

УДК: 575.224.2+575.113.2]:616.36-008.51

Аналіз низькофункціональної алелі 7(TA) гена *UGT1A1* серед вибірки практично здорових осіб західного регіону України

І.Є.Гайбонюк, Г.В.Макух

Синдром Жильбера (негемолітична анемія) – патологічний стан, зумовлений порушенням здатності ферменту (уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза) розщеплювати білірубін на нетоксичні сполуки, який спричинений мутаціями в гені *UGT1A1*, найпоширенішими з яких є інсерції TA повторів у промоторній ділянці. Такі порушення спричиняють постійно високий рівень прямого білірубину в крові, який є високотоксичним, що і зумовлює прояви симптомів. Патологія не потребує терапії, але збільшує ризик розвитку багатьох супутніх захворювань та вимагає особливого підходу при призначенні терапії будь-якими препаратами. Частота захворювання у різних країнах коливається в межах від 0,6% до 43%. В Україні таких генетичних досліджень ще не проводили, тому частота не відома. Таким чином, метою роботи є на основі аналізу даних літератури зробити висновки про поширеність алелей ризику синдрому Жильбера у світі, їх асоціацію із різними патологічними станами, а також встановити частоту низькофункціональної алелі та різних генотипів локусу TA[A(TA)₆TAA] гена *UGT1A1* серед жителів західного регіону України. Матеріалом дослідження була тотальна ДНК 130 практично здорових жителів західного регіону України, виділена методом висолювання. Ампліфікацію ДНК проводили в автоматичному режимі методом ПЛР з подальшим аналізом у 10% ПААГ та HRM аналізом (плавлення з високою роздільною здатністю). У результаті досліджень виявлено, що частота алелі ризику 7(TA) становить 34,3%, частота алелі предкового типу 6(TA) – 65,7%. Частота мутантного генотипу в гомозиготному стані становить 14,6%, що співпадає з даними літератури. Для країн Європи частота мутантного генотипу знаходиться в межах 8–18 %, отже, дані наших досліджень співпадають з результатами популяційних досліджень жителів європейських країн. Також слід зазначити, що у цих 14,6% осіб є високий ризик розвитку супутніх захворювань, таких як колоректальний рак у чоловіків, рак молочної залози у жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту, біліарний калькульоз та утворення каменів у нирках. Таким чином, є доцільним проведення молекулярно-генетичного аналізу 7(TA) алелі (алелі ризику розвитку синдрому Жильбера) гена *UGT1A1* серед пацієнтів з гіпербілірубінемією невстановленого ґенезу для діагностики синдрому Жильбера.

Ключові слова: синдром Жильбера; ген *UGT1*; глюкуронозилтрансфераза; негемолітична анемія; білірубін.

Analysis of the low functional allele 7(TA) of the *UGT1A1* gene in healthy population in the Western region of Ukraine

I.Ye.Haiboniuk, H.V.Makukh

Gilbert's syndrome, GS (non-hemolytic anemia) is a pathological condition caused by enzyme (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) failure to degrade bilirubin because of *UGT1A1* gene mutations, which generally are TA insertions in the promoter region. Disorder entails constantly high level of bilirubin in the blood, and its toxicity causes symptoms manifestation. The pathology doesn't require therapy, but it increases the risk of concomitant disorders and requires a special approach when prescribing therapy with drugs. The frequency of Gilbert's syndrome ranges from 0.6% to 43% worldwide, the frequency in Ukraine is not known exactly. Thus, the aim of the work was, based on analysis of published data, to study the world distribution of Gilbert's syndrome risk alleles, to find their associations with other pathological conditions, and to establish the frequency of the low-functional allele and various genotypes in TA [A(TA)₆TAA] locus of *UGT1A1* gene among residents of the Western region of Ukraine. Blood samples from 130 healthy residents of the Western region of Ukraine were collected, DNA samples were isolated by salting method. DNA amplification was performed by PCR followed by 10% PAG analysis and HRM analysis (high resolution melting). The pathogenic allele frequency was 34.3%, the frequency of the ancestral allele was 65.7%. The frequency of the mutant homozygous genotype was 14.6%, which coincides with published data. The frequency of the mutant genotype equals 8–18% for European countries, so our data coincide with results of population studies of European countries residents. It should be noted that these 14.6% of population are of high risk of concomitant disorders, such as colorectal cancer in men, breast cancer in women, diseases of the gastrointestinal tract, biliary calculus and formation of kidney stones. Thus, it is advisable to analyze 7(TA) alleles (risk alleles for Gilbert's syndrome) of the *UGT1A1* gene in patients with hyperbilirubinemia of undetermined origin to diagnose Gilbert's syndrome.

Key words: Gilbert's syndrome; *UGT1* gene; glucuronosyltransferase; non-hemolytic anemia; bilirubin.

Анализ низкофункциональной аллели 7(TA) гена *UGT1A1* среди здоровых людей западного региона Украины И.Е.Гайбонюк, Г.В.Макух

Синдром Жильбера (негемолитическая анемия) – патологическое состояние, обусловленное нарушением способности фермента (уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза) расщеплять билирубин до нетоксичных соединений, которое вызвано мутациями в гене *UGT1A1*, самыми распространенными из которых являются инсерции TA повторов в промоторной области. Такие нарушения приводят к постоянно высокому уровню прямого билирубина в крови, который является высокотоксичным, что и обуславливает проявление симптомов. Патология не требует терапии, но увеличивает риск развития многих сопутствующих заболеваний и требует особого подхода при назначении терапии любыми препаратами. Частота заболевания в разных странах колеблется от 0,6% до 43%. В Украине таких генетических исследований еще не проводили, потому частота не известна. Таким образом, целью работы является на основе анализа данных литературы сделать выводы о распространенности аллелей риска синдрома Жильбера в мире, их ассоциации с различными патологическими состояниями, а также установить частоту низкофункциональной аллели и различных генотипов локуса TA[A(TA)₆TAA] гена *UGT1A1* среди жителей западного региона Украины. Материалом для исследования была тотальная ДНК 130 практически здоровых жителей западного региона Украины, выделенная методом высаливания. Амплификацию ДНК проводили методом ПЦР с последующим анализом в 10% ПААГ и анализом HRM (плавление с высоким разрешением). В результате исследований выяснено, что частота аллели риска 7(TA) составляет 34,3%, частота аллели предкового типа составляет 65,7%. Частота мутантного генотипа в гомозиготном состоянии составляет 14,6%, что совпадает с данными литературы. Для стран Европы частота мутантного генотипа находится в пределах 8–18 %; данные наших исследований совпадают с результатами популяционных исследований жителей европейских стран. Также следует отметить, что у 14,6% лиц имеется высокий риск развития сопутствующих заболеваний, таких как колоректальный рак у мужчин, рак молочной железы у женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта, билиарный калькулез и образование камней в почках. Таким образом, целесообразно проводить молекулярно-генетический анализ 7(TA) аллели (аллели риска развития синдрома Жильбера) гена *UGT1A1* среди пациентов с гипербилирубинемией неустановленного генеза для диагностики синдрома Жильбера.

Ключевые слова: синдром Жильбера; ген *UGT1*; глюкуронозилтрансфераза; негемолитическая анемия; билирубин.

Вступ

Ген *UGT1* розташований на короткому плечі 2-ї хромосоми. Він кодує уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT) – сімейство ферментів, відповідальних за глюкуронідацію численних ендобіотиків, ксенобіотиків та лікарських засобів. Глюкуронідація – це процес біотрансформації субстрату до водорозчинних, переважно нетоксичних продуктів, готових до виведення з організму. Надсімейство UGT людини поділено на чотири сім'ї: UGT1A, UGT2, UGT3 та UGT8. Сімейство UGT1A кодується геном *UGT1A*, розташованим на хромосомі 2q37. Цей ген на 5'-кінці має 13 змінних екзонів та чотири консервативні екзони на 3'-кінці. Кожен з 13 екзонів має свої ТАТА бокси промотору (місця приєднання транскрипційних факторів). Чотири перших екзони з 13 є псевдоекзонами, а решта дев'ять з 5'-кінця можуть піддаватись альтернативному сплайсингу, внаслідок чого утворюються дев'ять транскриптів (UGT1A1, UGT1A3 до UGT1A10) з різними N-термінальними та консервативними C-термінальними кінцями. Змінений перший екзон забезпечує специфічність субстрату, тоді як висококонсервативні екзони кодуєть послідовності для взаємодії з глюкуроноювою кислотою UDP як загальним субстратом. Ген *UGT1A1* експресується в печінці, товстій кишці, кишечнику та шлунку. Фермент UGT1A1 відіграє головну роль у глюкуронідації білірубину. Не існує альтернативних метаболічних шляхів для ефективної детоксикації та виведення білірубину.

В даний час описано понад 130 варіантів *UGT1A1*, які можуть спричиняти синдром Жильбера (GS), синдром Кріглера-Найджара 1 та 2 типу. Патогенні варіанти описані як в кодуючій, так і промоторній ділянках генів, але найпоширенішими є різна кількість повторів TA в промоторі гена *UGT1A1* (положення 53 (*28; A(TA)₆TAA до A(TA)₇TAA)). Транскрипційна активність гена *UGT1A1* і, отже, активність ферменту UGT1A1, залежить від кількості цих повторів. Предковий тип *UGT1A1* містить шість повторень TA[A(TA)₆TAA] у своїй промоторній області. Більша кількість TA повторів (7 чи 8, найчастіше 7 TA-повторів) спричиняє зниження активності ферментів. Ці алелі називають ще

*UGT1A1*28*. Наявність алелі *UGT1A1*28* в гетерозиготному стані призводить до зниження експресії гена на 25%, а гомозиготний стан цього варіанту знижує активність транскрипції на 70%. Це призводить до розвитку легкої форми переривчастої некон'югованої гіпербілірубінемії, при якій немає гемолізу або гепатоцелюлярного ушкодження. Тому шість повторів TA в промоторі гена *UGT1A1* вважаються нормою, а сім або вісім повторів TA відповідають за розвиток GS (алель GS ризику). Синдром Жильбера не потребує терапії, але носіям алелей ризику в гомо- чи гетерозиготному стані не рекомендується голодування, стреси, сильні фізичні навантаження, та є певні особливості щодо фармакокінетики ряду лікарських засобів. Для встановлення етіологічного чинника гіпербілірубінемії у людини, діагностика та наявність низькофункціональної алелі 7(TA) гена *UGT1A* допомагає встановити причину порушень та уникнути зайвих медикаментозних втручань у пацієнта.

Синдром Жильбера – поширена патологія в світі. Вона зустрічається у 2–10 % європейців, кожного 30-го азіата, а найчастіше виявляється у африканців (у кожного третього). Частота різних алелей гена *UGT1A* значно різниться в різних популяціях та етнічних групах. Так, серед жителів європейських країн частота коливається від 3 до 18%, для східних країн складає 11–20 %, а серед жителів Великобританії варіює від 0,6 до 4%. Маніфестація захворювання припадає на 12–30 років, коли в організмі відбувається спалах продукції статевих гормонів. Чоловіки хворіють в 5–7 разів частіше, що пояснюється впливом чоловічих статевих гормонів на білірубін.

В літературі немає даних щодо поширення різних мутацій та алельних варіантів гена серед українців. Частота низькофункціональних алелей *UGT1A1*28* в популяції впливає на частоту синдрому Жильбера.

Таким чином, метою роботи є на основі аналізу даних літератури зробити висновки про поширення алелей ризику синдрому Жильбера у світі, їх асоціацію із різними патологічними станами, а також встановити частоту низькофункціональної алелі та різних генотипів локусу TA[A(TA)₆TAA] гена *UGT1A1* серед жителів західного регіону України.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження слугували зразки банку ДНК лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ» практично здорових осіб, жителів західного регіону. Молекулярно-генетичне дослідження алелей A(TA)₆TAA\A(TA)₇TAA гена *UGT1A1* проведено у 130 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років, серед них 70 жінок, 60 чоловіків.

Виділення та очищення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові виконано методом висолювання (Макух та ін., 2008). Ампліфікацію специфічних послідовностей проводили методом ПЛР з такими температурно-часовими параметрами:

I – початкова активація ДНК-полімерази – 95°C, 15 хв.

II – денатурація – 95°C, 30 с, відпал праймерів – 55°C, 30 с, елонгація – 72°C, 30 с × 35 циклів

III – елонгація – 72°C, 7 хв.

Використовували суміш dNTP та термостійку DreamTaq Green ДНК полімерази, суміш для HRM аналізу Eva Green (ThermoFisher scientific, USA) та наступні олігонуклеотиди: F5' – TGT TGC ATG AGA AAA CGC CA, R5' – GTC GCC TGT TCA CCA AGG AT (Vukovic et al., 2018).

Аналіз ампліфікованих продуктів проводили у 10% ПААГ, який містив бромистий етидид. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Результати сканування агарозних гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» (HELICON, Росія) та опрацьовували за допомогою програми Gel Explorer 2.0.

Проводили аналіз HRM (плавлення з високою роздільною здатністю) в автоматичному режимі на приладі CFX-96 (Bio-Rad, USA). Методика HRM аналізу базується на різниці температур плавлення водневих зв'язків. Для аналізу результатів плавлення фрагмента ДНК з високою роздільною здатністю потрібно використовувати спеціально створене програмне забезпечення, яке дозволяє зафіксувати та проаналізувати кожен точку розходження ДНК. Виявлення різниці у температурі розходження ланцюгів ДНК дозволяє зробити висновки про генотипи зразків. Метод використовується як скринінговий для виявлення перебудов у цілих екзонах (Rolf et al., 2009).

Результати та обговорення

Проведено молекулярно-генетичний аналіз алелей A(TA)₆TAA\A(TA)₇TAA гена *UGT1A1* серед здорових осіб. Наявність на електрофореграмі фрагмента розміром 98 bp відповідає

генотипу дикого типу $A(TA)_6TAA$ гена *UGT1A1*. Додаткова копія TA повтору в промоторній ділянці гена відповідає фрагменту розміром 100 п.н. Наявність низькофункціональної алелі $A(TA)_7TAA$ в гетерозиготному стані відповідає двом фрагментам 98 та 100 п.н, а також характеризується появою гетеродуплексів. Електрофореграму гетеродуплексного аналізу алелей $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$ гена *UGT1A1* наведено на рис. 1.

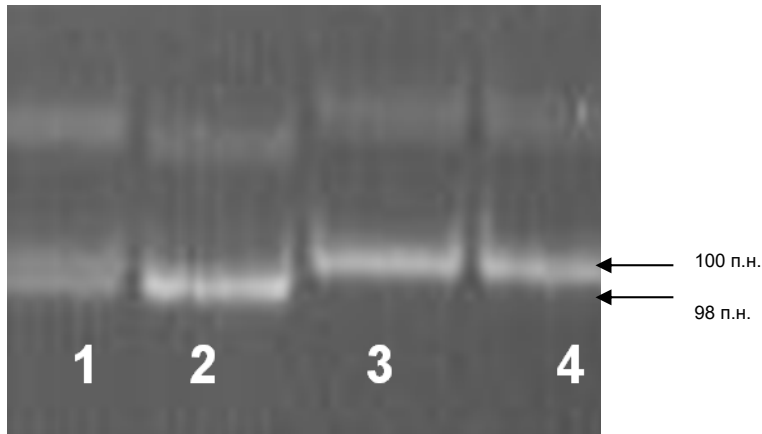


Рис. 1. Електрофореграма гетеродуплексного аналізу алелей $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$ гена *UGT1A1*. 1 – генотип $6(TA)/7(TA)$, 2 – генотип $6(TA)/6(TA)$, 3–4 – генотип $7(TA)/7(TA)$

Паралельно проведено HRM аналіз кривих плавлення продуктів ампліфікації фрагмента гена, що містить промоторну послідовність. На основі різних температур плавлення кривих, що порівнювались відносно контролів, мали встановити генотипи досліджуваних зразків, проте видимої різниці між піками плавлення виявлено не було. Методика потребує доопрацювання: синтез інших праймерів, зміна параметрів ПЛР, зміна кроку плавлення ДНК. Криві плавлення наведено на рис. 2.

У результаті проведеного дослідження алель предкового типу в гомозиготному стані виявили у 58 осіб серед 130 обстежених. У 19 осіб виявлено $7(TA)$ алель – алель ризику в гомозиготному стані та 53 особи були гетерозиготами. Результати генотипування наведено в табл. 1. Як видно з наведених даних, частота алелі ризику $7(TA)$ становить 34,3%, частота алелі предкового типу становить 65,7%, що є подібним до жителів Словаччини, Сербії, Ірану. Отримані частоти генотипів відповідають рівновазі Харді-Вайнберга.

Таблиця 1.
Частота алелей та генотипів гена *UGT1A1* серед жителів західного регіону України

Генотипи	Частоти генотипів та алелей	
	n	%
$6(TA)/6(TA)$	58	44,6
$7(TA)/7(TA)$	19	14,6
$6(TA)/7(TA)$	53	40,7
Загальна кількість	130	100
Алелі		
$6(TA)$	169	65,7
$7(TA)$	91	34,3
Загальна кількість	260	100

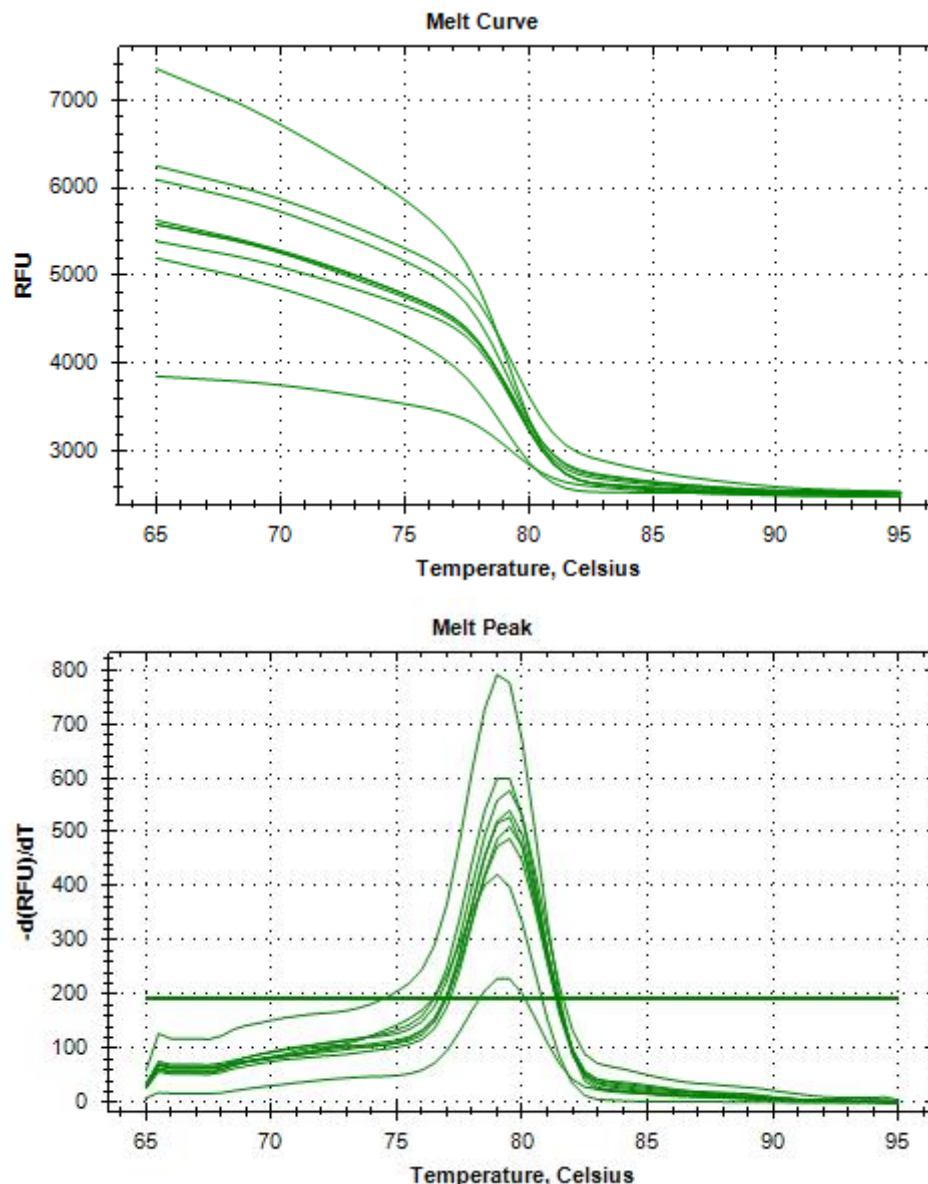


Рис. 2. Криві плавлення для алелей $A(TA)_6TAA$ та $A(TA)_7TAA$ гена *UGT1A1*

Аналіз опублікованих даних свідчить, що гомозиготні носії алелі 7(TA), окрім синдрому Жильбера, мають підвищений ризик щодо розвитку ряду патологічних станів протягом усього життя. У табл. 2 наведено асоціації низькофункціональних алелей гена *UGT1A1* з різними патологічними станами. Як видно з наведених даних, синдром Жильбера може спричиняти розвиток багато супутніх захворювань. За літературними даними (Radlović et al., 2011), у дітей з генотипом 7(TA)/7(TA) на 45,5% частіше розвивається біліарний калькульоз. Патогенний генотип в 1,5 рази збільшує ризик розвитку колоректального раку у чоловіків (Vajro et al., 2012), на 21% збільшує частоту шлунково-кишкових захворювань (Buch et al., 2010), на 30% збільшує ризик розвитку раку молочної залози тощо (Starlard-Davenport et al., 2012).

Небезпека таких супутніх патологій полягає в складності лікування, що зумовлена особливостями фармакодинаміки певних препаратів при синдромі Жильбера. Відповідно до рекомендацій <https://www.nhs.uk/conditions/gilberts-syndrome/>, особам з синдромом Жильбера слід уникати прийому будь-яких препаратів без консультації лікаря, піддаватись сильним фізичним навантаженням та постійним стресам, споживати надміру жирну їжу та вживати продукти, які

чинять сильне навантаження на печінку, зокрема алкоголь. Також рекомендують позбутись шкідливих звичок, підтримувати водний баланс та регулярний сон.

Таблиця 2.
Асоціація низькофункціональних алелей гена *UGT1A1* з різними патологічними станами за опублікованими даними

Патологія	Підвищення ризику	Опубліковані дані
Розвиток колоректального раку у чоловіків	в 1,5 рази	Bajro et al., 2012
Біліарний калькульоз	на 45,5%	Radlović et al., 2011
Захворювання ШКТ	на 21,2%	Buch et al., 2010
Утворення каменів в нирках	на 57,7%	Wasmuth et al., 2006
Розвиток раку молочної залози	на 30,5%	Starlard-Davenport et al., 2012

Дані, наведені в табл. 3, вказують на значну варіабельність частоти поширення синдрому Жильбера в різних популяціях та етнічних групах. Частота патогенного генотипу коливається в широких межах: від 0,6 до 43%. Низька частота мутантного генотипу спричинена високою гетерогенністю популяції, а висока частота (43%) зумовлена легким перебігом захворювання та відсутністю селективного ефекту. Для країн Європи частота мутантного генотипу знаходиться в межах 8–18 %. Дані наших досліджень співпадають з результатами популяційних досліджень жителів європейських країн.

Отже, частота гомозигот за низькофункціональною алеллю 7(TA) гена *UGT1A1* серед практично здорових жителів західного регіону України становить 14,6%. Таким чином, доцільним є проведення аналізу наявності алелі 7(TA) серед пацієнтів з гіпербілірубінемією невстановленого ґенезу для діагностики синдрому Жильбера.

Таблиця 3.
Частота генотипів гена *UGT1A1* у світі за опублікованими даними

Країна	Частота 7(TA)/7(TA) генотипу, %	Опубліковані дані
Чехія	6,7	Kadlcikova et al., 2014
Німеччина	8,6	Sieg et al., 1987
Іран	19,1	Hemmati et al., 2010
Великобританія	0,6–3,0	Claridge et al., 2011
Сербія	18,2	Vukovic et al., 2018
Хорватія	9,8	Marinković et al., 2008
Словаччина	13,6	Mlakar, Ostanek, 2011
Африка	43	Kaniwa et al., 2005
Україна (західний регіон)	14,6	Haiboniuk, 2019

Висновки

- 1) Апробовано різні підходи та налагоджено методику молекулярно-генетичного тестування низькофункціональної алелі 7(TA) гена *UGT1A1* методом ПЛР.
- 2) Частота алелі ризику синдрому Жильбера 7(TA) гена *UGT1A1* серед практично здорових осіб західного регіону України становить 34,3% і співпадає з даними європейських країн.
- 3) Частота гомозигот за алеллю гена *UGT1A1* в Україні становить 14,6%.
- 4) Доцільним є проведення аналізу локусу 7(TA) алелі гена *UGT1A1* серед пацієнтів з гіпербілірубінемією невстановленого ґенезу для діагностики синдрому Жильбера.

Список літератури / References

Макух Г., Заставна Д., Тиркус М. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові. Патент 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01). ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». №u200801896. Заявл. 14.02.2008. Опубл. 25.04.2008. Бюл. №8. /Makukh H., Zastavna D., Tyrkus M. A method of isolating DNA from peripheral blood leukocytes. Patent 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01). SI Institute of Hereditary Pathology NAMSU. No. u200801896. Declared 14.02.2008. Published 25.04.2008. Byul. No.8./

- Bajro M., Josifovski T., Panovski M. et al. Promoter length polymorphism in *UGT1A1* and the risk of sporadic colorectal cancer // *Cancer Genet.* – 2012. – Vol.205 (4). – P. 163–167.
- Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol.139 (6). – P. 1942–1951.
- Hemmati F., Saki F., Saki N., Haghghat M. Gilbert syndrome in Iran, Fars Province // *Annals of Saudi Medicine.* – 2010. – Vol.30 (1). – P.84.
- Kadlcikova L., Danzig V., Cifkova R. Prevalence of Gilbert syndrome and *UGT1A1**28 status in the Czech population, and their relationship to ischemic heart disease // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol.235 (2). – e285–e286.
- Kaniwa N., Kurose K., Jinno H. et al. Racial variability in haplotype frequencies of *UGT1A1* and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C>T (P229L) found in an African-American // *Drug Metab. Dispos.* – 2005. – Vol.33. – P. 458–465.
- Claridge L.C., Armstrong M.J., Booth C., Gill P.S. Gilbert's syndrome // *BMJ.* – 2011. – Vol.342. – d2293.
- Marinković N., Pasalić D., Grsković B. et al. Genotype frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter gene polymorphism in the population of healthy Croatian pre-scholars // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol.32 (3). – P. 725–729.
- Mlakar S., Ostanek B. Development of a new DHPLC assay for genotyping *UGT1A* (TA)_n polymorphism associated with Gilbert's syndrome // *Biochem. Med. (Zagreb).* – 2011 – Vol.21 (2). – P. 167–173.
- Radlović N., Ristić D., Brdar R. et al. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2011. – Vol.139 (5–6). – P. 386–389.
- Rolf H., Vossen M., Aten E. et al. High-Resolution Melting Analysis (HRMA) – more than just sequence variant screening // *Human Mutation.* – 2009. – Vol.30 (6). – P. 860–866.
- Sieg A., Arab L., Schlierf G. et al. Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1987. – Vol.112 (31–32). P. 1206–1208.
- Starlard-Davenport A., Word B.R., Lyn-Cook B. Characterization of UDP-glucuronosyltransferase (*UGT1A1*) promoter polymorphisms and gene expression on ethnicity, stage of disease, and menopausal status in breast cancer // *J. Drug Metabol. Toxicol.* – 2012. – Vol.2012 (suppl. 4). – doi:10.4172/2157-7609.S4-001.
- Vukovic M., Radlovic N., Lekovic Z. et al. *UGT1A1* (TA)_n promoter genotype: diagnostic and population pharmacogenetic marker in Serbia // *Sciendo.* – 2018. – Vol.21 (1). – P. 59–68.
- Wasmuth H., Keppeler H., Herrmann U. et al. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated *UGT1A1* mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis // *Hepatology.* – 2006. – Vol.43 (4). – P. 738–741.

Представлено: О.Л.Личковська / Presented by: O.L.Lychkovska

Рецензент: О.М.Утевська / Reviewer: O.M.Utevska

Подано до редакції / Received: 15.08.2019

Про авторів: І.Є.Гайбонюк – ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, Львів, Україна, 79000, ivankagaiboniuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4403-6166>

Г.В.Макух – ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, Львів, Україна, 79000, makukh_halyna@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

About the authors: I.Ye.Haiboniuk – Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lysenko str., 31-a, Lviv, Ukraine, 79000, ivankagaiboniuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4403-6166>

H.V.Makukh – Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lysenko str., 31-a, Lviv, Ukraine, 79000, makukh_halyna@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Об авторах: И.Е.Гайбонюк – ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», ул. Лысенко, 31-а, Львов, Украина, 79000, ivankagaiboniuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4403-6166>

Г.В.Макух – ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», ул. Лысенко, 31-а, Львов, Украина, 79000, makukh_halyna@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>