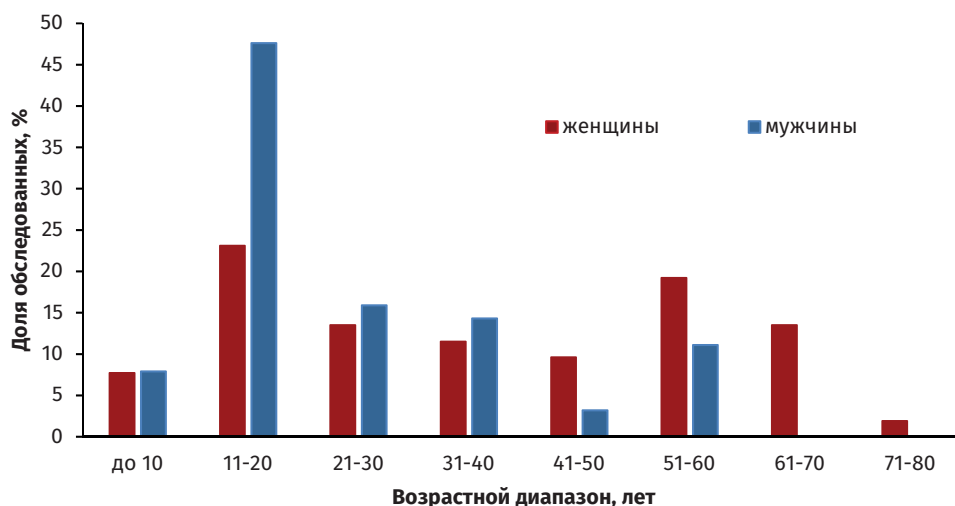


Рисунок 2.

Возрастное распределение обследованных с синдромом Жильбера в гендерных группах

Figure 2.

Age distribution in patients of different genders with Gilbert's syndrome

пространенности синдрома Жильбера у представителей двух полов [11].

Вместе с тем нами обнаружены специфические особенности возрастного распределения пациентов среди женщин и мужчин (рисунок 2).

В целом сравниваемые распределения достоверно отличались друг от друга ($\chi^2 = 17,9$; $p < 0,05$). Возрастной диапазон первичной постановки диагноза у женщин оказался шире, чем у мужчин (3–71 года против 4–60 лет). Средний возраст обследованных в двух группах составил $36,54 \pm 2,83$ и $24,65 \pm 1,84$ года, а медианные значения – 34,5 года и 19 лет соответственно. Наибольшее число диагностированных случаев СЖ среди женщин приходится на возрастные группы 11–20 лет (23,1 %) и 51–60 лет (19,2 %). В промежуточных группах сосредоточено 48,1 % пациентов. В крайних возрастных классах (до 10 лет и старше 70 лет) находилось только 9,6 % обследованных женского пола. В то же время у 47,6 % лиц мужского пола впервые диагноз установлен в возрасте 11–20 лет. Все обследованные этой гендерной группы были не старше 60 лет.

Возрастной диапазон 11–20 лет включает в себя период полового созревания как у мальчиков, так и у девочек. Ранее неоднократно отмечалось, что признаки синдрома Жильбера наиболее четко диагностируются после пубертатного периода [6, 15]. В связи с этим относительное увеличение частоты постановки диагноза в возрасте 11–20 лет вполне ожидаемо для двух полов. При этом одни лишь физиологические факторы не объясняют более чем двукратное превышение частоты СЖ в этот период у мальчиков по сравнению с девочками.

На наш взгляд, подобное расхождение объясняется организационными причинами. Согласно действующему «Положению о военно-врачебной экспертизе»¹ граждане мужского пола в год достижения ими 17-летия проходят процедуру постановки на воинский учет с соответствующим медицинским освидетельствованием. При этом наличие у призывника ферментопатической (доброкачественной) гипербилирубинемии является основанием для присвоения ему категории годности к военной службе «В» (ограниченно годен к военной службе). Призывник получает освобождение от военной службы в мирное время и зачисляется в запас. Тщательный анализ состояния здоровья в этот период может послужить побудительной причиной для посещения врачей узких специальностей и проведения дополнительных лабораторных исследований.

Анализ возрастного распределения мальчиков и юношей, имеющих возраст 11–20 лет, показал, что основная часть диагнозов СЖ устанавливается в год первоначальной постановки на воинский учет и период, непосредственно предшествующий этой процедуре (рисунок 3).

Действительно, генотип у любого обследуемого может быть установлен до начала призывной кампании. Поскольку генетическая конституция человека не изменяется с возрастом, а гомозиготность по мутации *rs8175347* гена *UGT1A1* имеет 100% ассоциацию с синдромом Жильбера, может быть досрочно установлена и категория годности к воинской службе. Данное

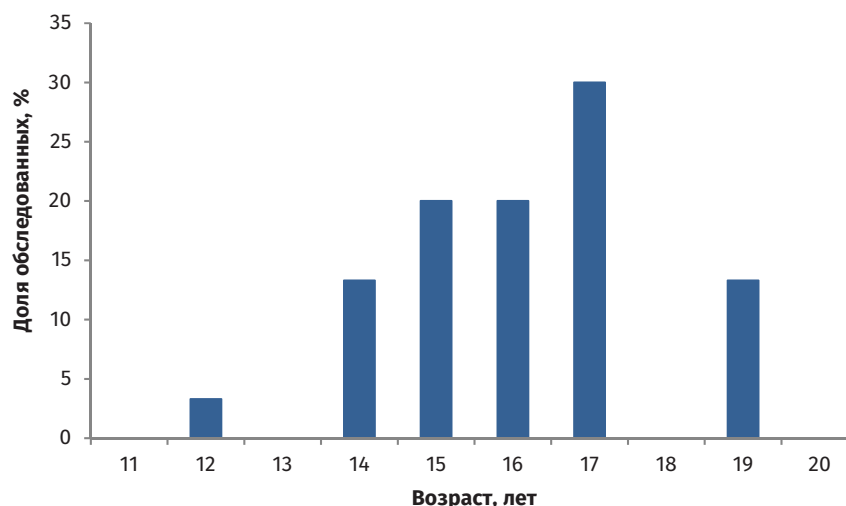
¹ Положение о военно-врачебной экспертизе: Постановление Правительства РФ № 565 от 4 июля 2013 г. [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <http://base.garant.ru/70411156/> (дата обращения: 15.04.2021)

Рисунок 3.

Возрастное распределение обследованных мальчиков и юношей 11-20 лет с синдромом Жильбера

Figure 3.

Age distribution in male adolescents with Gilbert's syndrome



предположение было подтверждено анализом медицинских направлений, предъявленных пациентами, и беседами с обследуемыми или их законными представителями.

Следует добавить, что в сложившейся ситуации медицинское освидетельствование, проводимое при первоначальной постановке юношей на воинский учет, является упрощенной моделью скрининга СЖ, которая могла бы быть расширена и распространена на другие категории граждан. Учитывая высокую частоту заболевания, данная мера была бы полезной для значительной части населения. Выявление генетической предрасположенности к СЖ на донозологической стадии позволило бы своевременно организовать эффективные мероприятия по профилактике и терапии синдрома Жильбера и, в конечном счете, улучшить качество жизни лиц из группы риска по данному заболеванию.

Заключение

Возраст постановки диагноза «синдром Жильбера» в общей группе обследованных ва-

рьирует в пределах 3-71 года, что, вероятно, определяется индивидуальным сочетанием генетических причин (мутация гена *UGT1A1*) и дополнительных этиологических факторов. При этом 44,3 % обследованных имеют возраст до 20 лет. Соотношение женщин и мужчин среди пациентов приблизительно одинаковое, однако распределение возраста первичной постановки диагноза в двух гендерных группах достоверно отличается. Возрастной диапазон пациенток женского пола составил 3–71 года с максимальным числом выявленных случаев СЖ в возрастных группах 11–20 лет и 51–60 лет. Все пациенты мужского пола были не старше 60 лет, при этом 47,6 % из них имели возраст 11-20 лет. Большая часть диагнозов в этой группе была установлена в год прохождения военно-врачебной экспертизы (17 лет) и период, непосредственно предшествующий этой процедуре. Таким образом, возрастная специфика выявления заболевания может определяться организационными причинами, связанными с действующей системой медицинского обследования населения.

Литература:

- Huang M-J, Chen Y-C, Huang Y-Y, Yang S-S, Chen P-L, Huang C-S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35:432-439. <https://doi.org/10.1002/kjm.2.12077>.
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью*. 2019;2:123-129. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-386. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
- Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010;24(5):555-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
- Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(3):13-21.
- Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(3):104-107.
- Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, Egberts JH, Arlt A, Pirola CJ, Lerch MM, John U, Franke A, von Kampen O, Brosch M, Nothnagel M, Kratzer W, Boehm BO, Bröring DC, Schreiber S, Krawczak M, Hampe J. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942-1951.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2010.07.007>

- org/10.1053/j.gastro.2010.09.003
- Курилович С.А., Немцова Е.Г., Кручинина М.В., Максимов В.Н. Особенности синдрома Жильбера у больных с различными генотипами UGT1A1. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;133(9):32-37.
 - Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):545-553. <https://doi.org/10.1124/mol.116.107524>
 - Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, Opdal MS, Haug KB, Urdal P. Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2):e90248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090248>
 - Волков А.Н. Популяционно-генетическое исследование мутации гена UGT1A1, ассоциированной со сниженной функцией печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы А1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(3):59-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65>
 - Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(6):49-56 <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56>
 - Делягин В.М., Уразбагамбетов А.У. Медицинское сопровождение пациентов с семейными доброкачественными гипербилирубинемиями. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(18):1194-1198.
 - Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(3):186-192. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>.
 - Захарова И.Н., Пыков М.И., Калоева З.В., Катаева Л.А., Шишкина С.В., Бережная И.В. Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(4):101-104.

References:

- Huang M-J, Chen Y-C, Huang Y-Y, Yang S-S, Chen P-L, Huang C-S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35:432-439. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12077>
- Volkov AN, Tsurkan EV. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis*. 2019;2:123-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-386. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
- Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010;24(5):555-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
- Dubrovina GM, Botvin'ev OK, Kolotilina AI. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24(3):13-21. (in Russ.).
- Botvinyev OK, Dubrovina GM, Kolotilina AI. Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2015;60(3):104-107. (in Russ.).
- Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, Egberts JH, Arlt A, Pirola CJ, Lerch MM, John U, Franke A, von Kampen O, Brosch M, Nothnagel M, Kratzer W, Boehm BO, Bröring DC, Schreiber S, Krawczak M, Hampe J. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942-1951.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.003>
- Kurilovich SA, Nemtsova EG, Kruchinina MV, Maximov VN. Features of Gilbert's syndrome in patients with different genotypes UGT1A1. *Experimental'naia i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;133(9):32-37 (In Russ.).
- Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):545-553. <https://doi.org/10.1124/mol.116.107524>
- Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, Opdal MS, Haug KB, Urdal P. Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2):e90248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090248>
- Volkov AN. Population genetic research of the mutation in UGT1A1 gene associated with reduced activity of liver UDP-glucuronosyltransferase A1. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(3):59-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65>. (In Russ.).
- Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, Kabanov SN, Kalabanova EA, Mitashok IS, Svetitskaya YV, Vodolazhskii DI. Study of polymorphisms of UGT1A1 and DPYD genes in chemotherapy for colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):49-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56>
- Delyagin VM, Urazbaghambetov AU. Medical support for patients with benign familial hyperbilirubinemia. *Russian Medical Journal*. 2008;16(18):1194-1198. (In Russ.).
- Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EYu. The gene diagnostic of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(3):186-192. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>. (In Russ.).
- Zakharova I, Pykov M, Kaloeva Z, Kataeva L, Shishkina S, Berezhnaya I. Gilberts syndrome in children: contemporary diagnostic potentialities. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(4):101-104. (in Russ.).

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: генотипирование обследованных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Цуркан Елена Владимировна, биолог ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: генотипирование обследованных.

ORCID: 0000-0002-6268-6242

Статья поступила: 17.04.2021г.

Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Research Fellow, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the genotyping; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Elena V. Tsurkan, Biologist, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: performed the genotyping.

ORCID: 0000-0002-6268-6242

Received: 17.04.2021

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.