

3. Dumbrava V-T, Tofan-Scutaru L, Holban T. Protocol clinic național. Hepatita cronică virală C la adult. Chișinău, 2012.
4. Hepatitis Delta guide. WHO/CDS/CSR/LYO. 2001;1.
5. ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control report. Hepatitis B and C in the EU neighborhoods: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, 2010.
6. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012 – 2016, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova, nr.90 din 13.02.2012. Monitorul Oficial; 34-37 din 17.02.2012.
7. Pântea V, Maximenco E. Protocol clinic național. Hepatita virală D acută la adult. Chișinău, 2009.



## Генетическое исследование фенилкетонурии в Хачмазском районе Азербайджанской Республики

\*Т. А. Аскерова, В. И. Ягубова, Ф. Д. Гусейнова, Ш. И. Гасанова, Г. А. Велиева

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

\*Corresponding author: hajhafiz@mail.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised December 15, 2012

### \*T. A. Askerova, V. I. Yaqubova, F. D. Huseynova, Sh. I. Hasanova, G. A. Veliyeva Genetically study of phenilketonuria in Khachmaz district of Azerbaijan Republic

Phenilketonuria (PKU) – is hereditary disease, with autosome-recessive type of inheritance associated with deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PheH) necessary for the conversion of phenylalanine to tyrosine. Phenilketonuria is one of the metabolic disorders, usually leading to hardly oligofreniya. Phenilketonuria is observed in European countries, mainly in Russia, Turkey with high pregnancy in prevalence. Since Turkey is close to us on the social-cultural, medical aspects, on structure and pregnancy of some disease, it is assumed that the spread of this disease in Azerbaijan can be high. The aim of our study is the diagnose phenilketonuria in the population of Khachmaz region of Azerbaijan. For determination of level of phenilalanine among in habitants of Khachmaz district was held immunenzyme analysis of blood in 93 persons. In 10 children was determined higher amount of phenilalanine in blood. From 10 determined patients in 6 was found heterozygote carriage of phenilketonuria. Investigation of families of the patients confirmed hereditary character of this illness. Phenotypical and genetic frequency of spread of phenyl in this district of Azerbaijan Republic was determined.

**Key words:** genetically study, phenilketonuria.

### Реферат

Фенилкетонурия (ФКУ) это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), необходимого для перехода фенилаланина в тирозин. Фенилкетонурия из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний обмена веществ, как правило ведущее к тяжелой олигофрении. Фенилкетонурия наблюдается в Европейских случаях, в основном в России, в Турции с большей частотой распространенности. Так как Турция близка нам по социально-культурным, медицинским аспектам, структуре и частоте многих заболеваний, предполагаем, что распространение данной патологии в Азербайджане также может быть высоким. Целью нашего исследования является диагностика фенилкетонурии среди населения Хачмазского района Азербайджанской Республики. Для определения уровня фенилаланина среди жителей Хачмазского района был проведен иммуноферментный анализ крови у 93 лиц. У 10 (10,8%) детей выявлено повышенное количество фенилаланина в крови. Из 10 выявленных больных у 6 было определено гетерозиготное носительство фенилаланина. Исследование семей выявленных больных подтвердил наследственный характер заболевания. Были установлены фенотипические и генные частоты распространения фенилкетонурии в этом районе Азербайджанской Республики.

**Ключевые слова:** генетическое исследование, фенилкетонурия.

### Введение

Наследственная патология аминокислотного обмена является одним из этиологических факторов возникновения умственной отсталости. Так, из 36 известных наследственных дефектов аминокислотного обмена, характеризующихся гиперсекрецией аминокислот, 24 сопровождаются развитием умственной отсталости. В ходе проведения массовых биохимических обследований, имеющих целью выявление наследственных дефектов обмена среди умственно отсталых больных, была обнаружена высокая отягощенность этого контингента генерализованными аминоацидуриями [2, 6].

Фенилкетонурия (ФКУ) это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), необходимого для перехода фенилаланина в тирозин. В результате, в организме накапливается фенилаланин и недоокисленные продукты его обмена, с мочой выделяется большое количество фенилпировиноградной кислоты (классическая ФКУ) [1, 3, 4, 6]. В литературе описываются случаи стойкого повышения фенилаланина в крови больных при отсутствии фенилпировиноградной кислоты в моче под разными названиями – «атипичная

ФКУ», «мягкая ФКУ», «гиперфенилаланинемия (ГФА)» [13, 14, 15].

ФКУ из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний обмена веществ, как правило, ведущее к тяжелой олигофрении. В европейских странах встречается с частотой в среднем 1:10000, следовательно каждый 50-й носитель гена ФКУ [7]. По данным неонатального скрининга за последние годы, частота ФКУ в России 1:6000 [5]. В разных странах встречаемость ФКУ очень неодинакова – от практически полного отсутствия заболевания в Финляндии (1:100000) до частоты его порядка 1:1400 в некоторых районах Ирландии, поэтому резко отличается и удельный вес ФКУ среди всех олигофрений [12]. Неблагоприятна обстановка и в Турции, где ФКУ распространена с частотой 1:2600 у новорожденных [8]. По данным Азербайджанского исследователя, среди 90 обследованных новорожденных, фенотипическая частота фенилкетонурии составила 1,4% [10]. Так как Турция близка нам по социально-культурным медицинским аспектам, структуре и частоте многих заболеваний, предполагаем, что распространение данной патологии в Азербайджане также может быть высокой. Ранняя диагностика и своевременное лечение облегчают течение и предотвращают тяжелые последствия болезни.

**Целью** нашего исследования является диагностика ФКУ среди населения Хачмазского района Азербайджанской республики.

#### Материал и методы

Нами было проведено количественное определение фенилаланина в крови у 93 лиц (83 женщин и 10 мужчин) азербайджанской национальности Хачмазского района. Среди обследованных – 85% лиц проживали в этом районе, 15% обследованных были жителями Худатского, Кусарского, Шабранского и Кубинского районов. Возраст обследованных был от 7 до 39 лет. Пробы периферической крови взяты с использованием специальной фильтровальной бумаги (S & S 903). Уровень фенилаланина определяли с помощью набора реактивов «NEO-PKU ELISA» КИТ набор фирмы «Kimia». Проводили количественный иммуноферментный анализ, принцип которого основан на ферментном определении содержания фенилаланина. При этом, используется дегидрогеназа фенилаланина и промежуточная система акцептора электрона, чтобы сделать его приемлемым для колориметрического измерения. Данные измерения осуществляли на иммуноферментном планшетном анализаторе STST FAX (США).

#### Результаты и обсуждение

По результатам биохимического обследования 93 лиц было выявлено, что у 10 (10,8%) был установлен повышенный уровень ГФА. Нормальное содержание фенилаланина в крови до 4 мг%.

71 (76,3%) обследованных лиц с нормальной концентрацией фенилаланина в крови составили контрольную группу. А лица с ГФА, согласно полученным результатам, были распределены нами на 3 группы.

В первой группе показатель фенилаланина составил 8,75 мг% (максимальный 8,6 мг%, минимальный 5,1 мг%). Проведенный опрос обследованных выявил, что большинство использовало в пище продукты богатые фенилаланином. Эту группу мы отнесли к атипичной форме ГФА. Согласно существующей классификации, ГФА имеет различные формы проявления: от классической ФКУ до персистирующей, бессимптомной ГФА не требующей лечения, и транзиторной наследственной ГФА. Например, у недоношенных обследованных детей с задержкой в созревании печеночной фенилаланин-гидроксилазной системы зафиксированы случаи ГФА, вызванные дефицитом фермента переаминирование фенилаланина [6, 7]. Во второй группе, минимальное содержание фенилаланина в крови было равно 9,7 мг%, максимальное – 11,5 мг%. Большинство исследователей считают, что для типичной, классической ФКУ характерна концентрация фенилаланина в крови выше 20 мг% [2].

Если учесть, что каждая популяция отличается по своим географическим параметрам и наследственным заболеваниям, то данный повышенный уровень фенилаланина характерен для населения этого района. Во второй группе, количество фенилаланина на 4,1 раз было больше по сравнению с контрольной группой. Эти группы мы отнесли к гетерозиготным носителям.

В третьей группе уровень фенилаланина был увеличен по сравнению с контрольной группой на 6,1 раз. Частота выявления ГФА среди мужского и женского пола было практически одинаковы. Семейно-генеалогический анализ подтвердил у выявленных гетерозиготное и гомозиготное носительство фенилкетонурии.

По результатам биохимического и генетического обследования среди 93 лиц было выявлено 4 гомозиготных, 6 гетерозиготных носителей гена фенилкетонурии. Концентрация фенилаланина у выявленных больных показана в таблице 1.

Таблица 1

#### Концентрация фенилаланина в крови обследованных больных

Группа обследованных	Количество лиц	Количество фенилаланина, мг%
Гомозиготные носители	4	15,9 ± 7,5
Гетерозиготные носители	6	10,7 ± 4,1
Контрольная группа	83	7,57 ± 2,5
Итого	93	34,1 ± 14,1

Как видно из таблицы, концентрация фенилаланина у гомозиготных носителей увеличена в 2,1 раза, у гетерозиготных – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Нами было исследована фенотипическая и генная частота фенилаланина среди выявленных лиц в Хачмазском районе. В таблице 2 указаны фенотипические и генные частоты различных форм носительства фенилаланина.

Как видно из таблицы, частота гена ФКУ варьировала

Таблица 2

Фенотипическая и генная частота фенилаланина в Хачмазском районе

Генетические формы фенилкетонурии	Количество обследованных	Количество фенилаланина, мг%	Фенотипическая частота, %	Генная частота
Контрольная группа	83	0,9 – 8,1 7,57	89,2	-
Гетерозиготы	6	9,7 – 11,5 10,7	6,45	0,1129
Гомозиготы	4	13,7 – 18,0 15,9	4,3	0,9301
Общая сумма	93	34,2	99,9	1,043

в пределах 0,1129-0,9301 соответственно. Наиболее высокие частоты ФКУ наблюдались среди гомозиготных больных 0,9301. Низкие частоты среди гетерозиготных – 0,1129.

Среди исследованных лиц идентифицировано гомозиготное состояние для ФКУ с фенотипической частотой 4,3%. Фенотипическая частота гетерозиготных носителей была выявлена в 6,45% случаях. Фенотипическая частота различных генетических форм ФКУ представлена на рисунке 1.

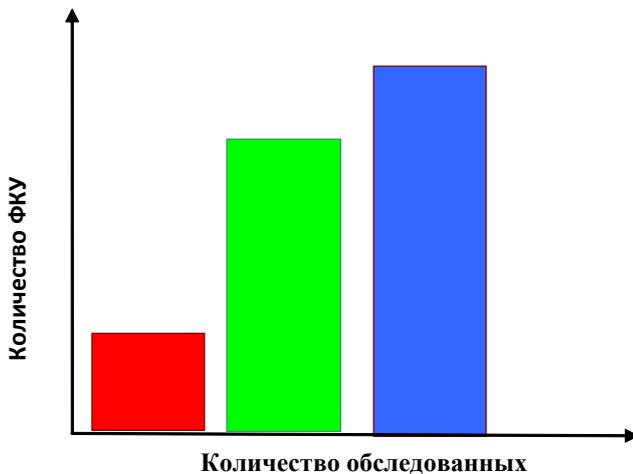


Рис. 1 Фенотипическая частота различных генетических форм ФКУ.

Для генеалогического исследования мутантных фенотипов ФКУ были составлены родословные из пробанда, родителей и сибсов пробанда (рис. 2). Следовательно, среди родителей и сибсов пробанда с аномальными формами ФКУ были проведены дополнительные исследования. Был повторно произведен набор капиллярной крови с последующим проведением анализа ФКУ.

Р. А. с гомозиготной формой ФКУ в Хачмазском районе: III – 1 отец пробанда – гетерозигота по ФКУ; III – 2 мать пробанда – гетерозигота по ФКУ; IV-3, IV-4 – сибсы пробанда – гетерозиготы по ФКУ; IV-2, IV-5 – нормальные сибсы пробанда. I-1, I-2, II-1, II-3,4, II-4 не

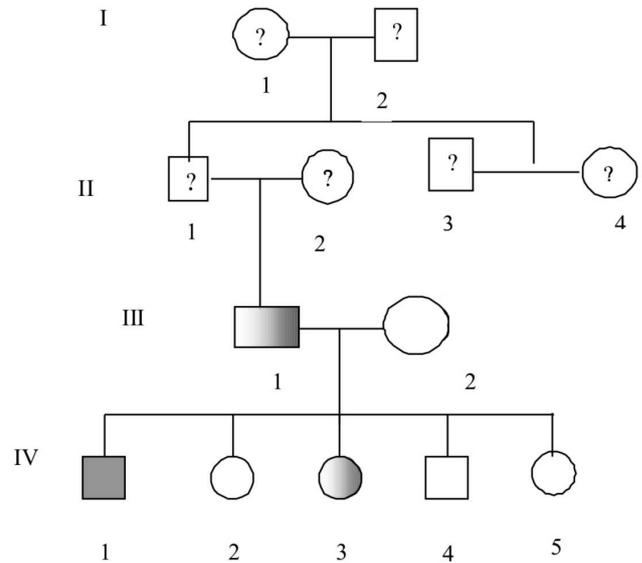


Рис. 2. Родословная семьи пробанда.

обследованные члены семьи пробанда.

Агрегационный анализ патологического гена ФКУ, проведенный на уровне родословной показал аутосомно-рецессивный тип наследования.

При семейно-генеалогическом анализе наблюдали горизонтальное распределение патологического гена, поражающего оба пола, как мужской, так и женский. У пробандов оба родителя генотипически гетерозиготы, фенотипически практически здоровы. Такое наследование характерно для аутосомно-рецессивного типа наследования.

**Выводы**

1. Идентифицированы генетические формы ФКУ среди населения Хачмазского района Азербайджанской Республики.
2. Фенотипическая частота фенилкетонурии среди гомозигот было 4,3%, у гетерозигот 6,45%.
3. Частота мутантного гена варьировала в пределах 0,1129-0,9301 соответственно.
4. Генеалогический анализ подтвердил аутосомно-рецессивный тип наследования ФКУ.

### Литература

1. Анненков ГА. Фенилкетонурия и гиперфенилаланинемия клинико-генетическая классификация 14 форм. *Невропатология и психиатрия*. 1984; 84(3):351-356.
2. Аскерова ТА. Справочник по генетическим болезням обмена. Баку: «Марс Принт», 2006;51-53.
3. Герасимова НС. Методы определения фенилаланина в плазме и в пятнах крови высушенных на бумаге. *Лабораторное дело*. 1986;3:38-45.
4. Гусейнли ЯС Аскерова ТА. Диагностическая значимость определения гиперфенилаланинемии у новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;7:18-20.
5. Денисова СН, Варамеева СН, Бушуева ТВ. Аллергические реакции и заболевания детей с фенилкетонурией. *Педиатрия*. 1998;4:38-42.
6. Сафронова ЕЕ, Рыбакова НА, Анненков ГА. Применение модифицированного метода Эйлинг для выявления гомо- и гетерозигот по гену фенилкетонурии. *Вопросы медицинской химии*. 1982;3:70-73.
7. Сергеева НА. Фенилкетонурия среди учащихся вспомогательных школ. *Казанский медицинский журнал*. 1983;4:383-384.
8. Коновалова НВ, Бошков АД, Ходунова АА. Из сборника тезисных докладов Российской Научно- практической конференции «Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней». Тула, 1997;57.
9. Цукерман ГЛ. Простой метод массового выявления фенилкетонурии. *Лабораторное дело*. 1985;6:326-327.
10. Штульман ДР, Левин ОС. *Неврология*. М: «Медпрессинформ», 2005;652-653.
11. Guldberg P, Neonrisken K, Sipila L. Phenylketonuria in a low incidence population molecular characterization of mutations in Finland. *Med Genet*. 1995;32(12):976-8.
12. Jervis GA. The clinical picture. In: Lyman F.L. (ed). Phenylketonuria. Springfield-Illinois, 1963;52.
13. Lee PJ, Ridaut D, Walker JH, et al. Maternal phenylketonuria. Report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Archives of disease in childhood*. 2005;90:143-146.
14. Levy HL, Albers S. Genetic screening of newborns. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2000;1:139-177.
15. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and firth defects. *Pediatrics*.2003;112(6 t2):1534-1536.

Благодарим Медицинский Центр Тофигоглу Хачмазского района за оказанную помощь при проведении этих исследований.

## Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuoniu

I. Corețchi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" 27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: yanosh.k@mail.ru. Manuscript received November 08, 2012; revised December 15, 2012

### Safety of isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea

The purpose of this study was to determine the safety of a new derivative of alkylisothiourea – isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, by identifying its systemic toxicity and reproductive toxicity (embryonic and fetotoxic actions recorded in the antenatal and postnatal periods of development). LD<sub>50</sub> of researched substance was 352.3 mg/kg in rats, and 569.24 mg/kg in mice. Intraperitoneal administration of alkylisothiourea derivative to rats at a dose of 20 mg/kg for 30 days did not result in the development of any toxic symptoms. Isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, when administered to rats at doses of 20 mg/kg and 60 mg/kg from the first to the 19th day of pregnancy, has no negative impact on its course and has no embryotoxic effects.

**Key words:** Isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, LD<sub>50</sub>, general toxic effect, embryotoxicity.

### Безопасность изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевины

Целью данного исследования явилось определение безопасности нового производного алкилизотиомочевины – изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевины, путём выявления его общетоксического действия и репродуктивной токсичности (изучение эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемых в антенатальном и постнатальном периодах развития). ЛД<sub>50</sub> изученного вещества составила 352,3 мг/кг у крыс и 569,24 мг/кг у мышей. Внутривентральное введение производного алкилизотиомочевины крысам в дозе 20 мг/кг на протяжении 30 дней не привело к развитию каких-либо токсических проявлений. Изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевина, при введении крысам в дозах 20 мг/кг и 60 мг/кг с первого по 19-й день беременности, не оказывает отрицательного влияния на её протекание и не обладает эмбриотоксическим действием.

**Ключевые слова:** изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевина, ЛД<sub>50</sub>, обще-токсическое действие, эмбриотоксичность.

### Introducere

Problema tratamentului hipotensiunilor arteriale acute rămâne a fi una actuală, dată fiind incidența înaltă, pericolul iminent pentru viața pacientului și dificultățile managementului lor [1, 2]. Tratamentul hipotensiunilor arteriale acute prevede, de rând cu alte măsuri, și utilizarea frecventă

a medicamentelor vasoconstrictoare, numărul cărora este limitat la adrenomimetice (epinefrină, fenilefrină, efedrină) și peptide vasoactive (angiotensinamidă). În același timp, dezavantajele pe care le posedă acestea – necesitatea administrării repetate intravenoase sau în perfuzii, acțiunea negativă asupra metabolismului, echilibrului acido-bazic și electrolitic