

Имеются данные о связи терморегуляции, артериального давления, мышечной силы, основного обмена у человека с температурными колебаниями среды. Причем, наибольшее артериальное давление наблюдается зимой, а наименьшее – летом. Возрастные функциональные активности симпатно-адренальной системы в зимние месяцы сопровождается изменением частоты сердечных сокращений [10, 11].

Литература

- 1 Сәтбаева Х.Қ., Өтепбергенов А.А., Нілдібаева Ж.Б. Адам физиологиясы (Оқулық). – Алматы.: Издательство «Дәуір», 2005. С. 524-534, 608-620.
- 2 Физиология человека: Учебник/ Под ред. В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. – 2-е изд., перераб и доп. – М.: Медицина, 2003. – С. 601-603, 627-631.
- 3 Arthur C. Guyton. Textbook of medical physiology. - 2006. С.
- 4 Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности: Учебник. – М.: Изд-во МГУ, 1989. 399 с. С. 329-330.
- 5 Горшков С.И., Золин З.М., Мойкин Ю.В. Методики исследований физиологии труда. – М.: Медицина, 1974. С. 28-31, 147-148, 245-255.
- 6 Қалыпты физиология. Студенттерге арналған әдістемелік нұсқаулар /Жауапты ред. Махамбетова М.Б., Жумакова Т.А., Байжанова Н.С.–Алматы, 2007. С. 15-16, 117, 122.
- 7 Marta Kopasz, Loessl, Madollna Hornvak. Sleep and memory in healthy children and adolescents – A critical review. J. Sleep Med Rev, 2009. 10.006.
- 8 Young Chul Chung, M.D., Ph.D., Chul-Hyun Park, M.D., Hye-Kyuna Kwon, B.N. Improved cognitive performance following supplementation with a mixed-grain diet in high school students: A randomized controlled trial. J. Nutrition. 2011. 05.
- 9 Шарманов Т. Питание - важнейший фактор здоровья человека. 2010.
- 10 Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина: Руководство. Изд. МИА. – 2012. С.106-108, 402-409.
- 11 Оранский И.Е., Царфис П.Г. Биоритмология и хронотерапия (хронобиология и хронобальнеофизиотерапия): – М.: Высш. шк., 1989. – 159 с. С. 8-20.

УДК 577.21; 616.61

Б.Т. Байкара*¹, С.Е. Рахимова², Н.Б. Нигматуллина³

¹Национальный центр биотехнологии, г. Астана, Казахстан,

²Назарбаев Университет, г. Астана, Казахстан

³Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Казахстан

*e-mail: baikara_barshagul@mail.ru

Диагностика Х-сцепленного синдрома Альпорта

Синдром Альпорта является наследственным заболеванием, которое приводит к почечной недостаточности, потере слуха и зрения. Однако синдром Альпорта является недостаточно изученным заболеванием, и целью данного исследования было описание семейных форм гематурии, предложить диагностические подходы, которые могут быть использованы для подтверждения семейной формы гематурии. Семейная форма гематурии определяется как группа генетических нарушений капилляров почечных клубочков, которые характеризуются клиническим началом постоянной гематурии с детского возраста. В основе заболевания лежит генетический дефект, приводящий к патологии коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны клубочков. Три гена коллагена IV типа – COL4A3, COL4A4 и COL4A5 обуславливают Х-сцепленные и аутосомные формы синдрома Альпорта. В этой статье дается обзор этиологических причин и возможности диагностики Х-сцепленного типа синдрома Альпорта.

Ключевые слова: гематурия, Х-сцепленный тип синдрома Альпорта, базальная мембрана клубочков, коллаген IV типа, COL4A5

Б.Т. Байкара, С.Е. Рахимова, Н.Б. Нигматуллина

Х-тіркескен Альпорт синдромының диагностикасы

Зерттеліп отырған Х-тіркескен Альпорт синдромымен ауыратын отбасын тура секвенирлеу негізінде COL4A5 генин толық генотиптеу жүргізілді. Генотиптеу нәтижесі бойынша отбасының екі мүшесінен де генин 25 экзоннан бұған дейін сипатталмаған, 735 орнында глициннің глутамин қышқылына ауысуын тудыратын мутация табылды. Олар 25 экзондағы 2204G>A (Gly735Glu) гетерозиготалық аллельді тасымалдаушылар болып табылады. Нәтижесінде Gly735Glu мутациясы патогенді және ерте есқынған бүйрек тапшылығы тән (16 жасқа дейін) тұқым қуалайтын нефрит типімен қауымдасқан деген қорытынды жасауға болады.

Түйін сөздер: гематурия, X-тіркескен Альпорт синдромы, гломерулярлы базальді мембрана, IV тип коллагені, COL4A5

B.T. Baikara, S.E. Rahimova, N.B. Nigmatullina

Diagnosis of X-linked Alport syndrome

In the study, the gene COL4A5 was genotyped by direct sequencing of the family with X-linked Alport syndrome. Based on the results of genotyping of both members of the family identified previously described mutation $2204G \rightarrow A$, due to the replacement of glycine with glutamic acid in position 735. They are the carriers of the heterozygous mutation allele B25 exon (Gly735Glu). As a result, it can be concluded the mutation Gly735Glu, is pathogenic and associated with juvenile type of hereditary nephritis, which is characterized by early development of chronic renal failure (16 years).

Keywords: hematuria, X-linked Alport syndrome, glomerular basement membrane, type IV collagen, COL4A5

Первое упоминание патологии, известной как синдром Альпорта, принадлежит L. Guthrie, он в 1902 г. описал семью с гематурией в нескольких поколениях [1]. A. Hurst в 1915 г. в этой же семье наблюдал развитие уремии [2]. Синдром Альпорта впервые клинически описан в 1927 г. Cecil A. Alport как "доминантно наследуемый нефрит", характеризующийся гематурией и нейросенсорной тугоухостью. Cecil A. Alport описывая глухоту у нескольких родственников с гематурией, отметил, что у мужчин уремия развивалась раньше, чем у женщин [3].

Таблица 1 - Типы наследования семейной гематурии

Синдром Альпорта	Локус	Белок
X-сцепленный	COL4A5	$\alpha 5(IV)$
Аутосомно-рецессивный	COL4A3 COL4A4	$\alpha 3(IV)$ $\alpha 4(IV)$
Аутосомно-доминантный	COL4A3 COL4A4	$\alpha 3(IV)$ $\alpha 4(IV)$

Синдром Альпорта является наследственным заболеванием, которое приводит к почечной недостаточности, потери слуха и зрения. В большинстве случаев синдром Альпорта (80%) выявляется X-сцепленный тип наследования заболевания, вызванный мутациями в гене COL4A5, который кодирует α_5 цепи коллагена IV типа, наиболее распространенным структурным белком в базальной мембране клубочков (БМК). Остальные 15% случаев вызваны аутосомно-рецессивными и 5% аутосомно-доминантными мутациями в генах; COL4A3/COL4A4, которые кодируют α_3 и α_4 цепей коллагена IV типа (таблица 1) [6].

Коллаген IV типа участвует в формировании связи взаимодействующего с дополнительными важными компонентами базальной мембраны, такими как ламинин и нидоген [7, 8]. В качестве компонента барьера клубочковой фильтрации, а также эндотелиальной клетки и подоцитов базальных мембран играет решающую роль в качестве селективного фильтра на молекулярном уровне. Повреждение базальных мембран вследствие действия токсинов или наследственных дефектов, таких как мутации, в коллагене IV типа приводят к ненормированному прохождению эритроцитов в мочу [9]. Мутации, находящиеся в локусе COL4A5 являются основой синдрома Альпорта, который лежит в основе сцепленного с X-хромосомой варианта наследования. Синдром Альпорта с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования – ассоциированы с мутациями COL4A3 и COL4A4 локусов, расположенной на 2-й хромосоме.

Материалы и методы

Клиническое описание. В исследование были включены 2 члена одной казахской семьи. Пробандом является 5-летняя девочка с хроническим нефритическим синдромом (образец №2). Она наблюдается в Национальном Научном Центре Материнства и Детства в г. Астана, где у нее диагностировали хроническую болезнь почек. Манифестация гематурии началась с годовалого возраста. В анализе мочи выявлена незначительная протеинурия (0.11 г/сут) и макрогематурия. При дополнительном обследовании у пробанда выявлены признаки нейросенсорной тугоухости и ангиопатия сосудов сетчатки.

По данным сбора семейного анамнеза старший брат пробанда умер от гломерулонефрита в возрасте 12 лет, у мамы пиелонефрит и тугоухость (образец №1). Сестра бабушки по линии мамы

пробанда умерла в 35 лет от болезни почек и артериальной гипертензии, бабушка пробанда по линии мамы умерла от артериальной гипертензии в родах в возрасте 31 год. Учитывая семейный анамнез, построено генеалогическое дерево исследуемой семьи (рисунок 1).

Анализ мутации. Было проведено определение мутаций в гене COL4A5 совместно с врачами Национального Научного Центра Материнства и Детства в исследуемой семье (2 человека), где наблюдался доминантный тип наследования, по X-сцепленному варианту. С каждым исследуемым проводилась беседа о планируемых генетических исследованиях, и подписывалось информированное согласие. Далее проводился забор венозной крови и транспортировался в лабораторию. Выделение ДНК проведено набором Promega (Madison, WI), согласно прилагаемой инструкции.

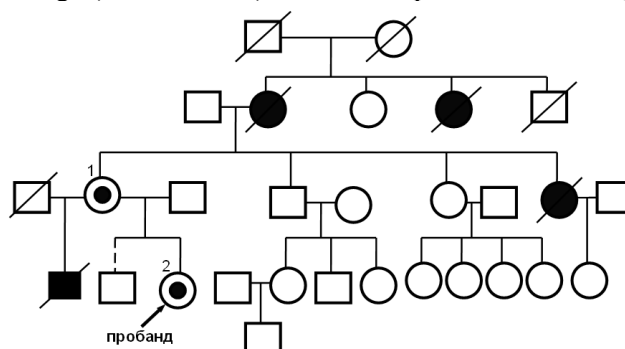


Рисунок 1- Генеалогия исследуемой семьи

Генотипирование проведено на основе прямого секвенирования по протоколу, рекомендуемому референсной лабораторией University of Utah. Секвенирование ДНК проведено с использованием BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI, Foster City, CA). Автоматизированное секвенирование на XL 3730 Genetic Analyzer, Applied Biosystems. Выравнивание полученной последовательности проведено по референсной последовательности гена COL4A5 - NM_000495.3, депонированной в базе данных NCBI.

Результаты и их обсуждение

Для генотипирования пациентов с наследственным нефритом и гематурией подобраны и синтезированы специфические праймеры ко всем экзонам гена COL4A5. Последовательности анализировались на соответствие базе данных BLAST, определение образования праймеров-димеров, шпилек реализовано в программном пакете Lasergene. Ген COL4A5 расположен в хромосоме Xq22.3 и состоит из 51 экзона и кодирует 2174 аминокислот. Для детекции мутаций сконструировано 98 праймеров для амплификации всех экзонах и прилегающих к ним интронов.

К сожалению, в гене COL4A5 нет «горячих» регионов (hot-spot), мутации в которых были бы «мажорными». Поэтому проводится анализ всей последовательности гена.

Проведено генотипирование на основе прямого секвенирования всех экзонах гена COL4A5 в исследуемой семье. По результатам генотипирования у обоих членов семьи (образец №1 и №2) обнаружена ранее не описанная мутация в 25 экзоне 2204G>A, вызванная заменой глицина на глутаминовую кислоту в 735 положении. При анализе по базам данных, ранее 2204G>A не описывалась. Таким образом, пробанд и мама пробанда являются носителями гетерозиготного аллеля мутации в 25 экзоне (Gly735Glu).

По литературным источникам выявлена корреляция между типом мутации и выраженностью клинических проявлений наследственного нефрита с гематурией. Так наиболее неблагоприятные исходы, включающие раннюю манифестацию заболевания, выраженную клиническую картину и ранее развитие хронической почечной недостаточности характерно для мутаций типа инсерций и делеций. Более благоприятным течением характеризуются мутации по типу полиморфизмов.

Мутации, приводящие к замене аминокислоты могут быть охарактеризованы как патологическая, и объяснить этиологическую основу клинических проявления пробанда, таких как раннее проявление хронического нефротического синдрома, нейросенсорной тугоухости и ангиопатии сосудов сетчатки. Однако однозначно этого утверждать нельзя. Поэтому на современном этапе идет продолжение сбора семейного анамнеза с привлечением в исследование других родственников пробанда.

Мама пробанда (образец №1) и пробанд (образец №2) являются носителями гетерозиготного аллели (Gly735Glu). Возможно, родной брат пробанда была носителем гомозиготных аллелей (Gly735Glu), и умер от гломерулонефрита в возрасте 12 лет. Следует отметить, что у мамы пробанда (образец № 1) легкая форма течения заболевания, чем у пробанда. Этот факт можно объяснить тем, что только у около 75% заболевших женщин с X-сцепленной формой в конечном итоге развивается протеинурия; хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается примерно у 15% женщин в возрасте 40 лет и около 30% в возрасте от 60 лет [10]. Другими словами, фенотипическая экспрессия X-сцепленных форм у женщин сильно зависит от случайных инактиваций в X-хромосоме.

Так как мутации в гене COL4A5 приводит к изменениям α -цепи коллагена IV типа, обнаруженная нами замена аминокислоты (Gly735Glu) возможно находится в функционально значимой части гена. В результате можно предположить, что мутация Gly735Glu возможно является патогенной и ассоциирована с ювенильным типом наследственного нефрита, для которого характерно ранее развитие ХПН (до 16 лет).

Нами планируется продолжение исследований полиморфизмов в гене COL4A5 у других членов семьи и проведение корреляционного анализа фенотипических проявлений синдрома Альпорта и генетических характеристик.

Литература

- 1 Billy G. Hudson, Karl Tryggvason, Munirathinam Sundaramoorthy et al. Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen // N Engl J Med. - 2003. - vol. 348. - P.2543–56.
- 2 Clifford E. Kashtan. Familial hematuria // Pediatr Nephrol. - 2009. - vol.24. -P.1951–1958.
- 3 J. Philippe Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, M. de Marchi et al. X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype- Phenotype Correlations in Males // J Am Soc Nephrol. - 2000. - vol.11. - P.649–657.
- 4 Spear GS, Slusser RJ. Alport's syndrome emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus // Am J Pathol. - 1972. - №2. - 213–24.
- 5 Dominic C. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective // Pediatr Nephrol. - 2012. - №6. - P.885–890.
- 6 Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen // N Engl J Med. – 2003. 348: - P.2543–2556.
- 7 LeBleu VS, Macdonald B, Kalluri R. Structure and function of basement membranes // Exp Biol Med (Maywood). – 2007. 232:- P.1121–1129.
- 8 Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV // Microsc Res Tech. – 2008. 71: - P.357–1370
- 9 Deltas C., Pierides A., Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s) // Pediatr Nephrol. – 2011. published online
- 10 Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Dahan K, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study // J Am Soc Nephrol. -2003. - №4. - P.2603–2610.

УДК 616.981.42

Ш.А. Барамова*, Е.К. Оспанов, Б. Шманова, А.А. Адамбаева, Н. Мәтіхан
 ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, Казахстан
 *e-mail:sholbar@mail.ru

Активность бактериофагов выделенных из культур бруцелл in vitro

Установлено, что под воздействием индуцирующего фактора пенициллина бруцеллы переходят в лизогенное состояние и выделяют специфически фаги, которые после очистки и концентрирования повысили свою литическую активность.

Ключевые слова: бактериофаг, полиэтиленгликоль, пенициллин

Ш.А.Барамова, Е.К. Оспанов, Шманова Б. Адамбаева А.А., Мәтіхан Н.

Бруцелла өсінділерінен in vitro бөлініп алынған бактериофагтардың белсенділігі

Жүргізілген жұмыстың нәтижесінде бруцеллаларға пенициллинмен әсер ете отырып олардан фаг бөлініп алынды, одан кейін тазаланып және қоюландырылып литикалық белсенділігін жоғарылаттық.

Түйін сөздер: бактериофаг, полиэтиленгликоль, пенициллин