

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-56-62>

Молекулярно-генетические аспекты синдрома Жильбера, синдромов Криглера-Найяра I и II типов

Иванова А. А., Максимов В. Н.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Для цитирования: Иванова А. А., Максимов В. Н. Молекулярно-генетические аспекты синдрома Жильбера, синдромов Криглера-Найяра I и II типов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 56–62. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-56-62

✉ Для переписки:

Иванова

Анастасия

Андреевна

ivanova_a_a@mail.ru

Иванова Анастасия Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

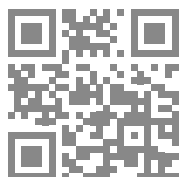
Максимов Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Резюме

Варианты гена *UGT1A1* связаны с нарушением метаболизма билирубина, что клинически выражается в виде синдрома Жильбера (СЖ), синдрома Криглера-Найяра I и II типов, а также повышенной токсичности при приеме ряда лекарственных препаратов (индинавира, иринотекана, атазанавира, сорафениба, тоцилизумаба, белиностата, парацетамола и др.). Общим проявлением этих состояний является неконъюгированная гипербилирубинемия. Наиболее частым вариантом в гене *UGT1A1*, ассоциированным с СЖ (самой распространенной патологией, обусловленной вариантами гена *UGT1A1*) является вариант *UGT1A1*28* — увеличенное до 7 количество ТА повторов в промоторе гена *UGT1A1*. Однако, вариант *UGT1A1*28* является не единственным вариантом гена, способным вызвать неконъюгированную гипербилирубинемия. Известно, что в азиатской популяции найдены варианты *UGT1A1*7*, *UGT1A1*6*, *UGT1A1*27*, которые также с высокой частотой вызывают СЖ. Для лиц европеоидной расы единственным частым вариантом, вызывающим СЖ, остается вариант *UGT1A1*28*. При этом даже носительство варианта *UGT1A1*28* в гомозиготном состоянии не всегда приводит к появлению клинических симптомов. В то время, как при гетерозиготной форме варианта *UGT1A1*28* может наблюдаться высокая неконъюгированная гипербилирубинемия. Таким образом, вероятно, существуют другие молекулярно-генетические маркеры, которые могут объяснить неполную пенетрантность и вариабельную экспрессивность клинических проявлений вариантов гена *UGT1A1*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: JELCYX





Molecular genetic aspects of Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndromes types I and II

A. A. Ivanova, V. N. Maksimov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

For citation: Ivanova A. A., Maksimov V. N. Molecular genetic aspects of Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndromes types I and II. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 56–62. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-56-62

✉ **Corresponding author:**

Anastasiya A. Ivanova

ivanova_a_a@mail.ru

Anastasiya A. Ivanova, Cand. Med. Sc., Senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases; ORCID: 0000-0002-9460-6294

Vladimir N. Maksimov, Doctor Med. Sc., Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases; ORCID: 0000-0002-7165-4496

Summary

Variants of the *UGT1A1* gene are associated with impaired bilirubin metabolism, which is clinically expressed in Gilbert's syndrome (GS), Crigler-Najjar syndrome types I and II, as well as increased toxicity intaking certain drugs (indinavir, irinotecan, atazanavir, sorafenib, tocilizumab, belinostat, and paracetamol). A common manifestation of these conditions is unconjugated hyperbilirubinemia. The most common variant in the *UGT1A1* gene associated with GS (the most common pathology caused by *UGT1A1* gene variants) is the UGT1A1*28 variant, which is an increased number of TA repeats in the promoter of the UGT1A1 gene up to 7. However, the UGT1A1*28 variant is not the only gene variant capable of causing unconjugated hyperbilirubinemia. It is known that the variants UGT1A*7, UGT1A*6, and UGT1A*27 were found in the Asian population, which also causes GS with a high frequency. For Caucasians, the UGT1A1*28 variant remains the only common variant that causes GS. At the same time, even the carriage of the UGT1A1*28 variant in the homozygous state does not always lead to the appearance of clinical symptoms. While in the heterozygous form of the UGT1A1*28 variant, high unconjugated hyperbilirubinemia can be observed. Thus, other molecular genetic markers probably explain the incomplete penetrance and variable expressivity of the clinical manifestations of the *UGT1A1* gene variants

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром Жильбера (СЖ), синдром Криглера-Найяра I (СКНИ) и II (СКНИI) типов – генетически обусловленные формы неконъюгированной гипербилирубинемии, связанные с изменением активности фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы, которая трансформирует неконъюгированный билирубин в конъюгированный.

СКНИ – тяжелая и летальная форма наследственной неконъюгированной гипербилирубинемии. СКНИI и СЖ представляют собой умеренную и легкую формы наследственной неконъюгированной гипербилирубинемии, соответственно [1].

СЖ (OMIM 143500) – наследственная гипербилирубинемия, при которой происходит увеличение концентрации общего и неконъюгированного билирубина в крови. Уровень общего билирубина при СЖ чаще всего находится в пределах 1–6 мг/дл (17–103 мкмоль/л). При СЖ фиксируются нормальные функциональные пробы и гистология печени, замедленное выведение билирубина из крови и легкая желтуха, степень тяжести которой может колебаться. Эпизоды желтухи могут быть спровоцированы тяжелыми физическими

нагрузками, голоданием, бессонницей, приемом алкоголя, обезвоживанием, хирургическим вмешательством, нарушением диеты, инфекционными заболеваниями, приемом некоторых лекарственных препаратов [2–5].

Желчь при СЖ пигментирована и содержит глюкуронид билирубина. Применение фенobarбитала при СЖ нивелирует желтуху [6]. Частота СЖ в популяции 1,6–10% [6, 7].

Повышение уровня неконъюгированного билирубина при СЖ сопряжено с повышенной антиоксидантной активностью, сниженной гиперреактивностью тромбоцитов. В исследованиях показана ассоциация неконъюгированной гипербилирубинемии со сниженным уровнем холестерина ЛПНП, apoB/apoA1 и ЛПОНП, а также с повышенным соотношением холестерина ЛПВП к холестерину ЛПНП и защитой этих липидов от окисления. Кроме того, при невысокой неконъюгированной гипербилирубинемии может улучшиться состояние при сахарном диабете и метаболической синдрома, что связано с уменьшением цитокинового освобождения (IL2, IFN γ , TNF α), Т-клеточного

ответа, активации комплемента [8]. Повышенный уровень билирубина в сыворотке, обычно наблюдаемый при СЖ, был связан со значительно более низкой распространенностью колоректального рака и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, снижением смертности от всех причин [8, 9]. С другой стороны, в случае превышения уровня билирубина в плазме 20 мг/дл существенно увеличивает риск неонатальной ядерной желтухи [8]. Также СЖ ассоциирован с повышенным риском желчнокаменной болезни, сниженным риском заболеваний дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) [10, 11]. Тип наследования СЖ – аутосомно-рецессивный [3].

При СКНІ (ОМІМ 218800) гипербилирубинемия более выражена, чем при СЖ (уровень общего билирубина в сыворотке от 20 до 45 мг/дл (более 342 мкмоль/л) и часто сопровождается ядерной желтухой, желчь почти бесцветна и содержит только следы неконъюгированного билирубина, фенобарбитал не влияет на уровень билирубина [4, 12]. При СКНІ фермент УДФ-глюкуронозилтрансфераза не активен. Считается, что уровень билирубина находится в пределах 3–6 мг/дл в период новорожденности и затем быстро нарастает до неврологически опасных значений в возрасте 5–14 дней [12]. Пожизненная фототерапия (12 часов в день) является основой терапии при СКНІ, однако несмотря на проводимое лечение, уровень билирубина с возрастом повышается, и единственно возможным способом лечения становится трансплантация печени [12, 13]. Помимо фототерапии и трансплантации печени возможно применение лекарственных препаратов, связывающих билирубин, холеретиков и ингибиторов гем-оксигеназы. До применения фототерапии и трансплантации печени продолжительность жизни пациентов с СКНІ составляла не более 2 лет. На данный момент есть сведения о выживаемости лиц с синдромом до возраста 28 лет и старше [12].

При СКНІІ (ОМІМ 606785) уровень общего билирубина находится в пределах диапазона 6–20 мг/дл (103–342 мкмоль/л) [4, 8]. Лечение фенобарбиталом уменьшает уровень билирубина более чем на 30%. При СКНІІ сохраняется активность фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы до 10% [8].

Причиной изменения активности фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы при СЖ, СКНІ, СКНІІ являются изменения нуклеотидной последовательности гена *UGT1A1*.

Ген *UGT1A1* (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1, 2q37.1) кодирует уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу 1A1, относящуюся к надсемейству ферментов конъюгации, которые используют кофактор уридиндифосфат-глюкуроновой кислоты для катализа глюкуронидации многочисленных субстратов по различным функциональным группам [14]. Глюкуронидация представляет собой трансформацию небольших липофильных молекул (стероидов, билирубина, гормонов, лекарственных средств) в водорастворимые, экскретируемые метаболиты. Глюкуронидация эндогенных субстратов играет важную роль в регуляции уровня эндобиотиков

и поддержании гомеостаза, тогда как обусловленная УДФ-глюкуронозилтрансферазами биоконверсия ксенобиотиков считается наиболее важным типом реакции метаболизма лекарственных средств у человека. Существует 22 УДФ-глюкуронозилтрансферазы человека, которые принадлежат к четырем различным семействам (*UGT1*, *UGT2*, *UGT3* и *UGT8*); из них 19 членов семейств *UGT1* и *UGT2* в настоящее время считаются в значительной степени вовлеченными в метаболизм лекарств. Как и другие ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты (такие как цитохром P450), некоторые УДФ-глюкуронозилтрансферазы являются высокополиморфными у человека, подвержены распространенному наследственному полиморфизму и вариациям числа копий в дополнение к редким генетическим изменениям в происхождении моногенных нарушений [14].

Ген *UGT1A1* является частью локуса, который кодирует несколько УДФ-глюкуронозилтрансфераз. Лocus содержит 13 уникальных альтернативных первых экзонов и 4 общих экзона. 4 из 13 первых экзонов являются псевдогенами, оставшиеся 9 входят в состав 9 генов, кодирующих белки с разными N-терминальными доменами и одинаковым C-терминальным доменом (таблица 1). Каждый первый экзон кодирует сайт, связывающий субстрат. Основным субстратом для белка УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 является билирубин, но этот белок также обладает умеренной активностью в отношении простых фенолов, флавонов и стероидов C18 [8, 15].

Наиболее распространенной молекулярно-генетической диагностикой при СЖ является определение количества ТА повторов промотора гена *UGT1A1* (rs3064744, с.-54_–53insAT). Наиболее частый вариант в промоторе гена в популяции – A(TA)₆TAA (*UGT1A1**1) [16]. При СЖ было найдено увеличение количества ТА повторов, чаще всего до 7 – A(TA)₇TAA (*UGT1A1**28) [8]. Также в популяции встречаются варианты A(TA)₅TAA (*UGT1A1**36) и A(TA)₈TAA (*UGT1A1**37) [16]. Частота носительства промотора с увеличенным количеством повторов в европеоидной популяции около 30–40%. Около 16% европеоидной популяции являются гомозиготными носителями варианта A(TA)₇TAA, и только у половины из них диагностируются клинические симптомы СЖ, что связано с низкой пенетрантностью и экспрессивностью варианта [8]. Считается, что снижение экспрессии гена *UGT1A1* из-за аномалии в промоторной области является необходимым, но недостаточным изменением для развития клинических проявлений СЖ. Показано, что увеличение количества повторов (A(TA)₇TAA) приводит к снижению связывающей способности белка по сравнению с белком дикого типа, при этом связывающая способность снижается по мере увеличения количества ТА-повторов в ТАТА-боксе [17]. В крупном российском исследовании показано, что увеличение количества ТА-повторов гена ассоциировано с повышением уровня общего и неконъюгированного билирубина, в том числе при носительстве редких аллельных вариантов (TA≤5, TA≥8) [18]. Варианты A(TA)₅TAA, A(TA)₇TAA и A(TA)₈TAA ассоциированы с 130, 65 и 50% активностью фермента

Таблица 1.

УДФ-глюкуронозилтрансферазы комплекса UGT1A (2q37.1)
Данные приведены согласно базе данных dbGene <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

Ген (символ)	Ген (полное название)	Субстрат
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1	билирубин, простые фенолы, флавоны, стероиды C18
<i>UGT1A3</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A3	эстрон, 2-гидроксиэстрон и метаболиты бензо-альфа-пирена
<i>UGT1A4</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A4	билирубин, амины, стероиды, сапогенины
<i>UGT1A5</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A5	–
<i>UGT1A6</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A6	фенольные и планарные соединения
<i>UGT1A7</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A7	фенолы
<i>UGT1A8</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A8	кумарины, фенолы, антрахиноны, флавоны, некоторые опиоиды
<i>UGT1A9</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A9	фенолы
<i>UGT1A10</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A10	микофеноловая кислота, кумарины, хинолины

УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1, соответственно, по сравнению с вариантом A(TA)_nTAA [19].

На сегодняшний день СЖ относится к моногенным заболеваниям, развитие которых обусловлено изменениями нуклеотидной последовательности одного гена. При этом наблюдается неполная пенетрантность и вариабельная экспрессивность клинических проявлений варианта rs3064744 гена *UGT1A1*, что может быть связано с другими молекулярно-генетическими маркерами, которые могут вносить вклад в развитие синдрома. Таким образом, вероятно, СЖ является не моногенным, а олигогенным синдромом (также как гемохроматоз 1 типа, который ранее считался моногенным синдромом, и тоже имел низкую пенетрантность и экспрессивность основной мутации C282Y гена *HFE*), что требует дополнительных исследований.

На базе исследования the Nordic Reference Interval Project Bio-bank and Database (NOBIDA) в Норвегии была проведена ДНК-диагностика у 150 лиц с повышенным уровнем билирубина (более 17,5 мкмоль/л) и 150 лиц с нормальным уровнем билирубина (до 17,5 мкмоль/л). 74% лиц с гипербилирубинемией и 3% лиц с нормальным уровнем билирубина были гомозиготами по варианту *UGT1A1**28. Для лиц гетерозиготных по варианту *UGT1A1**28 носительство G аллеля варианта rs7564935 было ассоциировано с более высокой концентрацией билирубина. Также была найдена ассоциация уровня билирубина с вариантом rs2117032 гена *SLCO1B3* [20].

По данным литературы с СЖ ассоциированы также варианты rs4148323 (*UGT1A1**6, p.Gly71Arg, c.211G>A), rs34993780 (*UGT1A**7, p.Tyr486Asp, c.1456T>C), rs35350960 (*UGT1A1**27, p.Pro229Gln, c.686C>A), rs56059937 (*UGT1A**62, p.Phe83Leu, c.247T>C), rs4124874 (*UGT1A1**60, g.233757013T>G, c.-3279T>G) [8, 19].

С развитием СКНІ связаны мутации, существенно меняющие структуру белка (нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания). Как следствие, фермент неактивен и не восприимчив к индукции. Мутации при СКНІ, идентифицированные к настоящему времени в основном локализованы в экзонах 2 и 5 гена *UGT1A1*, что приводит к изменению активности всех изоформ *UGT1A* [8]. По данным ClinVar и OMIM с СКНІ ассоциированы варианты rs587776761 (делеция 13 пар нуклеотидов во втором экзоне гена *UGT1A1*), rs111033539 (*UGT1A1**5), rs72551349 (*UGT1A1**10), rs587776762

(*UGT1A1**13), rs62625011 (*UGT1A1**11), rs281865418 (*UGT1A1**25), rs587776763, rs587776764, rs587776765, rs587776766, rs72551351.

С развитием СКНІ чаще всего связаны миссенс-мутации, затрагивающие одну аминокислоту, что приводит к уменьшению активности фермента, но не блокирует его функцию полностью [8]. С СКНІ по данным ClinVar и OMIM ассоциированы варианты rs72551348 (*UGT1A1**9), rs72551341, rs28934877, rs111033541.

Вариант rs4148323 (*UGT1A1**6) ассоциирован с повышенным риском неонатальной гипербилирубинемии, в гомозиготной форме вариант связан с развитием СЖ [21, 22]. По данным gnomAD вариант более распространен в Восточной Азии (частота редкого аллеля в азиатской популяции около 0,15, в европейской – около 0,05). По данным RUSeq частота варианта в российской популяции около 0,014. Вариант *UGT1A1**6 связан со снижением активности фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 на 70% по сравнению с диким типом [19].

В крупном популяционном исследовании в Китае было показано, что с повышенным уровнем общего билирубина ассоциирован промоторный вариант A(TA)_nTAA и A аллель варианта *UGT1A1**6 гена *UGT1A1* [23]. В Индии у 1191 участника исследования был подтвержден диагноз СЖ с помощью методов молекулярно-генетической диагностики: 924 человека были гомозиготными носителями, а 258 человек – гетерозиготными носителями варианта rs3064744 с количеством ТА-повторов 5, 7, 8; 129 человек были гетерозиготными носителями, а 9 человек гомозиготными носителями варианта *UGT1A1**6, при этом 129 человек были компаунд-гетерозиготами по обоим вариантам [22]. В недавнем исследовании в Китае был проведен молекулярно-генетический анализ промотора и экзона гена *UGT1A1* у 120 лиц с СЖ и 120 здоровых участников группы контроля. По результатам исследования компаунд-гетерозигот *UGT1A1**6 и *UGT1A1**28 оказалось больше, чем в исследовании в Индии – 20,83%. Гомозиготными носителями варианта *UGT1A1**28 в группе с СЖ оказались 20%, а варианта *UGT1A1**6 – 15%. При этом в группе с СЖ уровень общего билирубина был выше у гомозиготных носителей варианта *UGT1A1**28, чем у носителей других вариантов нуклеотидной последовательности гена *UGT1A1* [24].

Вариант rs34993780 (*UGT1A1**7) связан с развитием СЖ, СКНІ в гомозиготной форме или в виде

компаунд-гетерозиготы (чаще всего с вариантом rs4148323 (*UGT1A1**6)) [12]. Вариант чаще встречается в азиатской популяции (частота редкого аллеля 0,002–0,007), чем в европейской (0,00003) (gnomAD).

Вариант rs35350960 (*UGT1A1**27) по данным ClinVar является патогенным в отношении развития СЖ и СКНII. Вариант более распространен в странах Азии (частота редкого аллеля около 0,02), чем в европейских странах (частота редкого аллеля 0,000007) (gnomAD).

Частота редкого аллеля варианта rs56059937 (*UGT1A**62) в южной Азии около 0,00006 по данным gnomAD.

Вариант rs4124874 (*UGT1A1**60) является полиморфизмом с высокой частотой редкого аллеля в популяции (около 0,43 для европейцев) (gnomAD). По данным RUSeq частота варианта в российской популяции около 0,47 (для Восточной России – 0,35). Известно, что вариант связан с транскрипционной активностью гена, влияет на течение СЖ при наличии других вариантов гена *UGT1A1* [25]. В одном из ранних и небольших ($n=23$) исследований было показано, что вариант *UGT1A1**60 сцеплен с промоторным вариантом rs3064744 (*UGT1A1**28) [26].

Помимо полиморфизма *UGT1A1**60 было выявлено еще несколько полиморфизмов генов, которые также могут быть связаны с СЖ: в Индии показано, что в группе лиц с неконъюгированной гипербилирубинемией чаще встречаются варианты *UGT1A1**28 и rs4124874 гена *UGT1A1*, rs2306283 гена *OATP2*, rs2071749 гена *HMOX1*, rs1802846 гена *BLVR*A [27]. В исследовании в Китае найдена ассоциация инсерционного полиморфизма (GT) $_n$ гена *HMOX1* с повышенной концентрацией билирубина в крови [28].

Кроме того, было проведено несколько исследований с помощью метода секвенирования.

В исследовании в Китае для 104 лиц с гипербилирубинемией и 105 здоровых лиц было проведено секвенирование промотора и 5 экзонов гена *UGT1A1*, а также региона PBREM (the Phenobarbital Response enhancer module). В исследование были включены лица в возрасте 18–50 лет без диагностированных заболеваний печени, с нормальным уровнем гемоглобина. Выявлено 11 вариантов гена в группе случая и контроля, из них 4 – новых. Вариант PBREM (*UGT1A1**60) был идентифицирован у 47,6% лиц в группе случая, вариант *UGT1A1**28 – у 27,9%, *UGT1A1**6 – у 33,2%. Для группы контроля распределение вариантов составило 26,7%, 9,0%, 15,7% (*UGT1A1**60, *UGT1A1**28, *UGT1A1**6). Варианты *UGT1A1**28, *UGT1A1**6 оказались значимо ассоциированы с гипербилирубинемией у взрослых. При анализе связи генотипа с уровнем билирубина выявлено, что *UGT1A1**6 и *UGT1A1**28/*28 ассоциированы с уровнем билирубина в отличие от вариантов *UGT1A1**60/*60 и *UGT1A1**1/*28. При этом *UGT1A1**60 и *UGT1A1**28 оказались неравновесно сцеплены ($D' = 0,964$, $r^2 = 0,345$) [29].

Также в Китае у лиц с СЖ ($n=117$) помимо часто встречающихся вариантов *UGT1A1**6 и *UGT1A1**28 были идентифицированы новые варианты нуклеотидной последовательности гена *UGT1A1*,

которые также могут иметь отношение к развитию СЖ – p.Ala61Gly, p.Tyr67Phe, p.Leu166Alafs*16, p.Arg240Lys, p.Ser306Phe, p.Arg341Gln, and p.Glu424* [30].

В Тунисе выполнено секвенирование гена *UGT1A1* в 17 семьях с вероятным диагнозом СКНI у пробанда. Возраст пробандов с СКНI варьировался от 1 месяца до 9 лет. У всех пробандов наблюдалась неонатальная желтуха, которая быстро переросла в ядерную желтуху. Уровень билирубина у большинства превышал 200 мкмоль/л. По результатам исследования у всех пробандов был идентифицирован вариант *UGT1A1**16 (с.1070A>G, Q357R) в гомозиготной форме, родственники пробандов были гетерозиготными носителями этого варианта. По варианту rs3064744 пробанды оказались носителями 6,7,8,9 ТА-повторов в промоторе гена, при этом генотип *UGT1A1**28/*28 превалировал среди пробандов (70,6%). 29,4% пробандов являлись носителями варианта *UGT1A1**37/*37 (8 ТА-повторов). Таким образом, гомозиготное носительство варианта с.1070A>G в основном сопровождается измененным количеством ТА-повторов в промоторе гена *UGT1A1* [31].

Кроме исследований дизайна «случай-контроль» встречаются исследования по поиску причинных мутаций в отдельных случаях или отдельных семьях с СЖ, СКНI, СКНII.

У 14-месячной девочки в Иране с СКНI найдена миссенс-мутация с.1160 C>A; p.P387N в четвертом экзоне гена *UGT1A1*. У родителей найденная мутация идентифицирована в гетерозиготном состоянии. Ранее вариант был описан в гетерозиготной форме при СКНII [32].

В Судане у мальчика с СКНI идентифицирован ранее не описанный вариант p.Val275del (с.824_826delTTG), приводящий к сдвигу рамки считывания, в гене *UGT1A1* в гомозиготной форме. Показано, что вариант приводит к полной блокаде активности фермента [33]. У 6-месячной суданской девочки с СКНI найдена новая дупликация 22 пар нуклеотидов (с.55_76dup) в 1 экзоне гена *UGT1A1*, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона [34].

В Испании у новорожденного мальчика с СКНII было проведено секвенирование гена *UGT1A1*. По результатам исследования пробанд оказался гетерозиготным носителем варианта *UGT1A1**28 и двух новых миссенс вариантов p.Leu334Pro (с.1001T>C) и p.Glu380Gly (с.1139A>G), которые ранее не были описаны в литературе или популяционных базах данных, и расценены по результатам анализа *in silico* как вероятно патогенные. Согласно данным сегрегационного анализа вариант p.Leu334Pro был унаследован от матери, а оставшиеся два варианта – от отца [35].

У 14-летней девочки из Бангладеш с СКНII, устойчивым к терапии фенobarбиталом, идентифицированы два варианта в гетерозиготной форме в гене *UGT1A1* – инсерция 3 нуклеотидов в HNF-1 α – связывающем сайте проксимального промотора (унаследована от матери) и делеция двух нуклеотидов в первом экзоне гена *UGT1A1* (266_267delGT) (унаследована от отца). Делеция не была описана в литературе ранее, и предполагается,

что она приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 279_281TAG первого экзона. Инсерция была описана ранее, она значительно снижает активность промотора, что приводит к транскрипции небольшого количества мРНК, трансляции незначительного количества белка, и нечувствительности к индукции фенобарбиталом [36].

У двух неродственных пробандов женского пола была найдена новая делеция, затрагивающая 2–4 экзона гена *UGT1A1*. Один из пробандов (СКН1) также являлся носителем варианта с.392 T>C (p.Leu131Pro) в гетерозиготной форме, второй (СКН2) – варианта rs34993780 (*UGT1A*7*), также в гетерозиготной форме [37].

В случае 21-летнего мужчины с СКН3 из Китая и его отца был найден новый вариант с.668G > A, p.Cys223Tyr в гомозиготной форме, который по данным исследователей связан со снижением активности фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы до уровня менее чем 10% [38].

Кроме того, варианты в гене *UGT1A1* связаны с развитием семейной транзиторной гипербилирубинемии новорожденных и метаболизмом ряда лекарственных препаратов. Так, в случае вариантов *UGT1A1*6*, rs3064744 гена прием индинавира, иринотекана, атазанавира, сорафениба, тоцилизумаба, белинстата и парацетамола (ацетаминофена) сопряжены с повышенной токсичностью [3, 8, 19, 39].

Таким образом, известно небольшое количество вариантов гена *UGT1A1*, которые связаны с развитием наследственной гипербилирубинемии (СЖ, СКН1, СКН2), при этом для жителей стран Азии число таких вариантов больше, чем для жителей европейских стран. При наследственной гипербилирубинемии наблюдается неполная пенетрантность и вариабельная экспрессивность. При наличии одного и того же генотипа варианты клинические признаки гипербилирубинемии могут проявляться в разной степени или не проявляться совсем, что подтверждает необходимость более глубокого изучения молекулярно-генетических аспектов данных синдромов.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 122031700094–5.

Литература | References

- Nadeali Z., Vallian S. *UGT1A1* gene linkage analysis: application of polymorphic markers rs4148326/rs4124874 in the Iranian population. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(8):880–885. doi: 10.22038/IJBMS.2017.9109.
- Bulmer A.C., Bakrania B., Du Toit E. F. et al. Bilirubin acts as a multipotent guardian of cardiovascular integrity: more than just a radical idea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(3): H429–H447. doi: 10.1152/ajpheart.00417.2017.
- King D., Armstrong M. J. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull.* 2019;57(2):27–31. doi: 10.1136/dtb.2018.000028.
- Huang M.J., Chen Y. C., Huang Y. Y. et al. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019;35(7):432–439. doi: 10.1002/kjm2.12077.
- Strassburg C. P. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics.* 2008;9(6):703–15. doi: 10.2217/14622416.9.6.703.
- Schonfeld E.A., Brown R. S. Jr. Genetic Causes of Liver Disease: When to Suspect a Genetic Etiology, Initial Lab Testing, and the Basics of Management. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):991–1003. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.003.
- Gailite L., Rots D., Pukite I., et al. Case report: multiple *UGT1A1* gene variants in a patient with Crigler-Najjar syndrome. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):317. doi: 10.1186/s12887-018-1285-6.
- Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. *Liver Int.* 2017;37(8):1094–1102. doi: 10.1111/liv.13351.
- Xiang G.Q., Sun F.R., Wang B. Y. [Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2021;29(10):1024–1027. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200212-00041.
- Kang L.L., Ma Y. J., Zhang H. D. Carbon monoxide breath test assessment of mild hemolysis in Gilbert's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7): e19109. doi: 10.1097/MD.00000000000019109.
- Horsfall L.J., Hardy R., Wong A. et al. Genetic variation underlying common hereditary hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) and respiratory health in the 1946 British birth cohort. *J Hepatol.* 2014;61(6):1344–51. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.028.
- Udomuksorn W., Elliot D. J., Lewis B. C. et al. Influence of mutations associated with Gilbert and Crigler-Najjar type II syndromes on the glucuronidation kinetics of bilirubin and other UDP-glucuronosyltransferase 1A substrates. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(12):1017–29. doi: 10.1097/FPC.0b013e328256b1b6.
- Smets F., Dobbelaere D., McKiernan P. et al. Phase I/II Trial of Liver-derived Mesenchymal Stem Cells in Pediatric Liver-based Metabolic Disorders: A Prospective, Open Label, Multicenter, Partially Randomized, Safety Study of One Cycle of Heterologous Human Adult Liver-derived Progenitor Cells (HepaStem) in Urea Cycle Disorders and Crigler-Najjar Syndrome Patients. *Transplantation.* 2019;103(9):1903–1915. doi: 10.1097/TP.0000000000002605.
- Yang F., Machalz D., Wang S. et al. A common polymorphic variant of *UGT1A5* displays increased activity due to optimized cofactor binding. *FEBS Lett.* 2018;592(11):1837–1846. doi: 10.1002/1873-3468.13072.
- dbGene. *UGT1A1* UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1 [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54658>
- Ilchenko LYu, Fedorov IG, Totolyan GG, et al. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome). *Hepatology and Gastroenterology.* 2021;5(1):79–84. (in Russ.) doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84.

Ильченко Л. Ю., Федоров И. Г., Тотолян Г. Г. и др. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Криглера-Найяра II типа и синдрома Жильбера). *Гепатология и гастроэнтерология.* 2021; 5(1):79–84. doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84

Hsieh T.Y., Shiu T. Y., Huang S. M. et al. Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-

- binding protein binding affinity of UGT1A1 gene promoter. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(4):229–36. doi: 10.1097/FPC.0b013e328012d0da.
18. Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Volnikova E. G., et al. Dependence of blood biochemical parameters on various genotypes of the UGT1A1 gene associated with gilbert's syndrome. *Klin Lab Diagn*. 2022 Feb 23;67(2):69–75. English. doi: 10.51620/0869–2084–2022–67–2–69–75.
Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Волникова Е. Г. и др. Зависимость биохимических показателей крови от различных генотипов гена UGT1A1, ассоциированного с синдромом Жильбера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(2): 69–75. doi: 10.51620/0869–2084–2022–67–2–69–75
 19. Steventon G. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1. *Xenobiotica*. 2020;50(1):64–76. doi: 10.1080/00498254.2019.1617910.
 20. Kringen M.K., Piehler A. P., Grimholt R. M. et al. Serum bilirubin concentration in healthy adult North Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2): e90248. doi: 10.1371/journal.pone.0090248.
 21. Zhou J., Yang C., Zhu W. et al. Identification of Genetic Risk Factors for Neonatal Hyperbilirubinemia in Fujian Province, Southeastern China: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7803175. doi: 10.1155/2018/7803175.
 22. Bale G., Avanthi U.S., Padaki N.R. et al. Incidence and Risk of Gallstone Disease in Gilbert's Syndrome Patients in Indian Population. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):362–366. doi: 10.1016/j.jceh.2017.12.006.
 23. Lin R., Wang X., Wang Y. et al. Association of polymorphisms in four bilirubin metabolism genes with serum bilirubin in three Asian populations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):609–15. doi: 10.1002/humu.20895.
 24. Zhang M., Wang H., Huang Y. et al. Compound heterozygous UGT1A1*28 and UGT1A1*6 or single homozygous UGT1A1*28 are major genotypes associated with Gilbert's syndrome in Chinese Han people. *Gene*. 2021;781:145526. doi: 10.1016/j.gene.2021.145526.
 25. Sugatani J., Yamakawa K., Yoshinari K. et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;292(2):492–7. doi: 10.1006/bbrc.2002.6683.
 26. Maruo Y., D'Addario C., Mori A. et al. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome. *Hum Genet*. 2004;115(6):525–6. doi: 10.1007/s00439–004–1183-x.
 27. Chiddarwar A.S., D'Silva S.Z., Colah R. B. et al. Genetic Variations in Bilirubin Metabolism Genes and Their Association with Unconjugated Hyperbilirubinemia in Adults. *Ann Hum Genet*. 2017;81(1):11–19. doi: 10.1111/ahg.12179.
 28. Lin R., Wang X., Wang Y. et al. Association of polymorphisms in four bilirubin metabolism genes with serum bilirubin in three Asian populations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):609–15. doi: 10.1002/humu.20895.
 29. Chen Z., Su D., Ai L. et al. UGT1A1 sequence variants associated with risk of adult hyperbilirubinemia: a quantitative analysis. *Gene*. 2014;552(1):32–8. doi: 10.1016/j.gene.2014.09.009.
 30. Gu L., Han Y., Zhang D. et al. Genetic testing of UGT1A1 in the diagnosis of Gilbert syndrome: The discovery of seven novel variants in the Chinese population. *Mol Genet Genomic Med*. 2022; e1958. doi: 10.1002/mgg3.1958.
 31. Abdellaoui N., Abdelmoula B., Abdelhedi R. et al. Novel combined UGT1A1 mutations in Crigler Najjar Syndrome type I. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6): e24482. doi: 10.1002/jcla.24482.
 32. Ghorbani M.J., Dehghani S. M. Update on a previously reported missense mutation: The c.1160 C>A mutation in the UGT1A1 gene result in Crigler-Najjar syndrome type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(11): e1805. doi: 10.1002/mgg3.1805.
 33. Elfar W., Järvinen E., Ji W. et al. A Novel Pathogenic UGT1A1 Variant in a Sudanese Child with Type I Crigler-Najjar Syndrome. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(1):45–48. doi: 10.1124/dmd.118.084368.
 34. Valmiki S., Mandapati K. K., Miriyala L. K.V. et al. A case report of a novel 22 bp duplication within exon 1 of the UGT1A1 in a Sudanese infant with Crigler-Najjar syndrome type I. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):62. doi: 10.1186/s12876–020–01192–4.
 35. Pérez-Solís D., Montes-Zapico B., Rodríguez-Dehli A.C. et al. Novel UGT1A1 Gene Mutations in a Boy with Crigler-Najjar Syndrome Type II. *J Pediatr Genet*. 2020;10(4):323–325. doi: 10.1055/s-0040–1714361.
 36. Shi X., Aronson S., Khan A. S., Bosma P. J. A novel UGT1A1 gene mutation causing severe unconjugated hyperbilirubinemia: a case report. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):173. doi: 10.1186/s12887–019–1555-y.
 37. Li W., Yang L., Zhou W., Zhou Y. A novel deletion with two pathogenic variants of UGT1A1 causing Crigler-Najjar syndrome in two unrelated Chinese. *Clin Biochem*. 2019;71:67–68. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.06.013.
 38. Xiong Q.F., Zhou H., Yang Y. F. p.Cys223Tyr mutation causing Crigler-Najjar syndrome type II. *JGH Open*. 2020;4(5):1009–1011. doi: 10.1002/jgh3.12355.
 39. Marin J.J.G., Serrano M. A., Monte M. J. et al. Role of Genetic Variations in the Hepatic Handling of Drugs. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2884. doi: 10.3390/ijms21082884.