

©М. Д. Процайло, О. М. Процайло

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## СИНДРОМ ВЗАЄМНОГО ОБТЯЖЕННЯ ПРИ ХВОРОБІ ЖИЛЬБЕРА

**Мета дослідження** – загострити увагу на комплексному обстеженні дітей з хворобою Жильбера. Ця «доброякісна» хронічна недуга поєднується з низкою розладів розвитку дітей – синдром взаємного обтяження, що необхідно враховувати при плануванні профілактичних та лікувальних заходів.

**Матеріали та методи.** Досліджено два сімейні випадки хвороби Жильбера. Вивчали сімейний анамнез шляхом співбесіди з дітьми, батьками, аналізували виписки амбулаторних та стаціонарних документів, результати клінічних обстежень, даних біохімічних лабораторних, рентгенологічних, ультрасонографічних, медико-генетичних результатів. Особливу увагу надавали скаргам, погіршенням дієти, рухливого способу життя.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Описано сімейні випадки із практики хвороби Жильбера. Головною ознакою хвороби Жильбера є жовтизна шкіри, долонь, стоп, носо-губного трикутника, пахових ділянок, іктеричність склер, яка мала перемінний характер. Хворобу діагностували в хлопчиків (вік 13–14 років) випадково з приводу інших обстежень – хронічного гастриту, дисфункції жовчного міхура, підшлункової залози, головного мозку. Точний діагноз був встановлений після молекулярного обстеження – (гомозиготне носійство) T1, A1. При загостренні ХЖ спостерігалися нудота, блювання, печія, метеоризм, біль у правому підребер'ї, загальне нездужання, головний біль, підвищене потовиділення, серцебиття, розлади сну, астенодепресивний синдром, м'язовий біль, безпричинний страх, напади паніки. Головними причинами загострення хвороби Жильбера були порушення дієти, фізичні навантаження на тлі статевого дозрівання. В обох клінічних випадках хвороба Жильбера поєднувалася з низкою природжених захворювань лицевого черепа, грудної клітки, стоп, хребетного стовпа, гіпереластичністю зв'язкового апарату скелета, ретинопатією очей, високорослістю (фенотип хвороби Марфана), множинними невусами шкірних покривів.

**Висновки.** Генетичний дефект довгого плеча 37 смужки 2 хромосоми, що відповідає за обмін білірубину, очевидно, опосередковано або напряму негативно впливає на морфогенез усього організму дитини і проявляється різними клінічними захворюваннями – синдром взаємного обтяження. Надлишковий непрямий, токсичний білірубін, внаслідок притаманної йому жиророзчинності потрапляє до центральної нервової системи, підшлункової залози, кісткового мозку, де спричиняє функціональні розлади з відповідними клінічними проявами.

**Ключові слова:** хвороба Жильбера; плоскостопість; деформація грудної клітки; взаємне обтяження.

M. D. Protsailo, O. M. Protsailo

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### MUTUAL BURDEN SYNDROME IN GILBERT'S DISEASE

**The aim of the study** – to sharpen attention to the comprehensive examination of children with Gilbert's disease. This "benign" chronic illness is combined with a number of developmental disorders in children – the syndrome of mutual burden, which must be taken into account when planning preventive and therapeutic measures.

**Materials and Methods.** Two family cases of Gilbert's disease were studied. Family anamnesis was studied through interviews with children and parents, extracts from outpatient and inpatient documents, clinical examination results, biochemical laboratory data, radiological, ultrasonographic, medicogenetic results were analyzed. Special attention was paid to complaints, mistakes in diet, physical lifestyle.

**Results and Discussion.** Family cases from the practice of Gilbert's disease (HJ) are described. The main sign of HD is yellowing of the skin, palms, feet, nasolabial triangle, groin, icteric sclera, which was variable. The disease was diagnosed in boys (aged 13–14 years) by accident in connection with other examinations – chronic gastritis, dysfunction of the gallbladder, pancreas, brain. The exact diagnosis was established after molecular examination – (homozygous carrier) T1, A1. With exacerbation of HD, nausea, vomiting, heartburn, flatulence, pain in the right hypochondrium, general malaise, headache, increased sweating, palpitations, sleep disorders, asthenodepressive syndrome, muscle pain, unreasonable fears, panic attacks. The main causes of exacerbation of HD were dietary disorders, physical activity on the background of puberty. In both cases, the clinical HZH combined with a number of congenital diseases of the facial skull, chest, feet, spine, hiperelastychnisty ligaments skeleton, retinopathy eye vysokoroslisty (phenotype disease Marfan), multiple nevi skin.

**Conclusions.** The genetic defect of the long arm of the 37th strand of the 2nd chromosome, which is responsible for the exchange of bilirubin, obviously indirectly or directly negatively affects the morphogenesis of the entire body of the child and manifests itself in various clinical diseases – the syndrome of mutual burden. Excess indirect, toxic bilirubin, due to its inherent fat solubility, enters the central nervous system, pancreas, and bone marrow, where it causes functional disorders with corresponding clinical manifestations.

**Key words:** Gilbert's disease; flat feet; chest deformity; mutual burden.

**ВСТУП.** Хвороба Жильбера (ХЖ) – це доброякісне хронічне ураження печінки вперше описали у 1900–1091 рр. французькі лікарі-терапевти Ніколя Жильбер та Пьер Ле-

ребулле. На честь Жильбера дали назву цьому синдрому. Синоніми цієї недуги: Синдром Гільберта, конституційна дисфункція печінки, сімейна негемолітична жовтяниця,

гіпербілірубінемія 1, некон'югована доброякісна білірубінемія, хвороба Мейленграфта [1–3].

Хвороба поширена у європейців (2–5%), азіатів (3%) і африканців (36%). Синдром проявляється зазвичай у підлітковому віці частіше у юнаків. Хвороба має прихований перебіг, діагностувати її досить складно. Недуга має автосомно-рецесивний (зрідка автосомно-домінантний) тип успадкування. У 94% при цій хворобі має місце ушкодження групи ферментів, які відповідають за обмін білірубину. ХЖ зумовлена зниженням активності (на 70–80%) ферменту печінки – уридинфонсфат – глюкуронозилтрансферази – 1A1 (УДФГТ). Цей фермент кодується геном UGT1A1 розташованому на 37 смузі довгого плеча другої хромосоми (2q37) [4, 5].

При розпаді еритроцитів утворюється непрямий білірубін, який потім надходить у кров. У гепатоцитах такий білірубін зв'язується з глюкуроновою кислотою під дією УДФГТ і стає водорозчинним – прямий білірубін. Особи з ХЖ зберігають приблизно третину нормальної кількості цього ферменту і здатні кон'югувати достатню кількість білірубину, щоб запобігти розвитку симптомів хвороби [6–8].

Рівень білірубину може різко збільшитися після стресу, фізичних навантажень, розладах дієти, зневоднення, голодування, вживання алкоголю, жирної їжі, інфекційних захворюваннях [6–10]. Надлишковий непрямий білірубін, який на відміну від прямого білірубину не здатний виводитися з сечею, внаслідок притаманної йому тропності, потрапляє до центральної нервової системи, де спричиняє функціональний дисбаланс структур головного мозку – астеноневротичний синдром [4–10].

Якщо активність цього ферменту знижується менше 10%, то тяжка некон'югована білірубінемія може призвести до стану під назвою керніктер синдром – ураження головного мозку, спричинене накопиченням цього білірубину в головному мозку та інших нервових структурах. Діти з цим синдромом можуть померти в дитинстві (тип 1 – CN1) [9, 10].

При другому типі (CN2) перебіг хвороби менш тяжкий. Діти часто мляві, з слабким м'язовим тонусом, з епізотичними мимовільними, звивистими рухами (хореоатетози). Мають проблеми з слухом, інтелектуальною недостатністю. Більшість уражених дітей доживає до дорослого віку [4–10].

Головною ознакою ХЖ є жовтизна шкіри, долонь, стоп, носо-губного трикутника, пахових ділянок, іктеричність склер. Як правило, жовтизна має перемінний характер. Характерна триада симптомів: жовтизна; ксантелазми на повіках; перемінний характер жовтяниці [4–10].

За даними інших авторів, триада має такий вигляд: 1. Перемінний характер жовтяниці. 2. Астеноневротичний синдром. 3. Абдомінальний біль і диспептичні розлади [5–10].

Найчастіше хворобу діагностують у віці 13–30 років випадково з приводу інших обстежень. При загостренні ХЖ симптоми залежать від форми патології [5–10].

При диспептичній формі головними критеріями є нудота, блювання, печія, метеоризм, біль у правому підребер'ї.

Астеновегетативна форма характеризується розладами емоційної сфери – загальне нездужання, головний біль, підвищене потовиділення, серцебиття, розлади сну, астенодепресивний синдром, м'язовий біль, безпричинні страхи, напади паніки [1–6].

Жовтянична форма – домінування пожовтіння шкіри, склер, слизових без забарвлення виділень [1–9].

При латентному перебізі, симптоми захворювання проявляються слабо [1–10].

Наше клінічне спостереження цікаве, тому що при ХЖ ми спостерігали низку природженої ортопедичної патології.

**Перший клінічний випадок.** Хлопець, віком 15 років від змішаного шлюбу. Мати українка, батько араб африканського походження. Скаржиться на головний біль, млявість, швидку втомлюваність, розлади сну, дратівливість, біль у животі, інколи блювання, постійний неприємний присмак у роті, розлади зору. Хлопчик астеничної тілобудови. Кінцівки та пальці видовжені, стоншені, тонус мускулатури знижений (фенотип синдрому Марфана). Шкіра, слизові, білкова оболонка очей жовтого кольору. На бокових поверхнях стегон, тулуба множинні шкірні розтяжки 5x0,2 см (шкірні стрії). Оглянутий ендокринологом, діагностовано гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, марфаноподібний фенотип.

Скарги на утруднене жування. При огляді ротової порожнини має місце глибокий прикус, відсутність змикання зубів верхньої та нижньої щелеп у фронтальній площині (відстань 1 см). Дитина підлягає лікуванню в ортодонта з приводу глибокого прикусу.

Зір значно знижений. Після огляду окуліста виявлено ангіопатію сітківки обох очей. Постійно носить окуляри.

Стопи в положенні вальгуса, поздовжні склепіння обох стоп значно знижені. Грудний кіфоз та поперековий лордоз сплюснені. Вісь хребта грудного відділу відхилена вліво. Грудна клітка деформована, права половина більше випинає, ніж ліва. На бокових поверхнях грудної клітки післяопераційні рубці довжиною 5 см. Рік тому дитина була прооперована з приводу тяжкої природженої лікоподібної деформації грудної клітки III ст.

Біохімічний аналіз крові – має місце підвищення рівня загального білірубину – 73,1 мкмоль/л (норма не більше 21,0 мкмоль/л), прямого білірубину – 21,3 мкмоль/л (норма не більше 4,3 мкмоль/л), інші показники в межах норми.

Медикогенетичне обстеження – хвороба Жильбера (гомозиготне носійство T1A1).

ЕКГ – синусний ритм. ЧСС – 80 ударів за хвилину. Перевантаження правого і лівого передсердя. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса без ознак перевантаження правої шлуночка. ЕхоКС – пролапс мітрального клапана 4,2–4,5 мм без розладів геодинаміки.

УЗД органів черевної порожнини – печінка збільшена, права частка – 145 мм (норма 125 мм). Ехогенність підвищена однорідна. Інші органи черевної порожнини в межах норми.

**Повний клінічний діагноз.** Хвороба Жильбера (гомозиготне носійство) T1A1. Спадкова доброякісна гіпербілірубінемія. Функціональні розлади жовчного міхура за гіпотонічним типом. Пролапс мітрального клапана I ст. без розладів геодинаміки. Природжена, тяжка, лікоподібна деформація грудної клітки III ст. Стан після оперативного лікування. Ювенільний лівобічний грудний сколіоз I ст. Плосковальгусна деформація обох стоп. Ангіопатія сітківки обох очей. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Марфаноподібний фенотип. Аномалія розвитку прикусу – глибокий прикус.

Дитина отримує комплексне лікування кардіолога, гастроентеролога, ортопеда, окуліста, стоматолога, невропатолога, психотерапевта.

**Другий клінічний випадок.** Хлопець Ц., вік 17 років, зріст 193 см, маса тіла 80 кг. Скарги на загальну слабкість, періодичний біль в животі, головний біль, пітливість, жовтизну шкіри, очей. Хворіє від народження. Зі слів матері, починаючи з 2-х місячного віку в дитини постійно спостерігалися проблеми з годуванням, постійно зригувала, погано набирала вагу, дуже часто хворіла застудними захворюваннями. У два роки мати помітила неприємний запах з рота дитини, часті відрижки їжею, біль у ділянці печінки. Дитина проходила лікування з приводу кишкової коліки, метеоризму. Впродовж 2007 р. чотири рази перехворів на ГРВІ, гострий фарингіт. Через рік – гострий двобічний гайморит. У 2013 р. – двобічний отит. Постійно проходить лікування в гастроентерологічному відділенні з приводу хронічного гастродуоденіту в період загострення. Неодноразово здійснювалося сонографічне обстеження органів черевної порожнини, відмічалось незначне збільшення печінки. При розладах харчування (вживання жирної, гострої їжі) в дитини наступали періоди загострення хвороби. Різно втрачалася маса тіла на фоні м'язової слабкості, апатії. Мати відмічала, що при незначних фізичних навантаженнях на уроках фізкультури в школі загальний стан дитини різко погіршувався, виникав сильний біль у животі, загальна слабкість, нудота, посилювалася жовтизна на шкіри, очей. Декілька раз у такому стані швидко допомога доправляла хлопчика в ургентну клініку. При обстеженні органів головного мозку (електроенцефалограма) спостерігалися явища судомної готовності. Причина таких різких змін загального стану була невідома. При показниках загального білірубину крові в межах 24–27 мкмоль/дитини почувалася відносно добре, при його збільшенні понад 40 мкмоль/л – різко посилювалася жовтизна, млявість, нудота, метеоризм, печія, депресія, біль у ділянці печінки, різка втрата маси тіла особливо на тлі респіраторних захворювань.

З десяти років часто звертався по медичну допомогу в травматологічний пункт. Незначні фізичні навантаження супроводжувалися розтягненнями сухожильно-зв'язкового апарату суглобів стоп. Протягом 2019 р. чотири рази перебував на амбулаторному лікуванні з приводу даних пошкоджень.

При детальнішому обстеженні дитини насторожив факт нетипового перебігу хронічного гастродуоденіту, проведено молекулярно-генетичний аналіз ДНК у віці 14 років. Дослідження базувалися на численному аналізі повторення (ТА) у промоторі гена UGT1A1 використовуючи метод секвенування, що характерно для *zespolo Gilberta*.

Подібні симптоми хвороби має старший брат (24 роки) і батько дитини. Усі високі, до 2 метрів зросту, худі. В основному батько споживає каші, інша їжа провокує загострення хвороби. Старший брат займався в секції з гандболу, під час яких виникали різкі напади хвороби, сильно втрачав масу тіла, тому спорт залишив. Шкірні покриви в обох жовті, що має тенденцію до зміни інтенсивності забарвлення. Брат оперований з приводу вираженого неправильного прикусу зубів. Характерно, що перед операцією виявили підвищену кровоточивість, яку скоригували перед маніпуляцією. Носові кровотечі були дуже частими в дитинстві, для зупинки яких інколи користувалися послугами ЛОР-спеціалістів. Ретроспективно хвороба Жильбера діагностована у них клінічно, аналіз ДНК не виконували через високу вартість обстеження.

Мати вважає себе здоровою. На тулубі, шиї, обличчі множинні некуси різної форми та величини. Шкірні покриви звичайного кольору.

При огляді хлопчика виявлено випинання передньої стінки грудної клітки вперед. Астенічної тілобудови, довгі пальці на руках. Сплющення грудного кіфозу, відхилення вісі хребта в грудному відділі вправо, в поперековому відділі вліво. Деформація фіксована. На тулубі, шиї, кінцівках множинні коричневі некуси різної величини та форми. Шкіра, слизові рота – жовті. Склері істеричні, невеликі жовтуваті бляшки, що піднімаються над шкірою біля внутрішнього кантуса повік – ксантелазми. Тонус мускулатури знижений. Гіпермобільність суглобів кінцівок. Стопи в положенні вальгуса, сильно сплюснені. На шкірі спини множинні поперечні стрії (розтяжки) рожевого кольору на весь поперечник. У поперековій частині множинні стрії білого кольору на весь поперечник. Зубний ряд щелеп фіксований брейсами (лікується з приводу неправильного прикусу зубів).

На рентгенограмі хребта в 2-х проекція виявлено відхилення вісі хребта в грудному відділі вправо, величина викривлення за методом Кобба 8 градусів, в поперековому відділі вісь скривлена вліво, величина кута – 9 градусів. П'ятий поперековий хребець розташований косо, ротований, диспластичний. Біохімічний аналіз крові – має місце підвищення рівня загального білірубину – 39,4 мкмоль/л (норма не більше 21,0 мкмоль/л), прямого білірубину – 13,0 мкмоль/л (норма не більше 4,3 мкмоль/л). Інші показники – в межах норми.

**Діагноз.** Доброякісний спадковий пігментний гепатоз – синдром Жильбера. Хронічний гастрит зі збереженою кислотоутворювальною функцією асоційований з *helicobacter pylori*. Дуоденіт фаза загострення. Дисфункція сфінктера Одді за біліарним, панкреатичним типом. Марфаноподібний фенотип. Ангіопатія сітківки очей. Панкреатизм. Астеноневротичний синдром. Двобічний плоскостоп з деформацією стоп. Природжена аномалія розвитку грудної клітки. S – подібний диспластичний сколіоз I ст. Неправильний прикус (в процесі лікування). Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Множинні некуси голови, шиї, тулуба.

Більшість науковців вважає ХЖ легким генетичним розладом печінки. ХЖ зумовлена зниженням активності (на 70–80 %) ферменту печінки – уридинфосфат – глюконозилтрансферази – 1A1 (УДФГТ). Цей фермент кодується геном UGT1A1 розташованому на 37 смузді довгого плеча другої хромосоми (2q37) [11,12].

Друга хромосома людини дуже цікава, вона утворилася внаслідок злиття теломер-теломер і позначає точку, в якій дві хромосоми предків мавп злилися, щоб дати початок другій хромосомі людини. Тому у мавп є 24 пари хромосом, у людини – 23. На довгому плечі цієї хромосоми розташовані дуже важливі гени, які відповідають за ріст та диференціювання сполучної тканини (морфогенетична регуляція) [13–17].

Зокрема, ген BMPR2 кодує синтез особливого білка, який називають рецептором кісткового морфогенетичного білка типу 2. Один рецептор цього білка розташований на мембрані клітини, інший – всередині, завдяки чому передаються сигнали із зовнішнього середовища всередину клітини і регулюють ріст, формування (проліферацію) її, або припиняють цей ріст – контрольована смерть (апоп-

тоз). Цей динамічний баланс проліферації та апоптозу регулює кількість клітин у тканині, підтримує нормальний структурний ріст тканин, органів [14–17].

Гени, які регулюють синтез колагенів COL3A1, COL5A2, розташовані на короткому плечі другої хромосоми і беруть безпосередню участь у синтезі колагенових волокон, найпоширенішої сполучної тканини організму (25–45 % білкової маси організму людини). Із п'яти генів (COL1A1, COL2A1, COL5A2, TNXB), що причетні до розвитку синдрому Елерса – Данлоса, два розташовані на другій хромосомі. Мутація цих генів може спричинити серйозні вади синтезу колагенових волокон, що має різноманітні клінічні прояви: кістково-м'язові; шкірні; серцево-судинні; більше 14 інших проявів (целиакія, спонтанний пневмоторакс, гастроєзофагальний рефлюкс, нервові розлади, черепно-хребцева нестабільність) [14–17].

На довгому плечі 2 хромосоми розташовані гени, що відповідають за синтез CD8, NLRC4, фібронектину – регулюють взаємозв'язок Т-клітин та комплексу гістосумісності, імунітет, ангиогенез, запалення, морфогенез клітин [15–17].

Очевидно, існує багатогранний взаємозв'язок цих генів, які розташовані на довгому плечі 2 хромосоми, що проявляється клінічними розладами обміну не тільки білірубину, але й чисельними вадами морфогенезу організму [18–20]. Фенотип таких проявів різноманітний – кістково-м'язовий шкірний, серцево-судинний, на тлі розладів обміну речовин. Ми спостерігали вади розвитку грудної клітки, хребта, стоп, зубного прикусу, ангиопатію сітківки очей, пролапс мітрального клапана, шкіри (множинні невуси, стрії), гіпермобільність суглобів, гіпотонію мускулатури.

Складність прояву хвороби Жильбера в тому, що вона спричинена багатьма факторами: варіантів генів, які ми успадковуємо, способу життя, який ми ведемо, середовища, в якому ми живемо, а також взаємодії всіх цих факторів [18–20]. Наші клінічні спостереження підтверджують ці положення. Так, погіршеності харчування, «надмірні» фізичні навантаження настільки сильно загострювали перебіг ХЖ, що в окремих випадках спостерігалася клініка гострого живота – апендициту. Суворі дієта, помірні фізичні навантаження, спокійний спосіб життя – запорука доброякісного перебігу ХЖ.

Можливо, мутація в одному гені опосередковано або прямо впливає на стан інших генів в межах однієї або декількох хромосом. Ця гіпотеза підлягає подальшому поглибленому вивченню з метою профілактики, ранньої діагностики та своєчасного лікування.

**ВИСНОВКИ.** Генетичний дефект довгого плеча 37 смужки 2 хромосоми, що відповідає за обмін білірубину, очевидно, опосередковано або прямо негативно впливає на морфогенез усього організму дитини і проявляється різними клінічними захворюваннями – синдромом взаємного обтяження.

Надлишковий непрямий, токсичний білірубін, внаслідок притаманної йому жиророзчинності потрапляє до центральної нервової системи, підшлункової залози, кісткового мозку, де спричиняє функціональні розлади з відповідними клінічними проявами.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективним є комплексне вивчення та розробка лікувально-діагностичних алгоритмів ХЖ з метою її своєчасної терапії та профілактики ускладнень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Щербина М. Б. Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения. 01.04.2015. URL: <https://health-ua.com>article/4525-patciety-s-sindrormom-zhilbera-novaya-tactica-vedeniya>.
- Радченко О. М. Доброякісні гіпербілірубінемії (спадкові пігментні гепатози) та їх місце в практиці сімейного лікаря. 03.07.2021. URL: <https://health-ua.com>article/66182.Dobroyaksn-gperblrubnem-spadkov-pgmenntn-gepatoz-tahumstce-vpractitc-smejn>.
- Сорокман Т. В. Синдром Жильбера: клініка, діагностика та лікування / Т. В. Сорокман, О. М. Попелюк, О. В. Макарова // Журнал «Здоров'я дитини». – 2017. – Т. 12, № 1. URL: <https://www.mif-ua.com>arfive>article/44260>.
- Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucoronyl transferase deficiency / I. M. Arias, L. M. Gartner, J. Ben-Ezzer, A. I. Levi // *Am. J. Med.* – 1969. – Vol. 47 (3). – P. 395–409.
- Strassburg C. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome / C. Strassburg // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9 (6). – P. 703–715.
- The Genetic Basic of the Reduced Expression of Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's Syndrome / P. Bosma, J. Chowdhury, C. Bakker [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1171–1175.
- Blach M. Treatment of Gilbert's Syndrome with phenobarbitone / M. Blach, S. Sherlock // *Lancet.* – 1970. – Vol. 295. – P. 1359–1361.
- Ювенологія. Практикум з підліткової медицини / за ред. проф. Л. К. Пархоменко. – Харків : «Факт», 2004. – 720 с.
- Two different UGT1A1 mutations causing Crigler-Najjar Syndrome types I and II in an Iranian family / Y. Maruo, M. Behnam, S. Ikushiro [et al.] // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2015. – 24 (4). – P. 523–526.
- Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / пер. с англ. ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – Москва «ГЭОТАР, Медицина», 1999. – 864 с.
- UGT1A1 variants in Chinese Uighur and Han newborns and its correlation with neonatal hyperbilirubinemia / Hui Yang, Huijun Li, Qingyao Xia [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17 (12). – e0279059. DOI: 10.1371/journal.pone.0279059.eCollection. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2022>.
- The effect of UGT1A1 promoter polymorphism in the development of hyperbilirubinemia and cholelithiasis in hemoglobinopathy patients / S. AlFadhli, H. Al-Jafer, M. Hadi [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (10). – e77681. DOI: 10.1371/journal.pone.0077681.eCollection 2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2013>.
- Hillier W. Coneration and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4 / W. Hillier, T. Cravers, R. Fulton // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 724–731.
- BMPr2 рецептор кісткового морфогенетичного білка II типу. Вікіп. UK. [Wikiped.org/wiki/BMP2](https://uk.wikipedia.org/wiki/BMP2).

15. Piccidi Z. D. Retrograde BMP signaling modulated rapid activity-dependent synaptic growth via presynaptic LIM Kinase regulation of cofilin / Z. D. Piccidi, J. T. Littleton // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34 (12). – P. 4371–4381. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4943-13.2014. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647957/>.

16. Retrograde BMP signaling controls synaptic growth at the NMJ by regulating trio expression in motor neurons / R. W. Ball, V. Warren-Paquin, K. Tsurudome [et al.] // *Neuron.* – 2010. – Vol. 66 (4). – P. 536–549. DOI: 10.1016/J.neuron.2010.04.011. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510858/>.

17. Human type 11 Receptor for bone morphogenetic proteins (BMPs): extension of the two-kinase receptor model to the BMPs / F. Liv, F. Ventura, J. Doody, J. Massague // *Molecular*

and Cellular Biology. – 1995. – Vol. 15, No. 7. DOI: 10.1128/MCB.15.7.3479.

18. Variable prediction accuracy of polygenic scores within ancestry group / H. Mostafavi, A. Harpak, I. Agerwal [et al.] // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – e48376. DOI: 10.7554/eLife.48376. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199256/>.

19. Saint-Pierre O. How important are rare variants in common disease? / O. Saint-Pierre, E. Genin // *Brief. Funct. Genomics.* – 2014. – Vol. 13 (5). – P. 353–361. DOI: 10.1093/bfgp/elu025.Epub2014.jul8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005607/>.

20. Design of association studies with pooled next-generation sequencing data / Y. Kim, Y. Li, Y. Guo [et al.] // *Genet. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 34 (5). – P. 479–491. DOI: 1002/gepi.20501. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552648/>.

## REFERENCES

1. Shcherbina, M.B. (2015). Patsiyenty s sindromom Zhilbera: novaya taktika vedeniya [Patients with Gilbert's syndrome: a new management approach]. Retrieved from: <https://health-ua.com>article/4525-patciety-s-sindromom-zhilbera-novaya-tactica-vedeniya> [in Ukrainian].

2. Radchenko, O.M. (2021). Dobroyakisni hiperbilirubinemiya (spadkovi pihmentni hepatozy) ta yikh mistse v praktytsi simeynoho likarya [Benign hyperbilirubinemias (hereditary pigmented hepatoses) and their place in the practice of a family doctor]. Retrieved from: <https://health-ua.com>article/66182>. Dobroyaksn-gperblrubnem-spadkov-pgmetn-gepatozi-tahumstce-vpractitc-smejn [in Ukrainian].

3. Sorokman, T.V., Popelyuk, O.M., & Makarova, O.V. (2017). Syndrom Zhylbera: klinika, diahnostyka ta likuvannya [Gilbert's syndrome: clinic, diagnosis and treatment]. *Zhurnal «Zdorovya dytyny» – Magazine "Child's Health"*. Retrieved from: <https://www.mif-ua.com>arhive>article/44260> [in Ukrainian].

4. Arias, I.M., Gartner, L.M., Ben-Ezzer, J., & Levi, A.I. (1969). Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. *Am. J. Med.*, 47(3), 395-409.

5. Strassburg, C. (2008). Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*, 9(6), 703-715.

6. Bosma, P., Chowdhury, J., & Bakker, C. (1995). The Genetic Basis of the Reduced Expression of Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333, 1171-1175.

7. Blach, M., & Sherlock, S. (1970). Treatment of Gilbert's Syndrome with phenobarbitone. *Lancet*, 295, 1359-1361.

8. Parkhomenko, L.K. (Ed.) (2004). *Yuvenolohiya. Praktykum z pidlitkovoyi medytsyny [Juvenology. Workshop on Adolescent Medicine]*. Kharkiv «Fakt» [in Ukrainian].

9. Maruo, Y., Behnam, M., Ikushiro, S., Nakahara, S., Nouri, N., & Salehi, M. (2015). Two different UGT1A1 mutations causing Crigler-Najjar Syndrome types I and II in an Iranian family. *J. Gastrointestin Liver Dis.*, 24(4), 523-526.

10. Herlok, S.H., Duli Dzh., Aprosina, Z.G., & Mukhina, N.A. (Eds). (1999). *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey [Diseases of the liver and biliary tract]*. Moscow: «GEOTAR, Meditsina» [in Russian].

11. Hui Yang, Huijun, Li, & Qingyao Xia. (2022). UGT1A1 variants in Chinese Uighur and Han newborns and its correla-

tion with neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One*, 17(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0279059.eCollection. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

12. AlFadhli, S., Al-Jafer, H., & Hadi, M. (2013). The effect of UGT1A1 promoter polymorphism in the development of hyperbilirubinemia and cholelithiasis in hemoglobinopathy patients. *PLoS One*, 8(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0077681. eCollection. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

13. Hillier, W., Cravers, T., & Fulton R. (2005). Coneration and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. *Nature*, 434, 724-731.

14. BMPR2 retseptor kistkovoho morfohenetychnoho bilka II typu [BMPR2 receptor of bone morphogenetic protein type II]. *Vikip. UK*. [Wikipedia.org/wiki/BMPR2](https://uk.wikipedia.org/wiki/BMPR2).

15. Piccidi, Z.D., & Littleton, J.T. (2014). Retrograde BMP signaling modulated rapid activity-dependent synaptic growth via presynaptic LIM Kinase regulation of cofilin. *J. Neurosci.*, 34(12), 4371-4381. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4943-13. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647957/>.

16. Ball, R., Warren-Paquin, V., & Tsurudome, K. (2010). Retrograde BMP signaling controls synaptic growth at the NMJ by regulating trio expression in motor neurons. *Neuron.*, 66(4), 536-549: DOI: 10.1016/J.neuron.04.011. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510858/2010>.

17. Liv, F., Ventura, F., Doody, J., & Massague, J. (1995). Human type 11 Receptor for bone morphogenetic proteins (BMPs): extension of the two-kinase receptor model to the BMPs. *Molecular and Cellular Biology*, 15(7). DOI: 10.1128/MCB.15.7.3479.

18. Mostafavi, H., Harpak, A., & Agerwal, I. (2020). Variable prediction accuracy of polygenic scores within ancestry group. *Elife*, 9. DOI: 10.7554/eLife.48376. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199256/>.

19. Saint-Pierre, O., & Genin, E. (2014). How important are rare variants in common disease? *Brief. Funct. Genomics*, 13(5), 353-361. DOI: 10.1093/bfgp/elu025. Epub 2014.jul8. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005607/>.

20. Kim, Y., Li, Y., & Guo Y. (2010). Design of association studies with pooled next-generation sequencing data. *Genet. Epidemiol.*, 34(5), 479-491. DOI: 1002/gepi.20501. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552648/>.

Отримано 09.01.2023

Прийнято до друку 21.02.2023

Електронна адреса для листування: [protsaylo@tdmu.edu.ua](mailto:protsaylo@tdmu.edu.ua)