

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-6-125-amj007>

Генетические особенности у детей с подозрением на синдром Альпорта: Результаты полноэкзомного секвенирования

Received: 23.08.2025

Accepted: 25.10.2025

Published: 29.12.2025

* Corresponding author:

Diana Basharova,

E-mail: us42566@gmail.com

Citation: Astana Medical Journal, 2025, 125 (6), amj007.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Башарова Д.А.¹, Святова Г.С.², Бекбаева А.³, Дармешова А.⁴, Жолдыбаева Е.В.⁵

¹ Лаборант, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан

² Генетик, Центр молекулярной медицины, Алматы, Казахстан

³ Младший научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан

⁴ Нефролог, ТОО «Algamed», Алматы, Казахстан

⁵ Заведующая национальной научной лабораторией биотехнологии коллективного пользования, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан



Резюме

Введение. Синдром Альпорта является редким мультисистемным заболеванием, вызванным мутациями в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5. Актуальность изучения синдрома Альпорта обусловлена его высокой частотой среди наследственных заболеваний почек, чрезвычайной генетической и фенотипической гетерогенностью, сложностью интерпретации клинических и генетических методов диагностики, наличием значимых популяционных различий в частоте и спектре специфичных мутаций.

Целью настоящего исследования является анализ данных полноэкзомного секвенирования у пациентов с клинико-лабораторным подозрением на синдром Альпорта для характеристики спектра выявляемых генетических вариантов, вызываемых данное заболевание

Методы. Выделение геномной ДНК из образцов крови от пациентов с предполагаемым синдромом Альпорта. Проведено полноэкзомное секвенирование образцов, а также биоинформационная и статистическая обработка данных секвенирования.

Результаты. Выявлена ранее неописанная мутация в инtronной области гена COL4A5 c.1588-2A>G, вероятно ассоциированная с синдромом Альпорта.

Выводы. Исследование подчеркивает значимость генетических исследований синдрома Альпорта, и важность изучение инtronных областей генов COL4A3, COL4A4, COL4A5.

Ключевые слова: синдром Альпорта, X-сцепленный синдром Альпорта, полноэкзонное секвенирование, корреляция генотипа и фенотипа, нарушения сплайсинга.

1. Введение

Синдром Альпорта (наследственный нефрит, МКБ-10 - Q87.8) является редким мультисистемным заболеванием, вызванным мутациями в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5, кодирующих $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа. Основными клиническими симптомами синдрома Альпорта (СА) являются: прогрессирующая нефропатия, приводящая к развитию тяжелой почечной недостаточности (ПН), а также, сопутствующие глазные аномалии и сенсоневральная глухота [1]. Впервые синдром был описан в 1927 году английским врачом Alport, A.C [2] в статье о связи болезни почек и наследственной глухоты в одной британской семье.

Согласно результатам полноэкзонного секвенирования (WES) при хронической болезни почек, мутации в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5 обнаружены у 30% пациентов, что делает синдром Альпорта вторым по распространенности наследственным заболеванием почек после поликистозной болезни почек - 31% случаев [3]. Кроме того, у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГ) было выявлено значительное число мутаций в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5, что подтверждает высокий

генетический вклад этих мутаций в развитие заболеваний почек [4,5,6].

Синдром Альпорта характеризуется фенотипической и генетической гетерогенностью, что затрудняет его раннюю диагностику и своевременное назначение нефропротективной терапии, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания. Синдром Альпорта - это генетически и фенотипически гетерогенное заболевание гломерулярных, кохлеарных и глазных базальных мембран, возникающее в результате мутаций в генах коллагена IV - COL4A3, COL4A4 и COL4A5 [6,7,8]. Как показано в таблице 1, данный синдром может передаваться как сцепленное с X-хромосомой (OMIM301050), аутосомно-рецессивное (OMIM 203780), аутосомно-доминантное (OMIM 104200) или дигенное (обычно с патогенным вариантом в каждом из COL4A3 и COL4A4 заболевание [9,10]. При дигенном наследовании передача мутаций может происходить в двух локусах, что приводит к неменделевским моделям наследования и более высокой фенотипической гетерогенности синдром Альпорта в этих семьях [10,11].

Таблица 1 - Классификация синдрома Альпорта по типам наследования и ассоциированным генам [12,13]

Наследование	Вовлеченный ген	Генетический статус
Х-сцепленное	COL4A5	Гемизигота (мужчины) Гетерозигота (женщины)
Аутосомное	COL4A3 или COL4A4	Рецессивное (гомозигота или компаунд гетерозигота)

Дигенное	COL4A3, COL4A4, и COL4A5	Варианты COL4A3 и COL4A4 в trans положении (рецессивное) Варианты COL4A3 и COL4A4 в cis положении (доминантное) Варианты в COL4A5 и в COL4A3 или COL4A4 (неменделевское)
Не установлено	-	клинические, генеалогические и гистологические данные с большой долей вероятности указывают на синдром Альпорта, но генетические данные не подтверждают его.

Гетерогенность локуса, широкий спектр мутаций - миссенс, нонсенс, сплайсинговые, сдвиг рамки считывания, крупные делеции и дупликации в ассоциированных генах приводят к гетерогенности клинического фенотипа (фенотипическая гетерогенность), что создает дополнительные трудности при ранней диагностике и затрудняет проведение своевременной эффективной терапии. [14,15,16].

Помимо генетической и фенотипической гетерогенности, одной из основных трудностей в клиническом изучении заболевания является его дифференциальная тяжесть течения в зависимости от пола. Синдром Альпорта может быть вызван гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями COL4A3 или COL4A4, или гемизиготностью по одному дефектному аллелю COL4A5 у мужчин [9,15] при аутосомно-рецессивном и X-сцепленном типе наследования. В отличие от известных менделевских наследуемых заболеваний, даже гетерозиготность патогенной мутации любого из генов COL4A3, COL4A4 или COL4A5 может иметь клинические проявления в виде микроскопической гематурии, источники базальных мембран клубочков и риск развития ПН. Поэтому выявленные гетерозиготные носители также, как и все пациенты с синдромом Альпорта, требуют постоянного медицинского наблюдения [17].

Генетический анализ дает возможность ранней диагностики и своевременной нефропротективной терапии, позволяет прогнозировать течение болезни и развитие ПН, провести каскадное обследование членов семьи и семейное медико-генетическое консультирование, а также определить возможность родственного донорства при необходимости трансплантации

почек. Согласно рекомендациям международных экспертов, которыми были пересмотрены критерии, алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов, анализом первой линии для пациентов с изолированной гломерулярной гематурией и соответствующей клинической картиной, семейным анамнезом является генетическое тестирование [13,18,19].

Как представлено в базе Alport Variant Database: <https://alportdatabase.org> [20], в настоящее время описано около 3000 мутаций в генах COL4A3, COL4A4 и COL4A5, из них 60 % приходится на долю гена COL4A5, включая около 1200 редких мутаций, абсолютное большинство из которых являются патогенными [20]. У мужчин с X-сцепленным СА установлена четкая зависимость фенотипических проявлений болезни от типа и локализации мутации в гене COL4A5. Генетические варианты, обуславливающие преждевременную терминацию синтеза белка (большие перестройки, нонсенс мутации и сдвиг рамки считывания), ассоциируются с развитием ПН уже на второй декаде жизни (ювенильная форма СА); при миссенс-вариантах, как правило, отмечается благоприятный прогноз (взрослая форма СА), пациенты с мутациями, затрагивающими сайты сплайсинга, имеют промежуточный фенотип [18,21]. У женщин зависимость клинических проявлений СА от генотипа менее очевидна, что обусловлено случайной лайонизацией одной из X-хромосом и, как следствие, мозаичным синтезом $\alpha 5$ -цепи коллагена подоцитами [22].

Для гена COL4A5 описано большее число патогенных мутаций, чем для COL4A3 и COL4A4, и они в 60% являются миссенс-мутациями, в 10% - нонсенс-мутациями, в 10% - каноническими сайтами

сплайсинга и в 20% - сдвигами рамки считывания [23]. Интересно, что из всех патогенных мутаций в гене COL4A5 только 12 были отнесены к частым с преобладанием в отдельных географических регионах мира. Например, вариант COL4A5 p.Gly624Asp, обусловленный глициновой заменой в коллагеновом домене гена, является самым распространенным в Центральной и Западной Европе (39 % семей с миссенс-вариантами) [24]. Показано, что COL4A5 p.Gly624Asp обуславливает относительно благоприятное течение нефропатии с более поздним развитием ПН по сравнению с другими миссенс-вариантами [15,25].

В целом, X-сцепленный СА характеризуется более тяжелой клинической картиной у мужчин с прогрессирующим течением нефропатии, приводящей к развитию ПН на второй - третьей декаде жизни, и наличием нейро-сенсорной тугоухости у 50% пациентов. Женщины с этой формой СА имеют более мягкую клиническую картину, у 20 % - изолированная гематурия, у 75 % - гематурия с протеинурией, почечная недостаточность и нейросенсорная тугоухость развиваются после 55 лет у 42% пациенток [19,23]. Эти результаты доказали, что термин «носительство» не должен использоваться у женщин с гемизиготными мутациями в гене COL4A5 потому, что пациентки СА с гемизиготными вариантами в COL4A5 требуют строгого диспансерного наблюдения, назначения нефропротективной терапии и не должны рассматриваться в качестве потенциальных родственных доноров.

Клинические проявления и прогноз пациентов с аутосомно-рецессивным СА не зависят

от пола и соответствуют таковым у мужчин с X-сцепленным вариантом болезни [19]. Аутосомно-доминантная форма СА характеризуется наиболее благоприятным течением: как правило, экстракраниальные проявления отсутствуют, почечная недостаточность развивается у 20–30 % пациентов обычно после 60 лет [26]. Следует помнить, что наличие гетерозиготных мутаций COL4A3 или COL4A4 у пациентов с X-сцепленным СА ухудшает прогноз заболевания [21,32].

Актуальность. Проведенные генетические исследования СА немногочисленны и подчас противоречивы, что связано не только с чрезвычайной генетической и клинической гетерогенностью СА, но и определенными методологическими погрешностями: отсутствием региональных регистров, небольшим объёмом выборок, использованием различных диагностических критериев, сложностью и доступностью диагностики. В казахской популяции частота СА, структура мутаций COL4A3, COL4A4 и COL4A5, вклад различных типов наследования не изучены, что диктует необходимость проведения широкомасштабных популяционных исследований для оказания своевременной и эффективной медицинской помощи пациентам с СА в РК.

Целью настоящего исследования является анализ данных полноэкзомного секвенирования у пациентов с клинико-лабораторным подозрением на синдром Альпорта для характеристики спектра выявляемых генетических вариантов, вызываемых данное заболевание.

2. Материалы и методы

2.1 Рекрутинг пациентов

Рекрутинг пациентов проводился на базе ТОО «Центр молекулярных исследований» с участием врачей: детский эндокринолог, нефролог и медицинский генетик. Проведен рекрутинг 4 пациентов с предполагаемым диагнозом синдром

Альпорта. Рекрутинг включал интервью пациентов, анализ имеющейся медицинской документации, лабораторных и инструментальных исследований. Проведено медико-генетическое консультирование семей пациентов с СА.

Все участники были полностью информированы об их включении в исследование, и было получено информированное согласие от взрослых участников и законных представителей несовершеннолетних пациентов. Данная рукопись не содержит идентифицирующей информации. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Национального центра биотехнологии (№ 5/14.05.2024, Астана, Казахстан) и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации.

2.2 Выделение ДНК

Забор периферической крови проводился в одноразовые стерильные вакуумные пробирки AVATUBE объемом 9 мл с К2ЭДТА и, согласно договору, биоматериал был отправлен для проведения генетического исследования в ТОО «Национальный центр биотехнологий». Геномную ДНК из цельной крови выделяли, используя коммерческий набор для выделения геномной ДНК из цельной крови GeneJET, фирмы Thermo Fisher Scientific, согласно инструкции производителя.

2.3 Измерение концентрации ДНК

Точную концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit 2, используя коммерческий набор Qubit dsDNA BR Assay kit фирмы Invitrogen, согласно инструкции производителя.

Степень деградации ДНК оценивали с помощью флуоресцентной детекции на приборе 4150 TapeStation System (Agilent).

2.4 Полноэкзомное секвенирование

Для подготовки стандартных библиотек для секвенирования экзомов использовался набор SureSelect V6-Post (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) для построения парно-концевой (paired-end) библиотеки секвенирования на платформе Illumina, при использовании 1 мкг геномной ДНК в качестве исходного материала. Полное экзомное секвенирование (Whole-Exome Sequencing, WES) проводилось на платформе NovaSeq 6000 (Illumina Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) в соответствии с инструкциями производителя. Услуга по экзомному секвенированию были проведена в компании «Macrogen».

2.5 Биоинформатический и статистический анализ

Биоинформатическая обработка данных секвенирования проводилась по стандартному аналитическому конвейеру с использованием современных инструментов анализа данных высокопроизводительного секвенирования.

Файлы базового вызова (base calling files), представленные в двоичном формате, были преобразованы в формат FASTQ с использованием пакета bcl2fastq v2.20.0 (Illumina). Парно-концевые (paired-end) последовательности, полученные на платформе NovaSeq, были выровнены с человеческим референтным геномом с помощью программы выравнивания BWA (версия 0.7.17; <https://sourceforge.net/projects/bio-bwa/>). В качестве референтного генома использовалась сборка hg38 из базы UCSC (оригинальная сборка GRCh38 от NCBI, декабрь 2013 г.). Дублированные прочтения были удалены с использованием Picard-tools (версия 2.18.2-SNAPSHOT).

Генетические варианты идентифицировались с помощью Genome Analysis Toolkit (GATK v4.0.5.1) (<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>) — программного пакета, предназначенного для анализа данных высокопроизводительного секвенирования. Отфильтрованные варианты были аннотированы с использованием программы SnpEff (версия 4.3t, 24 ноября 2017 г.; https://sourceforge.net/projects/snpeff/files/snpeff_v4_3_s_core.zip/download) и дополнительно отфильтрованы с применением баз данных dbSNP и проекта 1000 Genomes. Итоговые данные были сохранены в формате VCF. Для дополнительной аннотации и функциональной интерпретации вариантов использовались собственный (in-house) программный инструмент и SnpEff с привлечением дополнительных баз данных: ESP6500, ClinVar, dbNSFP и рекомендаций ACMG.

3. Результаты

3.1 Клинические исследования пациентов

Данное исследование проведено на группе из четырех пациентов из Казахстана с подозрением на

синдром Альпорта. Клинические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Клинические характеристики пациентов с синдромом Альпорта

Симптомы	Пациент 1	Пациент 2 - родной брат пациента 1	Пациент 3	Пациент 4
Пол	женский	мужской	мужской	женский
Возраст исследования	8 лет	13 лет	7 лет	13 лет
Возраст начала заболевания	6 лет	1,5 лет	7 лет	7 лет
Наследственная отягощенность	Родные сибсы, имеют родного дядю по материнской линии с аналогичным заболеванием	Родной дядя со стороны матери болен аналогичным заболеванием	Мама – ХПН1, получает диализ	
Первичные симптомы	микрогематурия (эритроциты 10-15 в зр), протеинурия (белок-0,33г/л)	микрогематурия (25-30 в п/з) во время обструктивного бронхита. С 3 лет - макрогематурия Протеинурия – белок – 2,3г/л	макрогематурия (эритр в большом кол-ве), протеинурия до 0,33–0,44 г/л,	макрогематурия – (эр. 30-40 в п.зр) протеинурия (белок 0,3 г/л), Отеки на лице и ногах
Направительный диагноз:	Наследственный нефрит. Хроническая болезнь почек G1A2	Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках,	Нефритический синдром. Наследственный нефрит	Хронический нефритический синдром, ХБП1
Заключительный диагноз	Наследственная нефропатия. Синдром Альпорта. X-сцепленный вариант	Наследственная нефропатия. Синдром Альпорта. X-сцепленный вариант	Нефритический синдром.	Хронический нефритический синдром. Мембрano пролиферативный гломерулонефрит с умеренным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией
ДНК анализ	Секвенирование экзома: гемизиготная мутация в 23 инtronе гена COL4A5 с X-	Секвенирование экзома: гемизиготная мутация в 23 инtronе гена COL4A5 с X-	Секвенирование экзома	Секвенирование экзома

	сцепленным синдромом Альпорта, тип1	сцепленным синдромом Альпорта, тип1		
Нарушения функции почек				
Гематурия	+	+	+	+
Протеинурия	+	+	+	+
Нейросенсорная тугоухость	Не отмечено	Не отмечено	Не отмечено	Не отмечено
Нарушения органов зрения	Не отмечено	Ангиопатия сетчатки.	Не отмечено	Не отмечено
УЗИ почек	уплотнение стенок ЧЛС почек с обеих сторон	Не выявлено	Двусторонний нефроптоз, уплотнение стенок ЧЛС почек и каликоэктазия с обеих сторон.	Не выявлено
Биопсия почек	Фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 1 ст. Электронная микроскопия: Картина соответствует врожденной/наследственно й патологии коллагена IV типа	Фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 1 ст. Электронная микроскопия: Картина соответствует врожденной/наследственно й патологии коллагена IV типа	Не проводилась	морфологические признаки мембранопролифератив -ного гломерулонефрита с умеренным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией в межточной ткани (фокальный склероз – 85,2%, гиалиноз и склероз – 14,8%).
Общий анализ крови	гемоглобин-131 г/л; эритроциты- 4,93x10 ¹² /л; тромбоциты- 365x10 ⁹ /л; лейкоциты-6,71 x10 ⁹ /л; СОЭ –4 мм/час.	гемоглобин-123 г/л; эритроциты- 4,36x10 ¹² /л; тромбоциты- 341x10 ⁹ /л; лейкоциты-7,71 x10 ⁹ /л; СОЭ –10мм/час.	Лейкоциты – 6,08 x10 ⁹ /л; эритроциты - 4.8x10 ¹² /л; гемоглобин 132 г/л; тромбоциты – 277x10 ⁹ /л; СОЭ – 25мм/час;	Нет данных
Анализ мочи	Цвет с/ж; прозрачная; удельный вес- 1003; pH – 6.5; белок- 0; лейкоциты – 2 в мкл; эритроциты - 80 в мкл;	белок - 2,0, эритроциты- 40 в мкл., белок- 2,31 г/л, эритроциты- 15-20 в п/з, лейкоциты- 8-12 в п/з. Цвет- мясных помоев. Удельный вес-1002; pH – 7,0;	Цвет – с/ж, прозрачная; отн. плотность – 1030; белок - 0,264г/л; Лейкоциты - в большом количестве; Эритроциты	Нет данных

			неизм. - 10-15; Реакция (Ph) - кислая	
Биохимический анализ крови	Общий белок - 61 г/л; АЛТ - 10.6 У/л; АСТ - 21 У/л; мочевина - 3.5 ммоль/л; креатинин - 44.7 ммоль/л; Глюкоза - 4,5 ммоль/л; билирубин - 4,8 мкмоль/л.	Общий белок - 49 г/л; АЛТ - 7,6 У/л; АСТ - 19,6 У/л; мочевина - 8,2 ммоль/л; креатинин - 69 ммоль/л; Глюкоза - 4,6 ммоль/л; билирубин - 3 мкмоль/л Креатинин - 46,8 мкмоль/л,	АСТ- 44.0; общий белок - 65.0; общий билирубин - 11.2; альбумин - 39; общий холестерин - 3,3; глюкоза - 3.9; креатинин - 34.3; мочевина - 3.53 (АЛаТ) - 16.0	Общий белок 60-48 г/л, альбумин 40-28 г/л, холестерин 2,4-9,79 ммоль/л. АНА, АНЦА в норме, АСЛО 56 МЕ/л, С3 0,1(0,9-1,7), С4 0,23 (05-0,9).
Белок в суточной моче	Белок - 0,2475 г/с; 1,32 г/с.	Белок - 0,528 г/л. 0,436 гр/л; 1,815 г/с	Белок - 2,31 г/с	Белок - 0,231 г/с
СКФ по Шварцу	СКФ - 129 мл/мин/1,73 м ²	СКФ - 82 мл/мин/1,73 м ² ; 47 мл/мин/1,73 м ²	Не определяли	СКФ 96 мл/мин/1,73 м ²
ПН	Не отмечено	ХБП1 стадии с 12 лет	Не отмечено	Не отмечено

3.2 Анализ результатов полногеномного секвенирования

Основная сводная статистика необработанных данных о последовательностях,

полученных из исследуемых образцов, представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Статистика fastq данных

Название образца	Общий выход (п.н.)	Всего прочтений	GC (%)	AT (%)	Q20 (%)	Q30 (%)
Пациент 1	8,086,480,954	53,552,854	50.79	49.21	98.89	95.87
Пациент 2	8,012,671,852	53,064,052	50.45	49.55	98.98	96.03
Пациент 3	6,162,256,244	40,809,644	49.06	50.94	98.66	95.0
Пациент 4	8,033,747,224	53,203,624	51.23	48.77	98.62	95.25

Общий выход (bp) — общее количество секвенированных оснований; GC (%) — содержание GC; AT (%) — содержание AT; Q20 (%) — доля оснований с оценкой качества Phred выше 20; Q30 (%) — доля оснований с оценкой качества Phred выше 30.

Подробные показатели выравнивания для каждого образца, глубина, процент покрытия и показатели вариантов для всех образцов приведены в Таблице 4.

Таблица 4 - Количество прочтений, покрытие и статистика вариантов по образцам

Название образца	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Всего прочтений	53,552,760	53,063,934	40,809,512	53,203,364
Средняя длина прочтения (п.н.)	146.55	149.28	144.35	140.18

Количество целевых генотипов ($\geq 1\times$)	36,378,510	36,432,945	36,442,503	36,374,396
% Покрытие целевых регионов ($\geq 10\times$)	99.7	99.8	99.9	99.6
% Покрытие целевых регионов ($\geq 30\times$)	99.4	99.2	98.1	99.0
% Покрытие целевых регионов ($\geq 50\times$)	97.2	95.4	84.2	93.8
Количество SNP	76,465	76,926	75,985	73,377
Миссенс-варианты	11,838	11,758	11,965	11,551
Приобретенный стоп-локус	106	117	112	99
Потерянный стоп-локус	26	24	23	18
Количество индел мутаций	14,789	15,127	14,304	13,522
Варианты со сдвигом рамки считывания	261	256	282	284
% найдено в dbSNP151	99.4	99.3	99.3	99.3

В результате фильтрации данных в генах COL4A5, COL4A4, COL4A6, COL4A3 были выявлены

мутации, представленные в таблицах 5-8.

Таблица 5 - Мутации в генах COL4A5, COL4A4, COL4A3 и COL4A6, обнаруженные у пациента 1

хромо сома	генот ип	зиготн ость	тип мутаци и	названи е гена	HGVS. с	HGVS. p	dbSNP 156_ID	CLINVAR _CLNSIG	CLINVAR_CLNDN
2	C	HET	миссенс	COL4A3	c.127G>C	p.Gly43 Arg	rs13424 243	Benign	Autosomal_recessive_Alport_syndrome Alport_syndrome Autosomal_dominant_Alport_syndrome not_specified not_provided
2	C	HOM	миссенс	COL4A3	c.422T>C	p.Leu141Pro	rs10178 458	Benign	not_specified Autosomal_dominant_Alport_syndrome Autosomal_recessive_Alport_syndrome not_provided Alport_syndrome
2	G	HOM	миссенс	COL4A3	c.485A>G	p.Glu162Gly	rs64366 69	Benign	Autosomal_dominant_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome
2	T	HET	миссенс	COL4A3	c.976G>T	p.Asp326Tyr	rs55703 767	Benign	not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome not_provided Alport_syndrome Autosomal_dominant_Alport_syndrome
2	T	HET	миссенс	COL4A3	c.1721C>T	p.Pro574Leu	rs28381 984	Benign	not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided
X	T	HET	миссенс	COL4A6	c.2707G>A	p.Ala903Thr	rs13824 6637	Uncertain_significance	not_provided not_specified
X	G	HET	миссенс	COL4A6	c.1360T>C	p.Ser454Pro	rs10420 65	Benign	Hearing_loss,_X-linked_6 not_provided not_specified

X	CCTT	НЕТ	вставка в консерваторивную рамку считывания	COL4A6	c.1971_1972insAAG	p.Glu657_Val658insLys	rs146680910	Benign	Hearing_loss, X-linked_6
X	G	НЕТ	акцептор сплайсинга	COL4A5	c.1588-2A>G	-	-	-	-

НЕТ-гетерозигота, НОМ-гомозигота.

Таблица 6 - Мутации в генах COL4A5, COL4A4, COL4A3 и COL4A6, обнаруженные у пациента 2

хромосома	генотип	зиготность	тиип мутации	название гена	HGVS.c	HGVS.p	dbSNP156_ID	CLINV_AR_CLNSIG	CLINVAR_CLNDN
2	C	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.127G>C	p.Gly43Arg	rs13424243	Benign	Autosomal_recessive_Alport_syndrome Alport_syndrome Autosomal_dominant_Alport_syndrome not_specified not_provided
2	C	НОМ	миссенс	COL4A3	c.422T>C	p.Gly43Arg	rs10178458	Benign	not_specified Autosomal_dominant_Alport_syndrome Autosomal_recessive_Alport_syndrome not_provided Alport_syndrome
2	G	НОМ	миссенс	COL4A3	c.485A>G	p.Glu162Gly	rs6436669	Benign	Autosomal_dominant_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome
2	T	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.976G>T	p.Asp326Tyr	rs55703767	Benign	not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome not_provided Alport_syndrome Autosomal_dominant_Alport_syndrome
2	T	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.1721C>T	p.Pro574Leu	rs28381984	Benign	not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided
X	G	НЕТ	splice_acceptor_variant&intron_variant	COL4A5	c.1588-2A>G	-	-	-	-

Таблица 7 - Мутации в генах COL4A5, COL4A4, COL4A3 и COL4A6, обнаруженные у пациента 3

хромо- сома	тегот-	зиготн-	тип мутаци- и	назва- ние гена	HGV- S.c	HGVs- p	dbSNP- 156_ID	CLINVAR- _CLNSIG	CLINVAR_CLNDN
2	G	HET	миссенс	COL4A4	c.4207 T>C	p.Ser1403Pro	rs3752895	Benign	MedGen:CN169374 MedGen:C3661900 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919
2	T	HET	миссенс	COL4A4	c.3979 G>A	p.Val1327Met	rs2229813	Benign/Likely_benign	MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MONDO:MONDO:0010520,MedGen:C4746986,OMIM:301050,Orphanet:63,Orphanet:88917 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63 MedGen:CN169374 MedGen:C3661900
2	A	HET	миссенс	COL4A4	c.3011 C>T	p.Pro1004Leu	rs1800517	Benign	MedGen:CN169374 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63 MedGen:C3661900
2	A	HOM	миссенс	COL4A4	c.1444 C>T	p.Pro482Ser	rs2229814	Benign	MedGen:CN169374 MedGen:C3661900 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63
2	A	HET	миссенс	COL4A4	c.289 C>T	p.Arg97Cys	rs202096172	Conflicting_classifications_of_pathogenicity	. MedGen:C3661900
2	C	HET	миссенс	COL4A3	c.422T>C	p.Leu141Pro	rs10178458	Benign	MedGen:CN169374 MONDO:MONDO:0007086,MedGen:C5882663,OMIM:104200,Orphanet:63,Orphanet:88918 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MedGen:C3661900 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63
2	G	HET	миссенс	COL4A3	c.485 A>G	p.Glu162Gly	rs6436669	Benign	MONDO:MONDO:0007086,MedGen:C5882663,OMIM:104200,Orphanet:63,Orphanet:88918 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63 MedGen:C3661900 MedGen:CN169374 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MedGen:C3661900 MedGen:CN169374 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63

									NDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203 780,Orphanet:63,Orphanet:88919
2	T	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.1721A3	p.Pro57C>T	4Leu	984	Benign MedGen:CN169374 MONDO:MONDO:0008762,MedGen:C4746745,OMIM:203780,Orphanet:63,Orphanet:88919 MONDO:MONDO:0018965,MedGen:C1567741,OMIM:PS301050,Orphanet:63 MedGen:C3661900

Таблица 8 - Мутации в генах COL4A5, COL4A4, COL4A3 и COL4A6, обнаруженные у пациента 4

хромосома	генотип	зигота	типы мутаций	название гена	HGVS. с	HGVS. p	dbSNP156_ID	CLINVAR_CLNSIG	CLINVAR_CLNDN
2	G	НЕТ	миссенс	COL4A4	c.4207T>C	p.Ser1403Pro	rs3752895	Benign	not_specified not_provided Alport_syndrome Autosomal_recessive_Alport_syndrome
2	T	НЕТ	миссенс	COL4A4	c.3979G>A	p.Val1327Met	rs2229813	Benign/Likely_benign	Autosomal_recessive_Alport_syndrome X-linked_Alport_syndrome Alport_syndrome not_specified not_provided
2	C	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.422T>C	p.Leu141Pro	rs10178458	Benign	not_specified Autosomal_dominant_Alport_syndrome Autosomal_recessive_Alport_syndrome not_provided Alport_syndrome
2	G	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.485A>G	p.Glu162Gly	rs6436669	Benign	Autosomal_dominant_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome
2	T	НЕТ	миссенс	COL4A3	c.1721C>T	p.Pro574Leu	rs28381984	Benign	not_specified Autosomal_recessive_Alport_syndrome Alport_syndrome not_provided
X	G	НЕТ	миссенс	COL4A6	c.1360T>C	p.Ser454Pro	rs1042065	Benign	Hearing_loss,_X-linked_6 not_provided not_specified
X	CCTT	НЕТ	Вставка в консервативную рамку считывания	COL4A6	c.1971_1972insAAG	p.Glu657_Val658insLys	rs146680910	Benign	Hearing_loss,_X-linked_6

Таким образом, из таблиц 5-8 видно, что в основном выявлены мутации, характеризующиеся

как доброкачественные (Benign)

4. Заключение

Клинические симптомы четырех обследованных пациентов с синдромом Альпорта представлены в таблице 2. Пациент 1 и пациент 2 являлись родными сибсами. Средний возраст обследуемых пациентов составил 10,25 лет. Распределение возраста появления первых симптомов СА варьировало от 1,5 до 7 лет, что соответствует известным литературным данным о более тяжелой клинической картине у мальчиков (пациент 2) при X-сцепленной форме СА. У родной сестры заболевание СА проявилось в 6 лет.

Все пациенты имели отягощенный семейный анамнез. Пациенты 1,2 и 3 имели родного дядю по материнской линии с аналогичным заболеванием, что свидетельствует о возможном X-сцепленном наследовании. У пациентки 4 – мама имеет ХПН и в течение многих лет находится на постоянном гемодиализе, что предполагает аутосомно-доминантную форму СА.

У всех пациентов первыми симптомами заболевания явились микрогематурия – 10-20 в п/зрения, которая быстро прогрессировала до макрогематурии – 40-50 в п/зрения, в двух случаях – пациент 2 и 3. Вторым основным диагностическим симптомом явилась протеинурия, содержание белка в моче варьировало от 0,30 г/л у пациента 4, до 2,3 г/л у пациента 2 с клинически более тяжелой X-сцепленной формой СА.

Помимо основных симптомов – гематурии и протеинурии проведен анализ наличия возможных сопутствующих проявлений СА. Нейросенсорная тугоухость и нарушения органов зрения, помимо неспецифичного симптома ангиопатии сетчатки у пациента 2, не было обнаружено у всех 4 пациентов. Это связано с тем, что согласно международным руководствам по диагностике и лечению СА, нарушения слуха и зрения возникают в более позднем подростковом или взрослом возрасте. Двум старшим пациентам исполнилось 13 лет, что

предполагает развитие этих симптомов в дальнейшей жизни.

Характерные изменения почек были выявлены у двух (50%) пациентов 1 -уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы почек с обеих сторон. У пациента 3 - двусторонний нефроптоз, уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы почек и каликоэктазия с обеих сторон.

Одним из важнейших критериев постановки диагноза СА является инвазивный метод – биопсия ткани почек, которая была проведена 3 (75%) пациентам 1,2 и 4. Картина была характерной для СА и позволяла поставить этот диагноз на основании гистологических нарушений. У родных сибсов - пациентов 1 и 2 был описан фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 1 ст. Электронная микроскопия выявила картину врожденной/наследственной патологии коллагена IV типа. У пациента 4 при биопсии ткани почек обнаружены морфологические признаки мембрано-пролиферативного гломерулонефрита с умеренным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией в межуточной ткани (фокальный склероз – 85,2%, гиалиноз и склероз – 14,8%). Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость гистологических исследований ткани почек для ранней постановки диагноза СА.

Как представлено в таблице 2, общий и биохимический анализ крови у всех пациентов не показал специфичных отклонений. В то время, как общий анализ мочи продемонстрировал повышение белка и эритроцитов, в суточной моче содержание белка колебалось от 0,23 до 2,31 г/сутки, что подтверждало патологически высокий уровень протеинурии при СА.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле Шварца

$$p\text{СКФ} = k \times H / C\text{Cr}, \text{ где } k = 0,0414 \times \text{возраст} \\ (\text{количество лет}) + 0,3018; H - \text{рост (см)}; C\text{Cr} -$$

концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл). Нормальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для большинства взрослых — более 90 мл/мин/1,73 м². Диапазон 60-89 мл/мин/1,73 м² считается легким снижением функции почек, а более низкие показатели свидетельствуют о прогрессирующем нарушении работы почек. У детей в возрасте от 1 до 14 лет нормальное значение СКФ составляет от 70 до 140 мл/мин/1,73 м². СКФ по Шварцу была измерена у пациентов 1,2 и 4, при этом, снижение фильтрационной функции почек до 47 мл/мин/1,73 м² отмечено у пациента 2 с наиболее тяжелой клинической картиной СА из всех обследованных. У этого же пациента 2 имеется ХПН 1 степени.

В результате анализа данных полноэкзонного секвенирования у пациентов 1-4 не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных мутаций в экзонных областях генов COL4A5, COL4A4, COL4A3 и COL4A6, которые классифицируются базами данных ClinVar и ACMG.

Однако у пациентов 1 и 2 была выявлена мутация в 23 инtronе гена COL4A5 (chrX:108597375A>G), приводящая к нарушению

канонического сайта сплайсинга (с. 1588-2A>G, NM_033380.2). В базе данных LOVD характеризуется как патогенная мутация [33] и базе CLINVAR как приводящая к аномальной структуре белка [34], однако не найдено публикаций в рецензируемых изданиях, содержащих функционального исследования именно данного варианта в COL4A5. Выявленная мутация упоминается лишь в сообщении, опубликованном в сборнике «Asian Journal of Pediatric Nephrology» в 2023 году, однако данный материал не содержит полных экспериментальных данных, в связи с чем не может рассматриваться как достоверный источник [35]. Также в статье Horinouchi et al. описана схожая мутация с.1588-1G>A в инtronе 23. Данная мутация приводила к устраниению сайта акцептора сплайсинга интрана 23 и активации нового сайта сплайсинга на один нуклеотид ниже по течению [36]. На основании совокупности имеющихся сведений мутацию с.1588-2A>G гена COL4A5 следует рассматривать как патогенную, вероятно приводящей к X-сцепленному синдрому Альпорта, но требующей дополнительных функциональных исследований.

5. Выводы

Проведенный анализ медицинской документации, семейного анамнеза, оценки тяжести заболевания и диагностической значимости клинических симптомов показал, что генетическая диагностика имеет первостепенное значение для подтверждения диагноза и прогноза клинического течения синдрома Альпорта. Исследование подчеркивает значимость генетических исследований синдрома Альпорта, и важность изучение инtronных областей генов COL4A3, COL4A4, COL4A5.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках гранта ИРН BR24992881 «Разработка клеточных, геномных и протеомных технологий для диагностики социально-значимых заболеваний в Республике Казахстан».

Вклад авторов. Концептуализация – Е. Ж.; формальный анализ – А.Б., Д.Б. и Е.Ж.; исследование – Г.С., Д.Б. и А.Б.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Г.С., А.Д. и Д.Б.; написание (обзор и редактирование) – Д.Б.

Литература

1. Yamamura, T., Nozu, K., Fu, X. J., Nozu, Y., Ye, M. J., Shono, A., Iijima, K. (2017). Natural history and genotype-phenotype correlation in female X-linked Alport syndrome. *Kidney international reports*, 2(5), 850-855. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2017.04.011>
2. Alport, A. C. (1927). Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *British medical journal*, 1(3454), 504. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3454.504>
3. Groopman, E. E., Marasa, M., Cameron-Christie, S., Petrovski, S., Aggarwal, V. S., Milo-Rasouly, H., Gharavi, A. G. (2019). Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 380(2), 142-151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806891>
4. Gross, O., Friede, T., Hilgers, R., Görlitz, A., Gavénis, K., Ahmed, R., & Dürr, U. (2012). Safety and efficacy of the ACE-inhibitor Ramipril in Alport Syndrome: the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients. *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), 436046. <https://doi.org/10.5402/2012/436046>
5. Inoue, Y., Nishio, H., Shirakawa, T., Nakanishi, K., Nakamura, H., Sumino, K., Yoshikawa, N. (1999). Detection of mutations in the COL4A5 gene in over 90% of male patients with X-linked Alport's syndrome by RT-PCR and direct sequencing. *American journal of kidney diseases*, 34(5), 854-862. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70042-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70042-9)
6. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Iijima, K. (2019). A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and experimental nephrology*, 23(2), 158-168. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4>
7. Kashtan, C. E. (2021). Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(2), 272-279. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.026>
8. Kashtan, C. E. (1998). Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(9), 1736-1750. <https://doi.org/10.1681/ASN.V991736>
9. Savige, J., Ariani, F., Mari, F., Bruttini, M., Renieri, A., Gross, O., Storey, H. (2019). Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*, 34(7), 1175-1189. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3985-4>
10. Fallerini, C., Baldassarri, M., Trevisson, E., Morbidoni, V., La Manna, A., Lazzarin, R., Ariani, F. (2017). Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clinical genetics*, 92(1), 34-44. <https://doi.org/10.1111/cge.12919>
11. Chugh, K. S., Sakhija, V., Agarwal, A., Jha, V., Joshi, K., Datta, B. N., Gupta, K. L. (1993). Hereditary nephritis (Alport's syndrome)—clinical profile and inheritance in 28 kindreds. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 8(8), 690-695. <https://doi.org/10.1093/ndt/8.8.690>
12. Xiao, T., Zhang, J., Liu, L., & Zhang, B. (2024). Genetic diagnosis of Alport syndrome in 16 Chinese families. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 12(3), e2406. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2406>
13. Kashtan, C. E., Ding, J., Garosi, G., Heidet, L., Massella, L., Nakanishi, K., Gross, O. (2018). Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney international*, 93(5), 1045-1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>
14. Jais, J. P., Knebelmann, B., Giatras, I., De Marchi, M. A. R. I. O., Rizzoni, G., Renieri, A., Gubler, M. C. (2000). X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), 649-657. <https://doi.org/10.1681/ASN.V114649>

15. Nozu, K., Vorechovsky, I., Kaito, H., Fu, X. J., Nakanishi, K., Hashimura, Y., Iijima, K. (2014). X-linked Alport syndrome caused by splicing mutations in COL4A5. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(11), 1958-1964. <https://doi.org/10.2215/CJN.04140414>
16. Kamiyoshi, N., Nozu, K., Fu, X. J., Morisada, N., Nozu, Y., Ye, M. J., Iijima, K. (2016). Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(8), 1441-1449. <https://doi.org/10.2215/CJN.01000116>
17. Pierides, A., Voskarides, K., Athanasiou, Y., Ioannou, K., Damianou, L., Arsali, M., Deltas, C. (2009). Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(9), 2721-2729. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp158>
18. Savige, J., Storey, H., Watson, E., Hertz, J. M., Deltas, C., Renieri, A., Lipska-Ziętkiewicz, B. S. (2024). Correction: Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *European Journal of Human Genetics*, 32, 132-132. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01288-x>
19. Zhang, Y., Ding, J., Zhang, H., Yao, Y., Xiao, H., Wang, S., & Wang, F. (2019). Effect of heterozygous pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(5), e647. <https://doi.org/10.1002/mgg3.647>
20. Crockett, D. K., Pont-Kingdon, G., Gedge, F., Sumner, K., Seamons, R., & Lyon, E. (2010). The Alport syndrome COL4A5 variant database. *Human Mutation*, 31(8), E1652-E1657. <https://doi.org/10.1002/humu.21312>
21. Wood, A. R., Hernandez, D. G., Nalls, M. A., Yaghootkar, H., Gibbs, J. R., Harries, L. W., Frayling, T. M. (2011). Allelic heterogeneity and more detailed analyses of known loci explain additional phenotypic variation and reveal complex patterns of association. *Human molecular genetics*, 20(20), 4082-4092. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr328>
22. Ahmed, F., Kamae, K. K., Jones, D. J., DeAngelis, M. M., Hageman, G. S., Gregory, M. C., & Bernstein, P. S. (2013). Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome. *JAMA ophthalmology*, 131(6), 777-782. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1452>
23. Savige, J., Storey, H., Il Cheong, H., Gyung Kang, H., Park, E., Hilbert, P., Nagel, M. (2016). X-linked and autosomal recessive Alport syndrome: pathogenic variant features and further genotype-phenotype correlations. *PLoS One*, 11(9), e0161802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161802>
24. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Iijima, K. (2019). A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and experimental nephrology*, 23(2), 158-168. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4>
25. Hertz, J. M., Thomassen, M., Storey, H., Flinter, F. (2012). Clinical utility gene card for: Alport syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 20(6), 713-713. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.237>
26. Żurowska, A. M., Bielska, O., Daca-Roszak, P., Jankowski, M., Szczepańska, M., Roszkowska-Bjanid, D., ... & Lipska-Ziętkiewicz, B. S. (2021). Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney International*, 99(6), 1451-1458. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.040>
27. Zallocchi, M., Johnson, B. M., Meehan, D. T., Delimont, D., Cosgrove, D. (2013). $\alpha 1\beta 1$ integrin/Rac1-dependent mesangial invasion of glomerular capillaries in Alport syndrome. *The American journal of pathology*, 183(4), 1269-1280. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.015>
28. Voskarides K., Pierides A., Deltas C. COL4A3/COL4A4 mutations and kidney disease: insights into pathogenesis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 23(9):2722-2726. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040444>

29. Hashimura Y., Nozu K., Kaito H. et al. Milder clinical course in COL4A5 hypomorphic variants: implications for variant classification. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014; 18(3):446–454. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.479>
30. Savige J., Dagher H., Bogdanovic R. et al. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney International*. 2003; 64(4):1169–1178. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00234.x>
31. Global Variome shared LOVD. Website. Available from URL: <https://databases.lovd.nl/shared/genes>
32. ClinVar Genomic variation as it relates to human health. Website. Available from URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/4463839/>
33. Lu D., Shi L., Wu L. et al. A novel mutation in COL4A5 gene was found in a family with Alport syndrome in Western China. Abstracts of the Asian Congress of Pediatric Nephrology 2023. *Asian Journal of Pediatric Nephrology*. 2023; 6(2):73–184.
34. Horinouchi T., Nozu K., Yamamura T., Minamikawa S., Omori T., Nakanishi K., Fujimura J., Ashida A., Kitamura M., Kawano M., Shimabukuro W., Kitabayashi C., Imafuku A., Tamagaki K., Kamei K., Okamoto K., Fujinaga S., Oka M., Igarashi T., Iijima K. Detection of splicing abnormalities and genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29(8):2244–2254. <https://doi.org/10.1681/asn.2018030228>
35. Oka M., Nozu K., Kaito H., Fu X.J., Nakanishi K., Hashimura Y., et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(9):1535–1544. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2797-4>
36. Global Variome shared LOVD. Website. Available from URL: <https://databases.lovd.nl/shared/variants/0000352597#00024106>
37. ClinVar Genomic variation as it relates to human health. Website. Available from URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/4463839/>
38. Lu D., Shi L., Wu L. et al. A novel mutation in COL4A5 gene was found in a family with Alport syndrome in Western China. Abstracts of the Asian Congress of Pediatric Nephrology 2023. *Asian Journal of Pediatric Nephrology*. 2023; 6(2):73–184. https://doi.org/10.4103/ajpn.ajpn_14_23
39. Horinouchi T., Nozu K., Yamamura T., Minamikawa S., Omori T., Nakanishi K., Fujimura J., Ashida A., Kitamura M., Kawano M., Shimabukuro W., Kitabayashi C., Imafuku A., Tamagaki K., Kamei K., Okamoto K., Fujinaga S., Oka M., Igarashi T., Iijima K. Detection of splicing abnormalities and genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29(8):2244–2254. <https://doi.org/10.1681/asn.2018030228>

Альпорт синдромына құдікті балалардағы генетикалық ерекшеліктер: Толық экзомалық реттілік нәтижелері

Башарова Д.А.¹, Свягтова Г.С.², Бекбаева А.³, Дармешова А.⁴, Жолдыбаева Е.В.⁵

¹ Зертханапы, Үлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

² Генетик, Молекулярлық медицина орталығы, Алматы, Қазақстан

³ Кішіғылыми қызметкер, Үлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

⁴ Нефролог, "Algamed" ЖШС, Алматы, Қазақстан

⁵ Үжымдық пайдалану биотехнологиясы үлттық ғылыми зертханасының менгерушісі,

Үлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

Түйінде

Кіріспе. Альпорт синдромы COL4A3, COL4A4, COL4A5 гендеріндегі мутациялардан туындаған сирек кездесетін көп жүйелі ауру. Альпорт синдромы зерттеудің өзектілігі оның түқым қуалайтын бүйрек аурулары арасындағы жоғары жиілігіне, ерекше генетикалық және фенотиптік гетерогенділігіне, диагностиканың клиникалық және генетикалық әдістерін түсіндірудің құрделілігіне, спецификалық мутациялардың жиілігі мен спектрінде маңызды популяциялық айырмашылықтардың болуына байланысты.

Зерттеу мақсаты толық экзомалық реттілік диагностикалық маңыздылығын, анықталған генетикалық нұсқалар спектрінің сипаттамасын бағалау және молекулалық-генетикалық диагностиканың тиімділігіне асер ететін факторларды анықтау үшін альпорт синдромына клиникалық және зертханалық құдікті пациенттердегі толық экзомалық реттілік деректерін талдау болып табылады.

Әдістері. Альпорт синдромы бар науқастардың қан үлгілерінен геномдық ДНҚ-ны оқшаулау. Үлгілердің толық экзомдық реттілігі, сондай-ақ секвенирлеу деректерін биоинформатикалық және статистикалық өндөу жүргізілді.

Нәтижелер. COL4A5 генінің инtronдық аймағында бұрын сипатталмаған мутация анықталды, c.1588-2A>G, мүмкін Альпорт синдромымен байланысты.

Қорытындылар. Зерттеу Альпорт синдромының популяциялық-генетикалық зерттеулерінің маңыздылығын көрсетеді және COL4A3, COL4A4, COL4A5 гендерінің инtronдық аймақтарын зерттеу әсіресе маңызды.

Түйін сөздер: Альпорт синдромы, Альпорт X-байланысты синдромы, толық экзомалық реттілік, генотип пен фенотиптің корреляциясы, сплайсингтің бұзылуы.

Genetic Features in Children with Suspected Alport Syndrome: Results of Whole-Exome Sequencing

Diana Basharova ¹, Gulnara Svyatova ², Ayazhan Bekbaeva ³, Darmeshova Aizhan ⁴, Elena Zholdybaeva ⁵

¹ Laboratory Assistant, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan

² Geneticist, Center for Molecular Medicine, Almaty, Kazakhstan

³ Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan

⁴ Nephrologist, LLP «Algamed», Almaty, Kazakhstan

⁵ Head of the National Scientific Laboratory of Biotechnology for Collective Use,

National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Alport syndrome is a rare multisystem disorder caused by mutations in the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes. The relevance of studying Alport syndrome is due to its high frequency among inherited kidney diseases, its extreme genetic and phenotypic heterogeneity, the difficulty interpreting clinical and genetic diagnostic methods, and the presence of significant population differences in the frequency and spectrum of specific mutations.

The aim of this study is to analyze whole-exome sequencing data in patients with clinical and laboratory suspicion of Alport syndrome to assess the diagnostic value of WES, characterize the spectrum of detected genetic variants, and identify factors influencing the effectiveness of molecular genetic diagnostics.

Methods. Genomic DNA was isolated from blood samples of patients with suspected Alport syndrome. Whole-exome sequencing of the samples was performed, along with bioinformatic and statistical processing of the sequencing data.

Results. A previously undescribed mutation in the intronic region of the COL4A5 gene, c.1588-2A>G, was identified, likely associated with Alport syndrome.

Conclusions. This study highlights the importance of population genetic studies of Alport syndrome, particularly the study of the intronic regions of the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes.

Keywords: Alport syndrome, X-linked Alport syndrome, whole-exome sequencing, genotype-phenotype correlation, splicing disorders.