

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65>

# ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА *UGT1A1*, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ УДФ- ГЛЮКУРОНИЛТРАНСФЕРАЗЫ A1

ВОЛКОВ А.Н. \*

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

## Резюме

**Цель.** Определение частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* в выборке жителей Кемеровской области.

**Материалы и методы.** Проведено популяционно-генетическое исследование мутации гена *UGT1A1*, снижающей активность УДФ-глюкуронилтрансферазы A1. Группа обследованных включала жителей Кемеровской области русской национальности (64 мужчины и 68 женщин). Для генотипирования маркера *rs8175347* использовались образцы ДНК, полученной из цельной периферической крови обследованных. Проводилась аллель-специфическая амплификация изучаемого участка с последующим электрофоретическим разделением ПЦР-продуктов. Определялись частоты аллельных и генотипических вариантов *rs8175347*.

**Результаты.** Частота минорного аллеля \*28 маркера *rs8175347*, ассоциированного со сниженной функцией печеночного фермента *UGT1A1*, в изучаемой выборке составила 33,3%,

а гомозиготного генотипа \*28/\*28 – 13,6%. Частота генотипа \*28/\*28 достоверно не отличалась у обследованных мужчин и женщин.

**Заключение.** Установленная частота генотипа \*28/\*28 гена *UGT1A1* в изученной выборке позволяет предположить высокую распространенность среди населения физиологических отклонений, ассоциированных с мутацией данного гена. По-видимому, более 10% представителей рассматриваемой популяции имеют сниженную активность *UGT1A1* и в различных условиях могут демонстрировать симптомокомплекс синдрома Жильбера, нежелательные лекарственные реакции в ходе фармакотерапии.

**Ключевые слова:** *UGT1A1*, *rs8175347*, УДФ-глюкуронилтрансфераза A1, молекулярно-генетическая диагностика.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Источники финансирования

Исследование не имело финансовой поддержки.

## Для цитирования:

Волков А.Н. Популяционно-генетическое исследование мутации гена *UGT1A1*, ассоциированной со сниженной функцией печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы A1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(3):59-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: [volkov\\_alex@rambler.ru](mailto:volkov_alex@rambler.ru)  
© Волков А.Н.

## ORIGINAL RESEARCH

# POPULATION GENETIC RESEARCH OF THE MUTATION IN UGT1A1 GENE ASSOCIATED WITH REDUCED ACTIVITY OF LIVER UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE A1

ALEXEY N. VOLKOV \*\*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

## English ▶

**Abstract**

**Aim.** To explore allele and genotype frequencies of the *rs8175347* polymorphism within the *UGT1A1* gene in Kemerovo Region.

**Materials and Methods.** The study sample included 64 male and 68 female inhabitants of the Kemerovo Region. Upon DNA isolation from the peripheral blood leukocytes, we conducted allele-specific polymerase chain reaction followed by electrophoretic detection of the genotype.

**Results.** The frequency of minor allele \*28 of *rs8175347* polymorphism, which is associated with the downregulation of UDP-glucuronosyltransferase A1 in the liver, was 33.3%, while the

frequency of \*28/\*28 genotype was 13.6% and did not significantly differ in the examined men and women.

**Conclusion.** High frequency of the \*28/\*28 genotype in the studied sample suggests a high prevalence of reduced UDP-glucuronosyltransferase A1 activity and associated conditions including Gilbert's syndrome and adverse drug reactions.

**Keywords:** UGT1A1, *rs8175347*, UDP-glucuronosyltransferase A1, molecular genetic testing.

**Conflict of interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this research.

**For citation:**

Alexey N. Volkov. 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>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: [volkov\\_alex@rambler.ru](mailto:volkov_alex@rambler.ru)

© Alexey N. Volkov

**Введение**

Генетическая конституция человека является своеобразным ландшафтом, на котором выстраиваются отношения между индивидуумом и окружающей средой. Во многих случаях неблагоприятные экологические воздействия могут быть компенсированы организмом при условии адекватной работы генов, кодирующих соответствующие биохимические элементы. Напротив, мутации в генах, изменяющие их активность, могут снизить резистентность и послужить предрасполагающим фактором для развития болезней. Так называемые мультифакториальные патологии для реализации, как правило, нуждаются в сочетанном влиянии неблагоприятных факторов среды и мутаций в отдельных генах. По современным представлениям большинство наиболее распространенных патологий человека развивается по данному механизму [1, 2].

Поиск информативных генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям является приоритетной задачей медицинской генетики. Ценность этих исследований заключается в возможности раннего выявления рисков здоровью для отдельных индивидуумов и более эффективной профилактики патологии. С другой стороны, частота генетического маркера предрасположенности характеризует потенциальную распространенность заболевания в популяции, что позволяет составить более полную эпидемиологическую картину [3–5].

Печеночные ферменты образуют эффективную систему обезвреживания ксенобиотиков и потенциально опасных эндогенных метаболитов. Мутации в генах этих ферментов являются перспективными маркерами предрасположенности к ряду заболеваний, прежде всего, пищеварительной системы. Так, мутации в

гене *UGT1A1*, кодирующем УДФ-глюкуронил-трансферазу A1 (*UGT1A1*), могут снижать скорость связывания различных субстратов с глюкуроновой кислотой и замедлять их экскрецию из организма. Основным эндогенным субстратом *UGT1A1* является продукт естественного распада гемоглобина – билирубин. Накопление последнего в тканях приводит формированию симптомокомплекса синдрома Жильбера. Для него характерны диспептические расстройства, желтуха, общее недомогание на фоне гипербилирубинемии [6, 7].

Другим аспектом снижения активности *UGT1A1* является нарушение выведения из организма ряда лекарств, что сопровождается нежелательными побочными реакциями вплоть до токсичности и непереносимости препарата. К таким лекарствам относятся иринотекан, широко применяемый при лечении колоректального рака, белинолат, используемый для химиотерапии различных онкологических заболеваний, и другие. Согласно современным рекомендациям, дозирование данных препаратов должно осуществляться с учетом данных о наличии мутаций в *UGT1A1* [8, 9].

Учитывая сказанное, становится очевидным, что данные о распространенности мутаций в гене *UGT1A1* позволят косвенно оценить долю населения, подверженного гипербилирубинемиям и склонным к нежелательным лекарственным реакциям при приеме препаратов, подвергающихся в организме глюкуронированию. По нашим данным, популяционно-генетические исследования *UGT1A1* среди жителей России единичны, при этом они обычно охватывают специфические контингенты обследованных, что затрудняет экстраполяцию данных на обычное население [10].

## Цель исследования

Определение частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* у представителей русской этнической группы Кемеровской области.

## Материалы и методы

На начальном этапе исследования проведен популяционно-генетический анализ полиморфизма маркера *rs8175347* в общей выборке (рисунк 1).

Группа обследованных была сформирована из жителей Кемеровской области обоих полов, относящих себя к русской национальности.

Возраст обследованных варьировал в пределах 23 – 51 год при среднем значении показателя –  $36,4 \pm 0,61$ . Средний возраст обследованных мужчин (64 человека) и женщин (68 человек) составил  $36,5 \pm 0,96$  года и  $36,3 \pm 0,77$  года соответственно. Индивидуальные значения возраста в двух гендерных группах: 23 – 51 год и 25 – 50 лет соответственно. Все участники являлись сотрудниками и пациентами различных медицинских организаций г. Кемерово. Состояние здоровья обследованных не учитывалось, что позволяет исключить селективное влияние отдельных патологий на популяционно-генетические показатели. У всех обследованных в амбулаторных условиях забирались образцы венозной крови, которые доставлялись для дальнейших манипуляций в центральную научно-исследовательскую лабораторию ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Экспресс-выделение ДНК из ранее полученных образцов проводили с использованием комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех») по методике производителя. Для генотипирования вариантов полиморфного маркера *rs8175347* осуществляли аллель-специфическую ПЦР. Визуализацию результата ПЦР выполняли в ходе электрофоретического разделения продуктов амплификации в 3% агарозном геле с бромидом этидия в качестве красителя. Выявлялись наиболее распространенные и клинически значимые аллели *UGT1A1*, связанные с полиморфизмом промоторной области гена: \*1 (6 TA-повторов, нормальная активность *UGT1A1*) и \*28 (7 TA-повторов, сниженная активность *UGT1A1*). Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с методикой производителя использованных тест-систем «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех») [11].

В ходе статистической обработки данных рассчитывались выборочные характеристики изучаемых групп. Определялись эмпирические частоты аллелей и генотипов маркера *rs8175347*. Ожидаемые частоты генотипов вычислялись исходя из предположения о генетическом равновесии в популяции согласно формуле  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , где  $p$  и  $q$  – эмпирические частоты мажорного и минорного аллелей. Для сопоставления распределений частот использовали метод  $\chi$

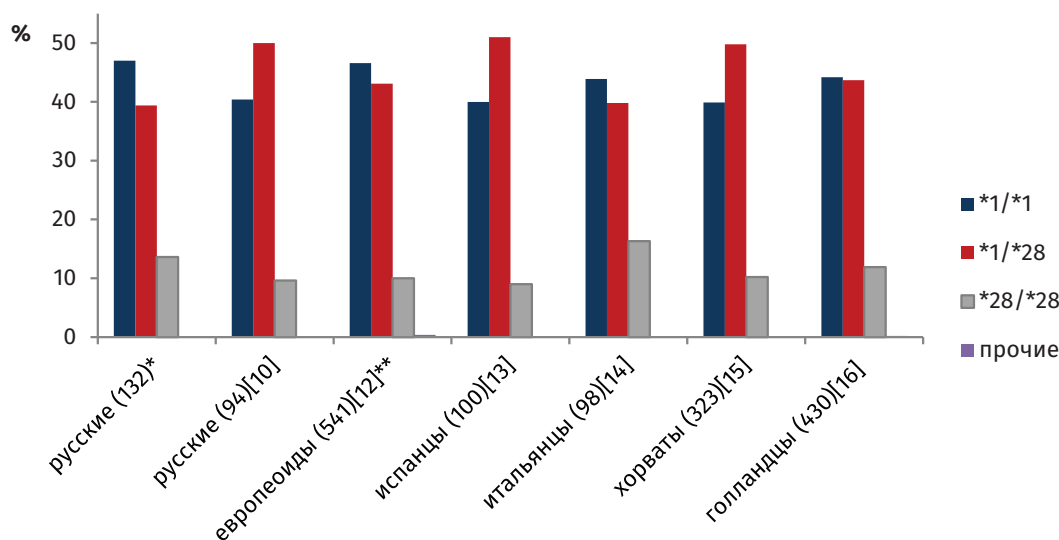
Большинство обследованных были носите-

Рисунок 1.

Генотипы *UGT1A1* в различных этнических группах.  
Примечания: \* - материалы данного исследования; \*\* - жители США, потомки европеоидов Старого Света; в круглых скобках представлены объемы выборок.

Figure 1.

*UGT1A1* genotypes among various ethnicities.  
\*data from this study;  
\*\*USA Caucasian inhabitants. Sample sizes are represented in parentheses.



лями нормального аллеля (\*1) в составе генотипов \*1/\*1 (47%) и \*1/\*28 (39,4%). Экстраполируя эти данные на популяцию жителей региона в целом, можно заключить, что, вероятно, более 85% населения имеют нормальную активность печеночной УДФ-глюкуронозилтрансфераза А1. Минорный аллель \*28 встречался с частотой 33,3%. Доля гомозиготного генотипа \*28/\*28, ассоциированного со сниженной активностью данного фермента, достигла 13,6%. Эти лица в определенных ситуациях демонстрируют клинические признаки недостаточности *UGT1A1*. В условиях напряжения функции печени может развиваться гипербилирубинемия, а прием некоторых лекарств, подвергающихся в организме глюкуронированию, приведет к нежелательным побочным реакциям [6-9].

В изучаемой нами области гена *UGT1A1* ранее было установлено наличие редких аллелей, связанных как с увеличением активности гена (5 *TA*-повторов, аллель \*36), так и снижением его активности (8 *TA*-повторов, аллель \*37). В рамках выбранной нами методики генотипирования выявление этих и других минорных аллелей невозможно. В такой ситуации для проверки степени завершенности нашего исследования мы прибегли к сравнению полученных нами данных с результатами ранее проведенных популяционно-генетических исследований *UGT1A1*.

Во всех европеоидных популяциях преобладающим является аллель \*1, частота аллеля \*28 не достигает 37%. В такой ситуации доли генотипов \*1/\*1 и \*1/\*28 оказываются сопоставимыми. Максимальная установленная частота гомозигот \*1/\*1 составила 46,6% [12], а гетерозигот – 51% [13]. Частота более редкого geno-

типа \*28/\*28 находится в пределах 9% – 16,3% [10, 12-16]. На долю прочих генотипов приходится менее 0,5%. Для их обнаружения требуется изучение значительных по объему выборок [12, 16]. Вероятно, по этой причине многие исследователи в популяционно-генетическом анализе *rs8175347* ограничиваются поиском наиболее частых аллелей: \*1 и \*28.

Для популяций не европеоидного происхождения могут быть характерны специфические особенности распространения аллелей и генотипов изучаемого маркера. Так, среди населения Дальнего Востока (китайцы, японцы) частота аллеля \*28 может существенно снижаться и не превышать 15%. Доля генотипа \*28/\*28 составляет менее 3%. При этом даже в больших по объему выборках могут не регистрироваться дополнительные аллели и генотипы *rs8175347* [17, 18]. С другой стороны, коренные этносы Африки и их потомки в других частях света характеризуются наибольшим генетическим разнообразием вариантов *UGT1A1*. Доля генотипов с участием дополнительных аллелей *rs8175347* может превышать 20%, при этом частота аллеля \*28 остается высокой [12, 19].

Таким образом, сравнительный анализ разных популяционно-генетических исследований показывает, что в большинстве случаев преобладающими аллелями полиморфного маркера *rs8175347* являются \*1 и \*28. Выявление прочих вариантов целесообразно при изучении отдельных этнических групп не европеоидного происхождения, а также при проведении исследований обширных групп населения, что представляет скорее научный интерес. В практическом плане в рамках медико-генетических

исследований вполне достаточным является поиск аллелей \*1 и \*28 и ассоциированных с ними генотипов.

С биологической точки зрения важно установить, влияет ли мутантный аллель \*28 гена *UGT1A1* на жизнеспособность носителя в различные периоды онтогенеза и на его репродуктивный потенциал. В случае наличия в популяции отбора, направленного против аллеля и соответствующих генотипов, следует ожидать снижения доли этих генотипов относительно равновесного соотношения. Для проверки этой гипотезы проведено сопоставление наблюдаемого и расчетного распределений генотипов *rs8175347* (рисунок 2). Сравнение двух распределений не выявило достоверных отличий ( $\chi^2 = 1,69$ ;  $p > 0,05$ ). Это позволяет сделать заключение о том, что, несмотря на установленный патогенный эффект аллеля \*28, в целом он не обладает выраженным дезадаптивным эффектом.

На завершающем этапе был проведен анализ распределения аллелей и генотипов *rs8175347* у обследованных мужчин и женщин отдельно. Это было связано с необходимостью уточнения вопроса о наличии или отсутствии генетических предпосылок снижения функции УДФ-глюкуронилтрансферазы А1 у предста-

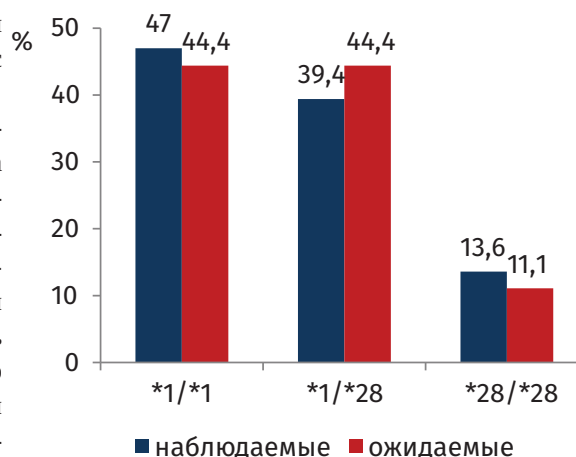


Рисунок 2.

Наблюдаемые и ожидаемые соотношения генотипов *UGT1A1* в изученной выборке.

Figure 2.

Observed and expected *UGT1A1* genotype frequencies in the studied sample.

вителей двух полов. По мнению некоторых исследователей, для мужского пола характерна повышенная доля лиц, страдающих синдромом Жильбера. На этом основании в отношении заболевания стал применяться термин «андротропия» [20]. При этом научный анализ возможных причин такого гендерного неравенства, по нашим данным, не проводился.

В исследованных нами гендерных группах соотношение генотипов достоверно не отличалось ( $\chi^2 = 0,79$ ;  $p > 0,05$ ). Доля аллеля \*28 у мужчин и женщин составила 33,6% и 33,1% соответственно ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $p > 0,05$ ) (таблица 1).

Этнос (объем выборки) <i>Ethnicity (sample size)</i>	Генотипы <i>UGT1A1</i> , % <i>UGT1A1 genotypes, %</i>				Доля аллеля *28, % <i>*28 allele frequency</i>	Источник <i>Reference</i>
	*1/*1	*1/*28	*28/*28	Прочие <i>Others</i>		
Русские <i>Russian population</i>						
Мужчины (64) <i>Males (64)</i>	48,5	35,9	15,6	н/о <i>N/D</i>	33,6	Собственные данные <i>Own data</i>
Женщины (68) <i>Females (68)</i>	45,6	42,6	11,8	н/о <i>N/D</i>	33,1	
Итальянцы <i>Italian population</i>						
Мужчины (53) <i>Males (53)</i>	45,2	39,6	15,1	-	34,9	[14]
Женщины (45) <i>Females (45)</i>	42,2	40,0	17,8	-	37,8	
Голландцы <i>Dutch population</i>						
Мужчины(174) <i>Males (174)</i>	43,7	43,1	13,2	-	34,8	[16]
Женщины(256) <i>Females (256)</i>	44,5	44,1	10,9	0,4	33,0	
Европеиды США <i>USA Caucasian population</i>						
Мужчины(388) <i>Males (388)</i>	49,7	39,2	11,1	-	30,7	[21]
Женщины(217) <i>Females (217)</i>	40,6	47,4	12,0	-	31,9	

Таблица 1.

Сравнительная характеристика полиморфизма *UGT1A1* у европеоидных этносов с учетом половой принадлежности

Table 1.

Allele and genotype frequencies of the *rs8175347* polymorphism within the *UGT1A1* gene.

Примечание. н/о – не определялись

N/D – not defined

Генотип \*28/\*28, определяющий снижение активности UGT1A1 и выявляемый у больных синдромом Жильбера, встречался в двух группах с сопоставимой частотой, 15,6% и 11,8% соответственно. Немногочисленные ранее проведенные исследования полиморфизма *UGT1A1* у представителей двух полов подтверждают данную закономерность. Ни в одной из изученных групп европейцев встречаемость аллельных и генотипических вариантов *rs8175347* у мужчин и женщин достоверно не отличалась.

Таким образом, отсутствие уникальных популяционно-генетических особенностей изучаемого маркера у мужчин не дает генетического объяснения андротропии синдрома Жильбера. Для подтверждения этого явления и его объяснения требуются дополнительные эпидемиологические исследования с детальным изучением внешних факторов, действующих на представителей двух полов, которые могли бы спровоцировать дисфункцию печени на фоне носительства неблагоприятных генетических вариантов *UGT1A1*.

## Заключение

В изученной выборке русских Кемеровской области частота минорного аллеля \*28 марке-

ра *rs8175347*, ассоциированного со сниженной функцией фермента UGT1A1, составила 33,3%. Гомозиготный генотип \*28/\*28 встречался с частотой 13,6%. Соотношение генотипов маркера достоверно не отличалось у мужчин и женщин, что исключает генетические предпосылки к повышению частоты дисфункции печени, связанной с аномальной активностью печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы A1, у какого-либо из полов.

Высокая частота генотипа \*28/\*28 гена *UGT1A1* предполагает высокую распространенность среди населения физиологических отклонений, ассоциированных с мутацией данного гена. По-видимому, более 10% представителей рассматриваемой популяции имеют сниженную активность UGT1A1 и в различных условиях могут демонстрировать симптомокомплекс синдрома Жильбера, нежелательные лекарственные реакции в ходе фармакотерапии и пр. Масштабная генодиагностика мутаций *UGT1A1* с выявлением лиц из группы риска могла бы стать эффективным средством профилактики возможных клинических последствий неблагоприятной генетической предрасположенности.

## Литература / References:

1. Plomin R, Haworth CM, Davis OS. Common disorders are quantitative traits. *Nat Rev Genet.* 2009;10(12):872-878. <https://doi.org/10.1038/nrg2670>
2. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1612-1623. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1100030>
3. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, Yang J. 10 Years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *The Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
4. Chang M, He L, Cai L. An overview of genome-wide association studies. *Methods Mol Biol.* 2018;1754:97-108. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7717-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7717-8_6)
5. 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 [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>
6. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):555-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
7. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378-386. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
8. Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, Janisch L, Undevia S, House LK, Das S, Wu K, Turcich M, Marsh R, Karrison T, Maitland ML, Salgia R, Ratain MJ. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2328-2334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2307>
9. Wang LZ, Ramirez J, Yeo W, Chan MY, Thuya WL, Lau JY, Wan SC, Wong AL, Zee YK, Lim R, Lee SC, Ho PC, Lee HS, Chan A, Ansher S, Ratain MJ, Goh BC. Glucuronidation by UGT1A1 is the dominant pathway of the metabolic disposition of belinostat in liver cancer patients. *PLoS One.* 2013;8(1):e54522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054522>
10. 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 [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>
11. Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(3):186-192 [Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EYu. The gene diagnos-

- tic of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(3):186-192. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>
12. Girard H, Butler LM, Villeneuve L, Millikan RC, Sinha R, Sandler RS, Guillemette C. UGT1A1 and UGT1A9 functional variants, meat intake, and colon cancer, among Caucasians and African Americans. *Mutat Res*. 2008;644(1-2):56-63. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.07.002>
  13. Fernández Salazara JM, Remacha Sevilla Á, del Río Conde E, Baiget Bastús M. Distribución del genotipo A(TA)7TAA asociado al síndrome de Gilbert en la población española. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14): 540-541.
  14. Biondi ML, Turri O, Dilillo D, Stival G, Guagnellini E. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem*. 1999;45(6 Pt 1):897-898.
  15. Marinkovic N, Pasalic D, Grskovic B, Ferencak G, Honović L, Rukavina AS. Genotype frequencies of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter gene polymorphism in the population of healthy Croatian pre-scholars. *Col Antropol*. 2008;32(3):725-729.
  16. Te Morsche RH, Zusterzeel PL, Raijmakers MT, Roes EM, Steegers EA, Peters WH. Polymorphism in the promoter region of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (Gilbert's syndrome) in healthy Dutch subjects. *Hepatology*. 2001;33(3):765. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.0103303le03>
  17. Zhang A, Xing Q, Qin S, Du J, Wang L, Yu L, Li X, Xu L, Xu M, Feng G, He L. Intra-ethnic differences in genetic variants of the UGT-glucuronosyltransferase 1A1 gene in Chinese populations. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(5):333-338. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500424>
  18. Sato H, Uchida T, Toyota K, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Nakamura T, Tamiya G, Aoki K, Hayasaka K. Association of breast-fed neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 polymorphisms: 211G4A (G71R) mutation becomes a risk factor under inadequate feeding. *J Hum Genet*. 2013;58(1):7-10. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.116>
  19. Huo D, Kim HJ, Adebamowo CA, Ogundiran TO, Akang EE, Campbell O, Adenipekun A, Niu Q, Sveen L, Fackenthal JD, Fackenthal DL, Das S, Cox N, Di Rienzo A, Olopade OI. Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 and breast cancer risk in Africans. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(2):367-376. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9720-7>
  20. Делягин В.М., Уразбагамбетов А.У. Медицинское сопровождение пациентов с семейными доброкачественными гипербилирубинемиями. *РМЖ*. 2008;16(18):1194-1198 [Delyagin VM, Urazbagambetov AU. Meditsinskoe soprovozhdenie patsientov s semeynymi dobrokachestvennymi giperbilirubinemiymi. *Russian Medical Journal*. 2008;16(18):1194-1198. (In Russ.)]
  21. Lingenhel A, Kollerits B, Schwaiger JP, Hunt SC., Gress R, Hopkins PN, Schoenborn V, Heid IM, Kronenberg F. Serum bilirubin levels, UGT1A1 polymorphisms and risk for coronary artery disease. *Exp Gerontol*. 2008;43(12):1102-1107. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.08.047>

## Сведения об авторе

**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, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

Статья поступила: 21.05.2020г.

Принята в печать: 29.08.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Author

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

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

Received: 21.05.2020

Accepted: 29.08.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.