

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ UGT1A1

Курилович С.А.^{1,2}, Немцова Е.Г.¹, Кручинина М.В.¹, Максимов В.Н.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»

² ГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный медицинский университет»

FEATURES OF GILBERT'S SYNDROME IN PATIENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES UGT1A1

Kurilovich S.A.^{1,2}, Nemtsova E.G.¹, Kruchinina M.V.¹, Maximov V.N.^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution of Internal and Preventive Medicine

² Novosibirsk State Medical University

**Курилович
Светлана Арсентьевна**
Kurilovich Svetlana A.
kurilovich@yandex.ru

Курилович Светлана Арсентьевна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»; зав. курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный медицинский университет».

Немцова Елена Геннадьевна — м.н.с. лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины».

Кручинина Маргарита Витальевна — д.м.н., в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины».

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины».

Kurilovich S. A. — doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of gastroenterology in Institute of Internal and Preventive Medicine; head of the gastroenterological course in Novosibirsk State Medical University.

Nemtsova E. G. — junior researcher of the laboratory of gastroenterology in Institute of Internal and Preventive Medicine.

Kruchinina M. V. — leading researcher of the laboratory of gastroenterology in Institute of Internal and Preventive Medicine.

Maximov V. N. — doctor of medical sciences, head of the laboratory of medical genetics in Institute of Internal and Preventive Medicine; professor of the chair of medical genetics in Novosibirsk State Medical University.

Резюме

Цель исследования. Оценить клинические проявления и данные инструментальных методов исследования у пациентов с синдромом Жильбера в зависимости от генотипа UGT1A1. **Материалы и методы исследования.** Проведена оценка клинических проявлений и результатов инструментальных методов исследования у 104 пациентов с синдромом Жильбера (мутация rs8175347 гена UGT1A1), в т.ч. 75 — с гомозиготным вариантом (генотип 7TA*7TA), 29 — с гетерозиготным вариантом (генотипы 6TA*7TA, 6TA*8TA). **Результаты.** Наиболее частым клиническим проявлением был астеновегетативный синдром. Промотором появления/усиления желтухи были физические нагрузки, стресс и вирусные инфекции. Гомозиготы демонстрировали более раннюю манифестацию болезни, более высокие показатели билирубина (иногда не только за счет неконъюгированного), большее разнообразие стигм недифференцированной дисплазии соединительной ткани и дисэмбриогенеза, более частое обнаружение желчного сладжа или желчнокаменной болезни. Приводится клиническое наблюдение семейного случая синдрома Жильбера, где мама является гомозиготой, а сын — гетерозиготой UGT1A1, которое демонстрирует вышеуказанные различия, связанные с генотипом. **Заключение.** Пациенты с астенической конституцией и стигмами дисплазии соединительной ткани желательно исследование на наличие мутации rs8175347 гена UGT1A1, носительство которой даже в гетерозиготном варианте может потребовать изменений в интерпретации симптомов, образе жизни, выборе медикаментов и т.д.

Ключевые слова: синдром Жильбера, генотип UGT 1A1, клинические проявления, дисплазия соединительной ткани, эритроциты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 133 (9): 32–37

Summary

The aim: to evaluate the clinical manifestations and data of instrumental methods in patients with Gilbert's syndrome and different genotype UGT1A1. **Materials and methods:** Clinical manifestations and results of instrumental methods were studied in 104 patients with Gilbert's syndrome (UGT1A1 gene mutation rs8175347), including 75 with the homozygous variant (genotype 7TA*7TA) and 29 — with heterozygous variant (genotypes 6TA*7TA or 6TA*8TA). **Results:** The most frequent clinical manifestation was asthenovegetative syndrome. The promoter of the appearance/intensification of jaundice were physical activity, stress and viral infections. Homozygotes exhibit an earlier manifestation of the disease, higher rates of bilirubin (sometimes not only due to deconjugating), a greater variety of stigmas undifferentiated dysplasia of connective tissue, more frequent detection of biliary sludge or gallstones. The clinical observation of a family case of Gilbert's syndrome where the mother is a homozygote, and the son — heterozygotes on UGT1A1 mutation is presented, which shows the above

differences associated with genotype. **Conclusion:** Patients with asthenic constitution and the stigma dysplasia of connective tissue have to be examined by the presence of mutations rs8175347 gene UGT1A1. The carrier not only homozygous but with the heterozygous variant mutations may require changes in the interpretation of symptoms, lifestyle, medication, etc.

Keywords: Gilbert's syndrome, genotype UGT1A1, clinical manifestation, connective tissue dysplasia, erythrocytes.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2016; 133 (9): 32–37

Синдром Жильбера (СЖ) — наследственное заболевание, обусловленное rs8175347 мутацией гена UGT1A1, кодирующего фермент уридиндифосфатглюкоранилтрансферазу (UGT1A1), ответственный за глюкуронизацию билирубина (перевод его из нерастворимого, конъюгированного в водорастворимый, конъюгированный, «прямой» билирубин) [1]. Основным клиническим проявлением СЖ является желтуха за счет накопления в крови непрямого билирубина и ранее существовало утверждение, что пациенты с СЖ более желты, чем больны. Однако, в последнее десятилетие доминирует точка зрения, что желтуха при СЖ — только вершина айсберга, за которым могут скрываться серьезные метаболические нарушения, в т. ч. в метаболизме ряда эндо- и экзогенных соединений, что связано, в частности, с присутствием других мутаций гена UGT1A [2, 3, 4].

Нет единой точки зрения о том, что можно называть синдромом Жильбера. Действительно, не все носители аномального гена имеют желтуху. Относить ли к нему лиц с наличием мутации rs8175347 гена UGT1A1, но без клинических проявлений? Только ли гомозигот? Как относиться к гетерозиготам?

Частота СЖ составляет от 5% до 10% в разных популяциях [1]. Можно предположить, что при учете асимптомных носителей мутации,

реальная распространенность окажется еще выше.

Замечено, что у трети больных с СЖ часто наблюдается разнообразная гастроэнтерологическая симптоматика: боли и спазмы в животе, изжога, металлический или горький привкус во рту, потеря аппетита вплоть до анорексии, тошнота и рвота, чувство переполнения желудка, вздутие живота, запоры или поносы [5]. И хотя в определение болезни входит отсутствие морфологических изменений со стороны гепатоцитов, ряд авторов описывают увеличение размеров печени, а иногда и селезенки, что трудно объяснить мутацией гена UGT1A1 [6, 7, 8].

Требуется дополнительной расшифровки и часто описываемый астено-вегетативный или астено-невротический синдром. Только ли дело в нейротоксическом эффекте конъюгированного билирубина, особенно для развивающегося мозга [9]? Видимо, не только, хотя бы потому, что при СЖ также часто обнаруживаются признаки дисплазии соединительной ткани, касающиеся суставов, позвоночника, сердца, желчного пузыря, кишечника, сосудов [6].

Целью настоящего исследования явился анализ клинических симптомов и данных инструментальных методов исследования у пациентов с наличием мутации rs8175347 гена UGT1A1, в зависимости от генотипа.

Материалы и методы исследования

В анализ включены данные 104 пациентов с выявленной мутацией rs8175347 гена UGT1A1, в т. ч. 75 — с гомозиготным вариантом (7ТА*7ТА) и 29 — с гетерозиготным вариантом (6ТА*7ТА или 6ТА*8ТА). Средний возраст у гомо- и гетерозигот не различался ($38,3 \pm 11,6$ и $34,0 \pm 10,0$ года), умеренно преобладали мужчины.

Всем пациентам выполнен набор диагностических исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, общий белок, альбумин, ПТИ, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), скрининговые маркеры вирусных гепатитов В и С, УЗИ органов брюшной полости. По показаниям выполнялись также дополнительные исследования сердца, суставов и печени. Исследованы также вязко-эластические и упругие свойства эритроцитов методом электрофореза эритроцитов в неоднородном переменном электрическом поле, методика и результаты опубликованы авторами в отдельных статьях [10, 11]. В данной работе один семейный случай СЖ проанализирован дополнительно (мать 39 лет с генотипом 7ТА*7ТА и сын 18 лет, с генотипом

6ТА*7ТА UGT1A1), включая сопоставление характеристик эритроцитов. Клинический анализ включал оценку ряда параметров, представленных в таблице 1. Исследование выполнено при одобрении Комитета по биомедицинской этике НИИ терапии и профилактической медицины. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver.10. Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Таблица 1
 Параметры оцениваемые
 у пациентов с синдромом
 Жильбера

Оцениваемые признаки	Оценочные коды
Желтуха	0 — Нет, 1 — есть
Когда впервые замечена желтуха	0 — Не замечали до текущего посещения; 1 — в детском возрасте; 2 — в подростковом возрасте; 3 — во взрослом состоянии
Факторы, провоцирующие желтуху	0 — отсутствуют, 1 — вирусная инфекция, 2 — лекарственные препараты, 3 — стрессы, 4 — физическая нагрузка
Маркеры вирусного гепатита	0 — нет, 1 — гепатит В, гепатит С, В+С
Гепатомегалия по УЗИ	0 — отсутствует, 1 — 1–2 см, 2 — более 2 см
Изменение эхоструктуры печени по УЗИ	0 — нет; 1 — есть
Увеличение печени пальпаторно	0 — нет; 1 — есть
Уплотнение печени пальпаторно	0 — нет; 1 — есть
Спленомегалия	0 — нет, 1 — есть
Изменения желчного пузыря по УЗИ	0 — нет; 1 — деформации ЖП; 2 — полипы; 3 — желчный сладж; 4 — конкременты
Холецистэктомия в анамнезе	0 — нет, 1 — есть
Описторхоз	0 — нет, 1 — есть; 2 — было противопаразитарное лечение
Стигмы дисэмбриогенеза	0 — нет, 2 — есть, 3 — > 3-х признаков
Гемотрансфузии в анамнезе	0 — нет, 1 — есть
Желтуха у родственников	0 — нет, 1 — есть
ЖКБ у родственников	0 — нет, 1 — да, у родственников 1-й степени родства; 2 — у более дальних родственников
Потребление алкоголя	0 — не принимает; 1 — употребляет несколько раз в году; 2 — употребляет 1 раз в месяц; 3 — употребляет 1 раз в неделю; 4 — употребляет чаще 1 раза в неделю
Другие сопутствующие заболевания	0 — нет; 1 — есть

Результаты и их обсуждение

Более чем у половины пациентов (66,3%) отмечен астено-вегетативный синдром (общая слабость, низкий жизненный тонус, сниженный фон настроения, плохая переносимость физических и психологических нагрузок).

Возраст, в котором впервые была замечена желтуха (или повышение билирубина) заметно отличался у гомо и гетерозигот. Если у гомозигот это был детский или подростковый возраст, то у гетерозигот желтуха была чаще замечена во взрослом состоянии при обследовании по другим поводам (рис. 1).

Основными провоцирующими факторами в обеих подгруппах были перенесенная вирусная инфекция, стресс, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов (КОК, антибиотики).

В семейном случае пациентка мама (гомозигота по мутации rs8175347 гена UGT1A1) в 30-летнем возрасте обратилась к врачам в связи со слабостью и снижением работоспособности. При обследовании, кроме миомы матки (наличие которой могло объяснить симптомы), впервые выявлено повышение уровня билирубина до 40–50 мкмоль/л, преимущественно за счет неконъюгированной фракции. В течение года получала консервативную терапию гормональными препаратами, что могло поддерживать гипербилирубинемия. После оперативного лечения миомы и на фоне приема корвалола периодически наблюдалось снижение уровня билирубина до нормальных цифр, но чаще сохранялась гипербилирубинемия.

У единственного сына пациентки (гетерозиготы по мутации rs8175347 гена UGT1A1) подозрение

на синдром Жильбера возникло в 18 летнем возрасте, в связи с появлением иктеричности склер на фоне психоэмоциональных нагрузок.

Параллельно наблюдались эпизоды пиодермии, сонливости, слабости и гипогликемии. Генотипирование, выполненное через 3 года, подтвердило наличие СЖ. При этом уровень билирубина повышался до 42 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции. Интересно, что как у матери, так и у сына отмечена плохая переносимость алкоголя.

Плохая переносимость алкоголя пациентами с СЖ (симптомы напоминающие атипичный флэш-синдром) привлекла наше внимание и в общей группе. Больше половины пациентов (54,3%) вообще не употребляли алкоголь и только 7,6% употребляли алкоголь один раз в неделю или чаще. Причины плохой переносимости алкоголя требуют уточнения. Не исключено, что это связано с параллельным полиморфизмом гена алкогольдегидрогеназы.

Семейные случаи СЖ нередки. Так, периодическая желтушность склер и кожных покровов у родственников первой линии отмечена в 37,5% случаев.

Не меньшее внимание обращает на себя и наличие стигм дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Они выявлены у 87% пациентов общей группы. При этом висцеральный синдром (дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нефроптоз, дискинезии органов желудочно-кишечного тракта) отмечен у 43,3% пациентов.

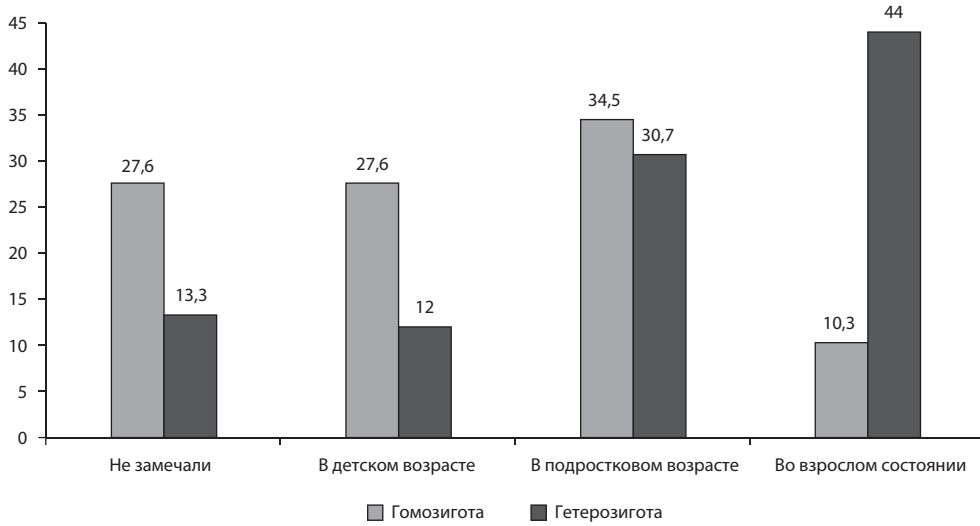


Рисунок 1
Возраст выявления желтухи (годы) при синдроме Жильбера в зависимости от генотипа UGT1A1

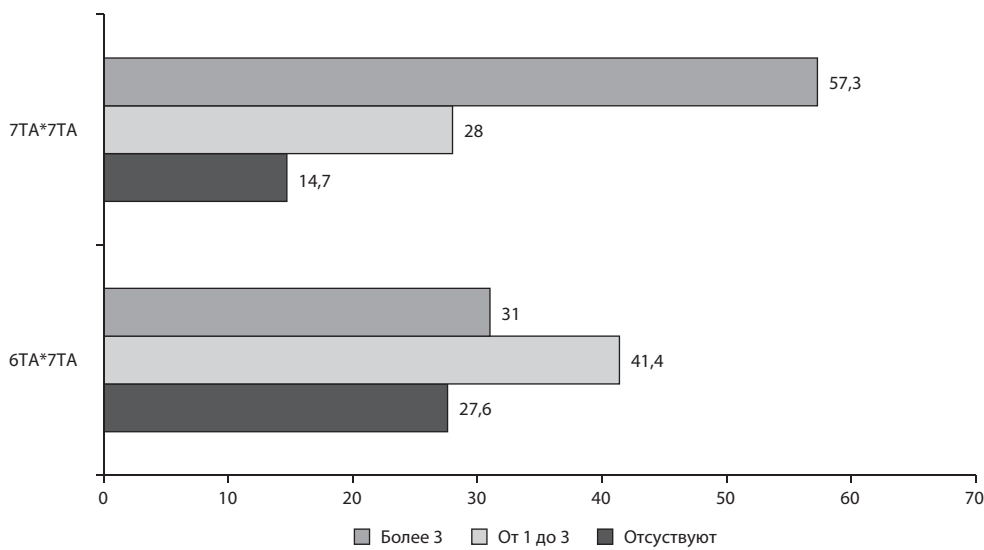


Рисунок 2
Частота выявления стигм дисэмбриогенеза (%) при синдроме Жильбера в зависимости от генотипа UGT1A1

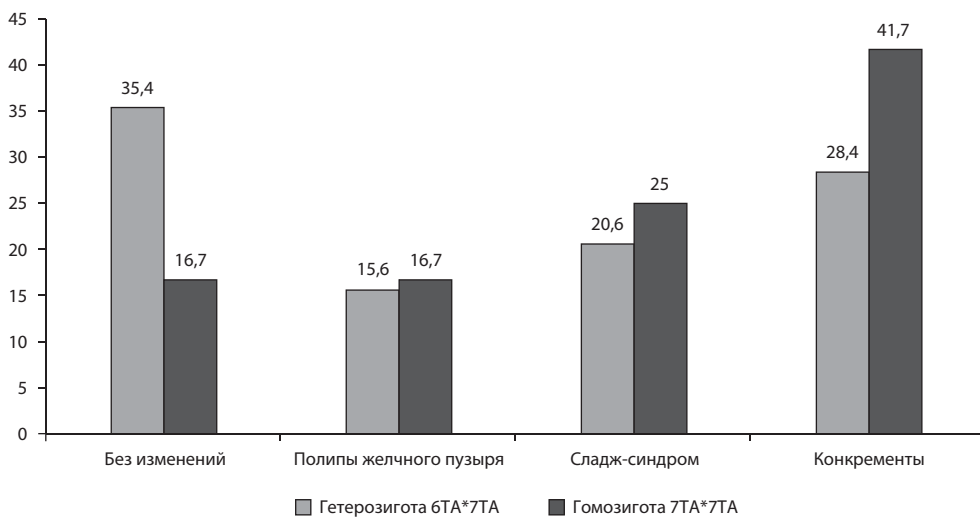


Рисунок 3
Частота выявления изменений желчного пузыря (%) при синдроме Жильбера в зависимости от генотипа UGT1A1

В разных сочетаниях отмечены гипермобильность суставов, высокое небо, приросшая мочка ушных раковин, торакодифрагмальный синдром: деформации позвоночника (сколиозы,

кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы), пролапс митрального клапана, добавочные хорды, деформации желчного пузыря, аномалии кишечника и др. При этом для молодых мужчин и подростков

характерна подчеркнуто астеническая конституция. Однако частота дизморфий и их сочетаний оказалась выше в подгруппе гомозигот (рис. 2).

Однако в нашем семейном случае у сына (гетерозиготы) рост 175 см, вес 55 кг, соответственно ИМТ = 17,95 кг/м². При этом у него выявлены: зияние кардии с признаками дистального эзофагита; недостаточность баугиниевой заслонки с ускорением транзита по тонкой кишке; перегиб в средней трети желчного пузыря, его гипотония и застой желчи, полип (конкремент?) в просвете; пролапс митрального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени, добавочная хорда; нестабильность шейных позвонков; варикоцеле. Неудивительно, что он предъявляет массу гастроэнтерологических и астенических жалоб. Мама (гомозигота) также астенической конституции: рост 164 см, вес 50 кг, ИМТ 18,6 кг/см², выражена подкожная сосудистая сеть в области голеней. У пациентки отмечены стигмы дисэмбриогенеза: «высокое» небо, приросшая мочка ушных раковин, «голубые» склеры и гипермобильность суставов, однако отсутствуют висцеральный и торакодиафрагмальный диспластические синдромы.

Что касается размеров печени и селезенки, то перкураторно некоторое увеличение вертикального размера печени отмечено в 17% случаев и несколько чаще по данным УЗИ. Увеличения селезенки при осмотре не обнаружено ни в одном случае, однако по УЗИ оно отмечено в 18,3% случаев. Эти случаи гепато-/ спленомегалии требуют дифференциации конституциональных изменений в размерах этих органов (вертикальные размеры часто больше, чем у лиц с нормальной конституцией) от патологии печени другого генеза. То же и с некоторым повышением уровней прямого билирубина: при СЖ оно может быть связано как с параллельным нарушением экскреции билирубина (возможно обусловленного другим генетическим дефектом), так и с наличием диффузного заболевания печени другого генеза.

Что касается патологии желчевыводящих путей, то их вовлеченность не вызывает сомнений. С одной стороны — частое наличие деформаций, способствующих застою желчи и дисфункции желчного пузыря, что способствует формированию холестериновых камней, а с другой — увеличение риска формирования пигментных камней у пациентов с СЖ, более склонных к гемолизу эритроцитов, что показано нами ранее [11]. Хотя явный

гемолиз не является типичным признаком СЖ, продолжительность жизни эритроцитов короче, чем обычно, примерно у 50% лиц с СЖ [3].

Частота выявления различных изменений в желчевыводящей системе (желчный сладж и конкременты) была существенно выше в подгруппе гомозигот (рис. 3). Однако в нашем семейном случае СЖ более выраженные изменения и в желчевыводящей системе оказались у сына (гетерозиготы). Наследственная отягощенность по ЖКБ в общей группе отмечена почти у трети пациентов (28,8%)

Сопоставление вязко-эластических и электрических характеристик эритроцитов у матери и сына приведены в таблице 2. Обращает на себя внимание практически полное совпадение характеристик эритроцитов у матери и сына, несмотря на отличие по генотипу. Эритроциты в обоих случаях имеют умеренно сниженную амплитуду деформации, при значительно повышенных показателях жесткости и вязкости мембран, индекса агрегации и деструкции на частоте 1 МГц. Последний показатель особенно высок оказался у мамы (в три раза выше, чем у сына), что было характерным для всей подгруппы гомозигот [8]. Однако у сына-гетерозиготы вязко-эластические свойства эритроцитов оказались динамичными (с улучшением), в отличие от мамы-гомозиготы, показатели которой остались примерно на одинаковом уровне.

Гемолитический компонент, выявленный у гомозигот по мутации rs8175347 гена UGT1A1 связан с низкой устойчивостью эритроцитов к стрессовым воздействиям и поддерживает постоянно более высокий уровень непрямого билирубина. Механизм слабой устойчивости эритроцитов требует дальнейшего изучения.

Если об изменениях эритроцитов (правда, без объяснения причин) упоминают все авторы, начиная с самого Жильбера, описавшего синдром более 100 лет назад, то тромбоциты при СЖ не изучены вовсе. В пилотном исследовании 16 пациентов с СЖ (без разделения по генотипам) против группы контроля (14 человек) получены достоверные отличия по ряду показателей. Степень спонтанной агрегации не отличалась от контроля, но величина спонтанного агрегата при синдроме Жильбера была достоверно выше контроля, а величина индуцированной АДФ и коллагеном агрегатов ниже контроля, что говорит о наличии (вероятности) дизагрегационной тромбоцитопатии. Механизмы её также подлежат дальнейшему изучению.

Таблица 2

Электрические и вязкоэластические характеристики эритроцитов в семейном случае синдрома Жильбера (мать — гомозигота, сын — гетерозигота по rs8175347 мутации гена UGT1A1)

Показатели	Мать	Сын	Нормальные значения
Средний диаметр эритроцитов	7,58	7,5	7,0 – 8,35 мкм
Амплитуда деформации эритроцитов при 1МГц	0,79E-06	0,81E-06	1,05-1,87E-06 м
Средняя жесткость клеточных мембран	8,2E-06	8,14E-06	3,57-4,83E-06 Н/м
Средняя вязкость клеточных мембран	0,61	0,64	0,27-0,37 Па с
Электропроводность мембран	5,20E-05	5,52E-05	2,61-3,21E-05 см/м
Поляризуемость клеточных мембран при 1МГц	0,462E-15	0,490E-15	0,879-2,32E-15 м3
Индекс агрегации эритроцитов	0,69	0,72	0,48-0,52
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 1МГц	6,1	1,9	0-1%
Равновесная частота	0,44	0,44	0,48-0,52 МГц

Мы обратили внимание на умеренное снижение количества тромбоцитов как у мамы, так и у сына (около $160 \times 10^9/\text{л}$). У сына исследована система гемостаза и полиморфизм генов фолатного цикла. Он

оказался носителем тромбогенных полиморфизмов (гетерозиготой по полиморфизму PAI-1 и гомозиготой по полиморфизму MTRR), по заключению гемостазиолога, с низким тромбогенным риском.

Заключение

Анализ 104 случаев пациентов с rs8175347 мутацией гена UGT1A1 позволяет утверждать:

- диагноз синдрома Жильбера правомочен независимо от генотипа UGT1A1;
- у гомозигот синдром манифестирует раньше, характеризуется более высоким и более постоянным уровнем непрямого билирубина;
- независимо от генотипа, синдром Жильбера ассоциирован с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, но с большим числом диспластических проявлений у гомозигот. Пациенты с признаками ДСТ должны быть тестированы на мутацию rs8175347 гена UGT1A1;

- эритроцитопатия со снижением устойчивости эритроцитов (склонности к гемолизу) является дополнительным фактором, поддерживающим высокий уровень непрямого билирубина и ее механизмы требуют дополнительных исследований;
- желтуха при синдроме Жильбера действительно только вершина клинической проблемы. Основание «айсберга» серьезно и подлежит дальнейшему изучению;

Представленный семейный случай синдрома Жильбера демонстрирует многообразие клинических проявлений и объективных отклонений, даже большее при $6\text{TA}^*7\text{TA}$, чем при $7\text{TA}^*7\text{TA}$ генотипе UGT1A1.

Литература

1. 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.* Nov 2004; 115 (6):525–6.
2. Strassburg, C. P., Oldhafer, K., Manns, M. P., Tukey, R. H. Differential expression of the UGT1A locus in human liver, biliary, and gastric tissue: identification of UGT1A7 and UGT1A10 transcripts in extrahepatic tissue. *Molec. Pharm.*, 1997; 52: 212–220.
3. Fang JL, Lazarus P. Correlation between the UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1) TATAA box polymorphism and carcinogen detoxification phenotype: significantly decreased glucuronidating activity against benzo (a) pyrene-7,8-dihydrodiol (-) in liver microsomes from subjects with the UGT1A1*28 variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan 2004;13 (1):102–9.
4. Ferraris A, D'Amato G, Nobili V, et al. Combined test for UGT1A1—3279T→G and A(TA) $n\text{TAA}$ polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. *Genet Test.* Summer 2006; 10 (2):121–25.
5. Дубровина Г. М., Ботвиньев О. К., Колотилина А. И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // РЖГК, 2014; XXIV(3):13–21.
6. Шулятьев И. С. Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
7. Rigato I, Cravatari M, Avellini C, et al. Drug-induced acute cholestatic liver damage in a patient with mutation of UGT1A1. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* Jul 2007;4 (7):403–8.
8. Seo YS, Keum B, Park S, et al. Gilbert's syndrome phenotypically expressed as Crigler-Najjar syndrome type II. *Scand J Gastroenterol.* Apr 2007;42(4):540–41
9. Нестеренко З. В. Преобразование структуры органов и тканей человека // Здоровье ребенка, 2010; 4(25):136139.
10. Кручинина М. В., Курилович С. А., Светлова И. О., Громов А. А., Генералов В. М., Бакиров Т. С. Диелектрофорез эритроцитов: новые возможности в диагностике непрямого гипербилирубинемий // Бюлл. СО РАМН, 2009; 3:29–35.
11. Курилович С. А., Немцова Е. Г., Кручинина М. В., Максимов В. Н. Вязкоэластические и электрические параметры эритроцитов при синдроме Жильбера // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015; 123 (11): 29–34.