

«Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера

Е.Ю. Плотникова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

М.Н. Синькова, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, margov@inbox.ru

Л.К. Исаков, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, isakovy@inbox.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Синдром Жильбера, также известный как доброкачественная гипербилирубинемия, был описан более 100 лет назад. Обычно его считают физиологическим отклонением, характеризующимся умеренным повышением системного уровня неконъюгированного билирубина при отсутствии какого-либо основного заболевания печени или явного гемолиза эритроцитов. Молекулярная основа синдрома Жильбера лежит в нарушении конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, которая опосредуется специфическим печеночным ферментом, называемым билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1А1, в результате образуется диглюкуронид билирубина. У пациентов с синдромом Жильбера нарушен клиренс различных ксенобиотиков, которые не являются субстратами глюкуронозирования; их подробный перечень приведен в статье. При этом усталость, астения и различные нечетко определенные диспептические жалобы, приписываемые синдрому Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, в этих случаях необходима правильная оценка возможных причин. После повторного открытия мощного антиоксидантного действия билирубина в конце 1980-х годов, а также множественных внутриклеточных сигнальных путей, на которые влияет билирубин, постоянно растет количество данных, свидетельствующих о том, что людям с синдромом Жильбера может быть полезна легкая гипербилирубинемия, и они фактически защищены от развития широкого спектра «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные или нейродегенеративные заболевания. Синдром Жильбера определяется фенотипически, а не в соответствии с предрасполагающими генетическими маркерами как повышение концентрации свободного билирубина в сыворотке крови выше верхней границы нормы без лабораторных признаков гемолиза или поражения печени. В настоящем обзоре анализируется современное состояние медицинских знаний с учетом недавних открытий в этой быстро развивающейся области, а также их возможное клиническое значение и предлагается новый взгляд на это состояние.

Ключевые слова: неконъюгированный билирубин, желтуха, гипербилирубинемия, билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1А1, метаболический синдром

Для цитирования: Плотникова ЕЮ, Синькова МН, Исаков ЛК. «Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера. *Медицинский совет*. 2024;18(8):76–80. <https://doi.org/10.21518/ms2024-212>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

“Dark and bright sides” of Gilbert’s syndrome

Ekaterina Yu. Plotnikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Margarita N. Sinkova, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, margov@inbox.ru

Leonid K. Isakov, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, isakovy@inbox.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Gilbert’s syndrome, also known as benign hyperbilirubinemia, was described more than 100 years ago. It has usually been considered a physiological abnormality characterized by a mild elevation of the systemic level of unconjugated bilirubin, in the absence of any underlying liver or overt RBC hemolysis. The molecular basis of Gilbert’s syndrome lies in the impairment of the conjugation of bilirubin with glucuronic acid in the hepatocytes, which is mediated by a specific hepatic enzyme named bilirubin-UDP-glucuronosyl transferase 1A1 that forms bilirubin diglucuronoside. Clearance of various xenobiotics, which are not substrates for glucuronosylation, is impaired in patients with Gilbert’s syndrome; their detailed list is provided in the article. Fatigue, asthenia, and various vaguely defined dyspeptic complaints attributed to Gilbert’s syndrome in the past are no longer considered a part of this condition, and proper evaluation of possible causes is required in these cases. Since the re-discovery of the potent antioxidant effects of bilirubin in the late 1980s, as well as the multiple intracellular signalling pathways affected by bilirubin, an ever-increasing body of evidence suggests that individuals with Gilbert’s syndrome may benefit from the mild hyperbilirubinemia and are actually protected from the development of a wide range of “diseases of civilization”, such as cardiovascular diseases, certain cancers, and autoimmune or neurodegenerative diseases. Gilbert’s syndrome is defined phenotypically, and therefore not according to predisposing genetic markers, as the elevation of serum unconjugated bilirubin concentration above the upper limit of normal, with no laboratory signs of hemolysis or liver damage. This review analyses the current state of medical knowledge given recent discoveries in this rapidly developing field, as well as their possible clinical significance, and provides a new perspective on this condition.

Keywords: unconjugated bilirubin, jaundice, hyperbilirubinemia, bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1A1, metabolic syndrome

For citation: Plotnikova EYu, Sinkova MN, Isakov LK. "Dark and bright sides" of Gilbert's syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-212>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первоначальное название этого состояния – La cholemie simple familiale – впервые было описано Жильбером, Кастанем и Леребулле еще в 1900 г. как бессимптомное повышение уровня несвязанного билирубина при отсутствии гемолитических заболеваний. В последующие годы его изучали несколько известных врачей, в т. ч. голландский биохимик ван ден Берг (который разработал метод типирования билирубина сыворотки/плазмы, до сих пор используемый в клинической биохимии) и датский врач Йенс Эйнар Меуленграхт (в честь которого был впервые описан в немецкой литературе синдром Жильбера – Меуленграхта) [1]. С 1900 г. для этого клинического состояния было предложено множество названий, включая перемежающуюся желтуху юношей, наследственную негемолитическую билирубинемия, семейную негемолитическую желтуху и конституциональную дисфункцию печени. От всех этих названий сегодня уже отказались, а синдром Жильбера (или доброкачественная гипербилирубинемия) – единственное название, которое используется для этого состояния.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДЕЛЫ СЫВОРОТОЧНОГО БИЛИРУБИНА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Синдром Жильбера определяется фенотипически, а не в соответствии с предрасполагающими генетическими маркерами как повышение концентрации свободного билирубина в сыворотке крови выше верхней границы нормы без лабораторных признаков гемолиза или поражения печени [2]. В российских источниках по лабораторной диагностике нормальное содержание общего билирубина (bilT) в плазме крови составляет 8,6–20,4 мкмоль/л. Он же, в свою очередь, состоит из двух фракций – непрямого, или свободного, билирубина (норма до 15,5 мкмоль/л или до 75% от количества общего билирубина) и прямого (bilD), или связанного (до 5 мкмоль/л, что составляет не более 25%)¹. Согласно данным Клинического руководства по лабораторным исследованиям Титца, физиологические значения сывороточного билирубина у населения в целом находятся в широком диапазоне 3,4–20,5 мкмоль/л (0,2–1,2 мг/дл) [3]. Таким образом, концентрация билирубина 20,4 мкмоль/л обычно используется в качестве общепринятого порогового значения, позволяющего отличить лиц с синдромом Жильбера от «нормобилирубинемической» популяции. Синдром Жильбера в популяции диагностируется у 2,5–10% человек [4]. Важно, что на концентрацию билирубина в сыворотке крови влияют пол, возраст и этническая принадлежность, и это лишь наиболее важные факторы, которые следует учитывать при оценке

референтных интервалов концентрации билирубина в общей популяции [5]. Следовательно, поскольку имеются существенные различия в физиологических концентрациях билирубина в сыворотке между мужчинами и женщинами, независимые физиологические диапазоны должны быть восстановлены для каждого пола (и для разных этнических групп), включая более низкое диагностическое пороговое значение для синдрома Жильбера у женщин [6].

Молекулярная основа синдрома Жильбера лежит в нарушении конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, которая опосредуется специфическим печеночным ферментом, называемым билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1, в результате образуется ди-глюкуронид билирубина. В полногеномных ассоциативных исследованиях было обнаружено, что ген *UGT1A1* является основным геном, контролирующим внутрисосудистый уровень билирубина [7, 8]. Соответственно, специфические мутации в гене *UGT1A1* ответственны за проявление легкой неконъюгированной хронической гипербилирубинемии (синдром Жильбера). *UGT1A1* является высокополиморфным: на данный момент идентифицировано более 150 аллельных генотипов. У большинства европеоидов синдром Жильбера связан с полиморфизмом *UGT1A1**28, существенно снижающим глюкуронозилирование билирубина. Важно отметить, что пенетрантность *UGT1A1**28 гомозиготной мутации является неполной из-за взаимодействия с другими генами и возможных посттрансляционных модификаций определенных участков промотора гена *UGT1A1*, это объясняет межиндивидуальную вариабельность экспрессии гена *UGT1A1*. Интересно отметить, что частота генотипа *UGT1A1**28 сопоставима у мужчин и женщин. Следовательно, считается, что более низкие концентрации билирубина в сыворотке у женщин обусловлены модуляцией активности *UGT1A1* половыми стероидами или зависящими от пола вариациями пенетрантности гена *UGT1A1* [9]. Важно отметить, что синдром Жильбера является фенотипическим диагнозом и что гомозиготность *UGT1A1**28 является лишь предрасполагающим фактором. Следовательно, молекулярное тестирование не должно использоваться для подтверждения диагноза или переопределения диагностических критериев синдрома Жильбера, поскольку оно может ввести в заблуждение [3].

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Синдром Жильбера проявляется как легкая неконъюгированная бессимптомная гипербилирубинемия, обычно обнаруживаемая у молодых людей во время рутинных лабораторных осмотров или после интеркуррентного заболевания. Диагноз обычно ставится методом исключения, т. е. путем исключения других причин гипербилирубинемии. У лиц с изолированной бессимптомной

¹ https://meduniver.com/Medical/profilaktika/bilirubin_v_norme.html MedUniver.

неконъюгированной гипербилирубинемией (обычно 17–70 мкмоль/л [1–4 мг/дл]) необходимо тщательно собрать анамнез, включая анализ предыдущих лабораторных записей (часто показывающих периодическую неконъюгированную гипербилирубинемию), применение ксенобиотиков и семейный анамнез (синдром Жильбера часто встречается у членов семьи). За этим следует физическое и лабораторное обследование с целью выявления гемолитического или хронического заболевания печени, исследование общего анализа крови (явный гемолиз исключается при количестве ретикулоцитов < 1,5% и отрицательном тесте Кумбса), активности ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза) вместе с УЗИ печени в отдельных случаях, когда сосуществуют структурные заболевания печени или спленомегалия (возможная причина гемолиза). Когда результаты этих исследований в норме, человека следует повторно обследовать через 6–12 мес. Если не появляются ни симптомы поражения печени, ни новые гематологические или биохимические отклонения, ставят диагноз «Синдром Жильбера». Диагноз, основанный на таком консервативном медицинском подходе, редко требует пересмотра. Поскольку распространенность повышенной активности ферментов печени в общей популяции варьируется от 10 до 20%, синдром Жильбера может быть коморбиден с каким-либо другим заболеванием печени. В этих случаях необходимо тщательное и детальное изучение возможных причин изменения функциональных проб печени, а лечение/последующее наблюдение зависит от конкретного заболевания печени. Некоторые тесты, используемые в прошлом для диагностики синдрома Жильбера, такие как тощаковые, применение никотиновой кислоты, фенобарбитала, рифампицина, в настоящее время считаются устаревшими. Биопсия печени не требуется. Генетическое тестирование предназначено для дифференциальной диагностики синдрома Жильбера с синдромом Криглера – Найяра 2-го типа (более тяжелая наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия [>100 мкмоль/л/6 мг/дл]), что важно для семейного консультирования или при рассмотрении возможности лечения [3].

«ТЕМНАЯ СТОРОНА» СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Усталость, астения и различные нечетко определенные диспептические жалобы, приписываемые синдрому Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, в этих случаях необходима правильная оценка возможных причин. Хотя синдром Жильбера, как правило, доброкачественный, необходимо учитывать ряд присутствующих ему клинических состояний. Наряду с увеличением распространенности пигментной желчнокаменной болезни при синдроме Жильбера, также повышается риск токсичности некоторых медикаментов. Обострение синдрома Жильбера можно спровоцировать с помощью препаратов, которые подавляют экспрессию гена *UGT1A1* или действуют как субстраты, конкурирующие с билирубином за фермент билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1. В обоих

случаях биотрансформация ксенобиотиков может быть нарушена, что приводит к потенциально токсичным побочным эффектам. Типичные примеры таких препаратов включают иринотекан (ингибитор топоизомеразы 1, используемый у пациентов с раком толстой кишки) и атазанавир (противовирусное средство, применяемое для лечения ВИЧ-инфекции) [10]. Однако список препаратов и других соединений, влияющих на активность *UGT1A1*, гораздо длиннее, и эту ингибирующую активность *UGT1A1* следует учитывать в клинических условиях. К ним относятся: противораковые препараты (иринотекан), противовирусные средства (атазанавир, индинавир), ингибиторы тирозинкиназы (рагорафениб, сорафениб, лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб, пазопаниб), НПВП (ибупрофен, кетопрофен), статины (симвастатин, аторвастатин, церивастатин), другие гиполипидемические средства (эзетимиб), ацетаминофен, оксазепам, лоразепам, этинилэстрадиол, циклоспорин А, рифампицин, бупренорфин, тоцилизумаб, траниласт. Гипербилирубинемию, индуцированную различными ксенобиотиками, которую часто рассматривают как побочный эффект или даже признак лекарственного поражения печени, следует расценивать как признак замедленной биотрансформации препарата со всеми возможными клиническими последствиями, как это описано для противосудорожного препарата ламотриджина или парацетамола [10, 11]. Также могут привести к нарушению конъюгации билирубина при синдроме Жильбера и природные соединения, такие как силимариновые флавонолигнаны, кверцетин, галлат эпигаллокатехина, эхинацея, пальметто сереноя, японские и китайские травы (кампо, дайо, канзо, кайхи или огон), валериана, экстракты хмеля [10, 12, 13]. В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США теперь рекомендуют изучать ингибирование *UGT1A1* при тестировании новых лекарств². У пациентов с синдромом Жильбера нарушен клиренс различных ксенобиотиков (которые не являются субстратами глюкуронозилирования), таких как противодиабетический препарат толбутамид, который конкурирует с билирубином за места связывания глутатион-S-трансферазы. Кроме того, при синдроме Жильбера нарушен клиренс желчных кислот, таких как урсодезоксихолевая кислота, и было обнаружено, что урсодезоксихолевая кислота значительно увеличивает концентрацию билирубина в сыворотке, что указывает на дисфункциональное поглощение билирубина печенью [14]. Учитывая эндокринные и метаболические эффекты желчных кислот, эти изменения также могут иметь клиническое значение [15].

«СВЕТЛАЯ СТОРОНА» СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Преимущества, связанные с умеренным повышением концентрации непрямого билирубина в сыворотке, перевешивают негативные эффекты, указанные выше. Наиболее выраженным полезным эффектом является защита от атеросклеротических заболеваний, что доказано многочисленными исследованиями [16]. Однако спектр заболеваний,

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf.

на которые благотворно влияет небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке, гораздо шире и охватывает большинство «болезней цивилизации», включая метаболические (такие как избыточный вес и ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, диабет), онкологические, воспалительные, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания (такие как воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, шизофрения, рассеянный склероз, остеопороз или преэклампсия) [6, 17].

Интересно, что синдром Жильбера связан со снижением склонности к набору жира в более позднем возрасте [18, 19]. Лица с синдромом Жильбера в более молодой возрастной группе имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с контрольной группой (22,5 против 23,5 кг/м²), в то время как разница в старшей возрастной группе намного выше (23,8 против 27,2 кг/м²). Соответственно, среднее содержание жира в организме у пожилых людей с синдромом Жильбера существенно ниже, чем у контрольной группы того же возраста [19]. Более высокие уровни билирубина в плазме связаны с лучшей чувствительностью к инсулину и более низким риском метаболического синдрома и диабета 2-го типа независимо от ИМТ [20, 21]. То же самое справедливо и для защитной роли билирубина в развитии сосудистых диабетических осложнений [22]. Несмотря на то что билирубин помогает поддерживать чувствительность адипоцитов к инсулину (что теоретически должно приводить к поддержанию жировой ткани), он уменьшает ожирение, скорее всего, из-за его роли в предотвращении чувствительности гипоталамуса к лептину путем ингибирования активации микроглии [19]. Все эти факты могут объяснить более значительные положительные метаболические эффекты билирубина у людей с синдромом Жильбера старшего возраста, а также объяснить снижение общей смертности и увеличение продолжительности жизни людей с синдромом Жильбера [23, 24].

Помимо риска нарушения биотрансформации ксенобиотиков, практически нет оснований называть людей с синдромом Жильбера «пациентами», рекомендовать им диетические ограничения или снизить физическую активность [25]. Напротив, синдром Жильбера чаще встречается среди элитных спортсменов, которые обычно имеют более высокие концентрации билирубина в сыворотке крови по сравнению с населением в целом [26], что

предрасполагает их к лучшей физической работоспособности [27]. Примечательно, что люди с синдромом Жильбера имеют более высокий уровень гемоглобина и более низкие маркеры активации иммунной системы, такие как лейкоциты и тромбоциты, все факторы, которые могут способствовать лучшей переносимости напряженных физических упражнений [28, 29].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

В России не существует клинических рекомендаций по ведению синдрома Жильбера. В небольшом количестве разрозненных научных статей и рекламных интернет-страниц при обострении синдрома Жильбера рекомендуется полноценное, калорийное питание с достаточным содержанием жиров. Запрещается употребление алкоголя, следует избегать эмоциональных и физических перегрузок, а также приема лекарственных препаратов, способных индуцировать желтуху (перечень см. выше). При частых эпизодах гипербилирубинемии для лечения больных с синдромом Жильбера применяют фенобарбитал, который назначают по 0,05–0,1 г 2–3 раза в день в течение 1–2 нед. Фенобарбитал входит в состав комбинированных препаратов Корвалол и Валокардин, их можно применять по 20–25 капель 3 раза в сутки до снижения уровня непрямого билирубина. Обычно через 7–10 дней уровень билирубина в крови снижается до нормы³. Также для купирования симптомов заболевания можно применять кордиамин по 30–40 капель 2–3 раза в сутки на протяжении недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, желтуха при синдроме Жильбера не повреждает печень и не вызывает осложнений, поэтому специального лечения не существует. Большинство людей справляются с этим заболеванием, проявляя особую заботу о себе во время болезни или стресса, чтобы их организм мог быстрее восстановиться. Эпизоды желтухи обычно кратковременны и не увеличивают риск других серьезных заболеваний.



Поступила / Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024

Принята в печать / Accepted 15.03.2024

³ <https://www.gepatit.ru/jilber>.

Список литературы / References

1. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):555–571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>.
2. Vitek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys*. 2019;672:108062. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108062>.
3. Vitek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *J Hepatol*. 2023;79(4):1049–1055. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.004>.
4. Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Elsevier; 2017;1072 p.
5. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res*. 2021;90(2):277–283. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01546-y>.
6. Vitek L, Hinds TD Jr, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med*. 2023;29(4):315–328. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.007>.
7. Coltell O, Asensio EM, Sorlí JV, Barragán R, Fernández-Carrión R, Portolés O et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) on Bilirubin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome: Sex-Specific GWAS Analysis and Gene-Diet Interactions in a Mediterranean Population. *Nutrients*. 2019;11(1):90. <https://doi.org/10.3390/nu11010090>.
8. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JJ, Giménez-Alba IM et al. Combined Effects of UGT1A1 and SLC01B1 Variants on Chinese Adult Mild Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Front Genet*. 2019;10:1073. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01073>.
9. Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol*. 2021;75(6):1485–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.010>.
10. Vitek L, Bellarosa C, Tiribelli C. Induction of Mild Hyperbilirubinemia: Hype or Real Therapeutic Opportunity? *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):568–575. <https://doi.org/10.1002/cpt.1341>.
11. Lv X, Xia Y, Finel M, Wu J, Ge G, Yang L. Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(2):258–278. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.005>.

12. Šuk J, Jašprová J, Biedermann D, Petrásková L, Valentová K, Křen V et al. Isolated silymarin flavonoids increase systemic and hepatic bilirubin concentrations and lower lipoperoxidation in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6026902. <https://doi.org/10.1155/2019/6026902>.
13. Liu XY, Lv X, Wang P, Ai CZ, Zhou QH, Finel M et al. Inhibition of UGT1A1 by natural and synthetic flavonoids. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:653–661. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.171>.
14. He YJ, Zhang W, Tu JH, Kirchheiner J, Chen Y, Guo D et al. Hepatic nuclear factor 1α inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(8):1453–1456. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.020503>.
15. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:175–200. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344>.
16. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res*. 2017;66(1):11–20. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933581>.
17. Vitek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys*. 2019;672:108062. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108062>.
18. Seyed Khoei N, Grindel A, Wallner M, Mölzer C, Döberer D, Marculescu R et al. Mild hyperbilirubinaemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: Implications for improved metabolic health. *Atherosclerosis*. 2018;269:306–311. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.021>.
19. DiNicolantonio JJ, McCarty M, O'Keefe J. Does elevated bilirubin aid weight control by preventing development of hypothalamic leptin resistance? *Open Heart*. 2019;6(1):e000897. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000897>.
20. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart*. 2018;5(2):e000914. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000914>.
21. Petrýl J, Dvořák K, Štřítešský J, Leníček M, Jirásková A, Šmíd V et al. Association of Serum Bilirubin and Functional Variants of Heme Oxygenase 1 and Bilirubin UDP-Glucuronosyl Transferase Genes in Czech Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(12):2000. <https://doi.org/10.3390/antiox10122000>.
22. Bianco A, Tiribelli C, Bellarosa C. Translational Approach to the Protective Effect of Bilirubin in Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2022;10(3):696. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030696>.
23. Vitek L, Hubacek JA, Pajak A, Doryńska A, Kozela M, Eremiasova L et al. Association between plasma bilirubin and mortality. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):379–385. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.02.001>.
24. Chmielewski P, Strzelec B, Chmielewicz J, Chmielewicz K, Boryśkowski K. Association of serum bilirubin with longevity: evidence from a retrospective longitudinal study and cross-sectional data. *Anthropol Rev*. 2017;80(4):335–348. <https://doi.org/10.1515/anre-2017-0024>.
25. Toth CCZ. Gilbert's syndrome successfully treated with the paleolithic ketogenic diet. *Am J Med Case Rep*. 2015;3:117–120. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-4-9>.
26. Woronyczová J, Nováková M, Leníček M, Bátorvský M, Bolek E, Cífková R, Vitek L. Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes. *Sports Med Open*. 2022;8(1):84. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00463-6>.
27. Flack KD, Vitek L, Fry CS, Stec DE, Hinds TD Jr. Cutting edge concepts: Does bilirubin enhance exercise performance? *Front Sports Act Living*. 2023;4:1040687. <https://doi.org/10.3389/fspor.2022.1040687>.
28. Buyukasik Y, Akman U, Buyukasik NS, Goker H, Kilicarslan A, Shorbagi AI et al. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):115–159. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318142be0d>.
29. Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, Singh I. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome. *Platelets*. 2017;28(8):779–785. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1280146>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Плотникова

Концепция и дизайн исследования – Е.Ю. Плотникова

Написание текста – Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков

Сбор и обработка материала – Е.Ю. Плотникова

Обзор литературы – Е.Ю. Плотникова

Анализ материала – Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков

Статистическая обработка – Е.Ю. Плотникова

Редактирование – Е.Ю. Плотникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova

Study concept and design – Ekaterina Yu. Plotnikova

Text development – Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov

Collection and processing of material – Ekaterina Yu. Plotnikova

Literature review – Ekaterina Yu. Plotnikova

Material analysis – Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov

Statistical processing – Ekaterina Yu. Plotnikova

Editing – Ekaterina Yu. Plotnikova

Approval of the final version of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; margov@inbox.ru

Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; isakov@inbox.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Margarita N. Sinkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; margov@inbox.ru

Leonid K. Isakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; isakov@inbox.ru