

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-323

**АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНА *SLCO1B1* С ФЕНОТИПОМ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА*****ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF THE *SLCO1B1* GENE
WITH THE GILBERT SYNDROME PHENOTYPE**А. А. Иванова¹, Н. Е. Апарцева¹, А. П. Каширина¹, Е. Г. Немцова²,
Ю. В. Иванова¹, М. В. Кручинина¹, С. А. Курилович¹, В. Н. Максимов¹¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-ПетербургA. A. Ivanova¹, N. E. Apartseva¹, A. P. Kashirina¹, E. G. Nemtsova²,
Yu. V. Ivanova¹, M. V. Kruchinina¹, S. A. Kurilovich¹, V. N. Maksimov¹¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
branch of the Institute of Cytology and Genetic SB RAS, Novosibirsk²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg

✉ ivanova_a_a@mail.ru

Аннотация

Вариант нуклеотидной последовательности rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Генотип TC, аллель C однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера.

Abstract

The single nucleotide variant rs2306283 of the *SLCO1B1* gene is not associated with benign unconjugated hyperbilirubinemia. The TC genotype, allele C of the single nucleotide variant rs4149056 of the *SLCO1B1* gene is the risk genotype and risk allele for Gilbert syndrome.

Доброкачественная неконъюгированная гипербилирубинемия является широко распространенным состоянием в популяции (частота синдрома Жильбера составляет около 10 %). Наиболее доступным методом ДНК-диагностики синдрома Жильбера является определение количества ТА повторов (rs3064744) в промоторе гена *UGT1A1*. При генотипе 7ТА/7ТА мутации rs3064744 могут не развиваться симптомы синдрома, которые иногда обнаруживаются при генотипах 6ТА/7ТА или 6ТА/6ТА этой мутации, что говорит о вероятном вкладе в развитие синдрома также и других мутаций, частых однонуклеотидных вариантов, эпигенетических механизмов [1]. Ген *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1, 12p12.1) кодирует трансмембранный рецептор, специфический для печени, который участвует в транспорте ряда веществ, включая билирубин [2]. Варианты нуклеотидной последовательности rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* относятся к миссенс-вариантам, исследованы в отношении метаболизма некоторых лекарственных веществ, ассоциации с неонатальной гипербилирубинемией, уровнем общего билирубина, фенотипом синдрома Жильбера [3–7].

Таким образом, **целью исследования является** поиск ассоциации rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Материалы и методы

Дизайн исследования «случай — контроль». Группа лиц с фенотипом синдрома Жильбера (СЖ) включает 414 человек (средний возраст 36,7 ± 15,9 лет, 49,8 % мужчин) сформирована врачами-гастроэнтерологами, в нее включены лица с неконъюгированной гипербилирубинемией, прошедшие стандартное клиническое обследование. В группу не включались лица с известными причинами неконъюгированной гипербилирубинемии. Группа контроля (429 человек, средний возраст 39,6 ± 14,7 лет, 54,8 % мужчин) — случайная выборка лиц из банков ДНК участников проекта

* Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 23-25-00062).

© А. А. Иванова, Н. Е. Апарцева, А. П. Каширина, Е. Г. Немцова, Ю. В. Иванова, М. В. Кручинина, С. А. Курилович, В. Н. Максимов, 2024

MONICA, скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска.

ДНК была выделена методом фенолхлороформной экстракции или экспресс-методом (ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА, ООО «ДНК-Технология», г. Москва) из венозной крови. 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). Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислены с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

Результаты

По частотам генотипов и аллелей rs2306283 гена *SLCO1B1* не найдено статистически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ($p > 0,05$). По частотам генотипов и аллелей однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* найдены статистически значимые различия между группами ($p = 0,025$): гомозиготный генотип ТТ варианта статистически значимо реже встречается в группе СЖ по сравнению с контрольной группой (ОШ = 0,68, 95%-й ДИ 0,51–0,90, $p = 0,008$); гетерозиготный генотип ТС варианта статистически значимо чаще встречается в группе СЖ по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,45, 95%-й ДИ 1,09–1,93, $p = 0,015$); носители аллеля С встречаются чаще в группе СЖ по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,35, 95%-й ДИ 1,07–1,70, $p = 0,015$).

Выводы

Вариант нуклеотидной последовательности rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с синдромом Жильбера. Генотип ТС, аллель С однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера, а генотип ТТ варианта — протективный в отношении синдрома.

Литература

1. King D., Armstrong M.J. Overview of Gilbert's syndrome // Drug Ther. Bull. 2019; 57(2):27-31. DOI: 10.1136/dtb.2018.000028.
2. dbGene *SLCO1B1* solute carrier organic anion transporter family member 1B1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10599>.
3. Saber-Ayad M., Manzoor S., El-Serafi A. et al. 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.
4. Liu J.E., Liu X.Y., Chen S. 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.
5. Lin F., Xu J.X., Wu Y.H. 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.
6. Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V. et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels // Hum. Mol. Genet. 2009; 18(14):2700-10. DOI: 10.1093/hmg/ddp202.
7. Méndez L., Lagoa M., Quiroga T. et al. Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticas en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile] // Rev. Med. Chil. 2013; 141(10):1266-74. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013001000005.