

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**AZƏRBAYCAN ƏHALİSİNDƏ
BƏZİ İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN (FENİLKETONURİYA,
QALAKTOZEMİYA, MUKOVİSSİDOZ, LEYSİNOZ,
AĞDƏNİZ QIZDIRMASI) GENETİK HETEROGENLİYİ
VƏ BİOKİMYƏVİ POLİMORFİZMİ**

İxtisas: 2409.01 – Genetika

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Lalə Saməddin qızı Hüseynova**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2025

Dissertasiya işi Elm və Təhsil Nazirliyinin Genetik Ehtiyatlar İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

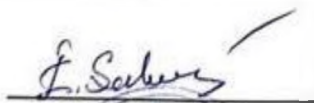
Elmi məsləhətçi: **biologiya elmləri doktoru, professor
Kamila Əli Ağa qızı Əliyeva**

Rəsmi opponəntlər:

1. AMEA-nın müxbir üzvü,
biologiya elmləri doktoru, professor
Pənah Zülfüqar oğlu Muradov
2. biologiya elmləri doktoru, professor
Təhirə Ələmşah qızı Əsgərova
3. biologiya elmləri doktoru, professor
Ramiz Tağı oğlu Əliyev
4. biologiya elmləri doktoru
Kərim Qulı oğlu Qasımov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının AR ETN Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən BED 1.37 nömrəli Birdəfəlik Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



AMEA-nın müxbir üzvü,
biologiya elmləri doktoru
İlham Əyyub oğlu Şahmurov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Səidə Qasım qızı Həsənova

Elmi seminarın sədri:



biologiya elmləri doktoru, dosent
Həmət Bəykişi oğlu Sadıqov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. İrsən ötürülən (və ya irsi) metabolik pozulmalar genetik qüsurların nəticəsidir və hüceyrə səviyyəsində biokimyəvi funksiyaların pozulması ilə səciyyələnir. Genlərdə yaranan qüsurlar ya biokimyəvi reaksiyalar zəncirində iştirak edən fermentlərin fəallığının zəifləməsinə, ya da tamamilə yox olmasına səbəb olur. Ayrılıqda nadir hallarda rast gəlinən, lakin bütövlükdə, “sıraları” daim genişlənən, yeni səbəb və təzahür formaları ilə səciyyələnən biokimyəvi mübadilə pozulmaları fərqli xəstəliklər qrupudur. Hər 100 yenidoğulmuşdan 5-6-sı genetik şərtləndirilmiş müxtəlif patologiyalarla doğulur. Əksər hallarda bunlar irsi meyilli xəstəliklərdir. Müşahidə olunan 5-6% patologiyalar sırasına ilk dəfə formalaşan və ya valideynlərin birindən irsən keçən xəstəliklər daxildir. Nisbətən az rast gəlinən, lakin genetik cəhətdən tam fərqli olan anadangəlmə mübadilə xəstəlikləri də bu qrupa daxildir¹.

İrsən ötürülən metabolik xəstəliklərin əksəriyyəti üçün oxşar klinik əlamətlər qeyd olunur. Ona görə də bu xəstəliklərin ancaq klinik-laborator müayinələr əsasında dəqiq diaqnozunun qoyulması praktik olaraq mümkün deyil.

Son illər bütöv ekzomun sekvenslənməsi kimi metodların tətbiq olunması anadangəlmə mübadilə xəstəliklərinin molekulyar və biokimyəvi etiologiyasını başa düşməyə və onların müalicəsində əhəmiyyətli dərəcədə irəliləyişə səbəb olmuşdur.

İrsən ötürülən metabolik xəstəliklərin dəqiq diaqnozu yalnız fermentin fəallığının azalması və ya uyğun gendə mutasiyanın müəyyənləşdirilməsi əsasında qoyulur. İrsi mübadilə xəstəliklərinin erkən diaqnostikası erkən müalicə üçün çox vacibdir, belə ki, bununla ölümün və xəstəliklərin qarşısını almaq mümkündür.

İnsan populyasiyalarının müxtəlifliyinin tədqiqində geniş istifadə olunan əsas yanaşmalardan biri nüvə DNT-si polimorfizminin qiymətləndirilməsidir. Bu yanaşma populyasiya genofondunun balanslaşdırılmış xüsusiyyətlərini və genetik müxtəlifliyin obyektiv təsvirini müəyyən etməyə imkan verir. Populyasiya genofondunun vəziyyətinin

¹Chiarelli, F. Early diagnosis of metabolic syndrome in children // The Lancet: Child & Adolescent Health, – 2020. Oct.; Vol. 1, No 2, – p.86-88.

qiymətləndirilməsi üçün kompleks şəkildə molekulyar-genetik, populasiya-demoqrafik və populyasiya-statistik xüsusiyyətlər tədqiq olunmalıdır.

Ayrı-ayrı xalqların genefondunun molekulyar-genetik xüsusiyyətlərini və onlar arasında qarşılıqlı genetik-funksional əlaqələri müəyyən etmək üçün müxtəlif insan populyasiyalarında nüvə genomu DNT-sinin polimorfizminin öyrənilməsi çox əhəmiyyətlidir. Müxtəlif xalqların və etnik qrupların populyasiyalarının genetik strukturunun və diferensiasiya dərəcəsinin klassik və molekulyar metodlar əsasında öyrənilməsi tədqiqatların nəticələrinin tətbiqi imkanlarını artırır.

Azərbaycan Respublikasının müxtəlif bölgələri üzrə əhali arasında yayılmış irsi metabolik xəstəliklərin molekulyar-genetik əsaslarının öyrənilməsi və patologiyaların populyasiya-statistik analizi tibbi genetikanın aktual problemlərindən biridir.

Təqdim olunan dissertasiya işinin əsas elmi istiqaməti Azərbaycan əhalisində irsi metabolik xəstəliklərin molekulyar-genetik analizidir. Bununla belə, Azərbaycanda çoxsaylı etnik qrupların və xalqların yaşadığını nəzərə alsaq, populyasiya-demoqrafik və populyasiya-statistik tədqiqatların aparılması da zəruridir.

İnsanın gen xəstəlikləri arasında irsi metabolik xəstəliklər mühüm yer tutur. Genin quruluşunda baş vermiş mutasiyanın xarakterindən asılı olaraq, ya müvafiq ferment sintez olunmur, ya da sintez olunan mutant fermentin fəallığı azalır. Fermentin yoxluğu yaxud onun fəallığının dəyişməsi nəticəsində müvafiq substratın ondan sonrakı kimyəvi birləşməyə (aralıq yaxud son məhsula) çevrilməsi ümumiyyətlə baş vermir yaxud tələb olunan səviyyədə olmur. Əksər hallarda patogen toksiki aralıq məhsulların toxuma və orqanlarda toplanması baş verir. İrsən ötürülən metabolik xəstəliklər zamanı orqanizmin normal inkişafını təmin edən birləşmələrin sintezi pozulur.

İnsanın 6000-dən çox irsi xəstəlikləri məlumdur, gen xəstəliklərinin isə 4000-dən artıq variantı müəyyən edilmişdir. Hal-hazırda insanın 500-ə qədər irsən ötürülən metabolik xəstəlikləri qeydə alınmışdır.

Ölkəmizdə baş verən sosial və iqtisadi inkişaf, planlaşdırılan işlər respublikamızın demoqrafik xəritəsində böyük dəyişikliklər yarada bilər. Bu dəyişiklikləri vaxtında qiymətləndirmək üçün populyasiyanın müasir strukturu haqqında konkret məlumatlar olmalıdır. Digər tərəfdən, Azərbaycan populyasiyası yüksək dərəcədə qan qohumluğu olan

nikahlarla xarakterizə olunur ki, bu da irsi xəstəliklərin yayılma tezliyinin yüksəlməsinə səbəb olur. İrsi xəstəliklərin inkişafı birbaşa irsi məlumatda və ya proqramda olan qüsurlarla bağlıdır. İrsi xəstəliklərə gen, genom və xromosom mutasiyaları ilə bağlı xəstəliklər aiddir. Xromosom və genom mutasiyaları nəticəsində xromosom xəstəlikləri, gen mutasiyaları nəticəsində isə monogen irsən keçən xəstəliklər formalaşır. Tədqiq edəcəyimiz xəstəliklər gen mutasiyaları nəticəsində üzə çıxan mutasiyalardır. Gen xəstəliklərinin genetik polimorfizminin öyrənilməsi respublika əhalisi arasında kliniki ağırlaşmalara gətirib çıxaran irsi xəstəliklərin kompleks öyrənilməsinin bir hissəsini təşkil edir. 4000-dən artıq irsi xəstəlik arasında yalnız 22 gen xəstəliyi vardır ki, bu xəstəliklərin erkən molekulyar-genetik diaqnostikası aparılırsa, fenotipik müalicəsi mümkündür. Tədqiq etdiyimiz fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz və Ağdəniz qızdırması irsi xəstəlikləri məhz bu qrupa aid olan gen xəstəlikləridir. Bunların vaxtında düzgün genetik diaqnostikası aparıldığı təqdirdə, dietaterapiya və digər müalicə üsullarından istifadə etməklə xəstələrin müalicəsini həyata keçirmək və onların fenotipik cəhətdən vəziyyətlərini yaxşılaşdırmaq mümkündür. İrsi xəstəliklər birmənalı olaraq mutasiyalarla əlaqədardır. Bizim qarşıya qoyduğumuz əsas məqsədlərdən biri də bir sıra irsi xəstəliklərə səbəb olan mutasiyaları tədqiq etməkdir.

Azərbaycanda genetik skrining ilə bağlı araşdırmalar azlıq təşkil edir. Azərbaycan əhalisində irsi xəstəliklərin genetik heterogenliyi və biokimyəvi polimorfizminin öyrənilməsi istiqamətində aparılan tədqiqatlar isə hələlik ilkin mərhələdədir. Odur ki, insan populyasiyalarının müxtəlifliyinin tədqiqində geniş istifadə olunan əsas yanaşmalardan biri olan populyasiya genofondunun balanslaşdırılmış xüsusiyyətlərini və genetik müxtəlifliyin obyektiv təsvirini müəyyən etməyə imkan verən nüvə DNT-si polimorfizminin tədqiqi, Azərbaycan populyasiyasının genofondunun vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün kompleks şəkildə molekulyar-genetik, populyasiya-demoqrafik və populyasiya-statistik xüsusiyyətlərin tədqiqi, o cümlədən fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz və Ağdəniz qızdırması irsi xəstəliklərinin yayılma dərəcəsinin tədqiq edilməsi, geniş yayılmış və diaqnostik cəhətdən əhəmiyyətli mutasiyaların tezliyinin müqayisəli analizinin aparılması, tədqiqatların nəticələri əsasında müxtəlif populyasiyalarda genetik yükün qiymətləndirilməsi istiqamətində işlərin aparılması

olduqca aktualdır.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. *Tədqiqatın obyektı* Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplardan olan fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz və Ağdəniz qızdırması xəstələridir. *Tədqiqatın predmeti* Azərbaycanın Şəki-Zaqatala (Balakən, Qax, Qəbələ, Oğuz, Zaqatala, Şəki), Quba-Xaçmaz (Şabran, Xaçmaz, Quba, Qusar, Siyəzən), Lənkəran-Astara (Cəlilabad, Astara, Lerik, Masallı, Yardımlı, Lənkəran) iqtisadi zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz və Ağdəniz qızdırması irsi xəstəliklərinə səbəb olan gen mutasiyalarının araşdırılması, o cümlədən həmin xəstəliklərin genetik heterogenliyi və biokimyəvi polimorfizminin öyrənilməsinin imkan və yollarının müəyyənəşdirilməsidir.

Tədqiqatın məqsədi. *Tədqiqat işinin əsas məqsədi* Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında, ilk dəfə olaraq, fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması sindromu kimi irsi xəstəliklərin genetik heterogenliyini, biokimyəvi polimorfizminin və rastgəlmə tezliyinin tədqiqi, bu xəstəliklərə səbəb olan mutasiyaların öyrənilməsidir. Bu məqsədə çatmaq üçün qarşıya aşağıdakı məsələlər qoyulmuşdur:

(a) Azərbaycan əhalisinin müəyyən bölgələri üzrə populyasiyaların genetik strukturunun formalaşmasında əsas genetik-demoqrafik göstəricilərin rolunun qiymətləndirilməsi;

(b) tədqiq olunan populyasiyalarda reproduktiv davranışın və qohum nikahların quruluşunun müqayisəli analizi və qiymətləndirilməsi;

(c) nüvə genomunun polimorfizmi əsasında populyasiyalarda genotiplərin, allellərin və genetik diferensiasianın qiymətləndirilməsi;

(d) normal və mutant xromosomlarda polimorf DNT lokusları üzrə allellərin və haplotiplərin müqayisəli analizi;

(e) irsi mübadilə xəstəliklərinə səbəb olan mutasiyaların molekulyar-genetik mexanizmlərinin aydınlaşdırılması;

(f) irsi mübadilə xəstəliklərinin genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi və mutant saytlar əsasında patologiyaların populyasiya-statistik analizi;

(g) Azərbaycanda prospektiv analiz və kütləvi neonatal skrining

əsasında anadangəlmə mübadilə xəstəliklərinin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi;

(h) etnik qruplarda anadangəlmə mübadilə xəstəliklərinə səbəb olan, geniş yayılmış və diaqnostik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edə biləcək mutasiyaların müqayisəli analizi;

(i) nikahların quruluşu, xəstələrin yaşı, cinsiyyəti və xəstəliyin yayılma dərəcəsi nəzərə alınmaqla, nəsil şəcərələrinin qurulması və inbriding əmsallarının hesablanması;

(j) yenidoğulmuşların genetik skriningi;

(k) profilaktik tədbirlər nəticəsində xəstə uşaqların doğulma ehtimalının minimuma endirilməsi imkanlarının qiymətləndirilməsi;

(l) yenidoğulmuşlarda qida terapiyasının tətbiq imkanlarının və onların mümkün nəticələrinin qiymətləndirilməsi;

(m) patologiyalara səbəb olan gen allelləri və haplotiplərinin tezliyi əsasında müvafiq xəstəliklərin diaqnostikası və profilaktikası üzrə alqoritmlərin yaradılması.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması sindromlarının DNT səviyyəsində gen kompleksi mutasiyalarının identifikasiyası.

2. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəlikləri zamanı aşkar olunmuş konkret mutasiyaların biokimyəvi polimorfizmlərə təsirinin öyrənilməsi, xəstələrinin qanında və sidriyində amin turşularının, qanda şəkərin, qaraciyər fermentlərinin, mukovissidoz xəstələrinin tərində xlorun miqdarının, Ağdəniz qızdırması xəstələrinin qanında leykositlərin, fibrinogenin və C reaktiv zülalın (CRZ) miqdarının müəyyənəşdirilməsi.

3. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması xəstəlikləri zamanı aşkar olunmuş konkret mutasiyaların biokimyəvi, fenotipik-klinik, simptomatik təsirlərinin öyrənilməsi.

4. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, Ağdəniz qızdırması diaqnozu qoyulmuş xəstələrin ailəsində qohum nikahların strukturunun, qohumluq və inbriding əmsallarının tədqiqi.

5. Genetik risk qruplarına daxil olan ailələrdə tədqiq edilmiş eksperimental materialda mukovissidoz, leysinoz, fenilketonuriya, qalaktozemiya və Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin gen tezliklərinin hesablanması.

6. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi.

7. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan əhali arasında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin ərazi spesifikliyi nəzərə alınmaqla rastgəlmə tezliyinin tədqiqi.

8. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinə cinsiyyət amilinin təsirinin müəyyənəndirilməsi.

Tədqiqatın metodları kimi müasir molekulyar-genetik və biokimyəvi metodlardan, statistik analiz üzullarından o cümlədən, polimeraz zəncirvari reaksiyalarına (ZPR) əsaslanan metodlardan və DNT fraqmentlərinin nukleotid ardıcılığının təyini metodundan istifadə olunmuşdur. DNT fraqmentlərinin nukleotid ardıcılığının təyini DNT analizatoru cihazından istifadə olunaraq aparılmışdır. Dissertasiya işi çərçivəsində Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi və mutant nahiyləri (saytlar) müəyyən edilmiş, patologiyaların populyasiya-statistik analizi aparılmış, nevroloji və şübhəli yenidoğulmuşlar müayinə edilmişdir. Tədqiqatlarda Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara iqtisadi zonalarında yerləşən doğum evi və uşaq xəstəxanalarında müayinə və müalicə olunan xəstələrin qanından istifadə edilmişdir. Öldə olunmuş nəticələrin statistik analizi aparılmışdır. Qeydiyyatda olan nevroloji və yenidoğulmuş uşaqların skriningi aparılmışdır. Qan limfositlərindən genom DNT-si nümunələri ayrılmış və tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın metodoloji əsasını fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin genetik skriningini həyata keçirmək, bu xəstəliklərə səbəb olan mutasiyaların

xarakterini müəyyənləşdirmək, eləcə də həmin xəstəliklərin genetik heterogenliyini və biokimyəvi polimorfizmini araşdırmaq məqsədilə tətbiq olunan prinsiplərin, metodların və nəzəri müddəaların məcmusu təşkil edir.

Müdafiəyə təqdim olunan əsas müddəalar:

1. Azərbaycan əhalisində *PAH* genində R261Q, V245V, P281L, R241C, V399V, E280K, R261X, A434D, R176X, Ex6-96A>G, R241C, R243Q, R252Q, Y356X mutasiyaları və Q232Q, L385L, V245V polimorfizmləri, *GALT* genində P325L, H132Q, Q334K, N314D mutasiyaları, *MEFV* genində R761H, M694I, M694V, V726A, M680I, E148Q mutasiyaları və D102D, G138G, A165A, R202Q, R314R, G474G, G476G, D510D polimorfizmləri mövcuddur.

2. Azərbaycanın Bakı şəhəri, Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz və Lənkəran-Astara regionlarından olan mukovissidoz xəstələrində bu xəstəlik *CFTR* genində R117H, R334W, delF508, IVS8-5T mutasiyaları ilə yanaşı, genin 7-ci ekzonunda yeni mutasiya – L322P(965T>C) ilə, leysinoz xəstələrində isə *DBT* geninin 10-cu ekzonunda 1199A>G, *BCKDHB* geninin 2-ci ekzonunda 508C>T, *BCKDHB* geninin 9-cu ekzonunda 972C>T və 10-cu ekzonunda 1221A>G kimi yeni mutasiyaların mövcudluğu ilə əlaqədardır.

3. Azərbaycanın Bakı şəhəri, Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz və Lənkəran-Astara zonaları əhalisində fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması və leysinoz xəstəliklərinə səbəb olan 33 mutasiyadan 20-si (61%) tranzisiya, 11-i (33%) transversiya, 1-i (3%) duplikasiya, 1-i (3%) delesiya, 27-si missens, 1-i saylent, 5-i isə nonsens mutasiyasıdır.

4. *PAH* gen mutasiyaları qanda və sidikdə fenilalaninin miqdarının artmasına təsir göstərir. *GALT* gen mutasiyaları qanda şəkərin miqdarının azalmasına, alanilaminotransferazanın (ALAT), qvanilaminotransferazanın (ASAT) alfafetoprotein (AFP) və bilirubinin miqdarının artmasına səbəb olur. G6PD fermentinin (qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza) aktivliyi heteroziqotlarda qismən azalır, homoziqotlarda isə fermentin tam qıtlığı baş verir. *CFTR* gen mutasiyaları tərdə natrium xloridin (NaCl) miqdarını artırır. *BCKDHB*, *DBT* genlərində baş verən mutasiyalar qanda və sidikdə leysin, izoleysin, valin aminurşularının miqdarının artmasına səbəb olur. *MEFV* gen mutasiyaları qanda leykositlərin, fibrinogenin və C reaktiv zülalın (CRZ) miqdarını artırır.

5. Tədqiq edilən ayrı-ayrı mutasiyaların fenotipik-klinik, simptomatik, biokimyəvi göstəriciləri xəstəliklərin ağırlıq dərəcəsinə təsir göstərir.

6. Azərbaycan əhalisində fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstələrinin rastgəlmə tezliyi qohum nikahları, o cümlədən qohumluq və inbriding əmsallarından asılıdır.

7. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplardan olan fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstələrinin ərazi heterogenliyi, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması, mutant genotiplərin paylanmasında etnik spesifiklik xəstəliklərin yayılma dərəcəsinə bilavasitə təsir göstərir

Tədqiqatın aktuallığı və orijinallığını xarici dərgilərdə və konfrans materiallarında aparılmış ədəbiyyat axtarışı göstərir. Ümumiyyətlə, Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinə səbəb olan mutasiyaların spektri və təsir mexanizmlərinin, bu xəstəliklərin genetik heterogenliyi və biokimyəvi polimorfizminin müəyyənləşdirilməsi istiqamətlərində tədqiqatlar aparılmamışdır. Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin yayılma dərəcəsinin tədqiq edilməsi, tədqiqatların nəticələrinin müxtəlif populyasiyalarda genetik yükün qiymətləndirilməsində istifadə olunması, geniş yayılmış və diaqnostik cəhətdən əhəmiyyətli mutasiyaların tezliyinin müqayisəli analizinin ilk dəfə olaraq bu dissertasiya işi çərçivəsində aparılması tədqiqat işinin aktuallığına dəlalət edir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Azərbaycan əhalisində ilk dəfə olaraq leysinoz və mukovissidoz xəstələrində *DBT*, *BCKDHB* və *CFTR* genlərində ədəbiyyatda olmayan 5 yeni mutasiya aşkar edilmişdir. İlk dəfə olaraq mukovissidoz diaqnozu qoyulmuş azərbaycanlı xəstədə *CFTR* geninin 7-ci ekzonunda indiyədək məlum olmayan yeni bir mutasiya – L322P(965T>C), leysinoz diaqnozu qoyulmuş azərbaycanlı xəstələrdə *DBT* və *BCKDHB* genlərində ədəbiyyatda məlum olmayan yeni mutasiyalar – bir xəstədə *DBT* geninin 10-cu ekzonunda 1199A>G mutasiyası homoziqot, ikinci xəstədə *BCKDHB* geninin 2-

ci ekzonunda 508C>T mutasiyası homoziqot, üçüncü xəstədə isə *BCKDHB* geninin 972C>T (9-cu ekzon) və 1221A>G (10-cu ekzon) mutasiyaları kompaund heteroziqot formada aşkar edilmişdir. Bundan əlavə *PAH*, *GALT*, *CFTR*, *MEFV* genləri üzrə 28 məlum mutasiya aşkar edilmiş, bu mutasiyaların struktur və molekulyar xüsusiyyətləri təhlil edilmişdir. Mutasiya daşıyıcılığı üzrə ərazi və etnik fərqlər, eləcə də etnik spesifikasiyalar və ərazi heterogenliyi müəyyən olunmuşdur. Tədqiqat olunan xəstəliklərin yayılma tezliyi və genetik risk qrupları üzrə bölgüsü aparılmışdır. Qohum nikahlarının yayılma səviyyəsi və inbriding əmsalı hesablanaraq, genetik xəstəliklərlə əlaqəsi göstərilmişdir. Mutasiyaların fenotipik və biokimyəvi təsirləri öyrənilmiş, onların xəstəliklərin klinik ağırlığına təsiri statistik olaraq qiymətləndirilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri əhəmiyyəti. Fenilketonuriya, mukovissidoz, leysinoz, qalaktozemiya, Ağdəniz qızdırması sindromlarının gen komplekslərindəki mutasiya mexanizmlərinin identifikasiyasının, aşkar olunmuş mutasiyaların təsir mexanizmlərinin müəyyən dərəcədə aydınlaşdırılmasının böyük nəzəri əhəmiyyəti vardır. Belə ki, qohum nikahların daha çox rast gəlinəndə ölkələrdən olan Azərbaycan Respublikasında fenilketonuriya, mukovissidoz, leysinoz, qalaktozemiya, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin genetik skrininqi, demək olar ki, aparılmamışdır. Xəstələrin ailələrində qohum nikahların strukturunun müəyyənəndirilməsi və inbriding əmsalının hesablanması, fenotipik tezliklərin təyin edilməsi və Azərbaycan Respublikasının əhalisi üçün gen xəritəsinin hazırlanması da tədqiqatlarımızın nəzəri əhəmiyyət kəsb edən məqamlarına aid oluna bilər. İlk dəfə olaraq, Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin yayılma dərəcələrinin, geniş yayılmış və diaqnostik cəhətdən əhəmiyyətli mutasiyaların rastgəlmə tezliklərinin müqayisəli qiymətləndirilməsi də nəzəri-fundamental əhəmiyyət kəsb edir. Məsələn, bu tədqiqatların nəticələrindən müxtəlif populyasiyalarda genetik yükün qiymətləndirilməsində istifadə olunmuşdur. Nəhayət, patoloji genlərin, allellərin və haplotiplərin tezliyi əsasında müvafiq xəstəliklərin diaqnostikası və profilaktikası üzrə alqoritmlərin yaradılması təkcə praktiki deyil, eyni zamanda nəzəri əhəmiyyətə malikdir.

Tədqiqatın praktiki əhəmiyyəti. Erkən molekulyar-genetik diaq-

nostikanın aparılması və alınmış nəticələrin müalicə işlərində istifadə olunması imkanları böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edir. Tətbiq edilən molekulyar-genetik üsullar yenidoğulmuşlar və digər xəstələr arasında kütləvi genetik skriningin həyata keçirilməsinə imkan verir. Mutant genlərin neonatal dövrdə yayılma tezliyinin müəyyən olunması, uşaqların doğulduqdan sonra ilkin diaqnostikasının aparılması, yenidoğulmuşların və digər xəstələrin dispanserizasiyası və vaxtında tibbi kömək göstərmək üçün şərait yaradır. Genetik riskli ailələrin prospektiv tibbi-genetik konsultasiyası, yenidoğulmuşların genetik skriningi və riskli ailələrdə hamiləlik zamanı xəstəliyin prenatal diaqnostikasının aparılması, patoloji genlərin polimorf DNT lokuslarının allellərinin və haplotiplərinin tezliyi əsasında alqoritmlərin hazırlanması, onlardan xəstəliklərin prenatal və neonatal diaqnostikasında və profilaktikasında istifadə olunması praktik əhəmiyyətə malikdir. Eyni zamanda aparılan profilaktik tədbirlər nəticəsində xəstə uşaqlarda doğulma ehtimalının minimuma endirilməsi, doğulmuş xəstə uşaqların ehtiyac olduğu təqdirdə, qida terapiyasının vaxtında icra edilməsi praktiki cəhətdən olduqca əhəmiyyətlidir. Bundan əlavə, Azərbaycan əhalisi üçün patologiyaların gen xəritələrinin, yenidoğulmuşlar üçün isə xəstəliklərin profilaktikası proqramının hazırlanaraq tibb işçilərinə təqdim edilməsi də praktiki mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Aprobasiyası və tətbiqi. Aparılmış tədqiqat işinin materialları və onların nəticələri beynəlxalq və yerli konfranslarda, Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun elmi şurasında müzakirə edilmişdir. Tədqiqat işinin nəticələri 65 elmi əsərdə dərc olunmuşdur. Tədqiqatların nəticələrindən molekulyar biologiya, tibbi genetika, pediatriya, nevrologiya və tibbi biologiyanın digər sahələrində istifadə oluna bilər. Tədqiqat çərçivəsində tədqiq olunması planlaşdırılan beş irsi xəstəlik üzrə (fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin) yenidoğulmuşlar üçün diaqnostika və profilaktika proqramının hazırlanaraq tibb işçilərinə təqdim edilməsi praktik əhəmiyyət daşıya bilər. Bir sıra profilaktik tədbirlər nəticəsində xəstə uşaqların doğulma ehtimalı minimuma endirilə bilər. Azərbaycan Respublikasının əhalisi üçün tədqiq olunan fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin gen xəritələri hazırlana, xəstələrin cinsi, yaşı, nikahların quruluşu və yerli adət-ənənələr nəzərə alınmaqla, popul-

yasiya-statistik və populyasiya-demoqrafik analizlər əsasında bütün əhali və müxtəlif etnik qruplar üçün xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi müəyyənləşdirilə bilər. Tədqiqatın nəticələrinin təməli xarakteri və alınan nəticələrin müasir texnologiyalara əsaslanması onlardan akademik sferada istifadə üçün əlverişli zəmin yaradır. Bundan başqa tədqiqatların nəticələrindən Azərbaycan Tibb Universitetinin tələbələri üçün yeni dərsliklərin yazılmasında və mühazirələrin hazırlanmasında istifadə edilə bilər.

Dissertasiyanın müzakirəsi. Dissertasiya işinin əsas müddəaları və alınmış nəticələr 2017-ci ildə Gəncə şəhərində keçirilən “Müasir təbiət elmlərinin aktual problemləri” konfransında, 2018-ci ildə keçirilən Zərifə Əliyevanın 95 illiyinə həsr olunmuş “Səhiyyədə müasir nailiyyətlər” konfransında, Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində Tibb fakültəsinin yaranmasının 100 illik yubileyinə həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri” (2019) elmi-praktik konfransında, Gürcüstanın Tiflis şəhərində 2019-cu ildə “İnsan genomu və sağlamlığı” mövzusunda II Beynəlxalq konfransda, Xəzər Universitetinin “II Beynəlxalq Sağlamlıq problemləri” mövzusunda konfransda (2019), “Azərbaycan və Türkiyə Universitetlərinin “Təhsil, elm, texnologiya” I Beynəlxalq Elmi-praktik konfransında (2019), 2020-ci ildə Qazaxıstanın Alma-Ata şəhərində “Müasir Tibbin Problemləri” mövzusunda II Beynəlxalq Elmi-praktik konfransında, Azərbaycan Tibb Universitetində 2020-ci ildə keçirilən “İnsan genetikası və genetik xəstəliklər: problemlər və inkişaf perspektivləri” mövzusunda I Beynəlxalq Elmi-praktik virtual konfransda, Estoniyanın Tallin şəhərində 2020-ci ildə keçirilən “Elm, Təhsil, İnnovasiyanın müasir problemləri” mövzusunda I Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri-2020” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-Praktik Konqresdə, 2020-ci ildə Xəzər Universitetində keçirilən “Ponto-Xəzər və Qafqaz regionu: “Ponto-Caspian and Caucasus Region: Ekosistemlərin, Filogenezin, Geologiyanın, Ekologiyanın və Coğrafiyanın Əlaqəsi və İzolyasiyasında dəyişikliklər” mövzusunda Beynəlxalq konfransda, 2020-ci ildə Qərb Universitetində keçirilən “Psixologiyanın problemləri” mövzusunda Beynəlxalq konfransda, 2021-ci ildə Almaniyanın Hamburq şəhərində keçirilən “Elmi cəmiyyət: Fənlərarası tədqiqat” mövzusunda III Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, 2021-ci ildə İtaliyanın Roma

şəhərində keçirilən “Elmin nəzəri və praktik aspektləri” mövzusunda I Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, 2021-ci ildə Danimarkanın Kopenhagen şəhərində keçirilən “İnkişafın qlobal və regional aspektləri” mövzusunda II Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, 2021-ci ildə Kanadanın Ottava şəhərində keçirilən “XXI əsrin Elmi-tədqiqatları” mövzusunda VIII Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, 2021-ci ildə Yaponiyanın Tokio şəhərində keçirilən “Sosial böhran şəraitində elmin inkişafı” mövzusunda VIII Beynəlxalq Elmi-praktik konfransda, 2021-ci ildə Bakıda keçirilən “IV Sağlamlıq və innovasiya elmləri” mövzusunda konfransda, Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyi Bakı Dövlət Universiteti “Biologiyada elmi nailiyyətlər və çağırışlar” mövzusunda X Beynəlxalq Elmi Konfransda, 2021-ci ildə Böyük Britaniyanın Mançester şəhərində keçirilən “Elm və təcrübə: Müasir cəmiyyətə tətbiq” XI Beynəlxalq Elmi-Praktik Konfransda, 2021-ci ildə Braziliyanın Salvador şəhərində keçirilən “Elmi Tədqiqata Qlobal Yanaşma.” mövzusunda II Beynəlxalq Elmi-praktik konfransında, 2022-ci ildə Türkiyənin İstanbul şəhərində keçirilən “IX Beynəlxalq İstanbul Elmi Araşdırmalar” konqresində, 2022-ci ildə Avstraliyanın Melborn şəhərində keçirilən “Problemlər və onların elmi həlli yolları” mövzusunda Beynəlxalq forumda, 2022-ci ildə Bakı Dövlət Universitetində “Biologiyada nailiyyətlər və problemlər” mövzusunda keçirilən XI Beynəlxalq konfransda və s. Respublika və Beynəlxalq səviyyəli elmi-praktik konfranslarda məruzə və müzakirə edilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işinə dair tədqiqatlar Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın quruluşu. Dissertasiya “Giriş”, yeddi fəsil, “Nəticələr”, “Təvsiyələr” və “İstifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı”ndan ibarətdir.

Girişdə (29 414 simvol) mövzunun aktuallığı, tədqiqatın məqsəd və vəzifələri, metodları, elmi yeniliyi, nəzəri və praktiki əhəmiyyəti şərh edilmişdir.

Birinci fəsildə (13 6667 simvol) ədəbiyyat icmalısı verilmişdir.

İkinci fəsildə (10 574 simvol) laborator analizlərin aparılması zamanı istifadə olunan material və metodlar əks olunmuşdur.

Üçüncü fəsildə (50 265 simvol) fenilketonuriya xəstəliyi üzrə eksperimentin təşkili, biokimyəvi və molekulyar-genetik tədqiqatların

aparılması, xəstəliyin genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi və *PAH* (fenilalanin-4-hidroksilaza) genində mutant saytların müəyyən edilməsi, xəstəliyin populyasiya-statistik analizi, xəstəliyin fenotipik-klinik və gen tezliyinin hesablanması, mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyən edilməsi, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar, mutant genotiplərin paylanması etnik spesifikasiyaya, xəstəliyin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi, tədqiq olunan ailələrin nəsil ağacının qurulması, qohumluq və inbriding əmsallarının müəyyənəşdirilməsi, tədqiqatın nəticələrinin riyazi-statistik metodlarla işlənməsi xəstələrin ayrı-ayrı rayonlar, kəndlər və cins faktoru üzrə statistik müqayisəsi öz əksini tapmışdır.

Dördüncü fəsildə (33 822 simvol) qalaktozemiya xəstəliyi üzrə eksperimentin təşkili, biokimyəvi və molekulyar-genetik tədqiqatların aparılması, xəstəliyin genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi və *GALT* (qalaktoza-1-fosfat-uridiltransferaza) genində mutant saytların müəyyən edilməsi, xəstəliyin populyasiya-statistik analizi, xəstəliyin fenotipik-klinik və gen tezliyinin hesablanması, mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyən edilməsi, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar, mutant genotiplərin paylanması etnik spesifikasiyaya, xəstəliyin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi, tədqiq olunan ailələrin nəsil ağacının qurulması, qohumluq və inbriding əmsallarının müəyyənəşdirilməsi, tədqiqatın nəticələrinin riyazi-statistik metodlarla işlənməsi xəstələrin ayrı-ayrı rayonlar, kəndlər və cins faktoru üzrə statistik müqayisəsi aparılmışdır.

Beşinci fəsildə (43 583 simvol) mukovisidoz xəstəliyi üzrə biokimyəvi və molekulyar-genetik tədqiqatların aparılması, xəstəliyin biokimyəvi polimorfizmi və *CFTR* (kistik fibriziz transmembran regulyator) genində mutasiyaların müəyyən edilməsi, xəstəliyin fenotipik-klinik və gen tezliyinin hesablanması, mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyən edilməsi, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar, mutant genotiplərin paylanması etnik spesifikasiyaya, xəstəliyin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi, tədqiq olunan ailələrin nəsil ağacının qurulması, qohumluq və inbriding əmsallarının müəyyənəşdirilməsi, tədqiqatın nəticələrinin riyazi-statistik metodlarla işlənməsi, xəstələrin ayrı-ayrı

rayonlar, kəndlər və cins faktoru üzrə statistik müqayisəsi öz əksini tapmışdır.

Altıncı fəsildə (24 051 simvol) leysinoz xəstəliyi üzrə eksperimentin təşkili, biokimyəvi və molekulyar-genetik tədqiqatların aparılması, xəstəliyin genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi, *BCKDHA* (branched-chain keto asid dehidrogenaza E1, alfa polipeptid), *BCKDHB* (branched-chain keto asid dehidrogenaza E1, betta polipeptid), *DLD* (dihydrolipoamide dehidrogenase), *DBT* (dihidropoliamid branched-chain transacylase) gen mutasiyalarının tədqiqi, xəstəliyin populyasiya-statistik analizi, xəstəliyin fenotipik-klinik və gen tezliyinin hesablanması, mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyən edilməsi, mutant allellərinin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar, mutant genotiplərin paylanması etnik spesifiklik, xəstəliyin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi, tədqiq olunan ailələrin nəsil ağacının qurulması, qohumluq və inbriding əmsallarının müəyyənəşdirilməsi, tədqiqatın nəticələrinin riyazi-statistik metodlarla işlənməsi, xəstələrinin ayrı-ayrı rayonlar, kəndlər və cins faktoru üzrə statistik müqayisəsi göstərilmişdir.

Yeddinci fəsildə (58 516 simvol) Ağdəniz qızdırması xəstəliyi üzrə biokimyəvi və molekulyar-genetik tədqiqatların aparılması, bu xəstəliyin biokimyəvi polimorfizmi və *MEFV* (innate immunity regulator pyrin) genində mutasiyaların müəyyən edilməsi, xəstəliyin fenotipik-klinik və gen tezliyinin hesablanması, mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyən edilməsi, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar, mutant genotiplərin paylanması etnik spesifiklik, xəstəliyin yayılma dərəcəsinin qiymətləndirilməsi, tədqiq olunan ailələrin nəsil ağacının qurulması, qohumluq və inbriding əmsallarının müəyyənəşdirilməsi, tədqiqatın nəticələrinin riyazi-statistik metodlarla işlənməsi, xəstələrin ayrı-ayrı ərazilər və cins faktoru üzrə statistik müqayisəsi öz əksini tapmışdır.

Yekunda (11 679 simvol) alınan nəticələr ümumiləşdirilmiş, dissertasiya işi “Nəticələr” (5 603 simvol) və “Tövsiyələr” (1 765 simvol) şəklində yekunlaşdırılmışdır.

Dissertasiya işi ümumilikdə 397 səhifəni əhatə edir. Nəticələri əks etdirən 110 cədvəl, 180 şəkil və 396 adda mənbədən ibarət ədəbiyyat siyahısı, ixtisarlardan və şərti işarələrin siyahısı istisna olmaqla işin işarə ilə götürülmüş həcmi 405 939 işarədən ibarətdir.

İŞİN QISA MƏZMUNU

I Fəsil. Ədəbiyyat icmalı

Ədəbiyyat icmalında dissertasiyanın mövzusuna uyğun olaraq mühüm elmi nəşrlərdə dərc edilmiş mənbələrə istinad edilməklə müxtəlif tədqiqatların nəticələri məntiqi ardıcılıqla yazılmış və təhlil olunmuşdur. Dissertasiya işində ilk dəfə olaraq *PAH*, *GALT*, *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DLD*, *DBT*, *CFTR*, *MEFV* genlərində baş verən mutasiyalar haqqında Azərbaycan dilində aydın, oxunaqlı və məntiqi ardıcılıqla informasiyalar, prioritet jurnallara və müəlliflərə istinadlar edilməklə elmi məlumatlar verilmişdir. İrsi xəstəliklərin molekulyar-genetik diaqnostikasında istifadə olunan texnologiyalar haqqında məlumatlar təqdim olunmuş, onların üstün və çatışmazlıqları analiz edilmişdir. Son illərdə fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz və Ağdəniz qızdırması irsi xəstəliklərin molekulyar-genetik tədqiqi istiqamətində aparılan tədqiqatlar haqqında məlumatlar verilmişdir. Ədəbiyyat xülasəsinin hər bölməsində dünyada aparılan elmi tədqiqatlara istinadlar edilmiş və müqayisəli təhlillər aparılmışdır.

II Fəsil. Tədqiqatın material və metodları

2015-2020-ci illərdə Azərbaycan əhalisində Bakı şəhəri, Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz və Lənkəran-Astara iqtisadi zonalar üzrə fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin tədqiqinə cəmi 4530 nəfər – 700 nəzarət (sağlam, yəni müvafiq simptomlar müşahidə olunmayan) və 3830 xəstə (müvafiq simptomlar müşahidə olunan) cəlb olunmuşdur.

Amin turşularının ayrılması və miqdarının müəyyənləşdirilməsi məqsədi ilə Yüksək Performanslı Maye Xromatoqrafiya metodundan, Qan zərdabında şəkər, bilirubin, qaraciyər fermentləri; alanilamino-transferaza (ALAT), qanilaminotransferaza (ASAT) və alfafetoprotein (AFP), qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza (Q6FD) fermentinin aktivliyi İmmunoferment analizi üsulundan, qanda leykositlərin miqdarının təyini üçün kameradan, C-reaktiv zülalının miqdarının ölçülməsi məqsədi ilə PETİA metodundan, qanda fibrinogenin miqdarının müəyyənləşdirilməsi məqsədi ilə xronometrik metoddan, dəmir xlorid və tər testin-

dən istifadə olunmuşdur.

Molekulyar-genetik analizlərin köməyi ilə venoz qandan DNT ekstraktsiyasının alınması məqsədi ilə Almaniyanın QIAGEN firmasının istehsalı olan QIA amp genomic DNA and RNA kitindən istifadə edilmişdir.

DNT fraqmentlərinin çoxaldılması məqsədi ilə polimeraza-zəncir reaksiyasından (PZR) istifadə olunmuşdur. PZR Almaniyanın "T100TM Thermal BIO RAD" firmasının istehsalı olan aparatda aparılmışdır. F (Forward) və R (Reverse) praymerlərindən istifadə edilmişdir^{2,3}.

DNT fraqmentlərinin elektroforezi 1,7% aqaroza gəlində aparılmışdır. Bu məqsədlə ABŞ BioRad firmasının Power PacBasic Gel Doc^{IM} EZ elektroforez aparatından və Lambda DNA Mixed Digest markerindən istifadə edilmişdir. DNT fraqmentlərinin molekul çəkisini müəyyən etmək məqsədilə DNA Ladder 100 bp istifadə edilmişdir.

Birinci mərhələ PZR-ə uğramış DNT fraqmentlərinin təmizlənməsi xüsusi maqnitlərin (Agencourt AMPure XP PCR purification» və SPRIPlate 96 Super Magnet Plate) üzərində aparılmışdır.

DNT fraqmentləri təmizləndikdən sonra təmizlənmiş fraqmentlər "Applied Biosystems (Hitachi) 3130xl Genetik Analizer Sequencing" aparatına keçirilib nukleotid ardıcılığı öyrənilmişdir. Sanger sekvensləşmədə alınmış nukleotid ardıcılığı "SeqScapeTM" proqramından istifadə edilərək GenBank-dakı referens ardıcılığı (www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank), verilənlər bazasında (data base) (<http://www.pahdb.mcgill.ca>) mövcud genetik məlumatlar və NCBI SNP verilənlər bazası ilə müqayisə edilərək müəyyən edilmişdir.

Mukovissidoz xəstəliyinə səbəb olan CFTR geninin mutasiyalarının bir qismi genetik panel metodu ilə, Rotor-Gene QIAGEN aparatında həyata keçirilmişdir^{4,5}.

Tədqiqatın nəticələrinin statistik analizi zamanı Pirsonun X^2 (xükvadrat) meyarı ($n \geq 5$ olduqda) və Fişerin Dəqiq Üsulu ($n < 5$ olduqda)

²Амелина С.С. Молекулярно-генетическое типирование больных с фенилкетонурией в Ростовской области // Медицинская генетика, – 2004. – том 3, №3, – с. 139.

³Chong, J.X. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population // Am. J. Hum. Genet. – 2012. v.91, – p.608.

⁴www.ncbi.nlm.nih.gov/snp

⁵Feuchtbaum L. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race ethnicity. Genet. Med. 14: 2012. 937-945.

tətbiq edilmişdir. Əlamətin seqreqasiya analizi, inbriding əmsalının hesablanması N.P.Boçkovun təklif etdiyi metodika üzrə aparılmışdır.

Müxtəlif qohumluq əlaqələrində qohumluq əmsalının (Q) və inbriding əmsalının (F_i) təyin edilməsi S.Raytın standart metoduna görə hesablanmışdır.

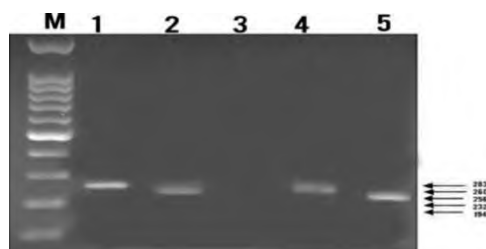
İsveçrə *in silico* modelləşdirmə proqramı (www.swiss-prot.org) ilə aparılan bioinformatik analiz metodundan istifadə olunmuşdur.

III Fəsil. Fenilketonuriya xəstəliyinin tədqiqi

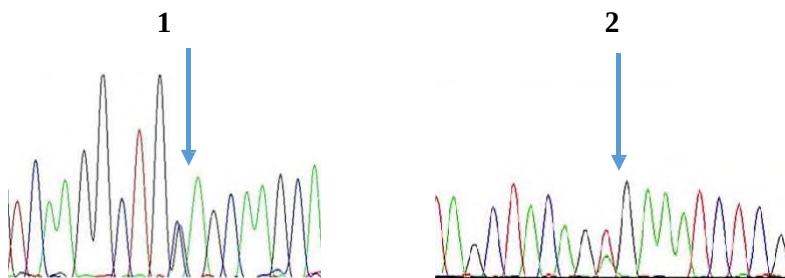
3.1. PAH geninin molekulyar analizi. Müxtəlif etnik qruplara mənsub olan Azərbaycan əhalisi arasında fenilketonuriya xəstəliyinin genetik tədqiqi aparılmışdır. 110-u nəzarət, 560-i eksperimental nümunə olmaqla ümumilikdə 670 nəfərdən analiz götürülmüşdür. Azərbaycan əhalisində PAH genində V399V, R261Q, P281L, R241C, E280K, R261X, A434D, R176X, Ex6-96A>G, R241C, R243Q, R252Q, Y356X mutasiyaları və Q232Q, V245V, L385L polimorfizmləri aşkar edilmişdir.

Cədvəl 3.1.1. PAH geninin müxtəlif mutasiya və polimorfizmlərinin eksperimental və kontrol qruplar üzrə sayı

Qrup	Tədqiqata cəlb olunmuş nümunələrin ümumi sayı	Mutasiya aşkarlanmış xəstələrin sayı	Polimorfizm aşkarlanmış xəstələrin sayı	Cəmi
Eksperimental	560	25	-	25
Nəzarət	110	1	4	5
Cəmi	670	26	4	30



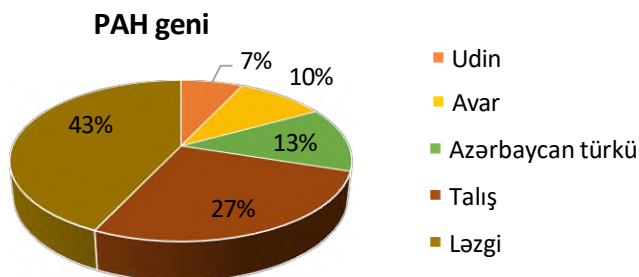
Şəkil 3.1.1. PAH geninin 6, 7, 8, 11 və 12-ci ekzonlarının 0,7%-li aqaroza gelində elektroforezinin görüntüsü: M – Marker; 1 – ekzon 6 (283 c.n); 2 – ekzon 7 (256 c.n); 3 – ekzon 8 (normal); 4 – ekzon 11 (260 c.n); 5 – ekzon 12 (232 c.n).



Şəkil 3.1.2. *PAH* geninin nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərin elektroferogramı: 1 – L385L(1155G>C) polimorfizminin heteroziqot forması; 2 – V399V(1197A>T) polimorfizminin heteroziqot forması

3.2. *PAH* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi. Tədqiqata cəlb olunmuş 670 nəfərdən 140-ı Quba-Xaçmaz, 160-ı Şəki-Zaqatala, 190-ı Lənkəran-Astara iqtisadi zonalarından, 180-i Bakı şəhərindən olan yenidoğulmuş və xəstələr olmuşdur. Azərbaycanın ayrı-ayrı iqtisadi zonalar və Bakı şəhərindən olan xəstələrin sayında əhəmiyyətli dərəcədə fərq olmamışdır ($p>0,05$).

PAH genində tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində etnik spesifikliyi müəyyən edilmiş, nəticələr şəkil 3.2.1-də verilmişdir.



Şəkil 3.2.1. Azərbaycan əhalisində *PAH* gen mutasiyalarının fərqli etnik qruplar üzrə yayılması (%-lə)

3.3. Fenilketonuriya xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi. Tədqiq olunan xəstələrin qanında fenilalaninin miqdarı müəyyənləşdirilmiş və 30 xəstədən 15-nin qanında fenilalaninin səviyyəsi 120-350

mkmol/l arasında, 12-də 1180-1470 mkmol/l arasında, 3-də isə 2290-2310 mkmol/l arasında dəyişdiyi müşahidə olunmuşdur. Bu göstəricilərə əsasən xəstələrdə xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi qiymətləndirilmişdir. Nəzarət qrupdan V399V mutasiyası aşkarlanan bir xəstənin və Q232Q, V245V, L385L polimorfizmləri aşkarlanan 4 xəstənin qanında fenilalaninin səviyyəsi 120-350 mkmol/l arasında qeydə alınmışdır. Nəzarət qrupdan olan xəstələrdə həm qanda fenilalaninin səviyyəsi, həm də simptomlar nəzərə alınmaqla xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi yüngül olaraq qiymətləndirilmişdir.

Cədvəl 3.3.1. Azərbaycan əhalisində tədqiq edilən fenilketonuriya xəstələrinin ağırlıq dərəcəsinə görə müqayisəsi

Xəstəliyin adı	N	Ağırlıq dərəcəsi	Xəstə sayı		P ₁	P ₂
			Mütləq	%		
Fenilketonuriya	26	Ağır	3	11		
		Orta ağır	12	46,7	0,007	
		Yüngül	11	42,3	0,007	>0,05

Qeyd: P₁ – ağır, P₂ – orta ağır dərəcə ilə müqayisədə fərqlin dürüstlüyüdür.

Fenilketonuriya xəstəliyi üzrə tədqiqata cəlb olunmuş 670 nəfərdən 110 nəzarət nümunənin 4-də, 560 eksperimental nümunənin 26-da PAH geninin müxtəlif mutasiya və polimorfizmləri aşkar edilmiş, xəstələrin sayında nəzərə cəlp edilən dərəcədə fərqlin olmadığı müəyyən edilmişdir ($p>0,05$) (Cədvəl 3.3.2).

Cədvəl 3.3.2. PAH geni üzrə kontrol və eksperimental qruplardan olan xəstələrin müqayisəsi

№	Qrup	Cəmi	Xəstə sayı		P
			Mütləq	%	
1	Nəzarət	110	4	3,6	
2	Eksperimental	560	26	4,97	>0,05

3.4. Fenilketonuriya xəstəliyi aşkarlanmış ailələrin nəsil şəcərəsinin qurulması, qohumluq və inbriding əmsalının hesablanması. Xəstələrin hər birinin nəsil şəcərəsinə uyğun olaraq qohumluq və inbriding əmsalları hesablanmış və cədvəl 3.4.1-də verilmişdir.

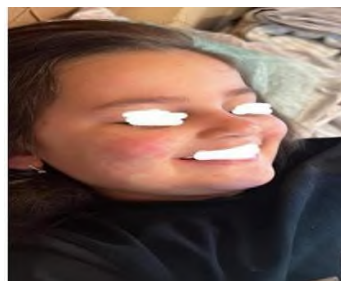
a)



b)

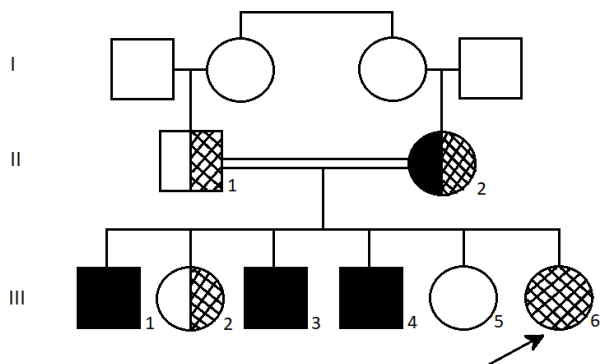


c)



Şəkil 3.4.1. a) *PAH* fermentinin qalıq aktivliyi çox olan A434D mutasiyası heteroziqot formada aşkarlanmış 1 yaşlı qız (eksperimental qrup); b) *PAH* fermentinin qalıq aktivliyi çox olan R243Q mutasiyası heteroziqot formada aşkarlanmış 1 yaşlı qız (eksperimental qrup); c) *PAH* fermentinin qalıq aktivliyi çox olan P281L mutasiyası heteroziqot formada aşkarlanmış 4 yaşlı qız (eksperimental qrup)

3.5. Fenilketonuriya xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi. 26 xəstədən 21-də (80,7%) *PAH* gen mutasiyaları heteroziqot formada, 5 xəstədə (19,3%) homoziqot formada aşkar edilmişdir ($p > 0,05$). Tədqiq olunan xəstələrdə kompaunt heteroziqot və kompaunt homoziqot formalara rast gəlinməmişdir ($p < 0,001$).



Şəkil 3.5.1. G.M. ailəsinin nəsil şəcərəsi: ata (II-1)-R261G mutasiyasının heteroziqot daşıyıcısı, ana (II-2)-R261G mutasiyasının heteroziqot daşıyıcısı və G6PD ferment çatışmazlığı, proband (III-6)-R261G-mutasiyasının homoziqot variantı, qardaşlar (III-1), (III-3) və (III-4)-G6PD ferment çatışmazlığının hemiziqot variantları, qardaş (III-2)-R261G mutasiyasının heteroziqot daşıyıcısı, qardaş (III-5)-sağlamdır.

Cədvəl 3.5.1. PAH geninin mutasiya və polimorfizmləri aşkarlanmış xəstələrin qohumluq və inbriding əmsalları

Nö	Xəstə sayı	Qohumluq əmsalı (Q)	İnbriding əmsalı (F)
1	7	0,32	0,16
2	2	0,25	0,125
3	11	0,75	0,375
4	3	1	0,5
5	3 (mutasiya)+3(polimorfizm)	0,625	0,31
6	1	0,5	0,25

PAH gen mutasiyaları aşkar olunmuş 26 xəstədən 15-nin qadın (57,7%), 11-nin kişi (42,3%) cinsindən olduğu qeydə alınmışdır.

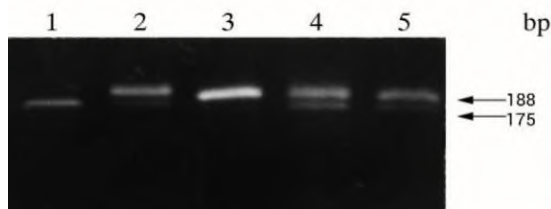
3.6. Qonşu ölkələr üzrə PAH gen mutasiyalarının müzakirəsi. Qonşu ölkələrdə ən geniş yayılmış PAH gen mutasiyaları nəzərə alınaraq Azərbaycan əhalisində bu genin 6-cı ekzonunda-Ex6-96A > G, R176X, W187C, L348V mutasiyaları və Q232Q polimorfizminin, 7-ci ekzonunda-R261Q, P281L, R252Q, R243X, R241C, R243Q, E280K, R261X, R241C, G272X, S273F, L255S, V245A mutasiyaları və V245V polimorfizminin, 8-ci ekzonunda R408W, İ283N, L287V,

H290Q mutasiyalarının, 11-ci ekzonunda Y356X, V399V, E390G, S359X, V388M mutasiyalarının, 12-ci ekzonunda R413P, A434D, Y414C və D415N mutasiyalarının tədqiqi aparılmışdır. Azərbaycan əhalisində də İranda olduğu kimi *PAH* genində ən çox rast gəlinən mutasiya 7-ci ekzonda R261Q, ən çox rast gəlinən polimorfizm isə 6-cı ekzonda Q232Q olmuşdur. İran əhalisindən fərqli olaraq R261Q (20%) daha yüksək, Q232Q (6,7%) polimorfizmi isə daha aşağı tezliklə qeydə alınmışdır. Türkiyədə *PAH* gen mutasiyaları üzrə aparılan tədqiqatların nəticələrindən fərqli olaraq Azərbaycan əhalisində R408W mutasiyası aşkar edilməmişdir. Aldığımız nəticələr Rusiya və Gürcüstan əhalisində aparılan tədqiqatın nəticələri ilə oxşardır. Lakin, Gürcüstan əhalisindən fərqli olaraq Azərbaycan əhalisində *PAH* genində P281L (6,7%) mutasiyasının rastgəlmə tezliyinin aşağı olduğu qeydə alınmışdır.

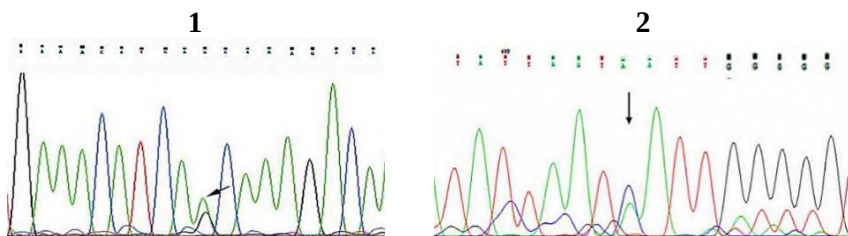
IV Fəsil. Qalaktozemiya xəstəliyinin tədqiqi

Qalaktozemiya xəstəliyi üzrə tədqiqata 130 nəzarət və 814 eksperimental olmaqla 944 nəfər cəlb olunmuşdur.

4.1. *GALT* geninin molekulyar-genetik analizi. Azərbaycan əhalisində *GALT* geninin 5-ci ekzonunda H132Q, M142K, R148W mutasiyaları, 8-ci ekzonunda R258G, R231H mutasiyaları, 9-cu ekzonunda K285N mutasiyası, 10-cu ekzonunda isə Q334K, P325L və N314D mutasiyaları tədqiq edilmişdir.

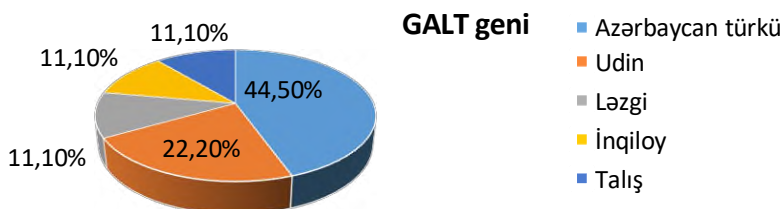


Şəkil 4.1.1. DNT fraqmentlərinin 1,7%-li aqaroza gelində intaktlığı: 1 – Marker nümunəsi; 2 – N314D (190(A>G)) mutasiyasının heteroziqot forması; 3 – Q334K (1030(C>A)) mutasiyasının heteroziqot forması; 4 – N314D mutasiyasının homoziqot forması; 5 – Q334K və N314D mutasiyalarının kompaunt forması



Şəkil 4.1.2. *GALT* geninin nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərin elektroferogramı: 1 – N314D (190(A>G)) mutasiyasının heteroziqot forması; 2 – Q334K ((1030C >A)) mutasiyasının heteroziqot forması

Azərbaycan ərazisində *GALT* genində tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində etnik spesifikasiyi müəyyən edilmiş, nəticələr Şəkil 4.1.3-də verilmişdir.



Şəkil 4.1.3. Azərbaycan əhalisində *GALT* gen mutasiyalarının fərqli etnik qruplar üzrə paylanması (%-lə)

Cədvəl 4.1.1. 2016-2022-ci illərdə tədqiq olunan xəstələr arasında *GALT* geninin aşkar olunmuş mutasiyaları

No	Xəstə	Mutasiya	Genotip	Region	Etnik qrup	Cinsi
1	2	3	4	5	6	7
1	Yenidoğulmuş Ə.A.	N314D	Heteroziqot	Şəki rayonu Çəsməli kəndi	Udin	kişi
2	Yenidoğulmuş Ə.Ə.	Q334K	Heteroziqot	Qəbələ rayonu Zərgərli kəndi	Azərb.	kişi
3	Yenidoğulmuş R.R.	N314D	Homoziqot	Lerik rayonu Günəşli kəndi	Talış	qadın
4	M.A. (1yaş 6 aylıq)	N314D	Homoziqot	Bakı	Azərb.	kişi
5	F.N. (1yaş 9 aylıq)	Q334K/ N314D	Kompaund	Bakı	Azərb.	kişi

1	2	3	4	5	6	7
6	Yenidoğulmuş B.E.	P325L	Heteroziqot	Şəki rayonu Çeşməli	Udin	kişi
7	Yenidoğulmuş C.S.	H132Q	Heteroziqot	Balakən rayonu Gərəkli kəndi	İngiloy	kişi
8	Yenidoğulmuş Ə.N.	N314D	Heteroziqot	Qəbələ rayonu Vəndamkəndi	Azərb.	kişi
9	Yenidoğulmuş C.N.	N314D	Heteroziqot	Qusar	Ləzgi	qadın

Nəzarət qrup nümunələrində *GALT* genində heç bir mutasiya aşkar edilməmişdir (Cədvəl 4.1.2). 523 eksperimental nümunənin 9-da *GALT* geninin 4 müxtəlif mutasiyaları (P325L, H132Q, N314D, Q334K) homoziqot, heteroziqot və kompaund formalarda aşkarlanmışdır.

Cədvəl 4.1.2. *GALT* geni üzrə kontrol və eksperimental qruplardan olan xəstələrin müqayisəsi

№	Qrup	Cəmi	Xəstə sayı		P
			mütləq	%	
1	Nəzarət	130	-	1,3	
2	Eksperimental	814	9	1,1	>0,05

4.2. *GALT* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi. Tədqiqata cəlb olunmuş 944 nəfərdən 232-si Quba-Xaçmaz, 286-sı Şəki-Zaqatala, 170-i Lənkəran-Astara zonalarından, 256-sı isə Bakı şəhərindən olan yenidoğulmuş və xəstələr olmuşdur.

Cədvəl 4.2.1. *GALT* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış zonalar və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi

№	Zonalar	N		Xəstə sayı		P ₁	P ₂	P ₃
				Mütləq	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Şəki-Zaqatala	286	30 nəzarət 256 eksp.	5	2,16			
2	Bakı	256	40 nəzarət 216 eksp.	2	0,78	>0,05		

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Lənkəran-Astara	170	30 nəzarət 140 eksp.	1	0,59	>0,05	>0,05	
4	Quba-Xaçmaz	232	30 nəzarət 202 eksp.	1	0,35	>0,05	>0,05	>0,05
	Cəmi:	944	130 nəzarət 814 eksp.	9	0,95			

Qalaktozemiya xəstəliyinin tədqiqinə cəlb olunmuş Azərbaycanın ayrı-ayrı zonaları və Bakı şəhərində yerləşən xəstəxana və doğum evlərindən olan yenidoğulmuş və xəstələrin sayında nəzərə cərpacaq dərəcədə fərqin olmadığı qeydə alınmışdır ($p>0,05$).

4.3. Galaktozemiya xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi. *GALT* genində baş vermiş mutasiyalar ferment aktivliyinin çatışmaması, qanda qalaktozanın toplanmasına, alfa-fetoprotein (AFP), alanilamino-transferazanın (ALAT), qvanilaminotransferazanın (ASAT) miqdarının artmasına öz təsirini göstərmiş, qaraciyər fermentlərinin normadan artıq sintez olunması xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinə də təsir etmişdir.

9 qalaktozemiya xəstəsindən 4-də qanda qalaktozanın miqdarı 10 mq və daha çox, AFP, ALAT və ASAT-ın miqdarının 2 dəfə və daha çox artması, 5 xəstədə isə qanda qalaktozanın miqdarının 10 mq-dan az olduğu müəyyənləşdirilmişdir. Uyğun olaraq 9 xəstədən 4-də xəstəlik ağır, 5-də isə yüngül formada qiymətləndirilmişdir. Tədqiq etdiyimiz qalaktozemiya xəstələri arasında orta ağır simptomatik vəziyyət qeydə alınmamışdır. Ağır və yüngül formada müşahidə olunanların sayı arasında əhəmiyyətli bir fərq olmamışdır ($p>0,05$).

Cədvəl 4.3.1. Azərbaycan əhalisində tədqiq edilən xəstələrdə qalaktozemiya xəstələrinin ağırlıq dərəcəsinə görə müqayisəsi

Xəstəliyin adı	N	Ağırlıq dərəcəsi	Xəstə sayı		P ₁	P ₂
			Mütləq	%		
Qalaktozemiya	9	Ağır	4	44,4		
		Orta ağır	0	0,0	>0,05	
		Yüngül	5	55,6	>0,05	0,026

Qeyd: P₁ – ağır, P₂ – orta ağır dərəcə ilə müqayisədə fərqin dürüstlüyüdür.

9 xəstədən 7-nin qadın (77,7%), 2-nin kişi (22,2%) cinsindən olduğu qeydə alınmışdır.



a)



b)

Şəkil 4.3.1. *GALT* fermentinin qalığı aktivliyi çox olan yenidoğulmuş: a) P325L mutasiyasının heteroziqot forması; b) Q334K mutasiyasının heteroziqot forması.

Ağır simptomlar müşahidə olunan 2 xəstədə N314D mutasiyasının homoziqot forması (M.A; R.R.), digərlərində bu mutasiyanın heteroziqot forması (Ə.A; Ə.N.) aşkar edilmişdir (Şəkil 4.3.1-4.3.3).



Şəkil 4.3.2. Qalaktozemiya, *GALT* genində N314D mutasiyasının heteroziqot forması aşkarlanan yenidoğulmuş (Ə.N.)



Şəkil 4.3.3. *GALT* genində Q334K/N314D mutasiyasının kompaunt forması aşkarlanan azyaşlı (F.N.)

4.4. Qalaktozemiya xəstəliyi aşkarlanmış ailələrin nəsil şəcərəsinin qurulması, qohumluq və inbriding əmsalının hesablanması. Xəstələrin qohumluq və inbriding əmsalları nəsil şəcərəsinin qurulması ilə hesablanmışdır. 9 xəstədən 1-də qohumluq əmsalının 0,32, inbriding əmsalının 0,16-ya, 4-də qohumluq əmsalının 0,625, inbriding əmsalının 0,31-ə, 2-də qohumluq əmsalının 0,75, inbriding əmsalının 0,375-ə, 2-də isə qohumluq əmsalının 1, inbriding əmsalının 0,5-ə bərabər olduğu qeydə alınmışdır.

4.5. Qalaktozemiya xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi. 9 xəstədən 6-nın heteroziqot (66,7%), 2-nin homoziqot (22,2%), 1-nin kompaund heteroziqot (11,1%) olduğu qeydə alınmışdır. Tədqiq olunan xəstələr arasında kompaund homoziqot vəziyyət müşahidə olunmamışdır.

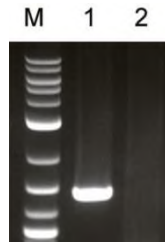
4.6. Qonşu ölkələr üzrə *GALT* gen mutasiyalarının müzakirəsi. Qonşu ölkələrdə ən geniş yayılmış mutasiyalar nəzərə alınaraq Azərbaycan əhalisində *GALT* gen mutasiyaları tədqiq olunmuşdur. Türkiyə əhalisindən fərqli olaraq Azərbaycan əhalisində *GALT* genində tədqiq olunan M142K, K285N, R231H, R258G mutasiyaları aşkar edilməmişdir. İran əhalisində *GALT* genində aşkar edilmiş K285N, R148W, N314D, Q344K, H132Q, P325L mutasiyalarından N314D (66,6%), Q344K (22,%), H132Q (11,1%), P325L (11,1%) mutasiyaları Azərbaycan əhalisində də aşkar edilmiş, K285N, R148W mutasiyaları isə aşkar edilməmişdir. Gürcüstan əhalisində aşkar edilmiş N314D (5,9%) mutasiyasının Azərbaycan əhalisində aşkar edilmiş *GALT* gen mutasiyaları arasında ən çox yayıldığı (66,6%) qeydə alınmışdır.

V Fəsil. Mukovissidoz xəstəliyinin tədqiqi

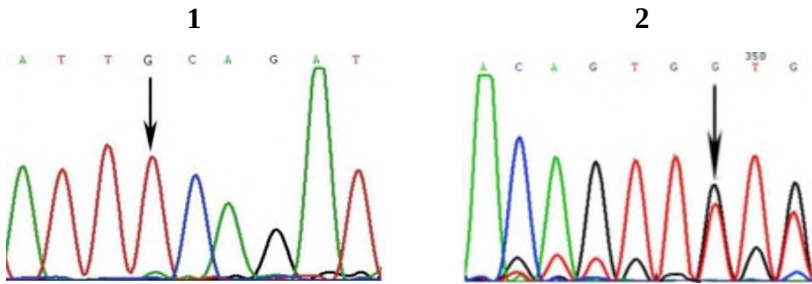
5.1. *CFTR* geninin molekulyar-genetik analizi. Azərbaycan Respublikasının ayrı-ayrı bölgələrində məskunlaşmış müxtəlif etnik qruplara mənsub əhali də daxil olmaqla 1344 (1144 eksperimental, 200 nəzarət) nəfərdə *CFTR* geninin tədqiqi aparılmışdır.

Tədqiqata cəlb olunan xəstələrin bir qisminə (138 xəstə uşağın və 548 yenidoğulmuşun) *CFTR* geninin mutasiyalarının identifikasiyası Rotor-Gene aparatında tərkibində *CFTR* geninin altı mutasiyasını (delF508, W1282X, N1303K, delT2143, 3849+10kb C→T, del2,3 (21kb)) saxlayan genetik paneldə aparılmış və dörd xəstədə delF508

mutasiyasının homoziqot forması identifikasiya edilmişdir. Tədqiqata cəlb olunmuşlar arasında W1282X, N1303K, delT2143, 3849+10kb C→T, del2,3 (21kb) mutasiyaları qeydə alınmamışdır.

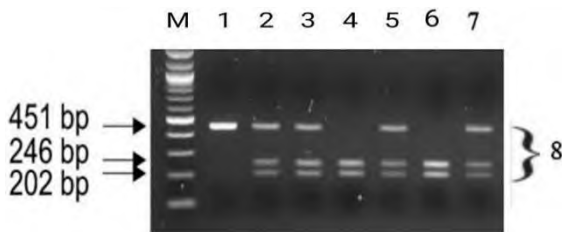


Şəkil 5.1.1. *CFTR* genində intron 8-də İVS8-5T mutasiyasının gel elektroforesinin görüntüsü: M-DNT marker; 1-mutasiya (134 c.n); 2-kontrol nümunə (250 c.n).



Şəkil 5.1.2. *CFTR* geninin nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərin elektroferogramı: R117H/R334W mutasiyasının kompaund forması: 1 – R117H (1000G>T) mutasiyası; 2 – R334W (328 (G>A)) mutasiyasının nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərinin elektroferogramı.

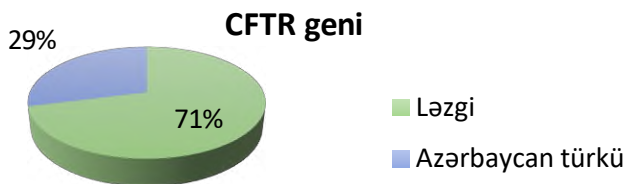
Yalnız eksperimental qrupa daxil olan xəstələrdən 18-də *CFTR* geninin müxtəlif mutasiyaları aşkar edilmişdir. Belə ki, tədqiq olunan nümunələrdə *CFTR* geninin 4-cü ekzonunda R117H, 7-ci ekzonunda R334W, 8-ci ekzonunda ilk dəfə tərəfimizdən aşkar edilmiş yeni mutasiya-L322P, 10-cu ekzonunda delf508 mutasiyası, 11-ci ekzonunda isə R553X mutasiyası aşkar edilmişdir. Azərbaycan əhalisində aşkarlanan Phe508del/IVS8-5T, R117H/R334W, R553X mutasiyalarının və ədəbiyyatda olmayan yeni L322P (965(T>C)) mutasiyasının rastgəlmə tezlikləri 0,0007-yə, delf508 mutasiyasının rastgəlmə tezliyi isə 0,01-ə bərabər olaraq qeydə alınmışdır.



Şəkil 5.1.3. *CFTR* genində aşkarlanmış delF508 mutasiyasının gel elektrofores görüntüsü: M-DNT marker; 1 – sağlam; 2 – delF508 mutasiyası heteroziqot formada (451, 246, 202 c.n.); 3 – heteroziqot formada (451, 246, 202 c.n.); 4 – homoziqot formada (246, 202 c.n.); 5 – heteroziqot formada (451, 246, 202 c.n.); 6 – homoziqot formada (246, 202 c.n.); 7 – heteroziqot formada (451, 246, 202 c.n.); 8 – mutant bölgə (202-451 c.n. fragmentlər yerləşən sahəni əhatə edir).

Azərbaycan ərazisində *CFTR* geninin müxtəlif mutasiyalarının rastgəlmə tezliyi Bakı şəhərində 0,0052-yə, respublikanın şimal bölgəsində 0,0082-yə bərabər olduğu müəyyən olunmuşdur. Respublikanın cənub bölgəsində mukovissidoz xəstəliyi aşkar olunmamışdır.

Azərbaycan ərazisində *CFTR* genində tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində etnik spesifikliyi müəyyən edilmişdir. delF508 mutasiyası (18 xəstədən 8-də) ləzgi etnik qrupundan olan xəstələrdə rast gəlinmişdir. Digər 10 xəstə Bakı şəhəri və Xaçmaz rayonunda məskunlaşan azərbaycan türkləri olmuşlar. Beləliklə, Azərbaycan əhalisində mukovissidoz xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi azərbaycan türkləri arasında 0,0074-ə, ləzgi etnik qrupuna mənsub olan əhali arasında isə 0,0059-a bərabər olduğu qeydə alınmışdır.



Şəkil 5.1.4. Azərbaycan əhalisində *CFTR* gen mutasiyalarının fərqli etnik qruplar üzrə yayılması (%-lə)

CFTR gen mutasiyaları aşkar edilmiş 18 xəstədən 7-nin kişi (38,9%), 11-nin qadın (61,9%) cinsindən olduğu qeydə alınmışdır. Mukovissi-

doz xəstələri arasında kişi və qadın cinsindən olan nümunələrin sayı arasında əhəmiyyətli bir fərq yoxdur ($p>0,05$).

Nəzarət və eksperimental qruplardan olan xəstələrin sayında nəzərə çarpacaq dərəcədə fərq olmadığı müəyyən edilmişdir ($p>0,05$).

Cədvəl 5.1.1. *CFTR* geni üzrə kontrol və eksperimental qruplardan olan xəstələrin müqayisəsi

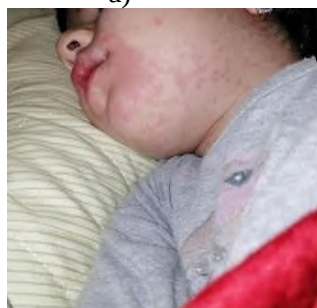
№	Qrup	Cəmi	Xəstə sayı		P
			Mütləq	%	
1	Nəzarət	200	-	0,5	
2	Eksperimental	1144	18	1,24	$>0,05$



a)



b)



c)

Şəkil 5.1.5. Mukovissidoz xəstəliyi: a) *CFTR* geninin 8-ci ekzonunda L322P (965T>C) mutasiyası heteroziqot formada aşkarlanan yenidoğulmuş (B.D.); b) delF508 mutasiyası homoziqot formada aşkarlanan azyaşlı (A.N.); c) delF508/IVS8-5T mutasiyası kompaunt formada aşkarlanan azyaşlı (D.X.).

5.2. Mukovissidoz xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi Molekulyar-genetik analizlərdən alınan nəticələrlə tər testinin nəticələrini ümumiləşdirərək *CFTR* geninin müxtəlif mutasiyaları aşkar edilmiş 18 xəstənin 10-da xəstəlik ağır, 8-də isə yüngül olaraq qeydə alınmışdır. Ağır klinik formada aşkar edilmiş xəstələrin tər testinin nəticələrinin 100 mmol/l-dən yüksək olduğu və *CFTR* geninin delf508 mutasiyasının baş verdiyi müşahidə olunmuşdur. Yüngül klinik formada aşkar edilmiş xəstələrin tər testinin nəticələrinin 60-100 mmol/l aralığında olduğu və *CFTR* geninin R553X, R117H/R334W, 5T/delf508 və ədəbiyyatda olmayan yeni L322P(965T>C) mutasiyalarının baş verdiyi müşahidə olunmuşdur.

Cədvəl 5.2. Azərbaycan əhalisində tədqiq edilən mukovissidoz xəstələrinin ağırlıq dərəcəsinə görə müqayisəsi

Xəstəliyin adı	N	Ağırlıq dərəcəsi	Xəstə sayı		P ₁	P ₂
			Mütləq	%		
Mukovissidoz	18	Ağır	10	55,6		
		Orta ağır	0	0,0	<0,001	
		Yüngül	8	44,4	>0,05	0,001

Xəstələr arasında orta ağır forma müşahidə olunmamış, ağır və yüngül formada müşahidə olunanların sayı arasında isə əhəmiyyətli bir fərq olmadığı qeydə alınmışdır ($p>0,05$).

5.3. *CFTR* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi. Mukovissidoz xəstəliyinin tədqiqinə cəlb olunmuş 1344 nəfərdən 322-si Quba-Xaçmaz, 227-si Şəki-Zaqatala, 183-ü Lənkəran-Astara zonalarından, 612-si Bakı şəhərindən olmuşdur. Tədqiqata cəlb olunanlar arasından yalnız Quba-Xaçmaz iqtisadi zonası və Bakı şəhərindən olan əhalidə *CFTR* geninin müxtəlif mutasiyaları aşkar olunmuşdur.

Quba-Xaçmaz zonası və Bakı şəhərindən olan mukovissidoz xəstələrinin sayında heç bir əhəmiyyətli fərq yoxdur ($p>0,05$). Qeyd edək ki, Şəki-Zaqatala və Lənkəran-Astara iqtisadi zonaları üzrə tədqiq olunan xəstələr arasında *CFTR* gen mutasiyaları aşkar edilməmişdir ($p<0,001$) (Cədvəl 5.3.1).

Cədvəl 5.3.1. *CFTR* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış zonalar üzrə müqayisəsi

№	İqtisadi zonalar	N		Xəstə sayı		P ₁	P ₂
				Mütləq	%		
1	Quba-Xaçmaz	322	50 nəzarət 272 eksp.	11	3,4		
2	Bakı	612	50 nəzarət 562 eksp.	7	1,1	>0,05	
3	Şəki-Zaqatala	227	50 nəzarət 177 eksp.	0	0,0	<0,001	<0,05
4	Lənkəran-Astara	183	50 nəzarət 133 eksp.	0	0,0	<0,001	<0,05
	Cəmi:	1344	200 nəzarət 1144 eksp.	18	1,3		

5.4. Mukovissidoz xəstəliyi aşkarlanmış ailələrin nəsil şəcərəsinin qurulması, qohumluq və inbriding əmsalının hesablanması. *CFTR* geninin mutasiyaları aşkar edilmiş probandların hər birinin nəsil şəcərəsinə əsasən inbriding və qohumluq əmsalları müəyyənləşdirilmişdir. 18 xəstədən 5-nin qohumluq əmsalının 0,32, inbriding əmsalının 0,16-ya, 1-nin qohumluq əmsalının 0,25, inbriding əmsalının 0,125-ə, 3-nün qohumluq əmsalının 0,75, inbriding əmsalının 0,375-ə, 2-nin qohumluq əmsalının 1, inbriding əmsalının 0,5-ə, 3-nün qohumluq əmsalının 0,625, inbriding əmsalının 0,31-ə bərabər olduğu müəyyənləşdirilmişdir.

5.5. Mukovissidoz xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi. 18 xəstədən 12-nin homoziqot (66,7%), 4-nün heteroziqot (22,2%), 2-nin kompaund heteroziqot (11,1%) olduğu qeydə alınmışdır.

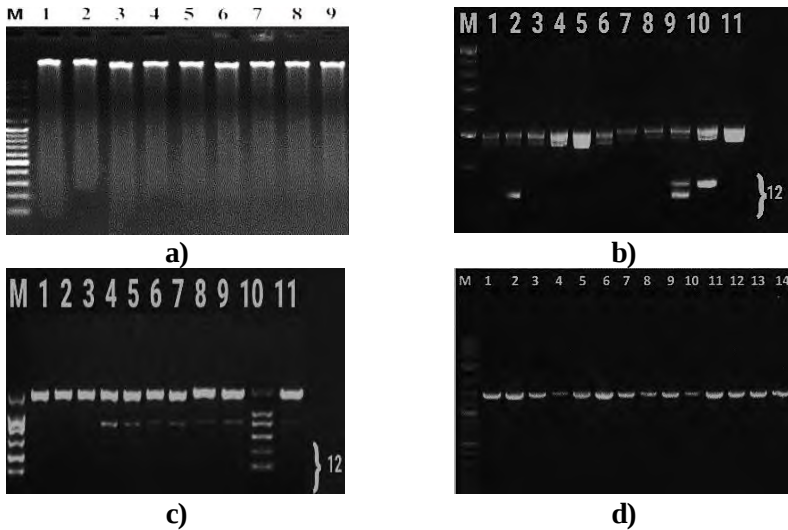
5.6. *CFTR* gen mutasiyalarının qonşu ölkələr üzrə müzakirəsi. *CFTR* gen mutasiyalarının qonşu ölkələrin əhalisində yayılması, gen tezliyi, spesifikliyi araşdırılaraq bu populyasiya üçün ən xarakterik olanları müəyyənləşdirilmiş və *CFTR* geninin 4-cü ekzonunda D110H, R117H mutasiyaları, 7-ci ekzonunda R334W, R352Q mutasiyaları, 10-cu ekzonunda delF508, S492F mutasiyaları, 11-ci ekzonunda isə G542X və R553X mutasiyaları tədqiq edilmişdir. İran əhalisində *CFTR* gen mutasiyalarından ən yüksək tezliklə aşkar olunmuş delF508, IVS85T, R334W, G542X, D110H, R352Q və R117H mutasiyaları Azərbaycan

əhalisində də tədqiq edilmiş, bu mutasiyalardan – delF508 (83,3%), R117H (5,5%), R334W (5,5%), IVS85T (5,5%) Azərbaycan əhalisində aşkar edilmiş, G542X, D110H və R352Q mutasiyaları isə aşkar edilməmişdir. Türkiyə əhalisində *CFTR* genində aşkar olunmuş İVS8-5T, DelF508, G542X, R553X, R117H, R334W və S492F mutasiyalarından İVS8-5T, DelF508, R553X, R117H, R334W mutasiyaları Azərbaycan əhalisində aşkar edilmişdir. Azərbaycan əhalisində delF508 mutasiyasından başqa aşkar edilmiş digər mutasiyaların rastgəlmə tezliyi Türkiyə əhalisinə nisbətən az olduğu müəyyənləşdirilmişdir. Türkiyə əhalisindən fərqli olaraq Azərbaycan əhalisində G542X və S492F mutasiyaları aşkar edilməmişdir. Qazaxıstanın müxtəlif etnik qruplarında *CFTR* genində aşkar olunmuş DelF508, R553X, R117H, R334W mutasiyaları Azərbaycan əhalisində də aşkar edilmişdir. Qazaxıstan əhalisində DelF508 mutasiyasının tezliyi 51,7%, Azərbaycan əhalisində isə nisbətən yüksək – 66,6% olduğu müəyyənləşdirilmişdir. Rusiya əhalisində *CFTR* genində aşkar edilmiş delF508, R117H, G542X mutasiyalarından delF508 və R117H mutasiyaları Azərbaycan əhalisində də aşkar edilmişdir. Aşkar edilmiş delF508 mutasiyasının tezliyi Rusiya əhalisinə nisbətən Azərbaycan əhalisində daha sıx tezliklə müşahidə edilmişdir.

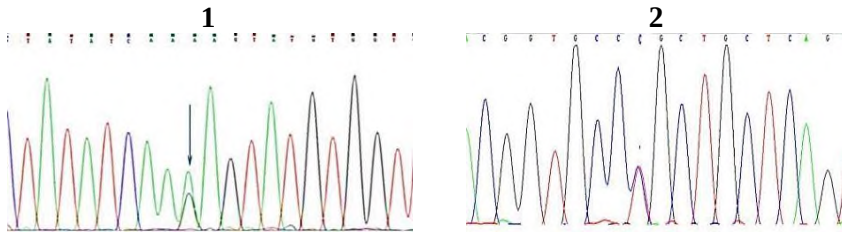
VI Fəsil. Leysinoz xəstəliyinin molekulyar-genetik tədqiqi

6.1. BCKDHA, BCKDHB, DLD və DBT genlərinin molekulyar-genetik analizi. Azərbaycanın əhalisində leysinoz xəstəliyinin genetik tədqiqinə 140 nəzarət, 800 eksperimental nümunə daxil olmaqla, ümumilikdə 940 nəfər cəlb olunmuşdur. Molekulyar diaqnostika dörd gen səviyyəsində (*BCKDHA*, *BCKDHB*, *DLD* və *DBT*) aparılmışdır.

Tədqiqata cəlb olunmuş 800 eksperimental nümunədən üçündə leysinoz xəstəliyinə səbəb olan mutasiyalar aşkar edilmişdir. İdentifikasiya olunmuş bu üç mutasiyanın hər biri ədəbiyyatda olmayan yeni mutasiyalardır. Bir xəstədə *DBT* geninin 10-cu ekzonunda 1199A>G mutasiyası homoziqot, bir xəstədə *BCKDHB* geninin 2-ci ekzonunda 508C>T mutasiyası homoziqot, üçüncü xəstədə isə *BCKDHB* geninin 972C>T (9-cu ekzon) və 1221A>G (10-cu ekzon) mutasiyaları kompaund heteroziqot formada aşkar edilmişdir. Tədqiqata cəlb olunmuş 140 nəzarət nümunədən heç birində mutasiya qeydə alınmamışdır. *BCKDHA* və *DLD* genlərində heç bir mutasiya aşkar edilməmişdir.



Şəkil 6.1.1. *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT*, *DLD* genlərinin 1,7%-li aqaroza gəlində elektroforezinin görüntüsü: a) *BCKDHA* geninin elektroforezinin görüntüsü: M-DNT marker, 1-9 – mutasiya aşkarlanmayan ekzonlar; b) *BCKDHA* geninin elektroforezinin görüntüsü: M-DNT marker, 1, 3-8, 11 – mutasiya aşkarlanmayan 1, 3-8 və 11-ci ekzonlar, 2-9-10-*BCKDHB* genində 2,9,10-cu ekzonlarda mutasiya, 12-mutant bölgə; c) *DBT* geninin elektroforezinin görüntüsü: M-DNT marker, 1-9, 11 – mutasiya aşkarlanmayan ekzonlar, 10 – *DBT* geninin 10-cu ekzonunda mutasiya, 12 – mutant bölgə; d) *DLD* geninin elektroforezinin görüntüsü: M-DNT marker, 1-14-1-14-cü mutasiya aşkarlanmayan ekzonlar.



Şəkil 6.1.2. *BCKDHB* genində nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərinin elektroferoqramı: *BCKDHB* geninin heteroziot kompaunt formasının nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərinin elektroferoqramı: 1-10-cu ekzonda rast gəlinən yeni 1221(A>G) mutasiyası; 2-9-cu ekzonda rast gəlinən yeni 972 (C>T) mutasiyası.

Azərbaycanda *BCKDHB* və *DBT* genlərinin mutant allellərinin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar əldə edilmişdir. Xəstəlik Azərbaycan ərazisinin şimal bölgəsində məskunlaşan xəstələrdə aşkarlanmışdır. Belə ki, 3 xəstədən 2-si Qubanın Xınalıq kəndindən, 1-i isə Xaçmaz rayonundan olan xəstələrdə aşkarlanmışdır.

Tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində etnik spesifikasiyi müəyyən edilmişdir. Bu xəstələrdən 1-i Azərbaycan türkü, 2-si isə ləzgi etnik qrupundandır. Leysinoz xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi Azərbaycan ərazisində yaşayan Azərbaycan türkləri arasında çox aşağı olub 0,001-ə, ləzgi etnik qrupuna mənsub olan əhali arasında isə 0,0021-ə bərabər olduğu qeydə alınmışdır.

6.2. Leysinoz xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi. Leysinoz xəstəliyinin ümumi simptomları müşahidə edilmiş xəstələrin qanında və sidiyində valin, leysin və izoleysin amin turşularının miqdarı müəyyənləşdirilmiş, xəstələrin sidiyində valin amin turşusunun miqdarı normaldan 1,5-2 dəfə, izoleysin 1,5-2 dəfə və leysin 3-4 dəfə yüksək olmuşdur. Xəstələrin qan zərdabında valin amin turşusunun miqdarı normaldan 2-3 dəfə, izoleysin 7-8 dəfə və leysin 25-30 dəfə yüksək olaraq qeydə alınmışdır.

BCKDHB genində mutasiyalar aşkar olunmuş xəstələrdə xəstəlik yüngül simptomlarla müşahidə olunmuşdur. Nəzarət qrupa aid olan nümunələrdə leysinoz xəstəliyi qeydə alınmamışdır. Cədvəl 6.2.3-də göstərildiyi kimi ağır və yüngül formada müşahidə olunanların sayı arasında əhəmiyyətli bir fərq yoxdur ($p>0,05$).

800 eksperimental nümunənin 3-də *BCKDHB* və *DBT* genlərinin müxtəlif mutasiyaları aşkar edilmiş, xəstələrin sayı statistik hesablanmış



a)



b)



c)



d)

Şəkil 6.2.1. Leysinoz xəstəlikli yenidoğulmuş: a) *DBT* geninin 10-cu ekzonunda 1199A>G mutasiyası homoziqot forması (T.E.); b) eyni ailənin (*BCKDHB* geninin yeni (972(C>T)/1221(A>G) mutasiyasının kompaund heteroziqot forması aşkarlanan yenidoğulmuş oğlan övladı (A.T.)); c) eyni ailənin *BCKDHB* geninin yeni (508(C>T)) mutasiyasının homoziqot forması aşkarlanmış 4 yaşlı qız övladı (A.M.)).

və hesablamalardan alınan nəticələrə əsasən nəzarət və eksperimental qruplardan olan xəstələrin sayında nəzərə çarpacaq dərəcədə fərqin olmadığı müəyyən edilmişdir ($p>0,05$).

Leysinoz xəstəliyi aşkar edilmiş 3 xəstədən 1-nin kişi (33,3%), 2-nin qadın (66,7%) cinsindən olduğu qeydə alınmışdır. Leysinoz xəstələri arasında kişi və qadın cinsindən olan nümunələrin sayı arasında əhəmiyyətli bir fərq yoxdur ($p>0,05$).

Cədvəl 6.2.1. Leysinoz xəstəliyinin molekulyar-genetik tədqiqinin nəticələri

№	Xəstə	Gen mutasiyası	Genotip	Region	Etnik qrup	Cins	Yaş
1	T.E.	<i>DBT</i> geni (1199A-G)	Homoziqot	Xaçmaz	Azərbaycan	qadın	4
2	A.M.	<i>BCKDHB</i> geni (508C-T)	Homoziqot	Quba (Xınalıq kəndi)	Ləzgi	qadın	3
2	A.T.	<i>BCKDHB</i> geni (972C-T/1221A-G)	Kompaund	Quba (Xınalıq kəndi)	Ləzgi	kişi	Yeni-döğulmüş

Cədvəl 6.2.2. Azərbaycan əhalisində tədqiq edilən xəstələrdə leysinoz xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsinə görə müqayisəsi

Xəstəliyin adı	N	Ağırlıq dərəcəsi	Xəstə sayı		P ₁	P ₂
			Mütləq	%		
Leysinoz	3	Ağır	1	33,3		
		Orta ağır	0	0,0	>0,05	
		Yüngül	2	66,7	>0,05	>0,05

Cədvəl 6.2.3. *BCKDHB*, *DBT* geni üzrə kontrol və eksperimental qruplardan olan xəstələrin müqayisəsi

№	Qrup	Cəmi	Xəstə sayı		P
			Mütləq	%	
1	Nəzarət	140	-	1,4	
2	Eksperimental	800	3	2,6	>0,05

6.3. *BCKDHB* və *DBT* genlərinin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi. *BCKDHB* və *DBT* genlərinin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış zonalar üzrə müqayisəsi cədvəl 6.3.1-də verilmişdir.

Cədvəl 6.3.1. *BCKDHB* və *DBT* genlərinin zonalar üzrə müqayisəsi

№	İqtisadi zonalar	Skrininqə cəlb olunmuş ümumi say		Ümumi xəstə sayı	Gen	Xəstə sayı
1	Şəki-Zaqatala	245	30 nəzarət 215 eksperimental	-		
2	Quba-Xaçmaz	240	30 nəzarət 210 eksperimental	3	<i>BCKDHB</i> geni <i>DBT</i> geni	2 1
3	Lənkəran-Astara	265	40 nəzarət 225 eksperimental	-		
4	Bakı	290	40 nəzarət 250 eksperimental	-		
	Cəmi:	940	140 nəzarət 800 eksperimental	3		

6.4. Leysinoz xəstəliyi aşkarlanmış ailələrin nəsil şəcərəsinin qurulması, qohumluq və imbriding əmsalının hesablanması. Nəsil şəcərəsinə əsasən 3 leysinoz xəstəsində 2-nin qohumluq əmsalı 1-ə,

inbriding əmsalı isə 0,5-ə, 1-nin qohumluq əmsalı 0,25-ə, inbriding əmsalı isə 0,125-ə bərabər olduğu qeydə alınmışdır.

6.5. Leysinoz xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi. 3 xəstədən 2-nin homoziqot (66,7%), 1-nin kompaund heteroziqot (33,3%) olduğu qeydə alınmışdır (Cədvəl 6.5.1).

Cədvəl 6.5.1. Leysinoz xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi

Genotip	Xəstə sayı		P
	Mütləq	%	
Homoziqot	2	66,7%	
Kompaunt homoziqot	1	33,3%	>0,05
Heteroziqot	-	-	<0,001
Kompaunt heteroziqot	-		<0,001
Cəmi	3	100%	

BCKDHB genində üç missens mutasiyası aşkar edilmişdir. Belə ki, kontrol nümunədə bu genin 2-ci ekzonunda 508-ci nukleotidin yerləşdiyi bölgədə nukleotid ardıcılığı GTGACAAT olduğu halda, aşkarlanan mutant genin daşıyıcılarında tədqiq edilən bölgədə nukleotid ardıcılığı GTGATAAT olaraq, 9-cu ekzonunda 972-ci nukleotidin yerləşdiyi bölgədə nukleotid ardıcılığı CGGTGCCCGCTGCTCAG olduğu halda, aşkarlanan mutant genin daşıyıcılarında tədqiq edilən bölgədə nukleotid ardıcılığı CGGTGCCTGCTGCTCAG olaraq, 10-cu ekzonunda 1221-ci nukleotidin yerləşdiyi bölgədə nukleotid ardıcılığı TA TATCAAAAGTATGTGGT olduğu halda, aşkarlanan mutant genin daşıyıcılarında tədqiq edilən bölgədə nukleotid ardıcılığı TATATCA AGAGTATGTGGT olaraq aşkar edilmişdir.

Seçilmiş 3 xəstənin *BCKDHB* və *DBT* genlərində aşkar olunmuş mutasiyaların bioinformatik analizi nəticəsində aşağıdakı dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Birinci xəstədə *BCKDHB* geninin 2-ci ekzonunun 508-ci pozisiyasında C-T (sitozin-timin) nukleotidlərinin əvəzlənməsi müvafiq polipeptidin 332-ci pozisiyasında K-Q (lizin-qlutamin) dəyişikliyinə səbəb olmuşdur. İkinci xəstədə missens mutasiya (kompaund forma) aşkar edilmişdir *BCKDHB* geninin 9-cu ekzonunun 972-ci pozisiyasında C-T (sitozin-timin) nukleotidlərinin əvəzlənməsi polipeptidin 673-cü pozisiyasında R-S (arginin-serin) dəyişikliyi və 10-cu ekzonunun 1221-ci pozisiyasında A-G (adenin-quantin) nukleotidlərinin əvəzlənməsi polipeptidin 947-ci pozisiyasında F-Q (fenilalanin-

qlutamin) dəyişikliyi ilə nəticələnmişdir. Üçüncü xəstədə DBT geninin 10-cu ekzonunun 1199-cu pozisiyasında A-G (adenin-quanin) nukleotidlərinin əvəzlənməsi polipeptidin 907-ci pozisiyasında K-Q (lizin-qlutamin) dəyişikliyinə səbəb olmuşdur.

Digər aşkar olunmuş yeni mutasiya olan L322P mutasiyası isə *CFTR* geninin 8-ci ekzonunda mukovissidoz diaqnozu qoyulmuş yeni-doğulmuşda müşahidə olunmuşdur. Belə ki, *CFTR* geninin 8-ci ekzonunda 965-ci nukleotidin yerləşdiyi bölgədə ardıcılıq ACTATAGAG olmalı olduğu halda, rast gəlinən yeni mutasiya nəticəsində nukleotid ardıcılığını ACTACAGAG şəklində dəyişikliyə uğradığı müşahidə olunmuşdur. Bunun nəticəsində *CFTR* geninin 8-ci ekzonunun 965-ci pozisiyasında C-T (sitozin-timin) nukleotidlərinin əvəzlənməsi polipeptidin 322-ci pozisiyasında L-P (leysin-prolin) aminurşularının dəyişikliyinə səbəb olmuşdur.

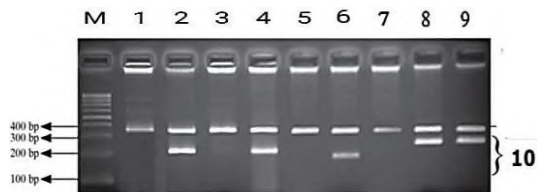
Aşkar edilmiş mutasiyaların hamısı patogen xüsusiyyətə malikdir.

VII Fəsil. Ağdəniz qızdırması xəstəliyinin molekulyar-genetik tədqiqi

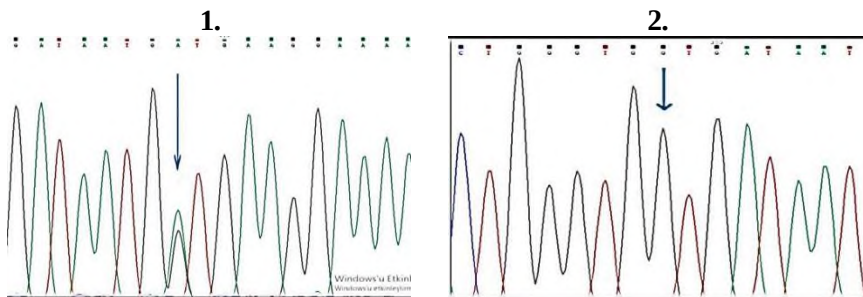
7.1. *MEFV* geninin molekulyar-genetik analizi. Müxtəlif etnik qruplara mənsub olan Azərbaycan əhalisi arasında Ağdəniz qızdırması xəstəliyinin tədqiqi aparılmışdır. Tədqiqata 120 nəzarət və 512 eksperimental olmaqla ümumilikdə 632 nəfər cəlb edilmişdir. *MEFV* geninin 2-ci ekzonunda E148Q, R202Q mutasiyaları və D102D, G138G, A165A polimorfizmləri, 3-cü ekzonunda R314R polimorfizmi, 5-ci ekzonunda G474G, G476G, D510D polimorfizmləri, 10-cu ekzonunda M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, K695R mutasiyaları tədqiq edilmişdir. Aşkar edilmiş yeddi mutasiyanın hamısı öncədən Aralıq Dənizi bölgəsində yaşayan xalqlarda, əsasən də türk populyasiyalarında identifikasiya edilmişdir.

MEFV geninin 2, 3, 5 və 10-cu ekzonlarında nukleotid ardıcılığı tədqiq edilərək 6 müxtəlif mutasiya (R761H, M694I, M694V, V726A, M680I, E148Q,) və 8 müxtəlif polimorfizm (R202Q, D102D, G138G, A165A, R314R, G474G, G476G, D510D) aşkarlanmışdır

Azərbaycan ərazisində *MEFV* genində tədqiq olunan polimorfizmlərin tezliyində və spektrində etnik spesifiklik müəyyən edilmişdir. Aşkar olunan polimorfizmlər dörd fərqli etnik qruplardan olan nümayəndələrdə qeydə alınmışdır (Şəkil 7.1.4).



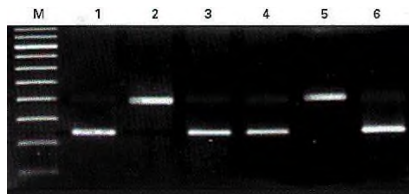
Şəkil 7.1.1. *MEFV* genində aşkarlanan mutasiyaların gel elektroforez görünüşü: M-DNT marker; 1 – sağlam; 2 – M694V mutasiyasının heteroziqot forması (212 c.n.); 3 – sağlam; 4 – M680İ mutasiyasının heteroziqot forması (220 c.n.); 5 – sağlam; 6 – M694İ mutasiyasının heteroziqot forması (184 c.n.); 7 – sağlam; 8 – R761H mutasiyasının heteroziqot forması (247 c.n.); 9 – R761H mutasiyasının homoziqot forması (247 c.n.); 10 – mutant bölgə (184-247 c.n. fraqmentlər yerləşən sahəni əhatə edir)



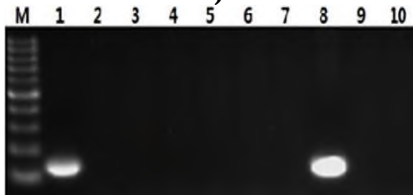
Şəkil 7.1.2. *MEFV* geninin nukleotid ardıcılığındakı dəyişikliklərinin elektroqramı: 1 – M694V (2080(A>G)) mutasiyasının heteroziqot forması; 5 – V726A (2177(T>C)) mutasiyasının homoziqot forması

Tədqiqata cəlb olunmuş 120 kontrol nümunənin 84-də, 512 eksperimental nümunənin 42-də *MEFV* geninin müxtəlif mutasiya və polimorfizmləri aşkar edilmiş, nəzarət və eksperimental qruplardan olan xəstələrin sayında nəzərə çarpacaq dərəcədə fərqin olmadığı müəyyən edilmişdir ($p>0,05$).

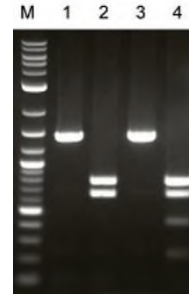
Aşkar etdiyimiz mutasiyalardan rastgəlmə tezliyi ən yüksək olan M694V və R761H mutasiyalarıdır. M694V mutasiyasının rastgəlmə tezliyi 0,0283-ə, R761H mutasiyasının rastgəlmə tezliyi 0,0236-yə, M694I mutasiyasının rastgəlmə tezliyi 0,0078-ə, E148Q və V726A mutasiyalarının rastgəlmə tezliyi 0,0047-yə, M680I mutasiyasının rastgəlmə tezliyi isə 0,0031-ə bərabər olduğu qeydə alınmışdır.



a)

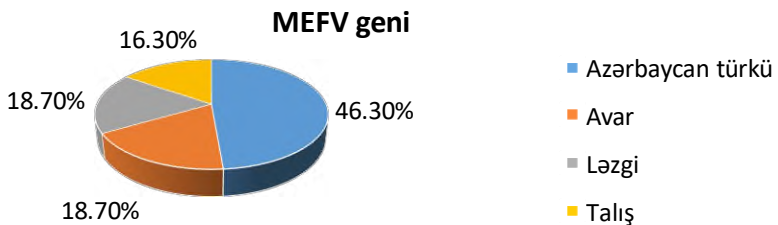


b)



c)

Şəkil 7.1.3. Nəzarət qrupda *MEFV* genində aşkarlanan polimorfizmlərinin gel elektroforez görüntüsü: a) M-DNT marker; 1 – D510D polimorfizminin heteroziqot forması; 2 – Sağlam; 3 – D102D polimorfizminin heteroziqot forması; 4 – R324 polimorfizminin heteroziqot forması; 5 – Sağlam; 6 – G474G polimorfizminin heteroziqot forması; b) M-DNT marker; 1 – G138G polimorfizminin heteroziqot forması; 2-7 – Sağlam; 8 – G474G polimorfizminin heteroziqot forması; 9, 10 – Sağlam; c) M-DNT marker; 1 – Sağlam; 2 – A165A polimorfizminin heteroziqot forması; 3 – Sağlam; 4 – G474G polimorfizminin heteroziqot forması.



Şəkil 7.1.4. Azərbaycan əhalisində *MEFV* gen mutasiyalarının fərqli etnik qruplar üzrə yayılması (%-lə)

Cədvəl 7.1.1. *MEFV* geni üzrə kontrol və eksperimental qruplardan olan xəstələrin müqayisəsi

№	Qrup	Cəmi	Xəstə sayı		P
			Mütləq	%	
1	Nəzarət	120	84	36,6	
2	Eksperimental	512	42	8,2	>0,05

7.2. Ağdəniz qızdırması xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi. *MEFV* geninin mutasiyaları aşkar edilmiş yenidə doğulmuşlarda leykositlərin miqdarının 1mkl qanda 35000-dən artıq, 1-15 yaşlı xəstələrdə 1mkl qanda 20000-dən artıq, 15 yaşdan yuxarı xəstələrdə 1mkl qanda 12000-dən artıq olduğu, plazmada fibrinogenin miqdarının isə 28-32 mkmol/l-ə qədər yüksəldiyi, C-reaktiv zülalın (CRZ) konsentrasiyasının 40-100 mq/l-ə qədər artdığı müəyyənəşdirilmişdir. 42 xəstədən 17-də xəstəlik ağır, 17-də yüngül, 8-də isə orta ağır olaraq qeydə alınmışdır.



Şəkil 7.2.1. Ağdəniz qızdırması xəstəlikli 4 yaşlı qız (M.X.) (*MEFV* geninin R761H mutasiyası heteroziqot formada)



Şəkil 7.2.2 .Ağdəniz qızdırması xəstəlikli 8 yaşlı oğlan (N.R.) (*MEFV* genində M694V mutasiyasının heteroziqot forması)

Cədvəl 7.2.1-də göstərildiyi kimi xəstəlik həm ağır, həm orta ağır, həm də yüngül formalarda müşahidə edilmişdir. Xəstələr arasında orta ağır formada müşahidə olunanların sayı ilə xəstəliyi ağır və yüngül formada keçirənlərə nisbətən azdır ($p<0,05$).



Şəkil 7.2.3. Ağdəniz qızdırması xəstəlikli yenidoğulmuş (F.A.) (*MEFV* geninin R761H mutasiyası homoziqot formada)

Cədvəl 7.2.1. Azərbaycan əhalisində tədqiq edilən Ağdəniz qızdırması xəstələrinin ağırlıq dərəcəsinə görə müqayisəsi

Xəstəliyin adı	N	Ağırlıq dərəcəsi	Xəstə sayı		P ₁	P ₂
			Mütləq	%		
Ağdəniz qızdırması	42	Ağır	17	40,5		
		Orta ağır	8	19,0	<0,05	
		Yüngül	17	40,5	>0,05	<0,05

42 xəstədən 25-nin kişi (59,5%), 17-nin qadın (40,5%) cinsindən olduğu qeydə alınmışdır. Ağdəniz qızdırması xəstələri arasında kişi və qadın cinsindən olan nümunələrin sayı arasında əhəmiyyətli bir fərq olmadığı müəyyən edilmişdir ($p>0,05$).

7.3. *MEFV* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhəri üzrə müqayisəsi. Tədqiqata cəlb olunmuş 632 nəfərdən 93-ü Quba-Xaçmaz, 132-si Şəki-Zaqatala, 160-ı Lənkəran-Astara zonalarından, 247-si isə Bakı şəhərindən xəstələr olmuşdur (Cədvəl 7.3.1).

Cədvəl 7.3.1. *MEFV* geninin aşkar edilmiş müxtəlif mutasiyalarının tədqiqat aparılmış zonalar üzrə müqayisəsi

№	İqtisadi zonalar	N		Xəstə sayı		P ₁	P ₂	P ₃
				Mütləq	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Şəki-Zaqatala	132	30 nəzarət 102 eksp.	16	12,1			

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Quba-Xaçmaz	93	30 nəzarət 63 eksp.	10	10,8	>0,05		
3	Lənkəran-Astara	160	30 nəzarət 130 eksp.	10	6,3	>0,05	>0,05	
4	Bakı	247	30 nəzarət 217 eksp.	6	2,4	<0,001	<0,005	>0,05
	Cəmi:	632	120 nəzarət 512 eksp.	42	6,6			

Ayrı-ayrı rayonlarla müqayisədə Bakı şəhərindən olan xəstələrin sayı nisbətən az olub, $p < 0,001$, həmin zonalardan olan xəstələrin sayı arasındakı fərq isə $p > 0,05$ olaraq qeydə alınmışdır.

7.4. Ağdəniz qızdırması xəstəliyi aşkarlanmış ailələrin nəsil şəcərəsinin qurulması, qohumluq və imbriding əmsalının hesablanması. *MEFV* geninin mutasiyaları aşkar edilmiş probandların hər birinin nəsil şəcərəsinə əsasən inbriding və qohumluq əmsalları müəyyənləşdirilmişdir. 42 xəstədən 12-nin qohumluq əmsalının 0.32, inbriding əmsalının 0,16-ya, 14-nün qohumluq əmsalının 0.25, inbriding əmsalının 0,125-ə, 3-nün qohumluq əmsalının 0.75, inbriding əmsalının 0,375-ə, 9-nun qohumluq əmsalının 0,625, inbriding əmsalının 0,31-ə, 2-nin qohumluq əmsalının 0.5, inbriding əmsalının 0,25-ə bərabər olduğu müəyyənləşdirilmişdir.

7.5. Ağdəniz qızdırması xəstələrinin genotiplərinin müqayisəsi. 42 xəstədən 13-nün homoziqot (31%), 22-nin heteroziqot (51,3%), 7-nin kompaund heteroziqot (16,7%) olduğu qeydə alınmışdır. Tədqiq olunan xəstələr arasında kompaund homoziqot vəziyyət müşahidə olunmamışdır.

7.6. *MEFV* gen mutasiyalarının qonşu ölkələr üzrə müzakirəsi. *MEFV* gen mutasiyalarının qonşu ölkələrin əhalisində yayılması, gen tezliyi, spesifikliyi araşdırılaraq bu populyasiya üçün ən xarakterik olanları müəyyənləşdirilmiş və *MEFV* geninin 2-ci ekzonunda E148Q, mutasiyası və R202Q, D102D, G138G, A165A polimorfizmləri, 3-cü ekzonunda R314R polimorfizmi, 5-ci ekzonunda G474G, G476G, D510D polimorfizmləri, 10-cu ekzonunda M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, K695R mutasiyaları tədqiq edilmişdir.

Türkiyə əhalisində *MEFV* genində ən yüksək tezliklə rast gəlinən

M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q, R761H, K695R və A744S mutasiyalarından M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q, R761H mutasiyaları Azərbaycan əhalisində aşkar edilmiş, K695R və A744S mutasiyaları isə aşkar edilməmişdir. Azərbaycan əhalisində M694V (2,83%) və R761H (2,36%) mutasiyaları daha yüksək tezliklə müşahidə olunmuşdur. Türkiyə əhalisində nisbətən yüksək rastgəlmə tezliyi ilə müşahidə olunan D102D, G138G, A165A, G474G, G476G, R314R və D510D polimorfizmləri Azərbaycan əhalisində də tədqiq olunaraq aşkar edilmişdir. Azərbaycan əhalisində də R202R polimorfizmi ən sıx rastgəlmə tezliyi ilə müşahidə olunmuşdur. Gürcüstan əhalisində olduğu kimi Azərbaycan əhalisində də E148Q, M680I və M694V mutasiyaları yüksək rastgəlmə tezliyi ilə müşahidə edilmişdir. Gürcüstan əhalisindən fərqli olaraq R671H mutasiyası Azərbaycan əhalisində yüksək tezliklə aşkar edilmişdir. İran əhalisində aşkar edilmiş M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, K695R mutasiyaları Azərbaycan əhalisində də tədqiq edilərək aşkar edilmiş, A744S və K695R mutasiyaları isə aşkar edilməmişdir. İran əhalisində M694V, M694I, M680I, V726A mutasiyaları, Azərbaycan əhalisində isə M694V və R671H mutasiyaları daha yüksək tezliklə aşkar edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR

1. İlk dəfə olaraq leysinoz diaqnozu qoyulmuş azərbaycanlı xəstələrdə *DBT* və *BCKDHB* genlərində ədəbiyyatda məlum olmayan yeni mutasiyalar aşkar edilmişdir. 800 leysinoz xəstəsindən 3-də *DBT* və *BCKDHB* genlərinin yeni mutasiyaları – bir xəstədə *DBT* geninin 10-cu ekzonunda 1199A>G mutasiyası homoziqot, ikinci xəstədə *BCKDHB* geninin 2-ci ekzonunda 508C>T mutasiyası homoziqot, üçüncü xəstədə isə *BCKDHB* geninin 972C>T (9-cu ekzon) və 1221A>G (10-cu ekzon) mutasiyaları kompaund heteroziqot formada aşkar edilmişdir. Xəstələrdə *BCKDHA* və *DLD* genlərinin, nəzarət qrupunda isə *DBT*, *BCKDHB*, *BCKDHA* və *DLD* genlərinin heç birinin hər hansı bir mutasiyası tapılmamışdır.

2. İlk dəfə olaraq mukovissidoz diaqnozu qoyulmuş azərbaycanlı xəstədə *CFTR* geninin 7-ci ekzonunda indiyədək məlum olmayan yeni bir mutasiya – L322P(965T>C) aşkar edilmişdir. Bundan əlavə 1144 mukovissidoz xəstəsindən 17-də *CFTR* geninin 4-cü, 7-ci və 10-cu

ekzonlarında, 8-ci intronunda müvafiq surətdə R117H(350G > A), R334W(1000G>T), delF508(1521-1523del) və IVS8-5T(1210-1211T >G) mutasiyalarından yalnız biri, 1 nəfərdə isə həmin genin R117H (350G > A) və R334W(1000G>T) mutasiyalarının kompaund forması aşkar olunmuşdur. Xəstələrdə bu genin 11-ci ekzonunda, həmçinin, nəzarət qrupunun hansısa bir nümayəndəsində tədqiq olunmuş mutasiyaların heç biri tapılmamışdır.

3. 560 fenilketonuriya xəstəsindən 25-də *PAH* geninin R261Q, V245V, P281L, R241C, V399V, E280K, R261X, A434D, R176X, Ex6-96A>G, R241C, R243Q, R252Q və Y356X mutasiyalarından, 4-də isə Q232Q, L385L və V245V polimorfizmlərindən biri aşkar olunmuşdur. Nəzarət qrupunun bir nümayəndəsində həmin genin 1 mutasiyası (V399V) aşkar edilmişdir.

4. 814 qalaktozemiya xəstəsindən 8-də *GALT* geninin P325L, H132Q, Q334K və N314D mutasiyalarından biri, 1 nəfərdə isə həmin genin Q334K və N314D mutasiyalarının kompaund forması aşkar olunmuşdur; nəzarət qrupunda tədqiq olunmuş mutasiyaların heç biri tapılmamışdır.

5. 512 Ağdəniz qızdırması xəstəsindən 42-də *MEFV* geninin R761H, M694I, M694V, V726A, M680I, E148Q mutasiyalarından yalnız biri və 7 nəfərdə həmin mutasiyaların kompaund formaları, nəzarət qrupunun 84 nümayəndəsində isə D102D, G138G, A165A, R202Q, R314R, G474G, G476G və D510D polimorfizmləri aşkar olunmuş, nəzarət qrupunda heç bir mutasiya tapılmamışdır.

6. Azərbaycanın Bakı şəhəri, Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz və Lənkəran-Astara regionlarından olan və fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması və leysinoz xəstəliklərindən hansısa birinin diaqnozu qoyulmuş 3830 nəfərdə, 8 gen üzrə 28 məlum mutasiya və 5 yeni mutasiya, nəzarət qruplarında isə 1 məlum mutasiya olmaqla, ümumilikdə 34 mutasiya aşkar edilmişdir. Bunların 21-i (61%) tranzisiya, 11-i (33%) transversiya, 1-i (3%) duplikasiya, 1-i (3%) delesiya, 27-si missens, 1-i saylent, 5-i isə nonsens mutasiyasıdır.

7. Azərbaycanın Şəki-Zaqatala, Quba-Xaçmaz, Lənkəran-Astara zonaları və Bakı şəhərində yaşayan müxtəlif etnik qruplarında fenilketonuriya xəstələrinin qanında və sidriyində amin turşularının miqdarı 120-2310 mkmol/l, qalaktozemiya xəstələrinin qanında şəkərin miq-

darı 1,2-1,9 mmol/l, qaraciyər fermentlərinin miqdarı 20-90 IU/l, leysinoz xəstələrinin qanında və sidiyində amin turşularının miqdarı 498,6-3782 mkmol/l, mukovissidoz xəstələrinin tərində xlorun miqdarı 62,8-102 mmol/l, Ağdəniz qızdırması xəstələrinin qanında leykositlərin miqdarı 12000-dən çox, fibrinogenin miqdarı 20-32 mkmol/l, C-reaktiv zülalın konsentrasiyası 40-120mq/l aralığında olduğu qeydə alınmışdır.

8. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması xəstəlikləri zamanı aşkar olunmuş konkret mutasiyaların fenotipik-klinik, simptomatik, biokimyəvi təsirləri öyrənilməklə xəstəliklərin ağırlıq dərəcəsi müəyyənləşdirilmişdir. Fenilketonuriya xəstələri arasında orta ağır və yüngül formalarda müşahidə olunanların sayı arasında nəzərə çarpacaq fərqi olmadığı ($p=0,007$), qalaktozemiya, mukovissidoz və leysinoz xəstələri arasında ağır və yüngül formada müşahidə olunanların sayı arasında əhəmiyyətli fərqi olmadığı ($p>0,05$), Ağdəniz qızdırması xəstələri arasında orta ağır formada müşahidə olunanların xəstəliyin ağır və yüngül formalarına nisbətən az olduğu ($p<0,05$) qeydə alınmışdır.

9. Azərbaycan əhalisində fenilketonuriya, qalaktozemiya, mukovissidoz, leysinoz, Ağdəniz qızdırması diaqnozu qoyulmuş xəstələrin ailəsində qohum nikahların strukturu müəyyənləşdirilmiş, qohumluq və inbriding əmsalları hesablanmışdır. Aparılan hesablamalara görə, tədqiq olunmuş müxtəlif mutasiyalarla müşayiət olunmuş 98 xəstədən 18-də inbriding əmsalı 0,125-ə (18,2%), 23-də 0,16-ya (23,23%), 7-də 0,25-ə (7,1%), 8-də 0,5-ə (9,1%), 19-da 0,31-ə (19,2%), 22-də isə 0,375-ə (23,23%) bərabər olmuşdur.

10. Genetik risk qruplarına daxil olan ailələr üzrə mukovissidoz, leysinoz, fenilketonuriya, qalaktozemiya və Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin rastgəlmə tezlikləri hesablanmış, Azərbaycan əhalisində fenilketonuriya xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 0,045, qalaktozemiya xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 0,009, mukovissidoz xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 0,013, leysinoz xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 0,003 Ağdəniz qızdırması xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi isə 0,066 olmuşdur.

11. Azərbaycan ərazisində tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyi müəyyən edilmiş, mutant allellərin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar əldə edilmiş, mutant genotiplərin paylanmasında etnik spesifikasiylik və xəstəliklərin yayılma

dərəcəsi qiymətləndirilmişdir. Avar, udin, saxur, tat, tatar və kürd etnik qrupundan olan xəstələrin azərbaycan türkləri və ləzgi etnik qruplarından olan xəstələrlə müqayisəsi nəticəsində statistik fərq $p < 0,001$ olaraq qiymətləndirilmişdir. Həmin etnik qrupların (avar, udin, saxur, tat, tatar və kürd) öz aralarında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq olmamışdır ($p > 0,05$).

12. Azərbaycan əhalisində fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz, Ağdəniz qızdırması xəstələrinin ayrı-ayrı rayonlar, kəndlər üzrə müqayisəsi aparılmış, mutasiyalar aşkar olunmuş xəstələrin 17,3%-i Bakı şəhəri üzrə, 26,5%-i Şəki-Zaqatala zonası üzrə, 40,9%-i Quba-Xaçmaz zonası üzrə, 15,3%-i Lənkəran-Astara zonası üzrə qeydə alınmışdır. Xəstələrin cinsiyyət amili üzrə müqayisəsi nəticəsində onlar arasında əhəmiyyətli fərqlin olmadığı qeydə alınmışdır ($p > 0,05$).

TÖVSIYƏLƏR

1. Azərbaycan əhalisində, müxtəlif etnik qruplar fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz və Ağdəniz qızdırması xəstəliklərinin molekulyar-genetik diaqnostikası həyata keçirilərkən, patogen variantların axtarışı üçün fenilketonuriya ilə əlaqədar *PAH* geninin 6-, 7-, 11- və 12-ci ekzonlarının, qalaktozemiya ilə əlaqədar *GALT* geninin 5-, 6- və 10-cu ekzonlarının, mukovissidoz ilə əlaqədar *CFTR* geninin 4-, 7-, 8-, 10-, 11-ci ekzonlarının və 8-ci intronunun, leysinoz ilə əlaqədar *DBT* geninin 10-cu, *BCKDHB* geninin 2-, 9- və 10-cu ekzonlarının, Ağdəniz qızdırması ilə əlaqədar *MEFV* geninin 2- və 10-cu ekzonlarının sekvensi tövsiyə olunur. Sekvenslə bağlı genetik analizin nəticələri qənaətbəxş olmadığı təqdirdə, genlər panelindən və ya bütün ekzon ardıcılıqlarının müəyyənləşdirilməsi məqsədi ilə genişləndirilmiş molekulyar-genetik analizdən istifadə oluna bilər.

2. Müxtəlif regionlarda və etnik qruplarda mutasiya spektrlərinin müxtəlifliyi və xüsusiyyətləri haqqında əldə edilmiş məlumatların ümumiləşdirilməsi nəticəsində etnik qruplar üçün xüsusi mutasiya panellərinin müəyyən edilməsi tövsiyə olunur.

3. DNT diaqnostik protokollarını hazırlayarkən tədqiqat zamanı Azərbaycanın müxtəlif bölgələrində müəyyənləşdirilmiş həm yüksək tezlikli, həm də nadir mutasiyaların tezlik və spektrlərinin əhəmiyyətli

dərəcədə dəyişilməsinin nəzərə alınması tövsiyə olunur.

4. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz və Ağ-dəniz qızdırması xəstəliklərinin xüsusiyyətləri haqqında əldə olunan yeni məlumatlar və tədqiqatın nəticələri tibb işçilərinə pasiyentlərdə metabolik gen xəstəliklərini proqnozlaşdırmağa və metabolik sindromun təzahür ehtimalını təyin etməyə imkan verəcəkdir.

8. Fenilketonuriya, qalaktozemiya, leysinoz, mukovissidoz və Ağ-dəniz qızdırması xəstəliklərinin formalaşmasının təsvir olunan mexanizmləri metabolik pozğunluqların korreksiyasına, xəstəliklərin müalicəsinə və qarşısının alınmasına diferensial yanaşmaya imkan verəcəkdir.

Dissertasiya işinin mövzusu üzrə dərc olunmuş elmi əsərlərin siyahısı:

1. Hüseynova, L.S. Leysinoz irsi mübadilə xəstəliyinin molekulyar-genetik diaqnostikası // Ulu öndər Heydər Əliyevin anadan olmasını 94-cü ildönümünə həsr olunmuş “Müasir təbiət elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda elmi-praktiki konfransın materialları. II hissə, – Gəncə: – 4 may, – 2017, – s. 201-203.

2. Hüseynova, L.S. Ağcaqayın şirəsi xəstəliyi // Azərbaycan Metabolizm jurnalı, – Bakı: – 2017. № 2 (14), – s. 3-9.

3. Əliyeva, K.Ə. Qalaktoza-1-fosfaturidiltransferaza fermentinin geninin (GALT-1) molekulyar-genetik tədqiqi / K.A.Əliyeva, L.S.Hüseynova, N.M.Hacıyeva // AMEA-nın Mikrobiologiya İnstitutunun elmi əsərləri, – Bakı: – 2017. №1 (15), – s. 180-186.

4. Əliyeva, K.Ə., Hüseynova, L.S., Hacıyeva, N.M. Identification of genetic mutations in the newborn with galactosemia combined maple syrup urine disease // – Bakı: Bakı Universitetinin Xəbərləri. Təbiət elmləri seriyası, – 2017, №2, – s. 50-56.

5. Əliyeva, K.Ə. Laktoza və qalaktoza-1-fosfaturidiltransferaza fermentlərinin genetik heterogenliyinin tədqiqi / K.A.Əliyeva, L.S.Hüseynova, N.M.Hacıyeva // AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun Xəbərləri, – Bakı: – 2017. №1-2, – s. 197-200.

6. Hüseynova, L.S. Molecular genetic diagnosis of inherited metabolic disease named maple syrup scent / L.S.Hüseynova // Biochemistry and Molecular Biology letters. Research and Reviews in

Biosciences, – India: – 2017. 12(3), -p. 130-134.

7. Aghayeva, S.A. Inherited metabolic disease phenylketonuriya and deficiency of G6PD enzim in a family study / S.A.Aghayeva, L.S.Huseynova, B.R.Kichibekov [et al.] // German Herald Science, – 2018, No 2, – p 34-36.

8. Hüseynova, L.S. Molecular genetic studies of the gene in FMF (MEFV) in Azerbaijan // Zərifə Əliyevanın anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunmuş “Səhiyyədə müasir nailiyyətlər” mövzusunda konfransın materialları, – Bakı: – 07 may, – 2018, – s.113.

9. Hüseynova, L.S. Qalaktoza-1-fosfaturidiltransferaza fermentinin işini tənzim edən GALT geninin molekulyar-genetik tədqiqi // Zərifə Əliyevanın anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunmuş “Səhiyyədə müasir nailiyyətlər” mövzusunda konfransın materialları, – Bakı: – 07 may, – 2018, – s.173-176.

10. Hüseynova, L.S., Hacıyeva, N.M. Qalaktozemiya metabolik irsi xəstəliyinin genetik formaları // “XXI əsrdə ekologiya və torpaqşünaslıq elmlərinin aktual problemləri” mövzusunda VII Respublika Elmi Konfransının materialları, – Bakı: – 3 – 4 may, – 2018, – s.210-211.

11. Aliyeva, K.A., Mamedbeyli, A.K., Huseynova, L.S., Aghayeva, S.A. Description of two families with inherited diseases as Duchenne muscular dystrophy and phenylketonuria from Azerbaijan Republic // V International Scientific and Practical Conference and Technology, – Warsaw, Poland: – August 31, – 2018, – p. 32-35.

12. Гусейнова, Л.С. Новый случай мутации гена BCKDHB 508 (C-T) в гомозиготном состоянии при болезни запаха кленового сиропа // AMEA Zoologiya İnstitutunun Xəbərləri, – Bakı: – 2018. №1 (36), – s. 153-157.

13. Hüseynova, L.S. Azərbaycan Respublikasının əhalisində CFTR və DBT genlərinin mutasiyaları // Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, – Bakı: – 2018. №3 (66), – s. 115-122.

14. Aghayeva, S.A. Huseynova, L.S., Valiyeva, G.A., Yusufova, Kh.J. Genetic research of Duchenne muscular dystrophy and galactosemia from Azerbaijan Republic // Proceedings of the Second International Conference of European Academy of Science. – Bonn, Germany: – November 20-28, – 2018, – p. 88.

15. Əliyeva, K.Ə. Azərbaycan Respublikasının əhalisində CFTR

və GALT1 genlərinin mutasiyaları / K.A.Əliyeva, L.S.Hüseynova, N.M.Hacıyeva // Bakı Universitetinin Xəbərləri. Təbiət elmləri seriyası, – Bakı: – 2018. №3, – s. 51-57.

16. Hüseynova, L.S. Azərbaycan əhalisində MEFV geninin mutasiyalarının identifikasiyası // AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun Xəbərləri, – Bakı: – 2018. №1, – s. 116-119.

17. Huseynova, L.S., Valiyeva, G.A., Yusufova, Kh.J. Genetic screening for Qalactosemia inherited metabolism disorder // Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində Tibb fakültəsinin yaranmasının 100 illik yubileyinə həsr edilmiş “Təbabətin aktual problemləri – 2019” mövzusunda Beynəlxalq elmi-praktik konfransın materialları. – Bakı: – 18 aprel, – 2019, – s. 352.

18. Huseynova, L.S., Valiyeva, G.A., Mamadova, S.N. Molecular genetic diaqnosis of maple syrup urine disease // Proceedings 2nd International Conference on One Health: Problems and Solutionsb. – Baku, Azerbaijan: Khazar University. – 24 – 25 May, – 2019. – p. 72-73.

19. Hüseynova, L.S. Mukovissidoz xəstəliyinin genetik skrininqi // APU Xəbərləri, – Bakı: – 2019. №1 (67), – s. 157-163.

20. Гусейнова, Л.С., Велиева, Г.А., Мамедова, Н.Ч. Молекулярно-генетическое исследование метаболического заболевания фенилкетонурии в юго-восточной части Азербайджанской Республики // Azərbaycan Tibb Jurnalı. Rüblük elmi-praktik jurnal (xüsusi buraxılış), – 2019: “Neyrocərrahlığın müasir problemləri” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-praktik konfransın materialları, – 11 – 12 may, – 2019, – s.181-182.

21. Hüseynova, L.S., Əzizov, Ə.P., Vəliyeva, G.Ə., Məmmədova, N.Ç. Leysinoz xəstəliyinin biokimyəvi polimorfizmi // Azərbaycan Tibb Universitetinin İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrasının yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi-praktik konfransın materialları, – Bakı: – 21 dekabr, – 2019, – s.50-51.

22. Aghayeva, S.A., Molecular genetic studies of the diseases Duchenne muscular dystrophy, phenylketonuria and Familial Mediterranean Fever in the population of the Azerbaijan Republic / S.A.Aghayeva, L.S.Huseynova, S.N.Mamadova [et al.] // Sylwan, – Poland: – 2019. 163 (5), – p. 2-11.

23. Гусейнова, Л.С. Молекулярно-генетическое исследование гиполактазии и галактоземии у населения Азербайджанской Республики / Л.С.Гусейнова, К.А.Алиева, Г.А.Велиева [и др.] // Научные вести, – Москва: – 2019. № 1(6), – с. 192-198.

24. Hüseynova, L.S. Fenilketonuriya və qalaktozemiya irsi mübadilə xəstəliklərinin genetik heterogenliyi // AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun Xəbərləri, – Bakı: – 2019. №2 (8), – s. 91-101.

25. Mammadov, A.M., Aghayeva, S.A., Huseynova, L.S., Guliyeva, E.K., Mehdiyeva, Z.İ. Molecular genetic investigation of some hereditary disease in Azerbaijan // “Azərbaycan və Türkiyə Universitetləri: təhsil, elm, texnologiya” adlı I Beynəlxalq Elmi-praktik konfransın materialları. III hissə, – Bakı, – 18 dekabr, – 2019, – s.155-159.

26. Hüseynova, L.S. Leysinoz – maddələr mübadiləsinin pozulması nəticəsində üzə çıxan irsi xəstəliklərdən biri kimi // AMEA-nın Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun elmi əsərləri, – Bakı: – 2020. №2 (9), – s. 96-105.

27. Hüseynova, L.S., Vəliyeva, G.Ə., Haqverdiyeva, R.R. Qalaktozemiya xəstələrdə və yenidoğulmuşlarda qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza (Q6FD) ferment çatışmazlığı // – Bakı: Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, – 2019. C. 68, №1, – s.136-145.

28. Akparov, Z.İ. Molecular-Genetic characteristics of MEFV gene in Familial Mediterranean Fever in Azerbaijan. Z.İ.Akparov, K.A.Alieva L.S.Huseynova [et al.] AMEA Məruzələr, – Bakı: – 2019. №1, – s. 74-78.

29. Huseynova, L.S. Molecular-Genetic Research of Early Epileptic Encephalopathy and Cystic Fibrosis Disease in Population of Azerbaijan // L.S. Huseynova, Z.S.Nasibova // Khazar Journal of Science and Technology (KJSAT), – Azerbaijan: – 2020. Vol. 4, №1, – p. 33-41.

30. Hüseynova, L.S. Kistik fibroz və erkən epileptik ensefalopatiya xəstəliklərinin molekulyar-genetik tədqiqi / L.S.Hüseynova, Z.S.Nəsibova, R.R.Haqverdiyeva [və b.] // Odlar Yurdu Universitetinin elmi və pedaqoji xəbərləri, – Bakı: – 2020. – s. 256-262.

31. Гусейнова, Л.С. Молекулярно-генетическое исследование наследственных заболеваний запаха кленового сиропа, гиrolакта-

зии и галактоземии // – Bakı: Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası. – 2020. C. 68, №1, –s.136-145.

32. Гусейнова, Л.С. Молекулярно-генетическое исследование гена ВСКДНВ у населения Азербайджанской Республики / Л.С.Гусейнова, Р.Р.Агвердиева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки, – Россия. Москва: – 2020. №7, – с. 28-31.

33. Hüseynova, L.S. Mukovissidozlu xəstədə CFTR geninin iki müxtəlif mutasiyasının identifikasiyası // Azərbaycan Tibb Universitetinin Jurnalı (xüsusi buraxılış). I International Conference on Human Genetics and Genetic Diseases: “Problems and perspectives of development”: book of abstracts, – Baku: – 30 – 31 may, – 2020, – p.11.

34. Huseynova L.S., Azizov A.P., Huseynova Q.O. Molecular-genetic research of phenilketonuria in Azerbaijan family // Proceedings of the first International Scientific Practical Virtual Conference “Human Genetics and Genetic Disease: problems and development perspectives”, – Azerbaijan, Baku: – 30 – 31 May, – 2020, – p.94-95.

35. Huseynova, L.S., Nasibova, Z.S. Genetic screening of cystic fibrosis and early epileptic encephalopathy in the population of Azerbaijan. Science, education, innovation: Topical Issues and modern aspects. Proceedings of the 1 st International Scientific and Practical Conference // – Tallin, Estonia: – 22-24-December, – 2020. №2(38), – p. 833-838..

36. Гусейнова, Л.С. Генетическое исследование гиполактозии и галактоземии // “Ponto-Caspian and Caucasus Region: Changes in the Connection and Isolation of Ecosystems, Phylogeny, Geology, Ecology and Geography” Multidisciplinary International Conference. – Azerbaijan, Baku: – November 27-28th, – 2020, – с. 285-289.

37. Huseynova, L.S., Haqverdiyeva, R.R. Pathogenetic potential of the mutations of PAH gene // Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference Theory and practice of science: Key aspects, – Rome, Italy: 19-20 february, – 2021. – p. 689-694.

38. Huseynova, L.S., Haqverdiyeva, R.R. Pathogenetic potential of the mutations of MEFV gene in the Azerbaijan population // Proceedings of the 2 nd International Scientific and Practical Conference Global and regional aspects of sustainable development. – Copenhagen, Denmark: – 26-28 february, – 2021. – p. 372-377.

39. Huseynova, L.S., Valiyeva, G.A. Distribution of the MEFV gene mutation in Azerbaijan // Proceedings of the 8 th International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century. – Ottawa, Canada: – 6-8 Mart, – 2021. №44 – p. 414-419.

40. Гусейнова, Л.С., Агвердиева, Р.Р. Генетические исследования периодической болезни у населения Азербайджана // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки, – Россия, Москва: – 2021. – №4, с. 25-29.

41. Aghayeva, S.A. Combined mutation of DMD and CFTR genes in an Azerbaijani family / S.A.Aghayeva, L.S.Huseynova, R.R.Hagverdiyeva // International Journal of Life Science and Pharma Research, – India: – 2021. №4 (11), – p. 35-41.

42. Hüseynova, L.S. Fenilketonuriya xəstələrində əqli geriliyin aradan qaldırılmasında erkən molekulyar-genetik diaqnostikanın tətbiqinin əhəmiyyəti // International Conference "Problems of Psychology: New Perspectives, Considerations and Thoughts", – Baku: Western Caspian University. – 19 – 20 June, – 2021, – s.161-164.

43. Huseynova, L.S. Genetic heterogeneity of hereditary metabolic disease Phenylketonuria / L.S.Huseynova // Advances in Biology and Earth Sciences, -2021. Vol.6, №2, – p.174-183.

44. Hüseynova, L.S. Fenilketonuriya xəstələrində əqli geriliyin aradan qaldırılmasında erkən molekulyar-genetik diaqnostikanın tətbiqinin əhəmiyyəti // International Conference "Problems of Psychology: New Perspectives, Considerations and Thoughts", – Baku: Western Caspian University. – 19 – 20 June, – 2021, – p. 159-162.

45. Hüseynova, L.S. Müxtəlif etnik qruplardan olan fenilketonuriya xəstələrində PAH geninin mutasiyalarının tədqiqi // “Biologiyada elmi nailiyyətlər və çağırışlar” mövzusunda X Beynəlxalq Elmi Konfransın Materialları, – Bakı: – 6 – 7 may, – 2021, – s.199-202.

46. Huseynova, L.S. Leusinosi-as a genetic disease caused by the disfunction of metabolism // – Bakı: Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, – 2021. C.69, №2, – s.142-151.

47. Huseynova, L.S., Valieva, G.A. Molecular-genetic research of CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator) gene mutations of among Cystic fibrosis patients in the Azerbaijan // Proceedings of the 11th International Scientific and Practical Conference “Science and

practice: Implementation to modern society”, – Manchester, Great Britain: – 18 – 19 October, – 2021. – p.166-174.

48. Huseynova, L.S., Hagverdiyeva, R.R. Frequencies of the PAH gene mutations in the different regions of Azerbaijan Republic // Proceedings of the 2th International Scientific and Practical Conference: “Global Approach to Scientific Research”, – Salvador, Brazil: – 4 – 5 December, – 2021, – p. 273-278.

49. Huseynova L.S., Mammadova, S.N., Aliyeva, K.A. Frequencies of the MEFV gene mutations in Azerbaijan // Balkan Journal of Medical Genetics, – 2021. Vol. 24, No 2, – pp.33-38.

50. Huseynova, L.S, Hagverdiyeva, R.R A Novel Mutation in the DBT Gene Causesin an Azerbaijanian Child Classic Maple Syrup Urine Disease / L.S.Huseynova, R.R.Hagverdiyeva // Advanced Studies in Biology, -Bulgary: Hikari Ltd, – 2022. Vol. 14, №1, – p. 1 – 11.

51. Huseynova, L.S. Mutation Analysis of The Phenylalanine Hydroxylase Gene in Phenylketonuria Patients from Different Regions of Azerbaijan / L.S.Huseynova // Jurnal Biologi Indonesia, – Indonesia: – 2022. 18(1), – p. 51-58.

52. Huseynova, L.S. Mahmudova, P.A. İmportance of dietoteraphy in patients whith phenylketonuria // Proceedings of the 10th International Scientific and Practical Conference Intrnational Forum: Problems and scientific solutions, – Melbourne, Australia: – 26 – 28 June, – 2022, – p. 279-281.

53. Huseynova, L.S., Mahmudova, P.A. The importance of early molecular-genetic diagnosis in the treatment of galactosemia // Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference “Scientific Paradigm in the context of technologies and society development”, – Geneva, Switzerland: – 26 – 18 July, – 2022, – p.245-249.

54. Huseynova, L.S., Mahmudova, P.A. DNA diagnosis of Cystic fibrosis disease Azerbaijanian patients // Proceedings of the 12th International Scientific and Practical Conference “Scientific Horizon in the Context of social crises”, – Tokyo, Japan: – 2022 (№124), – p.137-142.

55. Hüseynova, L.S., Mahmudova, P.Ə. Azərbaycanın ayrı-ayrı regionlarından müxtəlif etnik qruplara mənsub olan yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında aparılmış GALT geninin genetik skriningi // – Bakı:

Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, – 2022. –C.70, №3, –sS.110-119.

56. Huseynova L.S., Mahmudova, P.A. Identification of GALT gene mutations in the Azerbaijan population // 8th International Bashkent Congress on Life, Engineering, and Applied Sciences. Humanities and Social Sciences / Medicine, Nursing, and health Sciences, – Ankara, Turkey: – 2023, – p.318-321.

57. Huseynova, L.S. Identification of patogenetic mutations of Cystic fibrosis syndrome from different areas of the Azerbaijan Republic // 9th International “Başkent” Congress on Medicine, Nursing, and Health Sciences, Germany, Turkey: – 20 – 23 May, – 2023, –pp. 485-488.

58. Huseynova, L.S. Spectrum of Familial Mediterranean Fever gene (MEFV) mutations and allelic frequencis in Azerbaijan popular-tion // 7th International New York Academic Research Congress on Life, Engineering and Applied Sciences, – New York: – 2023, – p.201-203.

59. Huseynova, L.S., Mahmudova, P.A. Genetic analysis of PAH gene mutations in 633 phenylketonuria patients from Azerbaijan // 7th International New York Academic Research Congress on Life, Engineering and Applied Sciences, – 2023. – p.172-174.

60. Huseynova, L.S. Newborn screening for Galaktosemia // 3rd International Acharaka Congress on Life, Engineering, and Applied Sciences, – Izmir, Turkey: –15 – 18 July, – 2023, – pp.98-102.

61. Huseynova, L.S., Ansarova, A.H., Mahmudova, P.A. Early molecular-genetic diagnosis of Phenilketonuria patients in Azerbaijan population // European Chemical Bulletin, – 2023. Vol. 12, No 7, – p.2785-2791.

62. Huseynova, L.S. Methods for extracting genomic DNA from whole blood samples // 9th International Congress on Medicine, Nursing and Health Sciences in a Changing World, – Turkey, Germany: – 2023, -pp.182-187.

63. Huseynova, L.S. Sanger sequence technology for the research of different gene mutations in the population of Azerbaijan // 4th International Azerbaijan Congress on Life, Engineering, and Applied Science, – Baku, Azerbaijan: – 2023, – pp.221-224.

64. Huseynova, L.S., Ansarova, A.H. Application of Sanger

sequence technology in the study of CFTR, MEFV, GALT, PAH, BCKDHB and DBT gene mutations in the population Azerbaijan // International journal of online and biomedical engineering, – 2023. Vol. 19, No. 01, – pp. 153-161.

65. Huseynova, L.S., Ansarova, A.H., Valieva, G.A. The importance of early molecular-genetic diagnosis of phenylketonuria patients in the treatment of disease // Biogecko, – 2023. 12 (3), –pp.6928-6935.

66. Mammadova, S.N., Huseynova, L.S. Molecular characterization of Galactosemia and identification of GALT gene mutations // Advanced Studies in Biology, – 2023. Vol. 15, No. 1, – pp.173-180.

67. Huseynova, L.S. Difference between mutations and polymorphisms // 2nd International Izmir Congress on Health and Sports Sciences, – Izmir, Turkey, – 14 – 16 October, – 2023, – pp. 255-257.

68. Huseynova, L.S. Molecular-genetic research of Familial Mediterranean Fever disease patients by amplification refractory mutation system // 5th International "ARTEMIS" Congress on Health and Sport Sciences, – Turkey, USA: – 01 – 03 October, – 2023, – pp.323-325.

69. Mammadova, S.N., Huseynova, L.S. Identification of genes in a genomic DNA sequence // Scientific Collection «InterConf+», 38 (175): with the Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference «International Scientific Discussion: Problems, Tasks and Prospects». – Brighton, Great Britain, –19 – 20 October, – 2023, – pp.209-217.

70. Huseynova, L.S. Difference between mutations and polymorphisms // 2nd International Izmir Congress on Health and Sports Sciences, – Izmir, Turkey: – 14 – 16 October, – 2023, – pp. 255-257.

71. Huseynova, L.S. Determination of The GALT Gene in Galactosemic Cataract Patients in Azerbaijan / L.S.Huseynova, A.H.Ansarova // Journal of Advanced Zoology. – 2023. Vol. 44, No. S-5, – pp.1538-1544.

72. Mammadova, S.N., Huseynova, L.S. The medical importance of applying the method of polymerase chain reactions // Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference «Modern Directions and Movements in Science», – Luxembourg, Grand Duchy of Luxembourg: – 26 – 28 October, – 2023, – pp.132-138.

73. Hüseynova, L.S. Azərbaycan əhalisində qalaktozemiya xəstə-
lərində GALT geninin P325L, H132Q,Q188R, L62M mutasiyalarının
tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyinin müəyyənləşdirilməsi //
10th International Baskent Congress on Medicine, Nursing, and Health
Sciences, – Ankara, Turkey: – 28 – 30 October, – 2023, – pp.153-156.

74. Huseynova, L.S. DBT Gene causes in classic maple syrup urine
disease // 6th International Acharaka Congress on Medicine, Nursing,
Midwifery and Health Sciences, – Izmir, Turkey: – 14 – 16 March, –
2024, – pp. 672-675.

75. Huseynova, L.S. Molecular-genetic analysis of FMF disease in
population Azerbaijan Republic // 6th International Acharaka Congress
on Medicine, Nursing, Midwifery and Health Sciences, – Izmir,
Turkey: – 14 – 16 March, – 2024, – pp. 676-678.

76. Mammadova, S.N., Huseynova, L.S. Genetic research of Fa-
miliar Mediterranean Fever Disease in Azerbaijan population / The 7th
International scientific and practical conference “Science and society:
modern trends in a changing world”, – Vienna, Austria; – 10 – 12 June,
– 2024, – pp. 37-43.

77. Huseynova, L.S. Territorial and ethnic distribution of mutant
alleles of BCKDHB and DBT genes of Azerbaijani patients. / L.S.Hu-
seynova, R.R.Hagverdiyeva, A.R.Hashimova [et al.] // International
Journal of Innovative Research and Scientific Studies, – 2025. Vol. 8,
No. 4, – pp. 2337-2342.

78. Huseynova, L.S. Establishing genetic spectrum of MSUD by
screening of BCKDHA, BCKDHB, DLD and DBT in different ethnic
groups of Azerbaijan population / L.S.Huseynova, S.N.Mammadova?
L.M.Suleymanova [et al.] // Asian Journal of Agriculture and Biology?
– 2025. No2, – pp. 1-11.

79. Huseynova, L.S. Molecular and Bioinformatic Analysis of
CFTR Gene Mutations in Azerbaijani Patients with Cystic Fibrosis /
L.S.Huseynova, L.M.Suleymanova, S.N.Mammadova [et al.] // Inter-
national Journal of Agriculture and Biosciences, – 2025. Vol. 14, No
5, – pp. 931-938.

L.S.H

Dissertasiyanın müdafiəsi " 22 " oktyabr 2025 il tarixində saat 11 -də Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən BED 1.37 nömrəli Birdəfəlik Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1106, Bakı şəhəri, Azadlıq prospekti, 155.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun rəsmi internet saytında (<https://www.genres.az>) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat " 19 " sentyabr 2025 il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 17.09.2025
Kağızın formatı: A5 (60×90 1/16)
Həcm: 76 448 işarə
Tiraj: 100 nüsxə