



## Оценка вклада полиморфизмов гена UGT1A в развитие желчнокаменной болезни

Шрайнер Е. В.<sup>1,2</sup>, Хавкин А. И.<sup>3,4</sup>, Новикова М. С.<sup>1</sup>, Кох Н. В.<sup>1,2</sup>, Денисов М. Ю.<sup>1</sup>, Лифшиц Г. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

<sup>3</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

<sup>4</sup> Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Белгород, Россия)

**Для цитирования:** Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Новикова М. С., Кох Н. В., Денисов М. Ю., Лифшиц Г. И. Оценка вклада полиморфизмов гена UGT1A в развитие желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 133–138. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-133-138

✉ Для переписки:

**Шрайнер Евгения Владимировна**  
sch704@icloud.com

**Шрайнер Евгения Владимировна**, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Института медицины и психологии В. Зельмана; научный сотрудник института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института

**Новикова Мария Сергеевна**, врач терапевт, ординатор Института медицины и психологии В. Зельмана

**Кох Наталья Викторовна**, н.с. лаборатории геномных медицинских технологий института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета Института медицины и психологии В. Зельмана

**Денисов Михаил Юрьевич**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана

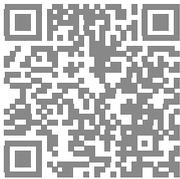
**Лифшиц Галина Израилевна**, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН проф. кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана

### Резюме

Знание о генетических особенностях пациента позволяет сформировать персонализированный подход при ежегодно возрастающей заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ, холелитиаз), что способствует увеличению вероятности успеха лекарственной терапии. Холелитиаз — это многофакторная патология, немаловажную роль в патогенезе которой имеют генетические факторы. Особый интерес для более ранней профилактики и активного ведения таких пациентов представляет изучение таких генетических факторов. В данной работе произведена оценка вклада полиморфизмов гена UGT1A (*rs8175347* ((TA)n), *rs2070959* (A>G) и *rs10929302* (G>A)) в развитие ЖКБ. Исследование показало, что носительство минорного аллеля локуса *rs8175347* гена UGT1A статистически значимо увеличивает вероятность развития холелитиаза в 5,4 раза (CI=1–31;  $ch^2=3,9$ ;  $p<0,05$ ), *rs2070959* на уровне тенденции (RR=2,8; CI=0,8–9;  $ch^2=2,9$ ;  $p=0,08$ ), *rs10929302* не связан с ЖКБ (RR=3,1; CI=0,3–27;  $ch^2=1,1$ ;  $p=0,2$ ).

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, уридиндифосфат-глюкурозилтрансфераза, персонализированная медицина

EDN: ATOSBU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-133-138>

## Assessment of the contribution of UGT1A gene polymorphisms to the development of cholelithiasis

E. V. Shreiner<sup>1,2</sup>, A. I. Khavkin<sup>3,4</sup>, M. S. Novikova<sup>1</sup>, N. V. Kokh<sup>1,2</sup>, M. Yu. Denisov<sup>1</sup>, G. I. Lifshits<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Novosibirsk State University (1 Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russian Federation)<sup>2</sup> Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS (8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia.)<sup>3</sup> Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bol-shaya Serpu-khovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)<sup>4</sup> Belgorod State Research University, (Belgorod, Russia)

**For citation:** Shreiner E. V., Khavkin A. I., Novikova M. S., Kokh N. V., Denisov M. Yu., Lifshits G. I. Assessment of the contribution of UGT1A gene polymorphisms to the development of cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 133–138. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-133-138

✉ **Corresponding author:**

**Evgenia V. Shrayner**  
sch704@icloud.com

**Evgenia V. Shrayner**, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher of the institute of chemical; ORCID: 0000-0003-3606-4068

**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Yu. E. Veltishev; Professor; ORCID: 0000-0001-7308-7280

**Maria S. Novikova**, general practitioner, resident doctor of V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0002-6688-0640

**Nataly V. Kokh**, senior lecturer of the Department of Clinical Biochemistry V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; research fellow laboratory of pharmacogenomics Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; ORCID: 0000-0001-6374-1728

**Mikhail Yu. Denisov**, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0003-1173-7553

**Galina I. Lifshits**, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-9048-7710

### Summary

Knowledge about the genetic characteristics of the patient makes it possible to form a personalized approach with the annually increasing incidence of cholelithiasis. It contributes to an increase in the probability of success of drug therapy. Cholelithiasis is a multifactorial pathology. The genetic factors have very important role in the pathogenesis of this disease. Studying of genetic factors can be useful to prevention and active management of patients. The contribution of the UGT1A gene polymorphisms (*rs8175347* ((TA)<sub>n</sub>), *rs2070959* (A>G) and *rs10929302* (G>A)) to the development of cholelithiasis has been evaluated in this article. The study showed that the carrier of the minor allele of the *rs8175347* locus of the UGT1A gene statistically significantly increases the probability of developing cholelithiasis by 5,4 times (CI=1–31; ch2=3,9; p<0,05), *rs2070959* at the trend level (RR=2,8; CI=0,8–9; ch2=2,9; p=0,08), *rs10929302* does not it is associated with the cholelithiasis (RR=3,1; CI=0,3–27; ch2=1,1; p=0,2).

**Key words:** cholelithiasis, uridine diphosphate glucuronyl transferase, personalized medicine

### Введение

Синдром Жильбера, также известный как доброкачественная гипербилирубинемия, был описан более 100 лет назад, в результате которого повышается вероятность развития желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Обычно его считают физиологическим отклонением, характеризующимся легким повышением системного уровня неконъюгированного билирубина при отсутствии какого-либо основного заболевания печени или явного гемолитического заболевания. Однако после повторного открытия мощного антиоксидантного действия билирубина в конце 1980-х годов, а также множественных

внутриклеточных сигнальных путей, на которые влияет билирубин, постоянно растет количество данных, свидетельствующих о том, что людям с синдромом Жильбера может быть полезна легкая гипербилирубинемия и фактически они защищены от развития широкого спектра «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, а также аутоиммунные или нейродегенеративные заболевания [1].

Как известно, ЖКБ (или холелитиаз) — это многофакторная патология, в процессе формирования которой происходит нарушение коллоидных

свойств желчи, вплоть до образования конкрементов в желчном пузыре и / или протоках. Заболеваемость ЖКБ ежегодно увеличивается, как и количество осложнений и госпитализаций, сопровождающихся холецистэктомией. В связи с этим, целесообразно проводить активное выявление пациентов с высоким риском развития холелитиаза. Важно отметить, что наиболее эффективно медикаментозное лечение, проводимое на ранних стадиях образования конкрементов. Кроме этого, следует осуществлять активную первичную профилактику желчнокаменной болезни у предрасположенных лиц, что позволит уменьшить количество осложнений, а также смертность от них [2].

Ген уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT) расположен в длинном плече второй хромосомы человека [3], представляет собой целое семейство генов: UGT1A1–10 и UGT2B1–29. По окончанию сплайсинга изменяется генетическая последовательность гена, так получают изоформы фермента. Таких родственных ферментов существует около 40. Наибольший интерес представляет ген UGT1A1, который является частью сложного локуса, кодирующего несколько уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз. Этот локус включает 13 уникальных альтернативных экзонов, после которых имеется 4 общих экзона, являющихся псевдогенами [4]. В настоящее время описано 113 различных вариантов UGT1A1 по всему гену. Эти варианты могут придавать пониженную или повышенную активность, а также неактивные или нормальные ферментативные фенотипы. Эти отдельные варианты описываются номенклатурным комитетом UGT как аллели ([http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/cms/ugt\\_alleles/](http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/cms/ugt_alleles/)) и обозначаются символом \*, за которым следует число [5]. Изменение аминокислоты, которое происходит меняет свойство аминокислоты, например, с кислотного на основное, вызывает конформационное изменение структуры белка. Такие аминокислотные замены приводят к значительным изменениям в белковых структурах [3].

Ген кодирует фермент — *уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу*, который осуществляет конъюгацию глюкуроновой кислоты к субстрату, другое название этой реакции — глюкуронизация [3]. UGT содержится не только в клетках печени, но и в почках, мозге, простате, коже, кишечнике и лёгких. Субстратом для этого фермента выступают, в первую очередь, стероиды, билирубин и желчные кислоты, а также некоторые лекарственные средства [6].

Однако в рамках данной работы проанализированы *rs8175347* (TA) как самый часто встречаемый, а также достаточно часто упоминаемые *rs2070959* (A>G) и *rs10929302* (G>A).

При полиморфизме *rs8175347* происходит инсерция (генетическая мутация, при которой в последовательность ДНК происходит вставка

другой последовательности ДНК) тимина и аденина (TA) в регуляторную область гена UGT1A1, в результате чего снижается экспрессия данного гена, следовательно и функциональная активность фермента. При *rs10929302* изменения нуклеотидной последовательности происходят в интронной части UGT1A1 [3]. В зависимости от сплайсинга ввиду одонуклеотидной замены в локусе *rs2070959*, расположенном в кодирующей части гена UGT1A6, возникает несинонимичная замена треонина на аланин со снижением функции продукта гена [7].

Фенотипически вышеуказанные полиморфизмы проявляются снижением скорости работы фермента — *уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы*. Замедление процесса глюкуронирования приводит к увеличению концентрации непрямого (неконъюгированного) билирубина в крови. При изменении обмена билирубина меняется реология желчи, повышается её литогенность [7]. В результате реакции глюкуронирования непрямого (неконъюгированного) билирубина образуется прямой (конъюгированный) билирубин, который имеет большую гидрофильность, следовательно, эффективнее элиминирован из организма [8].

**Цель исследования:** Изучить генетические варианты гена *rs8175347* (TA), *rs2070959* (A>G) и *rs10929302* (G>A) уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы у пациентов с ЖКБ

**Материалы и методы:** Получен буккальный эпителий у 50 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, из них женщин — 34, мужчин — 16. В основную группу включены 26 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), в контрольную группу — 24 человека без признаков ЖКБ. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Генетическое тестирование проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе «Real-Time CFX96 Touch». Для анализа аллелей генов UGT использовались образцы буккального эпителия пациентов. Выделение ДНК из клинических образцов осуществлялось по стандартной методике. Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты проведённой ПЦР интерпретированы с помощью программного обеспечения «CFX Maestro для расширенного статистического анализа данных».

Соответствием равновесия Харди — Вайнберга ( $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ) определялась правильность распределения частот генотипов для каждого полиморфного локуса. Тесты на соблюдение равновесия Харди — Вайнберга и выявление ассоциаций методом  $\chi^2$  проводилось с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека. Для всех статистических расчетов при  $p < 0,05$  результат считали статистически значимым.

## Результаты:

В ходе исследования носительство минорного аллеля *rs8175347* выявлялось чаще у пациентов с ЖКБ по сравнению с лицами контрольной группы (57,69%

vs 45,83%), аналогично — для *rs2070959* (38,46% vs 29,17%), что соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Тогда как для полиморфизма *rs10929302*

**Таб. 1.**  
Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs8175347*, *rs2070959* и *rs10929302* гена UGT1A в группах «случай» и «контроль».

Группы	Частота генотипов (чел (%))			Частота аллеля (%)		p
	6/6 TA	6/7 TA	7/7 TA	6 TA	7 TA	
<i>rs8175347</i>						
Группа «случай»	2 (7,7)	18 (69,2)	6 (23,1)	42,31	57,69	0,04
Группа «контроль»	9 (37,5)	8 (33,3)	7 (29,2)	54,17	45,83	0,11
<i>rs2070959</i>						
	A/A (%)	A/G (%)	G/G (%)	A (%)	G (%)	
Группа «случай»	7 (26,9)	18 (69,2)	1 (3,9)	61,54	38,46	0,02
Группа «контроль»	11 (45,8)	12 (50,0)	1 (4,2)	70,83	29,17	0,30
<i>rs10929302</i>						
	G/G(%)	G/A(%)	A/A(%)	G (%)	A (%)	
Группа «случай»	7 (26,9)	15 (57,7)	4 (15,4)	55,77	44,23	0,39
Группа «контроль»	8 (33,3)	12 (50,0)	4 (16,7)	58,33	41,67	0,89

частота встречаемости оказалась сопоставима с контрольной группой (44,23% vs 41,67%), что не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Таким образом, носительство минорного аллеля локуса *rs8175347* гена UGT1A статистически значимо

увеличивает вероятность развития холелитиаза в 5,4 раза (CI=1–31;  $ch^2=3,9$ ;  $p<0,05$ ), *rs2070959* на уровне тенденции (RR=2,8; CI=0,8–9;  $ch^2=2,9$ ;  $p=0,08$ ), *rs10929302* не связан с ЖКБ (RR=3,1; CI=0,3–27;  $ch^2=1,1$ ;  $p=0,2$ ).

## Обсуждение

Синдром Жильбера (СЖ) — генетически детерминированное состояние, при котором нарушены процессы конъюгации и захвата билирубина. Проявляется оно умеренной желтухой с периодическим ухудшением состояния на фоне фебрильных заболеваний, физического перенапряжения, погрешностей в питании, длительного голодания и хронического стресса [3,4].

Наличие у пациента полиморфизма *rs8175347* проявляется в виде СЖ. В Новосибирске под руководством Курилович С. А. была проведена работа по изучению клинических проявлений у пациентов с данным полиморфизмом, в результате которой исследователи пришли к выводам, что диагноз СЖ правомочен независимо от генотипа UGT1A1. При этом у гомозигот синдром манифестирует раньше, характеризуется более высоким и более постоянным уровнем непрямого билирубина. Также выявлено, что эритроцитопатия со снижением устойчивости эритроцитов (склонности к гемолизу) является дополнительным фактором, поддерживающим высокий уровень непрямого билирубина [9].

Глюкоронилтрансфераза превращает небольшие липофильные молекулы, такие как стероиды, билирубин, гормоны и лекарства, в водорастворимые секретируемые молекулы. UGT1A1 был идентифицирован как основной участник активности глюкуронидации, связанной с эстрогенами и катехолаэстрогенами. Функциональные генетические варианты гена UGT1A1 могут быть связаны с измененным риском рака эндометрия [10], а также риском ЖКБ [11]. Так полиморфизм *rs2070959* связан с повышенным риском рака эндометрия, нормальным уровнем вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией в китайской популяции [12].

Генотипы AA + AG *rs10929302* связаны с повышенной тяжестью нейтропении при воздействии иринотекана у людей с колоректальными новообразованиями по сравнению с генотипом GG [13], генотип AA связан с повышенным риском диареи при лечении иринотеканом у людей с колоректальными

новообразованиями по сравнению с генотипом GG [14], аллель A связан с пониженной концентрацией UGT1A1 в микросомах печени человека по сравнению с аллелем G [15].

Очевидно, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза имеет огромное значение для поддержания гомеостаза всего организма, так как она инактивирует многие химические соединения (например, лекарственные средства и гормоны). При дефекте гена UGT снижается скорость работы соответствующего фермента, что приводит к повышению литогенности желчи.

В исследовании под руководством Пироговой И. Ю. проанализировано течение ЖКБ у 180 пациентов [16]. Среди пациентов, имеющих более минерализованные конкременты (более 70 Ед по Хаунсфилду), чаще наблюдалось ожирение, патология эндокринной системы, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания пищеварительной и мочевыделительной систем, а также степень фиброза и стеатоза печени оказались выше. При пробной литолитической терапии отмечена более низкая эффективность лечения таких пациентов [16].

Kim J. et al. провели секвенирование гена UGT у 288 пациентов [3]. Учёные не встретили полиморфизм *rs8175347*, объяснив этот факт такими ограничивающими аспектами исследования как этническая зависимость и наличием 5 групп, при этом небольшим количеством образцов, что также может исказить результаты этого исследования, также не было проведено никаких функциональных исследований для дальнейшего подтверждения роли SNP. Встречаемость *rs10929302* оказалась ниже у азиатов, нежели чем у европеоидов: 0,125 против 0,240 [3].

В другой публикации под авторством Xiang G. et al. рассмотрен синдром Жильбера в качестве протективного фактора для сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и др. за счёт того, что билирубин обладает значительной антиоксидантной и антимуtagenной активностью [17]. Например,

распространённость ишемической болезни сердца у пациентов с синдромом Жильбера составляет 2% в сравнении с 12,1% [18].

Исследователи из Северо-Западного региона России оценили наличие генетических факторов и уровень билирубина в сыворотке крови [19]. Они выявили статистически значимую связь между уровнем общего билирубина и генотипом пациента. В отсутствие полиморфизма *rs8175347* уровень билирубина составил  $10,95 \pm 4,55$  ммоль/л, у гетерозигот  $12,66 \pm 4,82$  ммоль/л, при генотипе 7TA/7TA  $28,66 \pm 9,26$  ммоль/л, что превышает нормальное значение общего билирубина для взрослых (21 ммоль/л) [19].

Согласно результатам работы Passon R. et al., у детей с генотипом 7TA/7TA средний уровень билирубина был значительно выше ( $5,8 \pm 3,1$  мг/дл), чем с диким генотипом ( $2,4 \pm 0,8$  мг/дл) и гетерозиготами ( $3,0 \pm 1,1$  мг/дл), что являлось статистически значимым ( $p < 0,001$ ) [20]. Пациенты с генотипом 7TA/7TA имели в анамнезе перенесённую холецистэктомию в 87,5% случаев, а пациенты без полиморфизма *rs8175347* в 35,7%, при гетерозиготном генотипе в 36,1% ( $p = 0,002$ ) [20].

Таким образом, вклад полиморфизмов гена UGT1A в развитие желчнокаменной болезни значим. Наличие у пациента минорного аллеля *rs8175347* повышает риск развития конкрементов в желчном пузыре, а также увеличивает потребность в холецистэктомии. Однако имеются отдельные работы, показывающие протективную роль не прямой гипербилирубинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Заключение:** У пациентов с ЖКБ встречаемость минорных аллелей *rs8175347* и *rs2070959* в гене UGT1A значительно превышает популяционную. Из выше представленных данных следует, что анализируемые аллели имеют ассоциативные связи с развитием холелитиаза. В связи с обнаруженной закономерностью, рекомендуем проводить генетическое исследование на наличие полиморфизмов *rs8175347* и *rs2070959* гена UGT1A всем пациентам с отягощенной наследственностью по ЖКБ, а также женщинам с метаболическим синдромом в пременопаузе. Таким пациентам в дальнейшем следует рекомендовать индивидуализированные схемы активной профилактики с целью предупреждения формирования конкрементов в желчном пузыре.

## Литература | References

- Vitek L., Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *J Hepatol*. 2023 Oct;79(4):1049–1055. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.004.
- Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D. et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children: risk factors for development. *PLoS One*. 2018. 13(5): e0196475. doi:10.1371/journal.pone.0196475.
- Kim J., Cheong H., Park B. et al. Comprehensive variant screening of the UGT gene family. *Yonsei Med J*. 2014. 55(1): 232–239. doi: 10.3349/ymj.2014.55.1.232.
- Sidorenko D. V., Nazarov V. D., Volnikova E. G., Kondrasheva E. A., Peshkova N. G., Kovaleva I. S. et al. Dependence of blood biochemical parameters on various genotypes of the UGT1A1 gene associated with Gilbert's syndrome. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022. 67(2): 69–75. (in Russ.) doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-69-75.  
Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Волникова Е. Г., Кондрашева Е. А., Пешкова Н. Г., Ковалева И. С. и др. Зависимость биохимических показателей крови от различных генотипов гена UGT1A1, ассоциированного с синдромом Жильбера. Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67. № 2. С. 69–75. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-69-75.
- Barbarino J. M., Haidar C. E., Klein T. E., Altman R. B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Mar;24(3):177–83. doi: 10.1097/FPC.0000000000000024.
- Steventon G. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1. *Xenobiotica*. 2020. 50(1): 64–76. doi:10.1080/00498254.2019.1617910.
- Deming S. L., Zheng W., Xu W. H., Cai Q., Ruan Z., Xiang Y. B., Shu X. O. UGT1A1 genetic polymorphisms, endogenous estrogen exposure, soy food intake, and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Mar;17(3):563–70. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0752.
- Agrawal V., Tiwari A., Sharma D., Agrawal R. Etiology-Based Decision-Making Protocol for Pediatric Cholelithiasis. *Indian Pediatr*. 2021. 58(8): 729–732.
- Kurilovich S. A., Nemtsova E. G., Kruchinina M. V., Maximov V. N. Features of gilbert's syndrome in patients with different genotypes UGT1A1. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(9):32–37. (In Russ.)
- Sandra L. Deming, Wei Zheng, Wang-Hong Xu, Qiuyin Cai, Zhixian Ruan, Yong-Bing Xiang, Xiao-Ou Shu. UGT1A1 Genetic Polymorphisms, Endogenous Estrogen Exposure, Soy Food Intake, and Endometrial Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 March 2008; 17 (3): 563–570. (in Russ.) doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0752.  
Новикова М. С., Шрайнер Е. В., Лифшиц Г. И., Кох Н. В., Хавкин А. И. Взаимосвязь желчнокаменной болезни и метаболического синдрома: роль генетических факторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):204–210. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210
- Du Z, Xu H, Zhao P, Wang J, Xu Q, Liu M. Influence of UGT2B7 and UGT1A6 polymorphisms on plasma concentration to dose ratio of valproic acid in Chinese epileptic children. *Xenobiotica*. 2021 Jul;51(7):859–864. doi: 10.1080/00498254.2021.1931554.
- Li M., Seiser E. L., Baldwin R. M., Ramirez J., Ratain M. J., Innocenti F., Kroetz D. L. ABC transporter polymorphisms are associated with irinotecan pharmacokinetics and neutropenia. *Pharmacogenomics J*. 2018 Jan;18(1):35–42. doi: 10.1038/tpj.2016.75.
- Ferraldeschi R., Minchell L. J., Roberts S. A. et al. UGT1A1\*28 genotype predicts gastrointestinal toxicity in patients treated with intermediate-dose irinotecan. *Pharmacogenomics*. 2009 May;10(5):733–9. doi: 10.2217/pgs.09.20.
- Bhatt D. K., Mehrotra A., Gaedigk A. et al. Age- and Genotype-Dependent Variability in the Protein Abundance and Activity of Six Major Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferases in Human Liver. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):131–141. doi: 10.1002/cpt.1109.
- Ufimtseva I. V., Pirogova I. Yu., Sinitsyn S. P., Yakovleva S. V. Features of the course of gallstone disease in comorbid patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental*

- and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):103–109. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109.
- Уфимцева И. В., Пирогова И. Ю., Сеницын С. П., Яковлева С. В. Особенности течения ЖКБ у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):103–109. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109.
16. Xiang G. Q., Sun F. R., Wang B. Y. [Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021 Oct 20;29(10):1024–1027. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200212-00041.
  17. Vitek L., Jirsa M., Brodanova M. et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002 Feb;160(2):449–56. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00601-3.
  18. Ivanov A., Semenova E. Gilbert's Syndrome, Bilirubin Level and UGT1A1\*28 Genotype in Men of North-West Region of Russia. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Nov-Dec;11(6):691–699. doi: 10.1016/j.jceh.2021.01.006.
  19. Passon R.G, Howard T.A, Zimmerman S.A, Schultz W.H, Ware R.E. Influence of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A promoter polymorphisms on serum bilirubin levels and cholelithiasis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Oct;23(7):448–51. doi: 10.1097/00043426-200110000-00011.