

УДК 618.19-006.699:577.218  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>

## Ассоциация однонуклеотидных вариантов гена *SLCO1B1* с фенотипом синдрома Жильбера

Иванова А.А.<sup>1</sup>, Апарцева Н.Е.<sup>1</sup>, Каширина А.П.<sup>1</sup>, Немцова Е.Г.<sup>2</sup>, Иванова Ю.В.<sup>1</sup>, Кручинина М.В.<sup>1</sup>, Курилович С.А.<sup>1</sup>, Максимов В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

### РЕЗЮМЕ

**Цель** исследования – проверка ассоциации rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования «случай – контроль». Группа с фенотипом синдрома Жильбера (СЖ) включала 414 человек (средний возраст  $36,7 \pm 15,9$  лет, 49,8% мужчин). Группа контроля (429 человек, средний возраст  $38,5 \pm 14,3$  лет, 52,2% мужчин) – случайная выборка лиц из банков ДНК участников проекта MONICA, скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска. Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** По частотам генотипов и аллелей rs2306283 не найдено статически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Носители генотипа ТТ rs4149056 встречаются реже (отношение шансов (ОШ) = 0,67, 95%-й доверительный интервал (95%ДИ) 0,51–0,89,  $p = 0,005$ ), а носители генотипа ТС чаще (ОШ = 1,46, 95%ДИ 1,1–1,94,  $p = 0,009$ ) в группе СЖ по сравнению с контрольной группой, частота аллеля С rs4149056 больше в группе СЖ по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,35, 95%ДИ 1,07–1,7,  $p = 0,012$ ). Полученные различия сохраняются для носителей генотипа 6ТА/7ТА, но не генотипа 6ТА/6ТА и 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

**Заключение.** Однонуклеотидный вариант rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Генотип ТС, аллель С однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера, а генотип ТТ – протективный в отношении развития синдрома, прежде всего для носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

**Ключевые слова:** синдром Жильбера, ген, rs2306283, rs4149056, *SLCO1B1*, неконъюгированная гипербилирубинемия

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00062.

**Соответствие принципам этики.** Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 4 от 14.02.2023).

✉ Иванова Анастасия Андреевна, ivanova\_a\_a@mail.ru

Для цитирования: Иванова А.А., Апарцева Н.Е., Каширина А.П., Немцова Е.Г., Иванова Ю.В., Кручинина М.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Ассоциация однонуклеотидных вариантов гена *SLCO1B1* с фенотипом синдрома Жильбера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>.

## Association of single nucleotide variants of the *SLCO1B1* gene with the Gilbert syndrome phenotype

Ivanova A.A.<sup>1</sup>, Apartseva N.E.<sup>1</sup>, Kashirina A.P.<sup>1</sup>, Nemtsova E.G.<sup>2</sup>, Ivanova Yu.V.<sup>1</sup>, Kruchinina M.V.<sup>1</sup>, Kurilovich S.A.<sup>1</sup>, Maksimov V.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
41, Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of the study is to investigate the association of rs2306283 and rs4149056 variants of the *SLCO1B1* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia.

**Materials and methods.** A case-control study design was employed. The group with the Gilbert syndrome (GS) phenotype comprised 414 individuals (mean age  $36.7 \pm 15.9$  years, 49.8% men). The control group consisted of 429 individuals (mean age  $38.5 \pm 14.3$  years, 52.2% men) randomly selected from DNA banks of MONICA project participants, young adults aged 25–44 years, and participants in a cross-sectional study of schoolchildren in Novosibirsk. Genotyping of the groups for nucleotide sequence variants rs2306283 and rs4149056 of the *SLCO1B1* gene was performed using real-time polymerase chain reaction.

**Results.** No statistically significant differences were found between the GS and control groups regarding the frequencies of genotypes and alleles of rs2306283 ( $p > 0.05$ ). Carriers of the TT rs4149056 genotype were less common (OR = 0.67, 95% CI 0.51–0.89,  $p = 0.005$ ), while carriers of the TC genotype were more prevalent (OR = 1.46, 95% CI 1.1–1.94,  $p = 0.009$ ) in the GS group compared to the control group. The frequency of the C allele rs4149056 was higher in the GS group compared to the control group (OR = 1.35, 95% CI 1.07–1.7,  $p = 0.012$ ). These differences persisted for carriers of the 6TA/7TA genotype but not for the 6TA/6TA and 7TA/7TA genotypes rs3064744 of the *UGT1A* gene.

**Conclusion.** The single nucleotide variant rs2306283 of the *SLCO1B1* gene is not associated with benign unconjugated hyperbilirubinemia. The TC genotype and C allele of the single nucleotide variant rs4149056 of the *SLCO1B1* gene are the genotype and risk allele of Gilbert syndrome, while the TT variant genotype exhibits a protective effect against the development of the syndrome, particularly for carriers of the 6TA/7TA genotype rs3064744 of the *UGT1A* gene.

**Keywords:** Gilbert syndrome, gene, rs2306283, rs4149056, *SLCO1B1*, unconjugated hyperbilirubinemia

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00062).

**Compliance with the principles of ethics.** All participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Protocol No. 4 of 14.02.2023).

**For citation:** Ivanova A.A., Apartseva N.E., Kashirina A.P., Nemtsova E.G., Ivanova Yu.V., Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Association of single nucleotide variants of the *SLCO1B1* gene with the Gilbert syndrome phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>.

## ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой генетической причиной развития доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии (синдрома Жильбера, СЖ) у взрослых является увеличение количества ТА повторов в промоторе гена *UGT1A1* (rs3064744) до семи в гомозиготном состоянии (7ТА/7ТА). Однако часть лиц с клиническими симптомами СЖ имеют не увеличенное количество ТА повторов в гомозиготном состоянии (6ТА/6ТА) или являются гетерозиготными носителями варианта rs3064744 (6ТА/7ТА), что может свидетельствовать о вкладе других однонуклеотидных вариантов генов в развитие патологии [1].

В полногеномном ассоциативном исследовании на когорте the Mayo Genome Consortia выявлено два локуса, ассоциированных с уровнем общего билирубина, – 2q37 (соответствует гену *UGT1A1*) и 12p12 (соответствует гену *SLCO1B1*) [2]. Мета-анализ трех полногеномных ассоциативных исследований показал сильное генетическое влияние на уровни билирубина в сыворотке гена *UGT1A1* и локуса 12p12.2. При этом пиковый сигнал в области 12p12.2 представлял собой вариант rs4149056 в гене *SLCO1B1*, который приводит к замене аминокислоты валина на аланин, что ведет к снижению активности белка-переносчика в печени с известным сродством к билирубину [3]. Поэтому мы предположили, что варианты гена *SLCO1B1* могут быть ассоциированы с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Для проверки этой гипотезы были выбраны два наиболее изученных в отношении концентрации билирубина, гипербилирубинемии варианта гена *SLCO1B1* – rs2306283 и rs4149056.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования «случай – контроль». Группа лиц с фенотипом СЖ ( $n = 414$ , средний возраст  $36,7 \pm 15,9$  лет, 49,8% мужчин) сформирована врачами-гастроэнтерологами, в нее включены лица с неконъюгированной гипербилирубинемией, прошедшие стандартное клиническое обследование. Из группы исключены лица с известными причинами неконъюгированной гипербилирубинемии, кроме генетических. ДНК была выделена методом фенолхлороформной экстракции или экспресс-методом (ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА, ООО «ДНК-Технология», г. Москва) из венозной крови.

Контрольная группа ( $n = 429$ ; средний возраст  $38,5 \pm 14,3$  года, 52,2% мужчин) – случайная выборка лиц из банков ДНК участников проекта MONICA

(Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease), скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска. Для данных исследований недоступна информация об уровне общего или неконъюгированного билирубина, заболеваниях печени и желчного пузыря, наличии диагноза синдром Жильбера, что является ограничением настоящего исследования, поскольку в группе контроля могут присутствовать единичные случаи диагностированного или недиагностированного синдрома Жильбера. ДНК лиц, включенных в контрольную группу, выделена методом фенолхлороформной экстракции из венозной крови. Группа СЖ и контрольная группа статистически значимо не отличаются по полу и возрасту.

В предыдущих исследованиях для лиц, включенных в группу СЖ и контрольную группу, нами были определены генотипы варианта rs3064744 (количество ТА повторов в промоторе) гена *UGT1A1*. В группе лиц с СЖ распределение генотипов по rs3064744 гена *UGT1A1* составило: 73,3% – 7ТА/7ТА, 20,3% – 6ТА/7ТА, 5,8% – 6ТА/6ТА, по 0,2% – 5ТА/7ТА, 6ТА/8ТА, 7ТА/8ТА. В контрольной группе распределение генотипов по rs3064744 гена *UGT1A1* составило: 11,7% – 7ТА/7ТА, 42,9% – 6ТА/7ТА, 45,0% – 6ТА/6ТА, по 0,2% – 5ТА/6ТА, 6ТА/9ТА.

Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов ООО «НПФ Синтол» (Россия) на приборах Light Cycler 96 (Roche, Швейцария/Германия) (rs4149056), CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) (rs2306283).

Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислены с помощью таблиц сопряженности с использованием  $\chi^2$  Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Нормальность распределения уровня общего и неконъюгированного билирубина проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова, далее использовали тест Краскела – Уоллиса и тест Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}–Q_{75})$ . В качестве уровня значимости также использован  $p < 0,05$ .

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 4 от 14.02.2023).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

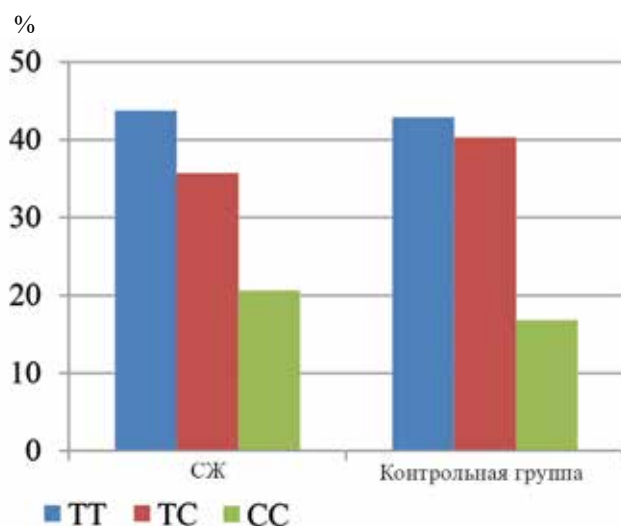
Полученные частоты генотипов и аллелей вариантов rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* представлены в табл. 1.

Таблица 1

| Частоты генотипов и аллелей rs2306283 и rs4149056 гена <i>SLCO1B1</i> в группе СЖ и контрольной группе |                |           |      |                    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------|--------------------|------|
| Одно-нуклеотидный вариант                                                                              | Генотип/аллель | Группа СЖ |      | Контрольная группа |      |
|                                                                                                        |                | <i>n</i>  | %    | <i>n</i>           | %    |
| rs2306283                                                                                              | ТТ             | 181       | 43,7 | 184                | 42,9 |
|                                                                                                        | ТС             | 148       | 35,7 | 173                | 40,3 |
|                                                                                                        | СС             | 85        | 20,6 | 72                 | 16,8 |
|                                                                                                        | Т              | 510       | 61,6 | 541                | 63,1 |
|                                                                                                        | С              | 318       | 38,4 | 317                | 36,9 |
| rs4149056                                                                                              | ТТ*            | 228       | 55,1 | 277                | 64,6 |
|                                                                                                        | ТС*            | 164       | 39,6 | 133                | 31,0 |
|                                                                                                        | СС             | 22        | 5,3  | 19                 | 4,4  |
|                                                                                                        | Т              | 620       | 74,9 | 687                | 80,1 |
|                                                                                                        | С              | 208       | 25,1 | 171                | 19,9 |
|                                                                                                        |                |           |      | <i>p</i>           |      |
|                                                                                                        |                |           |      | 0,25               |      |
|                                                                                                        |                |           |      | 0,54               |      |
|                                                                                                        |                |           |      | 0,02               |      |
|                                                                                                        |                |           |      | 0,01               |      |

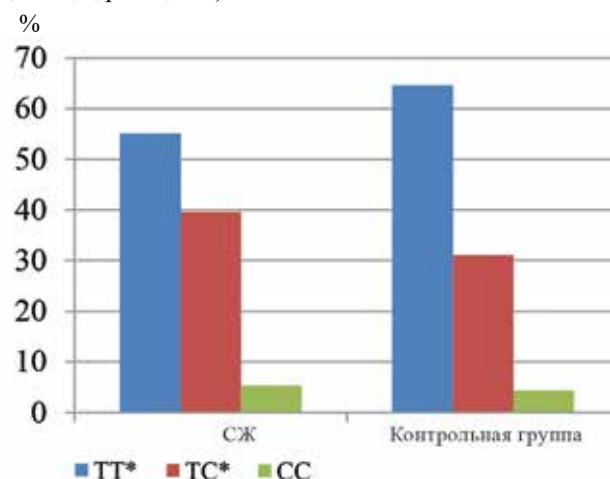
Примечание. *n* – число индивидов, *p* – значимость различий. \* – статистически значимые различия при использовании модели «генотип 1 vs генотип 2 + генотип 3».

По частотам генотипов и аллелей rs2306283 не найдено статически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Рис. 1. Частоты генотипов rs2306283 гена *SLCO1B1* в группе СЖ и контрольной группе

По частотам генотипов rs4149056 найдены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,02$ ): носители генотипа ТТ встречаются реже (ТТ vs ТС + СС: отношение шансов (ОШ) = 0,67, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,51–0,89,  $p = 0,005$ ), а носители генотипа ТС чаще (ТС vs ТТ + СС: ОШ = 1,46, 95% ДИ 1,1–1,94,  $p = 0,009$ )

в группе лиц с СЖ по сравнению с контрольной группой (рис. 2). По частотам аллелей также выявлены статистически значимые различия: частота аллеля С больше в группе лиц с СЖ (0,25) по сравнению с контрольной группой (0,2) (ОШ = 1,35, 95% ДИ 1,07–1,7,  $p = 0,012$ ).

Рис. 2. Частоты генотипов rs4149056 гена *SLCO1B1* в группе СЖ и контрольной группе

При разделении группы СЖ и контрольной группы по генотипам варианта rs3064744 гена *UGT1A1* (без учета редких генотипов 5ТА/7ТА, 6ТА/8ТА, 5ТА/6ТА, 6ТА/9ТА, 7ТА/8ТА) на три подгруппы – носители генотипа 6ТА/6ТА, 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА, статистически значимые различия по частотам генотипа rs4149056 гена *SLCO1B1* сохранились только в подгруппе носителей генотипа 6ТА/7ТА ( $p = 0,005$ ). У носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1* генотип ТТ rs4149056 гена *SLCO1B1* является протективным в отношении СЖ (ТТ vs ТС + СС: ОШ = 0,41, 95% ДИ 0,24–0,71,  $p = 0,002$ ), а генотип ТС и аллель С – генотипом и аллелем риска синдрома (ТС vs ТТ + СС: ОШ = 2,36, 95% ДИ 1,35–4,14,  $p = 0,004$ ; С vs Т: ОШ = 1,91, 95% ДИ 1,23–2,97,  $p = 0,005$  соответственно).

Ассоциации генотипов варианта rs4149056 с концентрацией общего или неконъюгированного билирубина выявлено не было ( $p > 0,05$ , табл. 2).

Таблица 2

| Концентрация общего и неконъюгированного билирубина в зависимости от генотипа rs4149056, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), мкмоль/л |                  |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Генотип rs4149056                                                                                                             | Общий билирубин  | Неконъюгированный билирубин |
| ТТ                                                                                                                            | 36,8 (27,0–31,3) | 30,0 (20,6–35,0)            |
| ТС                                                                                                                            | 35,0 (26,2–40,2) | 27,9 (20,5–33,6)            |
| СС                                                                                                                            | 36,8 (27,9–40,2) | 30,1 (21,3–40,2)            |

Концентрация общего или неконъюгированного билирубина, с которой производился поиск ас-

социации, – случайно выявленная концентрация, с которой пациент обратился на прием к врачу, в течение жизни у пациентов могла наблюдаться более выраженная гипербилирубинемия. Средняя концентрация общего билирубина в группе СЖ – 36,9 мкмоль/л (27,2–42,2), неконъюгированного билирубина – 29,9 мкмоль/л (21,0–36,1). При этом существует статистически значимая разница концентрации билирубинов в зависимости от генотипов варианта rs3064744 гена *UGT1A1*. Концентрация общего ( $p < 0,01$ ) и неконъюгированного ( $p < 0,01$ ) билирубина больше у носителей генотипа 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1* по сравнению с носителями генотипов 6ТА/6ТА и 6ТА/7ТА (носители редких генотипов не были включены в расчеты) (табл. 3). Таким образом, даже случайно выявленная концентрация общего и неконъюгированного билирубина больше у носителей генотипа 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1*. Это позволяет предположить, что при наличии ассоциации концентрации билирубинов с генотипами варианта rs4149056 она была бы выявлена.

Таблица 3

| Концентрация общего и неконъюгированного билирубина в зависимости от генотипа rs3064744 гена <i>UGT1A1</i> , Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), мкмоль/л |                  |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Генотип rs3064744                                                                                                                                 | Общий билирубин  | Неконъюгированный билирубин |
| 7ТА/7ТА                                                                                                                                           | 38,2 (28,1–44,6) | 31,1 (22,2–37,9)            |
| 6ТА/6ТА + 6ТА/7ТА                                                                                                                                 | 31,7 (22,2–37,9) | 24,9 (18,5–28,7)            |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1, 12p12.1) кодирует трансмембранный рецептор, специфический для клеток печени, который опосредует независимое от натрия поглощение многочисленных эндогенных соединений, включая билирубин, участвует в выведении из крови в гепатоциты таких лекарственных соединений, как статины, бромсульфоталеин и рифампицин [4].

Оба из исследуемых вариантов относятся к миссенс-вариантам, приводящим в замене аминокислот в аминокислотной последовательности белка (rs2306283 – с.388А>G, р.Asn130Asp; rs4149056 – с.521Т>C, р.Val174Ala).

Полученные частоты редких аллелей исследуемых вариантов в контрольной группе не отличаются от данных GnomAD: частота редкого аллеля С rs2306283, по данным GnomAD для европейской популяции, – 0,37, rs4149056 – 0,2.

Вариант rs2306283, по данным ClinVar, доброкачественный для синдрома Жильбера, синдрома

Ротора. Показано, что экспрессия белка *SLCO1B1* значимо ассоциирована с вариантом rs2306283 [5]. Проведены исследования варианта rs2306283 в отношении изменения метаболизма некоторых лекарственных препаратов (статинов, сорафениба, рокурония и других) [6–10]. В Китае в группе женщин выявлена ассоциация rs2306283 с риском легочного туберкулеза [11]. У новорожденных в Китае не удалось выявить ассоциацию rs2306283 с гипербилирубинемией [12]. В нашем исследовании также не обнаружена ассоциация варианта rs2306283 с фенотипом синдрома Жильбера.

По данным ClinVa, вариант rs4149056 доброкачественный для синдрома Ротора, патогенный для синдрома Жильбера, имеет отношение к метаболизму симвастатина, аторвастатина, розувастатина. Есть данные о том, что вариант rs4149056 снижает транспортную активность белка *SLCO1B1*, что увеличивает в плазме концентрацию ряда веществ, транспорт которых связан с этим белком [13]. Проведены многочисленные исследования ассоциации варианта rs4149056 с развитием миопатии на фоне приема статинов [14, 15].

В Корее показана связь варианта с фармакокинетикой рифампицина, применяемого в терапии туберкулеза [16]. Носители аллеля С rs4149056 имеют повышенный риск кровотечения по сравнению с носителями генотипа ТТ при приеме эдоксабана [17]. Проведено исследование, показавшее влияние rs4149056 на концентрацию лопинавира (антиретровирусный препарат) у пациентов с ВИЧ-инфекцией [18]. В одном из исследований показана ассоциация уровня протеина *SLCO1B1*, аллеля С и генотипа ТС rs4149056 с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией [19]. В Китае в группе женщин выявлена ассоциация генотипа СС и аллеля С rs4149056 с риском легочного туберкулеза [11]. По данным крупного метаанализа 2009 г., rs4149056 влияет на уровень общего билирубина (он объясняет около 1% вариабельности уровня общего билирубина) [3]. В исследовании в Чили rs4149056 не показал корреляции с уровнем общего билирубина, фенотипом синдрома Жильбера [20].

Согласно полученным нами данным, аллель С rs4149056 является аллелем риска неконъюгированной гипербилирубинемии, что также наблюдалось и в исследовании у новорожденных с неонатальной гипербилирубинемией в Индии. В этом исследовании дизайна «случай – контроль» носителей редких аллелей изученных вариантов (в том числе варианта rs4149056) было значимо больше в группе случая по сравнению с группой контроля. При этом носительство более трех из изученных вариантов (rs4124874,

rs8175347 гена *UGT1A1*, rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1*) также чаще встречалось в группе случая, а средние уровни общего билирубина в крови и потребность в фототерапии увеличивались в зависимости от количества коэкспрессируемых вариантов [21]. Ассоциация rs4149056 гена *SLCO1B1* с неонатальной гипербилирубинемией также показана и для новорожденных в Китае: носители генотипа СС имели больших риск неонатальной гипербилирубинемии по сравнению с носителями других генотипов [22]. По нашим данным, генотип ТС является генотипом риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, однонуклеотидный вариант rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Генотип ТС, аллель С однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера, а генотип ТТ – условно протективный в отношении развития синдрома, прежде всего для носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- King D., Armstrong M.J. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther. Bull.* 2019;57(2):27–31. DOI: 10.1136/dtb.2018.000028.
- Bielinski S.J., Chai H.S., Pathak J., Talwalkar J.A., Limburg P.J., Gullerud R.E. et al. Mayo Genome Consortium: a genotype-phenotype resource for genome-wide association studies with an application to the analysis of circulating bilirubin levels. *Mayo Clin. Proc.* 2011;86(7):606–614. DOI: 10.4065/mcp.2011.0178.
- Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T. et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18(14):2700–2710. DOI: 10.1093/hmg/ddp202.
- dbGene *SLCO1B1* solute carrier organic anion transporter family member 1B1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10599>
- Peng K.W., Bacon J., Zheng M., Guo Y., Wang M.Z. Ethnic variability in the expression of hepatic drug transporters: absolute quantification by an optimized targeted quantitative proteomic approach. *Drug Metab. Dispos.* 2015;43(7):1045–1055. DOI: 10.1124/dmd.115.063362.
- Saber-Ayad M., Manzoor S., El-Serafi A., Mahmoud I., Abusnana S., Sulaiman N. Statin-induced myopathy *SLCO1B1* 521T > C is associated with prediabetes, high body mass index and normal lipid profile in Emirati population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;139:272–277. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.014.
- Liu J.E., Liu X.Y., Chen S., Zhang Y., Cai L.Y., Yang M. et al. *SLCO1B1* 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017;73(11):1409–1416. DOI: 10.1007/s00228-017-2318-z.
- Choi H.Y., Bae K.S., Cho S.H., Ghim J.L., Choe S., Jung J.A. et al. Impact of *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2A6*, *SLCO1B1*, *ABCB1*, and *ABCG2* gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. *Pharmacogenet. Genomics.* 2015;25(12):595–608. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000176.
- Bins S., Lenting A., El Bouazzaoui S., van Doorn L., Oomen-de Hoop E., Eskens F.A. et al. Polymorphisms in *SLCO1B1* and *UGT1A1* are associated with sorafenib-induced toxicity. *Pharmacogenomics.* 2016;17(14):1483–1490. DOI: 10.2217/pgs-2016-0063.
- Mei Y., Wang S.Y., Li Y., Yi S.Q., Wang C.Y., Yang M. et al. Role of *SLCO1B1*, *ABCB1*, and *CHRNA1* gene polymorphisms on the efficacy of rocuronium in Chinese patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2015;55(3):261–268. DOI: 10.1002/jcph.405.
- Li W., Liu W., Wang X., Dou R., Zhu Z. *SLCO1B1* polymorphisms are associated with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in Chinese females. *Biochem. Genet.* 2024;62(1):385–394. DOI: 10.1007/s10528-023-10392-y.
- Lin F., Xu J.X., Wu Y.H., Chen Z.K., Chen M.T., Ma Y.B. et al. Red blood cell membrane-related gene variants and clinical risk factors in Chinese neonates with hyperbilirubinemia. *Neonatology.* 2023;120(3):371–380. DOI: 10.1159/000529783.
- Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. DOI: 10.1124/pr.110.002857.
- Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L., Miao F., Carter C., Hovingh G.K. et al. Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(3):233–237. DOI: 10.1038/tpj.2010.92.
- Linskey D.W., English J.D., Perry D.A., Ochs-Balcom H.M., Ma C., Isackson P.J. et al. Association of *SLCO1B1* c.521T>C (rs4149056) with discontinuation of atorvastatin due to statin-associated muscle symptoms. *Pharmacogenet. Genomics.* 2020;30(9):208–211. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000412.
- Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C. et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: effects of *SLCO1B1* polymorphisms on drug exposure. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2024;63(2):107034. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107034.
- Han J.M., Jang E.J., Yee J., Song T.J., Kim D.H., Park J. et al. Association between *SLCO1B1* genetic polymorphisms and bleeding risk in patients treated with edoxaban. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15967. DOI: 10.1038/s41598-023-43179-7.
- Dragović G., Dimitrijević B., Kušić J., Soldatović I., Jevtović D., Olagunju A. et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C<sub>trough</sub> in Serbian HIV/AIDS patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020;86(7):1289–1295. DOI: 10.1111/bcp.14230.
- Liutkeviciene R., Vilkeviciute A., Slavinskaite A., Petrauskaitė A., Tatarunas V., Kriauciuniene L. Evaluation of serum

- SLCO1B1 levels and genetic variants of SLCO1B1 rs4149056 and rs2306283 in patients with early and exudative age-related macular degeneration. *Gene*. 2018;676:139–145. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.031.
20. Méndez L., Lagoa M., Quiroga T., Margozzini P., Azócar L., Molina H.R. et al. Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticos en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev. Med. Chil.* 2013;141(10):1266–1274. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013001000005.
21. D'Silva S., Colah R.B., Ghosh K., Mukherjee M.B. Combined effects of the *UGT1A1* and *OATP2* gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates. *Gene*. 2014;547(1):18–22. DOI: 10.1016/j.gene.2014.05.047.
22. Li Y., Wu T., Chen L., Zhu Y. Associations between G6PD, OATP1B1 and BLVRA variants and susceptibility to neonatal hyperbilirubinaemia in a Chinese Han population. *J. Paediatr. Child Health*. 2019;55(9):1077–1083. DOI: 10.1111/jpc.14346.

## Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность врачам терапевтам и гастроэнтерологам г. Новосибирска за помощь в формировании группы лиц с синдромом Жильбера, д-ру мед. наук Софье Константиновне Малотиной, д-ру мед. наук Диане Вахтанговне Денисовой за предоставленную возможность сформировать контрольную группу из банков ДНК проекта MONICA, скрининга школьников и молодых людей.

## Вклад авторов

Иванова А.А. – разработка концепции и дизайна, молекулярно-генетический анализ, интерпретация данных. Апарцева Н.Е. – формирование группы СЖ и контрольной группы, молекулярно-генетический анализ. Каширина А.П., Иванова Ю.В. – молекулярно-генетический анализ. Немцова Е.Г., Курилович С.А., Кручинина М.В. – формирование группы СЖ. Максимов В.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Иванова Анастасия Андреевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ivanova\_a\_a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

**Апарцева Наталья Евгеньевна** – аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, tusya\_evdokimova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>

**Каширина Анастасия Петровна** – аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kashirina\_a\_p\_91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1968-9712>

**Немцова Елена Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, neg-85@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1501-6796>

**Иванова Юлия Владимировна** – ординатор, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, juliaivanovvaa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>

**Кручинина Маргарита Витальевна** – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kruchmargo@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

**Курилович Светлана Арсентьевна** – д-р мед. наук, профессор, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kurilovich@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0000-7764-7513>

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, medik11@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

(✉) **Иванова Анастасия Андреевна**, ivanova\_a\_a@mail.ru

Поступила в редакцию 19.07.2024;  
одобрена после рецензирования 30.07.2024;  
принята к публикации 12.09.2024