

# Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка

О.К. Ботвиньев, А.И. Колотилина, И.Н. Разумовская, А.В. Еремеева

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

## Phenotypic and genotypic features of the full-term newborns with delayed conjugation jaundices in relation to gender of the child

O.K. Botvin'yev, A.I. Kolotilina, I.N. Razumovskaya, A.V. Yeremeyeva

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Federal state-funded healthcare institution, Speransky Pediatric city hospital N 9

**Цель исследования.** Выявить фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка.

**Материал и методы.** Обследована группа доношенных детей ( $n=251$ ) с затянувшейся конъюгационной желтухой, которые были разделены на две подгруппы с учетом половой принадлежности. Всем проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и иммунологическое обследование. Изучены особенности течения беременности и родов, массо-ростовые показатели и спектр заболеваний детей, группы крови и резус-фактор.

**Aim of investigation.** To detect phenotypic and genotypic features of the full-term newborns with delayed conjugation jaundice in relation to gender of the patient.

**Material and methods.** The group of full-term children ( $n=251$ ) with delayed conjugation jaundice was investigated, that have been divided in two subgroups according to gender. All patients underwent complex clinical and laboratory, instrumental and immunologic investigation. Features of pregnancy and delivery course, weight and height scores and children disease spectrum, blood groups and Rhesus factor were investigated.

**Results.** It was known, that prevailing genotypic changes in boys – increased proportion of 0 (I) groups

**Ботвиньев Олег Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Botvin'yev Oleg K** – MD, PhD, professor, head of chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Колотилина Анастасия Игоревна** – аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: aikolotilina@yandex.ru

**Kolotilina Anastasiya I.** – post-graduate student, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: aikolotilina@yandex.ru

**Разумовская Ирина Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Razumovskaja Irina N.** – MD, senior lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Еремеева Алина Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: aikolotilina@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Yeremeyeva Alina V.** – MD, senior lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: aikolotilina@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street 8, bld 2

**Результаты.** Установлено, что у мальчиков преобладают генотипические изменения – увеличение доли O (I) группы и уменьшение доли A (II) группы крови, а также увеличение доли фенотипов O Rh+ и снижение A Rh+ у мальчиков по сравнению с девочками и контрольной группой, а у девочек более выраженное влияние внешнесредовых факторов (осложненное течение беременности и родов). Мальчики и девочки отличаются по спектру заболеваний. Характеристика этих заболеваний показывает, что состояние девочек было более тяжелым.

**Выводы.** Проведенное исследование позволяет говорить о том, что дети с затянувшейся конъюгационной желтухой в периоде новорожденности составляют группу риска по развитию осложнений при воздействии на печень вредных внешних факторов.

**Ключевые слова:** конъюгационная желтуха, новорожденный ребенок, группы крови, резус-фактор.

and decreased proportion of A (II) blood group, as well as increase of proportion of phenotypes O Rh + and decrease of A Rh + in boys prevail in comparison to girls and control group, while in girls environmental factors (complicated course of pregnancy and delivery) have more pronounced effect. Boys and girls differ by disease spectrum. Assessment of these diseases shows, that state of girls was more severe.

**Conclusions.** The original study allows to conclude, that children with delayed conjugation jaundice in neonatal period belong to risk group for development of complications at action of harmful external factors over the liver.

**Key words:** conjugation jaundice, newborn, blood groups, Rhesus factor.

Билирубин является продуктом распада гемоглобина. В процессе катаболизма гемоглобина образуется непрямой (свободный) билирубин [3, 9, 10]. В комплексе с альбумином билирубин поступает в печень. Ряд ферментных систем печени осуществляет связывание молекул билирубина с глюкуроновой кислотой. Реакция связывания происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов в результате воздействия билирубинглюкуронилтрансферазы. Вначале образуется моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина [3, 7, 9, 10].

Нарушение этапа связывания билирубина с глюкуроновой кислотой приводит к увеличению в сыворотке крови непрямой фракции билирубина, и при достижении уровня 68 мкмоль/л наступает прокрашивание кожных покровов и слизистых оболочек [3, 9, 11, 14].

Эта система созревает таким образом, что с 17-й до 30-й недели гестации ее активность остается на постоянном уровне и составляет примерно 0,1% от активности в зрелую фазу, затем с 30-й до 40-й недели возрастает до 1%. Триггером созревания ферментов печени являются роды, после которых скорость созревания конъюгационной системы резко увеличивается и к 4–5-й неделям жизни ребенка достигает своего пика, после чего начинает медленно снижаться [12–14].

У ряда детей имеет место задержка созревания конъюгационной системы. Клинически это проявляется тем, что на 3–4-й день жизни ребенка появляется иктеричность кожи и слизистых, которая, как правило, проходит к 8–10-му дню жизни. Однако у некоторых детей эта желтуха протекает интенсивнее и длится более одного месяца жизни [1, 2]. Такая желтуха трактуется как затянувшаяся ферментопатия, обусловленная задержкой созревания глюкуронилтрансферазной системы печени.

С этих позиций мы решили изучить фенотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка.

## Материал и методы исследования

Обследована группа доношенных детей ( $n=251$ ) с затянувшейся конъюгационной желтухой (146 мальчиков и 105 девочек). Обследовались все дети, которые поступали в отделение патологии новорожденных с желтухами. Под наблюдением находились новорожденные, у которых конъюгационная желтуха сохранялась более 10–15-го дня жизни. Анализ осуществлялся с учетом половой принадлежности ребенка. Исследование выполнялось на базе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы. Всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и иммунологическое обследование. Были исключены механические желтухи, гепатиты инфекционной этиологии, наследственные гипербилирубинемии, гемолитические анемии (наследственные мембранопатии, гемоглобинопатии и эритроцитарные ферментопатии, гемолитическая болезнь новорожденных по ABO и резус-несовместимости). Показатели непрямой фракции билирубина в сыворотке крови при поступлении составляли от 70 до 510 мкмоль/л. Для определения уровня билирубина использован метод Эндрашека.

Были изучены особенности течения беременности и родов и выбраны наиболее значимые факторы, осложняющие их течение. Степень гестоза оценивали по шкале С. Goucke в модификации Г.М. Савельевой [1].

Проведен анализ массо-ростовых показателей больных детей при рождении. Контрольную группу составили 1279 практически здоровых новорожденных.

Таблица 1

## Патология течения беременности и родов

Фактор	Мальчики		Девочки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Угроза прерывания беременности	58	39,7	57	54,3*
Токсикоз	83	56,8	75	71,4*
Гестоз легкой степени тяжести	49	33,6	38	36,2
Анемия беременных	57	39,0	55	52,4*
ОРВИ	43	29,5	49	46,7*
Артериальная гипотония	39	26,7	30	28,6
Стимуляция родовой деятельности	26	17,8	31	29,5*
Раннее излитие околоплодных вод	12	8,2	21	20,0*
Кесарево сечение	25	17,1	16	15,2

\* $p < 0,05$  – различие между группами.

Таблица 2

## Спектр заболеваний новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами

Диагноз	Мальчики		Девочки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	102	69,9	75	71,4
Синдром мышечной дистонии	50	34,2	58	55,2*
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	30	20,4	24	22,9
Синдром вегетовисцеральных нарушений	11	7,6	14	13,3
Морфофункциональная незрелость	5	3,3	25	23,8*
ОРВИ	53	36,3	65	61,9*
Кандидоз кожи и слизистых	50	34,2	62	59,0*
Конъюнктивит катаральный	40	27,3	50	47,6*
Визикулопустулез	30	20,4	8	7,6*
Катаральный отит	16	11,0	9	8,6
Инфекция мочевыводящих путей	5	3,3	10	9,5
Кровоточащий пупок	10	6,7	11	10,5
Неустойчивый стул	20	13,6	32	40,5*
Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, диагональная хорда левого желудочка)	10	6,7	12	11,4
Аллергическая сыпь	12	8,4	16	15,2

\* $p < 0,05$  – различие между группами.

В ходе исследования оценивали частоту желтух у новорожденных детей в стационаре по сравнению с таковой в родильном доме. Также были проанализированы заключительные диагнозы, выставленные детям по результатам обследования.

У всех больных исследованы группы крови по системе АВО и резус-фактору. Для определения группы крови по системе АВО использована реакция агглютинации с помощью поликлонов анти-А и анти-В, для определения резус-принадлежности проводилась реакция агглютинации с помощью аллоиммунных антирезусных сывороток. Контролем служили результаты обследования 513 новорожденных.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0 и специальными генетическими методами.

### Результаты исследования и их обсуждение

Дети с затянувшейся желтухой были разделены на две подгруппы по половому признаку. Анализ показал, что беременность и роды у матерей в исследуемых группах новорожденных протекали с патологией (табл. 1). Как видно из приведенных данных, у мам, родивших девочек, чаще имели место угроза прерывания беремен-

Таблица 3

## Фенотипы и генные частоты по системе ABO и Rhesus у детей с затянувшимися конъюгационными желтухами

Система	Фенотип	1. Мальчики		2. Девочки		3. Контрольная группа		p
		Количество детей	%	Количество детей	%	Количество детей	%	
ABO	0 (I)	69	47,3	37	35,2	172	33,53	1–2<0,05 1–3<0,05
	A (II)	41	28,1	34	32,4	195	38,01	1–3<0,05
	B (III)	27	18,5	25	23,7	103	20,08	–
	AB (IV)	9	6,1	9	8,7	43	8,38	–
	Σ	146	100,0	105	100,0	513	100,0	–
	Частота генов							
	pO	0,6769±0,0274		0,5897±0,0339		0,5776±0,0154		1–2<0,05 1–3<0,05
	pA	0,1903±0,0230		0,2321±0,0291		0,2681±0,0138		1–3<0,05
	pB	0,1328±0,0199		0,1781±0,0264		0,1543±0,0113		–
Гетерозиготность		0,4880±0,0279		0,5666±0,0260		0,5707±0,0111		1–2<0,05 1–3<0,05
Rhesus	Rh+	118	–	87	–	423	–	–
	Rh–	28	19,18	18	17,14	90	17,53	–
Σ		146	100,0	105	100,0	513	100,0	–

ности, токсикоз, гестоз легкой степени, анемия, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), артериальная гипотония, стимуляция родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод.

Большинство детей (82,5% девочек и 73% мальчиков) родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 баллов и через 5 мин 9 баллов. У остальных отмечена легкая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 7, через 5 мин 8 баллов, при этом мальчиков в этой группе оказалось существенно больше – 36 (25%), девочек было 14 (13%),  $p < 0,05$ .

Средняя масса тела у мальчиков при рождении составляла  $3473 \pm 32,8$  г, рост  $51,7 \pm 0,15$  см ( $r=0,82$ ), у девочек  $3323 \pm 46$  г,  $51,2 \pm 0,22$  см ( $r=0,84$ ). Эти показатели не отличаются от характеристик контрольной группы (масса тела у мальчиков  $3510 \pm 15,7$  г, рост  $51,8 \pm 0,07$  см, у девочек  $3403 \pm 15,3$  г и  $51,3 \pm 0,07$  см соответственно).

Проанализированы все диагнозы, с которыми дети находились на стационарном лечении (табл. 2). Исследование показало, что с наибольшей частотой у всех новорожденных с желтухами выявлялись признаки гипоксически-ишемического поражения, которые трактовались как результат перенесенной острой асфиксии во время родов. Особенно следует обратить внимание на то, что у этих детей имела место задержка созревания ряда безусловных рефлексов новорожденных.

Также у этих детей были обнаружены такие заболевания, как везикулостуллез, катаральный отит, конъюнктивит, ОРВИ, инфекция мочевыво-

дящих путей, аллергическая сыпь, кровотокающий пупок (для этого периода не характерно и может говорить о позднем проявлении геморрагической болезни новорожденных, но на этот предмет дети не обследовались). Как следует из табл. 2, мальчики и девочки отличаются по спектру заболеваний, состояние девочек было более тяжелым.

В возрасте от 13 до 18 дней жизни уровень билирубина у мальчиков был значительно выше, чем у девочек –  $216,8 \pm 12,8$  мкмоль/л ( $n=29$ ) и  $175,5 \pm 16,1$  мкмоль/л ( $n=21$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Что касается распределения по группам крови, то сравнительный анализ показал, что больные девочки не отличаются от практически здоровых детей, в то время как мальчики имеют достоверные различия как с группой девочек, так и с детьми контрольной группы (табл. 3). Характерно было увеличение доли детей с 0 (I) и уменьшение с A (II) группой крови. По системе резус различий не выявлено.

Анализ генных частот по системе ABO выявил достоверное увеличение частоты гена O и снижение частоты гена A в группе больных мальчиков ( $p < 0,05$ ). Гетерозиготность у мальчиков уменьшена по сравнению с таковой у девочек и показателями контрольной группы.

Для более подробной характеристики фенотипических признаков детей с желтухами изучена комбинация групп крови по системам ABO и резус (табл. 4). Было установлено, что распределение частот в контрольной группе и в группе девочек соответствует теоретическому, в то время как у больных мальчиков имели место досто-

Таблица 4

## Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови

Фенотип	Теоретическая частота	Мальчики			Девочки			Контрольная группа		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	30	0,205	45,83	26	0,248	32,02	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	58	0,397	40,3	29	0,277	28,15	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	22	0,151	24,34	24	0,229	17,00	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	8	0,055	9,91	8	0,076	6,93	35	0,0682	34,86
A Rh–	0,0668	11	0,075	9,75	8	0,076	6,81	35	0,0682	34,25
O Rh–	0,0587	11	0,075	8,57	8	0,076	5,99	34	0,0663	30,12
B Rh–	0,0355	5	0,035	5,18	1	0,009	3,62	13	0,0253	18,19
AB Rh–	0,0145	1	0,007	2,12	1	0,009	1,49	8	0,0156	7,41
Σ		146		–	105			513	–	–
χ <sup>2</sup>		p<0,05			p>0,05			p>0,05		

**Примечание.** NO – фактическая численность фенотипа; FO – фактическая частота фенотипа, NE – теоретическая численность фенотипа.

верные отклонения. Наблюдалось значительное увеличение доли фенотипов O Rh+ и снижение A Rh+ ( $p<0,05$ ).

В ходе исследования выявлены значительные отклонения со стороны генетических признаков у мальчиков, что позволяет говорить о генетической природе не прямой гипербилирубинемии, в основе которой лежит задержка созревания глюкуронилтрансферазной системы печени.

По нашим данным, у мальчиков преобладают генотипические изменения, а у девочек более выраженное влияние внешнесредовых факторов, таких как осложненное течение беременности и родов (см. табл. 1 и 2), что нарушает созревание конъюгационной системы. Это хорошо согласуется с определением мультифакториальной патологии [6].

Частота конъюгационных желтух в роддоме среди доношенных детей составляет 4%, в то время как в отделении патологии новорожденных количество детей с указанными отклонениями значительно больше (20%). Столь высокий процент новорожденных, направленных на стационарное лечение с различными диагнозами, можно объяснить тем, что помимо глюкуронилтрансферазной системы нарушаются и другие системы организма ребенка. Это приводит к снижению его адаптационных возможностей и повышенной заболеваемости в периоде новорожденности.

Характерной особенностью развития функциональных систем у ребенка является наличие критических уровней в этих процессах. Воздействие внешних факторов может приводить к задержке формирования систем [8]. Роль экзогенных факторов в развитии физиологической незрелости детей, родившихся в срок, изучена, и их вклад в этот феномен доказан.

Функциональная незрелость детей, родившихся в нормальные сроки, биологически не оправдана, и в ее основе лежит глубокая дисгармония развития. Такие новорожденные обладают

пониженными адаптационными возможностями, что особенно проявляется в первые дни и недели жизни [4, 5]. Это подтверждается тем, что наблюдавшиеся нами дети педиатрами поликлиник были направлены на стационарное лечение и помимо конъюгационной желтухи у этих детей были выявлены и другие заболевания.

Современные представления о роли генотипа в формировании адаптационных возможностей организма естественно ставят вопрос: на какой генотип апплицируются экзогенные факторы? Очевидно, в первую очередь более низким порогом к действию внешних факторов будет обладать видоизмененный генотип, что и будет отражаться в патологии на фенотипическом уровне. В наших наблюдениях – на биохимическом. Этим можно объяснить более высокое содержание билирубина у мальчиков, чем у девочек. Выявленные нами фено-генотипические различия у девочек по сравнению с мальчиками подтверждают данное положение. У девочек в развитии конъюгационной желтухи преобладают экзогенные факторы, в то время как у мальчиков – генотипические.

Таким образом, затянувшаяся гипербилирубинемия может указывать на задержку созревания глюкуронилтрансферазной системы, в основе которой лежит видоизмененный генотип ребенка, и очевидно страдает не только конъюгационная система, но и другие системы организма. В дальнейшем под влиянием различных неблагоприятных факторов эндогенной и экзогенной природы эти нарушения могут проявиться.

## Выводы

Проведенное исследование позволяет говорить о том, что дети (особенно мальчики) с затянувшейся конъюгационной желтухой в периоде новорожденности составляют группу риска по развитию осложнений при воздействии на печень вредных внешних факторов.

## Список литературы

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. — 1200 с.
1. *Obstetrics: the national manual* / ed. E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. — M.: GEOTAR Media, 2007. — 1200 p.
2. Амзаракова Т.Ф., Душинина А.К. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух // В мире научных открытий. — 2010. — № 4 (10), ч. 9. — С. 95–97.
2. *Amzarakova T.F., Dushinina A.K. Detection of risk factors of prolonged neonatal jaundice* // V mire nauchnykh otkrytiy. — 2010. — N 4 (10), part 9. — P. 95–97.
3. Баканов М.И. Биохимия печени: физиология и патология // Вopr. диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 12–20.
3. *Bakanov M.I. Biochemistry of the liver: physiology and pathology* // Vopr. diagnostiki v pediatrii. — 2010. — Vol. 2, N 2. — P. 12–20.
4. Ботвиньев О.К. Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 43 с.
4. *Botvinyev O.K. System analysis of relations between phenotypical signs and state of health of children: Author's abstract. PhD degree thesis.* — M., 1984. — 43 p.
5. Ботвиньев О.К., Курбатова О.Л., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетический подход к проблеме неспецифической биологической устойчивости человеческого организма: Сообщение 2: Клиническая характеристика врожденных аномалий и генетическая структура больных детей с учетом их веса и длины тела при рождении // Генетика. — 1980. — Т. 16, № 10. — С. 1884–1894.
5. *Botvinyev O.K., Kurbatova O.L., Altukhov Yu.P. Population and genetic approach to issue of nonspecific biological resistance of human body: report N 2: Clinical features of congenital anomalies and genetic pattern of children according to their weight and length of body at birth* // Genetika. — 1980. — Vol. 16, N 10. — P. 1884–1894.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2002. — С. 202–206.
6. *Bochkov N.P. Clinical genetics.* — M.: GEOTAR Media, 2002. — P. 202–206.
7. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы их дифференциальной диагностики // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 18–23.
7. *Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. Principal causes of jaundices at newborn children and principles of their differential diagnostics* // Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. — 2004. — N 5. — P. 18–23.
8. Журмунский А.В., Кузьмин В.И. Критические уровни в процессах развития биологических систем. — М.: Наука, 1982. — 178 с.
8. *Zhirmunsky A.V., Kuzmin V.I. Critical levels in developments of biological systems.* — M.: Science, 1982. — 178 p.
9. Салмова В.С. Пигментные гепатозы // Лекции по педиатрии. — Т. 3. Гастроэнтерология / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключниковой, Л.Н. Цветковой, Ю.Г. Мухиной. — М.: Изд. РГМУ, 2003. — С. 216–225.
9. *Salmova V.S. Pigment hepatoses* // Lectures on pediatrics. — Vol. 3. Gastroenterology / ed. V.F. Dyomin, S.O. Klyuchnikova, L.N. Tsvetkova, Yu.G. Mukhina. — M.: ed. Russian National Medical University, 2003. — P. 216–225.
10. Таболин В.А. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. — М.: Медицина, 1967. — 226 с.
10. *Tabolin V.A. Bilirubin metabolism and jaundices of newborns.* — M.: Medicine, 1967. — 226 p.
11. Яцык Г.В., Беляева И.А., Одинаева Н.Д. Желтухи новорожденных. — М.: «АдамантЪ», 2008. — 32 с.
11. *Yatsyk G.V., Belyayeva I.A., Odinaeva N.D. Jaundice of newborns.* — M.: «Adamant», 2008. — 32 p.
12. Jon F. Watchko, Z. Lin. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates // *Pediatrica*. — 2009. — Vol. 124, N 5. — P. 868–875.
13. Kawade N., Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature on this activity in the human liver // *Biochem. J.* — 1981. — Vol. 196. — P. 257–260.
14. Shogo J. Miyagi, Abby C. Collier. The development of UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6 in the pediatric liver // *Drug Metab. Dispos.* — 2011. — Vol. 39, N 5. — P. 912–919.