

Əlyazma hüququnda

AZADƏ KƏRİM QIZI KƏRİMOVA

**İRSİ KOLLAGENOZLAR, ONLARIN
GENETİK VƏ BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ**

2409.01- Genetika

**Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilən dissertasiyanın**

A V T O R E F E R A T I

BAKI – 2015

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin “Genetika və təkamül təlimi” kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: Biologiya elmləri doktoru, professor
M.Ş.BABAYEV

Rəsmi opponentlər: Biologiya elmləri doktoru, professor
R.A.AĞABƏYLİ
Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru
İ.T.ƏSGƏROV

Aparıcı təşkilat: AMEA A.İ.Qarayev adına Fiziologiya
İnstitutunun “Fizioloji proseslərin molekulyar əsasları”
laboratoriyası

Müdafiə «**31**» **mart** 2015-ci il tarixdə saat **11⁰⁰ -da** AMEA
Botanika İnstitutunun nəzdində elmlər doktoru və fəlsəfə doktoru
almaq üçün təqdim olunan dissertasiyaların müdafiəsini keçirən
D.01.061 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1071, Bakı şəhəri, Badamdar yolu, 40

Dissertasiya işi ilə AMEA-nın Botanika İnstitutunun kitabxana-
sında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “28” fevral 2015-ci il tarixində göndərilmişdir.

**Dissertasiya Şurasının
elmi katibi:** Biologiya elmləri doktoru, professor
S.C. İBADULLAYEVA

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Uşaqlar arasında yayılmış çoxsaylı irsi xəstəliklər arasında birləşdirici toxumanın displaziyaları (BTD) özünə məxsus yer tutur. İrsi kollagenozlar (İK) heterogen qrup irsi xəstəliklərə aiddirlər. Bir çox ölkələrin alimləri BTD-nin həm klinik, biokimyəvi, həm də genetik cəhətdən öyrənmiş və onların yayılma tezliyini təyin etmişlər. Məsələn, Rusiya Federasiyasının müxtəlif regionlarında uşaqlar arasında 9,8%, böyüklərdə 8,5%-i patologiyanın yayılma tezliyi müəyyən edilmişdir. BTD-na daxil olan əzələlərin hiperbilliyi, mitral klapanın ailəvi prolapsı və s. formalarının yayılma tezliyi bəzi populyasiyalarda 10-15% təşkil edir (Беленький и др., 2002; Ивчик, 2011; Малюгин и др., 2011; Mihaljevic et. al., 2011).

Bu patologiya zamanı birləşdirici toxumanın mövcud olduğu bütün orqanlarda zədələnmələrin olması xəstə üçün ağır kliniki gedişatın üzə çıxmasına, tibbi-sosial problemin yaranmasına gətirib çıxarır ki, bu nöqtəyə nəzərdən irsi xəstəliyin öyrənilməsinin vacib olduğunu göstərir. Hal-hazırda İK ilə əlaqədar patologiyaların biokimyəvi, morfoloji, kliniki-immunoloji və genetik cəhətdən açmaq üçün bir çox alimlər öz elmi işlərində məlumatlar vermişlər (Child, 1989; Бондаренко, 1998; Соболева и др., 2004; Османов и др., 2011; Baasanjav et. al., 2011). Çoxlu sayda işlər bu xəstəliklərin kliniki cəhətdən öyrənilməsinə həsr olunub (Лисиченко, 1986; Блиникова, 2001; Mataraci et. al., 2009; Hu et. al., 2011; Biaggi et. al., 2012; Col-Araz et. al., 2012).

İrsi kollagenozların irsi displaziyasına gətirib çıxaran genlərin tədqiqi bu patologiyanın iki formasının diferensiasiya olunan və diferensiasiya olunmayan növlərə bölməyə imkan verdi.

Bundan əlavə, alimlər tərəfindən kollagen genlərində baş verən mutasiyaların xarakteri ilə xəstəliyin fenotipik üzə çıxması arasında birbaşa əlaqənin olması da müəyyən edilmişdir (Краснопольская и др., 1985; Palotie et. al., 1989; Ketelsen et. al., 2011).

Molekulyar genetikanın müvəffəqiyyətli inkişafı diaqnostikanın ən müasir yanaşmaları, heteroziqot formaların bəzi genetik növlərini də aşkar etməklə gen terapiyasının işlənilməsinə təminat yaratdı (Castillo et. al., 2011; Corrao et. al., 2012; Sawazaki et. al., 2012).

Molekulyar-genetik diaqnostikanın inkişafı üçün isə birinci dərəcəli vəzifə olan xəstə və onların ailə üzvlərinin məlumat bankının yaradılmasıdır. Bununla yanaşı bu patologiyanın erkən diaqnostikasının daha dəqiq və hərtərəfli öyrənilməsinə diqqəti artırmağı gücləndirir. Çox təəssüf ki, bizim respublikamızda olan bu irsi patologiyanın diaqnostikasında

genetik xüsusiyyətlərinin öyrənilməsində çox vacib məsələlər hələ də mövcuddur. Belə ki, genetik cəhətdən determinə olunmuş monogen- və multifaktorial təbiətli xəstəliklər arasında BTD olan şəxslərin yayılma tezliyi müəyyən olunmamışdır. İK olan xəstələr və onların qohumlarının vaxtında diaqnostikasi üçün kompleks müayinə üsulları yox dərəcəsidir.

Beləliklə, Azərbaycan Respublikasında İK ilə əlaqədar olan patologiyalar əhali arasında hərtərəfli öyrənilmədiyi üçün biz qarşımıza aşağıdakı məqsədi qoymuşuq.

Kompleks diaqnostik metodlardan istifadə etməklə İK-in bəzi genetik formalarını Azərbaycan populyasiyasında öyrənməklə, onun yayılma tezliyini və genetik heterogenliyini təyin etməkdir.

İşin məqsəd və vəzifələri.

1. İrsi kollagenozların dəqiq diaqnozunu qoymaq üçün kompleks diaqnostik metodların hazırlanması.
2. Qanda və sidikdə oksiprolinin təyini.
3. Sutkalıq sidikdə qlükozaminqlikanların müəyyən edilməsi.
4. Qanda sərbəst və əvəzolunan aminturşuların tədqiqi.
5. Mikroelementlərdən dəmir, kalsium və fosforun müəyyən edilməsi.
6. Aşkar olunmuş xəstələrin ailəvi-genealoji analizini keçirməklə, onların biokimyəvi müayinəsi.
7. İK-in nəsil-dən-nəsilə ötürülmə yollarının və genetik formalarının təyin edilməsi.
8. Gələcək nəslin proqnozunu vermək üçün tövsiyələrin hazırlanması.

Tədqiqat işinin elmi yeniliyi. İlk dəfə Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında biokimyəvi və genetik metodlardan istifadə etməklə irsi kollagenozların yayılma tezliyi müəyyən edilmişdir. Aparılmış tədqiqatlar göstərmişdir ki, respublika əhalisi arasında birləşdirici toxumanın displaziyasının əsas 3 formasının – Marfan sindromunun, natamam osteogenezin və mitral klapanın ailəvi prolapsının qüsurunun fenotipik yayılma tezliyinə daha çox təsadüf edilir. Ayır-ayrı rayonlarda bu irsi patologiyanın öyrənilməsi göstərdi ki, cənub zonasında irsi kollagenozlara digər rayonlardan daha çox təsadüf edilir. Müəyyən olunmuşdur ki, irsi kollagenozlar zamanı bir qrup sərbəst aminturşularının miqdarında nəzərə çarpacaq dəyişikliklər baş verir. Bundan əlavə, sutkalıq sidikdə olan oksiprolinin və qlükozaminqlikanların miqdarının dəyişilməsi ilə xəstəliyin klinik ağırlaşma dərəcəsi arasında birbaşa asılılıq vardır. Mikroelementlərin də miqdarında irsi kollagenozlar zamanı nəzərə çarpacaq dəyişikliklər müəyyən edilmişdir. Belə ki, dəmirin, kalsiumun aşağı qiymətləri müəyyən edildiyi halda fosfor elementinin yüksək səviyyəsi təyin olunmuşdur. İrsi kollagenozlar nəsil-dən-nəsilə autosom-dominant və autosomz-resessiv yolla keçir. İrsi kollagenozlar nəsilerməyə birbaşa təsir göstərir.

rir və valideynlərin hansı tip nığahda olmasından çox asılıdır. Qohum nığahları zamanı doğulan xəstə uşaqların sayı adi nığahda olanlardan iki dəfə çoxdur. İrsi kollagenozların erkən diaqnostikasının işlənilib hazırlanması xəstəliyin vaxtında diaqnozunu qoymağa, müalicə taktikasını, xəstəliyin profilaktikasını və gələcək nəslin proqnozunu düzgün qoymağa imkan vermişdir.

İşin praktik əhəmiyyəti. Müasir metodlardan istifadə etməklə irsi kollagenozların aşkar edilməsi, bu patologiyaların ona oxşar bir çox irsi xəstəliklərdən ayırmağa imkan verəcək. Bu xəstəliklərin vaxtında diaqnostikası, onların profilaktikası və müalicəsinə, respublikadan bir neçə ildən sonra yayılma tezliyini düzgün təyin edilməsinə kömək edə bilər. Bundan əlavə, təklif olunmuş kompleks biokimyəvi və genetik müayinə üsulları Azərbaycan Respublikasının doğum evlərində və uşaq xəstəxanalarında müvəffəqiyyətlə istifadə oluna bilər.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. İrsi kollagenozlar zamanı qanda və sidikdə biokimyəvi göstəricilərdən olan sərbəst aminturşuları, oksiprolin və qlükozaminqlikanların səviyyəsi nəzərə çarpacaq dərəcədə dəyişilərək xəstəliyin kliniki gedişi ilə sıx əlaqədardır.

2. Azərbaycan Respublikası əhalisi arasında irsi kollagenozların fenotipik və genotipik yayılma tezliyini müəyyən etməklə, bu patologiyanın ən çox yayıldığı rayonlar aşkar olunmuşdur.

3. İrsi kollagenozlar nəsilən-nəsilə həm autosom-dominant, həm də autosom-resessiv yolla keçir. Xəstə uşaqların doğulma sayı valideynlərin hansı növ nığaha girməsindən və qohumluq dərəcəsindən asılıdır.

İşin aprobasiyası. Dissertasiyanın materialları Azərbaycan Tibb Universitetinin insan anatomiyası kafedrasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransında (Bakı, 2009), III Azərbaycan Nevroloqlar Konfransında (Bakı, 2010), “Genetik ehtiyatlar və ərzaq təhlükəsizliyi” mövzusunda keçirilmiş Respublika Elmi Konfransında (Bakı, 2010), Bakı Dövlət Universitetinin kafedralararası elmi konfransında (Bakı, 2012) müzakirə edilmişdir.

Nəşr. Dissertasiyanın mövzusunə dair 10 elmi iş çap edilmişdir. Onlardan 9-u məqalə, 1-i isə tezisdir. Məqalələrin 3-ü xarici, digərləri isə ölkə mətbuatında çap edilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiyanın materialları 172 kompyüter vərəqində çap edilmişdir və giriş, ədəbiyyat icmalı, tədqiqatın material və metodları, şəxsi tədqiqatların nəticələri, alınmış məlumatların müzakirəsi fəsilələrindən, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 26 cədvəl və 17 şəkillə illüstrasiya edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısında 540 elmi işə istinad edilir.

İŞİN QISA MƏZMUNU

TƏDQIQATIN METODLARI

Tədqiqat Azərbaycan populyasiyasından olan müxtəlif cinsə mənsub olan yenidoğulmuşlardan 50 yaşına qədər 1216 nəfər üzərində aparılmışdır. Müayinə üçün xəstələrin qanı Bakı şəhərinin Uşaq xəstəxanasından, Qaragözova Tibb Mərkəzindən, Prenatal Mərkəzdən, Doğum evlərindən, Abşeron rayonunun və respublikanın müxtəlif rayonlarından gələn şəxslərdən götürülmüşdür. Kliniki diaqnoz Uşaq xəstəxanalarının, Doğum evlərinin, poliklinika həkimləri tərəfindən genetik müayinə və məsləhət genetik-həkim tərəfindən həyata keçirilmişdir. 1216 nəfərdən 917-də irsi, 299 nəfərdə ikincili kollagenozlar öyrənilmişdir. 917 nəfərin 50-si sağlam şəxslər olub, kontrol qrupunu təşkil etmiş, 100 nəfəri yenidoğulmuş, 563 nəfəri isə məktəblilər, valideynlər və qohumlar olmuşdur. Bundan əlavə, 204 nəfərdə irsi kollagenozlar müəyyən edilmişdir.

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının diaqnozu həkimlərin klinik müayinəsi, biokimyəvi göstəricilərin öyrənilməsi, ailəvi-geneoloji anamnezin toplanması və qurulması nəticəsində qoyulmuşdur.

Metodlar

- Biokimyəvi tədqiqat üsulları. Sərbəst oksiprolinin qan serumunda təyini
- Qələvi fosfatazanın aktivliyinin təyini
- Qlükozaminqlikanların asetat-sellüloz kağızda elektroforezi
- Setiltrimetilammonium-bromid testi vasitəsilə irsi kollagenozların təyini
- FeCl₃ testi vasitəsilə aminturşularının müayinəsinin sidikdə aparılması
- Sistinini təyin etmək üçün yod-azid testi.
- Tirozin və hidrosifenilüzüm turşusunu təyin etmək üçün Millon testi.
- Aminturşularının sidikdə və qanda “Sulufol” nazik qatlı lövhələrində xromatoqrafiyası
- Kreatinin miqdarının təyini.

TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan xəstələrin biokimyəvi göstəricilərinin xüsusiyyətləri. Xəstələrdə birləşdirici toxumanın mübadiləsinin vəziyyətini təyin etmək üçün oksiprolinin (OP) və qlükozaminin sutkalıq sidikdə ekskressiyası təyin edilmişdir. Müayinə olunanlar üç qrupa bölünmüşlər: analiz olunan göstəriciləri 100% olanlar (I qrup); 150% (II qrup) və 150%-dən çox olanlar (III qrup).

Birləşdirici toxumanın displaziyası olan 172 xəstənin sidiyində oksiprolinin miqdarı aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1. Birləşdirici toxumanın displaziyası olan xəstələrin sidiyində oksiprolinin ekskressiyası.

Qruplar	n	%	Sutkalıq sidikdə, q/sut.	Norma, mq/sut.	P	^o / _{OK} KOP
100% (I qrup)	43	25,0	42,07±2,01	59,05±2,19	<0,001	77,2±2,80
150% (II qrup)	51	29,06	70,28±3,39	57,54±2,67	<0,001	122,1±1,94
>150% (III qrup)	78	46,03	142,54±5,88	62,54±1,35	<0,01	227,9±7,04
Cəmi	172	100,0	95,99±4,41	60,18±1,15	<0,001	156,8±6,12

Qeyd: n – xəstələrin sayı; ^o/_{OK} KOP – kontrol qrupundan faizlə oksiprolinin kənarlanmaları.

Aparılan analiz 172 nəfərin 129-da (75%) sutkalıq sidikdə oksiprolinin katabolizminin və kollagenin sintezinin göstəricilərinin yüksək olduğu müəyyən edilmişdir. Təxminən 50% xəstələrdə (46,3%) OP ekskressiyası 2 dəfədən çox müəyyən edilmişdir. Hər üçüncü xəstədə (29,6%) bu göstəricinin qiymətləri qismən artıq olmuş, orta hesabla 122,1±1,94 təşkil etmişdir.

25% xəstələrdə isə (OP) ekskressiyasının aşağı olması təyin edilmişdir ki, bu da onlarda kollagenin rezorbsiyasının zəifləməsindən xəbər verir. Korrelyasion analiz nəticəsində xəstələrin bədən çəkili ilə ($r=0,39$; $p<0,05$), boyları ($r=0,42$; $p<0,05$) və xəstəliyin müddəti arasında ($r=0,33$; $p<0,05$) və sutkalıq sidikdə olan OP arasında əlaqənin olduğu müəyyən edilmişdir.

Alınan nəticələr xəstələrin fiziki inkişafının qiymətlərinin sutkalıq sidikdə olan OP ekskressiyası ilə müqayisə edərkən onun vacib göstərici olduğunu təyin etmişik. Çünki yaş həddi artdıqca xəstəliyin gedişində kollagenin mübadiləsi daha çox pozulur.

53,5% xəstələrdə QAQ səviyyəsi normal göstəricilərdən 2 dəfədən çox olmuşdur. Lakin 18,6% müayinə olunanlarda kontrol qrupla müqayisədə QAQ səviyyəsində aşağı qiymətlər müəyyən edilmişdir ki, bu da hüceyrəarası birləşdirici toxumanın katabolizminin azalmasını göstərir. Bundan əlavə, oksiprolin ilə qlükozaminqlikanların sutkalıq sidikdə bir-biri ilə əlaqəli şəkildə artması 150% olan II qrupda aşkar edilmişdir. Proqnostik cəhətdən çox da yaxın olmayan bir cəhət də odur ki, QAQ miqdarının 100%-dən az olduğu hallarda sutkalıq sidikdə OP-nin yüksək qiymətləri təyin olunmur. Belə kombinasiya xüsusi ağır kliniki gedişə malik olan xəstələrdə müşahidə edilir. QAQ sutkalıq sidikdə 150%-dən az olan xəstələrdə korrelyativ olaraq, OP miqdarı 100%-dən yüksək olur və bu qrupda xəstəliyin kliniki gedişi daha yüngül olur ($p<0,03$).

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan xəstələrin qanında və sidiyində sərbəst aminturşularının miqdarı. Qan serumunda alınan nəticələr üç variantda sərbəst aminturşularının miqdarı müəyyən edilmişdir: normal, aşağı və yüksək səviyyəli aminturşular.

Digər aminturşularının tədqiqi göstərdi ki, xəstələrdə ən çox sistinin (86,5%), prolin (76,6 %) və 68,6% alanin aminturşularının azalması təyin edilir. Korrelyasion analiz nəticəsində sərbəst prolininin aşağı qiymətləri ilə xəstəliyin kliniki ağırlaşma dərəcəsi arasında birbaşa əlaqənin olması göstərilmişdir ($p<0,02$).

Məlumdur ki, prolin kollagenin əsas aminturşusudur. Hidroksilləşmədən sonra prolinhidroksilaza fermentinin köməyi ilə bu zülal kollagenə çarpaz tikişlərin əmələ gəlməsində iştirak edir. Güman edirik ki, sərbəst prolinin miqdarının azalması birləşdirici toxumanın displaziyası olan xəstələrdə kollagenin aktiv sintezi zamanı onun çox istifadə olunması ilə əlaqədardır.

Xəstələrin yarısında (46,7%) , 2/3 hissəsində sərbəst triptopan aşağı (36.2%) qan serumunda sərbəst leysin və izoleysin səviyyəsi normadan az təyin edilmişdir. Leysin və izoleysin səviyyəsi 2 diapazonda normal və aşağı səviyyədə dəyişmişdir. Korrelyasion analiz nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, leysin və izoleysin aşağı səviyyəsi ilə xəstəliyin gedişinin ağırlıq dərəcəsi arasında əlaqə vardır ($p<0,05$). Əvəzolunmayan aminturşularının azalması da birləşdirici toxumanın displaziyası olan xəstələrdə müşahidə olunmuşdur.

Birləşdirici toxumanın displaziyası olan xəstələrdə qan serumunda qlutamin turşusunun aşağı olması digər aminturşularının da miqdarının pozulmasına gətirib çıxarır.

Xəstələrin çoxunda qlutamin turşusunun ($p<0,001$) qlisinin ($p<0,05$) və tirozinin ($p<0,001$) ya normal səviyyədə, ya da nəzərə çarpacaq dərəcədə aşağı qiymətlərdə alınmışdır.

Müayinə olunanların təxminən yarısında sərbəst asparaginin və ornitin qan serumunda yüksək səviyyəsi təyin olunmuşdur. Lakin bu qrup xəstələrin sidiyində kreatininin miqdarında yüksək qiymətlər alınıb ki, bu da zülalın katabolizmi ilə əlaqədardır.

Aparığımız tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, sərbəst oksiprolinin qiymətləri yaş həddindən, xəstəliyin gedişindən və formasından asılı olaraq dəyişilir. Belə ki, sağlam yenidoğulmuşların qan serumunda sərbəst oksiprolinin miqdarı $234,4\pm 14,73$ mkq% (180,6-384,3) olduğu halda, böyüklərdə bu göstərici $151,6\pm 2,86$ mkq% (120,4-181,0) arasında dəyişilir. Göründüyü kimi, yenidoğulmuşlarda sərbəst oksiprolinin səviyyəsi böyüklərdən 1,5 dəfə çoxdur.

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası zamanı mikroelementlərin dəyişilməsi. Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan xəstələrdə biz əvvəlcə ümumi hemoqlobinin və dəmirin səviyyəsini öyrənmişik. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, kontrol qrupunda hemoqlobinin ümumi miqdarı $136,2 \pm 2,90$ q/l ($120-160$ q/l) olduğu halda, xəstələrdə bu göstərici $1,6$ dəfə aşağı təyin edilmişdir, yəni $88,0 \pm 1,26$ q/l ($75,0-100,0$) bərabər olmuşdur. Hemoqlobinin aşağı qiymətləri dəmirin də səviyyəsinin kontrol qrupu ilə müqayisədə $3,2$ dəfə aşağı olması ilə, yəni $5,7 \pm 0,49$ (norma $18,0 \pm 0,62$) xarakterizə olunmuşdur.

Tədqiq etdiyimiz 917 nəfər xəstədə birləşdirici toxumanın irsi displaziyası ilə bərabər, həm də $3,8\%$ şəxslərdə qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza fermentinin çatışmazlığı müəyyən olunmuşdur. Fermentin defisiti $0-3,5$ vahid, q/Hb arasında dəyişilirdi. Xəstələr arasında fermentin çatışmazlığının hemoziqot, homoziqot və heteroziqot daşıyıcıları müşahidə edilmişdir. Fikrimizcə, $3,8\%$ xəstələrdə ümumi hemoqlobinin və dəmirin aşağı qiymətləri göstərilən irsi qan patologiyası ilə əlaqədardır. Qalan xəstələrdə ümumi hemoqlobinin və dəmirin aşağı olması onlarda dəmir mübadiləsinin ikincili pözulması ilə izah etmək olar.

Mineral mübadilənin bərpası üçün irsi kollagenozları olan xəstələrə fosfor-kalsium tərkibli preparatlardan istifadə edilir. Məhz buna görə, bu xəstələrdə fosfor və kalsiumun mikroelementlərinin səviyyəsi öyrənilib. Aparılan təcrübələr kalsiumun normadan $2,1$ dəfə aşağı $1,1 \pm 0,11$ (norma $2,3 \pm 0,0$), oksiprolinin yüksək qiymətlərində fosfor elementinin miqdarı isə kontrol qrupla müqayisədə $2,3$ dəfə yüksək olmuşdur – $2,8 \pm 0,14$ mkmol/l ($1,2 \pm 0,10$).

İrsi və qazanılmış kollagenozların müqayisəli öyrənilməsi. 1216 nəfərdə ($71,8\%$) 21-45 yaş həddində olan şəxslərin 771 nəfərinin ($63,40\%$) qan serumunda sərbəst oksiprolinin normal səviyyəsi təyin edilmişdir. Bu göstərici onlarda $147 \pm 7,7$ mkq% təşkil etmişdir. Bu halda sərbəst oksiprolinin miqdarı yaşdan, cinsiyyətdən və qidadan asılı deyildir. Alınan bu nəticələr əvvəllər qismən məlum olan göstəricilərə uyğundur.

İrsi kollagenozları olan 45 nəfərdə ($10,1\%$) biz oksiprolinin yüksək, 400 xəstədə (89%) sərbəst oksiprolinin aşağı qiymətlərini təyin etmişik. Sərbəst oksiprolini yüksək olan xəstələrdə biz ümumi oksiprolinin aşağı qiymətlərini təyin etmişik. Bunun əsas səbəbi isə, bu qrup xəstələrdə kollagenin sürətlə dağılmasıdır. Nəzəri cəlb edən əsas məqamlardan biri də sərbəst oksiprolinin yüksək qiymətləri $182-647$ mkq% arasında dəyişməklə, orta qiymətlə $246 \pm 5,2$ mkq% olmasıdır. 400 nəfərdə isə sərbəst oksiprolin $15,1$ -dən $94,0$ mkq% arasında dəyişilməklə orta qiymətlə $61,5 \pm 1,3$ mkq%

olmuşdur.

Bizim aldığımız nəticələrə görə, revmatoid artriti olan xəstələrdə sərbəst oksiprolinin qiymətləri kontrol qrupu ilə müqayisədə $12,7\%$ artıq olmuşdur. Sərbəst oksiprolinin miqdarı $175,3 \pm 3,4$ mkq% olmuşdur. Sümüyün əsasının 90% -ni təşkil edən I tip kollagenin deqradasiyası nəticəsində sərbəst oksiprolin qana keçir.

Revmatoidli artriti olan xəstələrin qan serumunda sərbəst oksiprolinin yüksək olması sümüyün rezorbsiyası ilə əlaqədardır. Ona görə də, bu biokimyəvi göstəricini biz erkən osteopeniyanın aşkar edilməsi üçün bir marker kimi tövsiyə edə bilərik. Sərbəst oksiprolinin göstəricilərini irsi və qazanılmış kollagenozları olan xəstələrlə müqayisə etdikdə irsi kollagenozlu şəxslərdə onun $1,4$ dəfə yüksək olduğunu təyin etmişik.

Bu qrup insanlarda mineral mübadiləni təyin etmək üçün qan serumunda biz kalsium, fosfor və maqnezium elementlərini təyin etmişik.

Alınan nəticələr irsi və qazanılmış kollagenozları olan xəstələrin qan serumunda kalsium elementinin miqdarı kontrol qrupu ilə müqayisədə irsi təmayüllü şəxslərdə $5,1\%$, qazanılmış kollagenozları olanlarda isə $4,9\%$ aşağıdır.

Fosfor elementinin miqdarı irsi kollagenozlu xəstələrdə $7,6\%$ xəstəliyin qazanılmış formaları olan şəxslərdə isə $6,5\%$ kontrol qrupu ilə müqayisədə yüksək olması təyin edilmişdir.

İrsi kollagenozları olan qrupda maqneziumun aşağı qiymətləri (1% -ə kimi) təyin edilmişdir ki, bu da statistik olaraq nəzərə çarpacaq deyil, halbuki qazanılmış kollagenozları olan qrupda kontrol qrupu ilə müqayisədə bu rəqəm $1,2\%$ aşağı səviyyədə müəyyən edilmişdir.

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının çox rast gəlinən bir neçə formaları. Mitral klapanın ailəvi prolapsının sinonimi: ailəvi mitral requrgiya, Barlovadır.

Mitral klapanın ailəvi prolapsının həm irsi, həm də anadangəlmə formaları kliniki gedişinə görə, nəzərə çarpacaq müxtəlifliyə malikdir.

Bütün analiz olunan ailələrdə xəstəliyin nəsildən-nəsilə keçməsi autosom-dominant yolla olduğu sübuta yetirilmişdir ki, bu da ədəbiyyatda verilən məlumatlarla üst-üstə düşür. Bir çox qohumları izləyərkən xəstəliyin vertikal şəkildə keçdiyi müəyyən edilmişdir.

Mitral klapanın ailəvi prolapsı olan xəstələr (61 nəfərdən 39 -da $3,9\%$) anaların birinci hamiləliyindən doğulmuşlar. Qalanları ikinci (61 -dən 11 -də: $18,6\%$); üçüncü (61 -dən 7 -də: $11,5\%$) və (61 -dən 4 -də: $6,6\%$); dördüncü hamiləlikdən doğulmuşlar. Anaların əksəriyyətində 61 nəfərin 54 -də $88,5\%$ hamiləlik ağır keçmişdir, yəni onlarda anemiya, angina, I trimestrdə uşaqların yarımçıq düşməsinə meyillilik və nefropatiyalar müşahidə edilmişdir.

Marfan sindromu. Marfan sindromu 917 nəfər müayinə olunanların 32-də (3,5%) təyin olunmuşdur. Onların 22-si (68,8%) homoziqot və 10-u (31,2%) heteroziqot daşıyıcı idi. Bu xəstələr 17 ailənin müayinəsi zamanı müəyyən edilmişdir. Müayinə olunan ailələrin 9-u (52,9%) Bakı şəhərindən, 3-ü (18%) Abşeron rayonundan və 5-i (29,4%) Azərbaycanın rayonlarından idilər. 7 ailəvi müayinə keçirilmişdir, təkcə probandların öyrənilməsi 10 ailədə həyata keçirilmişdir. Valideynlərin yaş həddi əsasən 19 yaşından 31 yaşa qədər olub, analarda (orta yaş həddi 24,1±1,3 il), atalarda 23 yaşından 38 yaşa qədər (orta yaş həddi 28,1±1,7 il) təyin edilmişdir.

Marfan sindromu olan 17 ailədə 56 nəfər müayinə üçün öyrənilmişdir: 17 probandın 5-i qadın cinsindən, 12-si kişi cinsindən idi. 31 valideyn (16 ana və 15 ata) 8 sibs bacı-qardaşlar (2-i qadın cinsindən, 6-sı kişi cinsindən) təyin edilmişdir.

Marfan sindromu olan probandın 56 nəfər qohumları arasında 26 xəstə (7-i qadın cinsindən, 19-u kişi cinsindən) olmuşlar. 17 nəfər proband aşkar edilmişdir. Probandın valideynləri (6 ata və 1 ana) və 2 qardaşı ölmüşlər. 4 ailədə isə valideynlərin erkən dövrdə ölümü müəyyən edilmişdir. Ailəvi-geneoloji müayinənin keçirilməsi 9 xəstədə irsi patologiyanın autosom-dominant üsulla nəsilən-nəsilə keçdiyini göstərmişdir.

Natamam osteogenez. Natamam osteogenezin sinonimləri: Vrolika-Lobşteyna, Vender-Xuve sindromu, göz-bəbək sindromu kimi adlanır. Natamam osteogenezin kliniki gedişi, biokimyəvi göstəricilərin dəyişilməsinin təsviri bir çox alimlər tərəfindən öyrənilmişdir.

Natamam osteogenez 917 müayinə olunanların 22-də (2,4%) təyin olunmuşdur. Onların 17-si (77,3%) homoziqot, 5-i isə (23,0%) heteroziqot daşıyıcı olmuşdur. Natamam osteogenez genini daşıyan ailələrin sayı 20 idi. Onlardan 14-ü (70%) Bakı şəhərindən, 2-si (10%) Abşeron rayonundan, 6-sı (30%) Azərbaycanın müxtəlif rayonlarından idi. Nəzarət altında olan 20 ailədən 69 nəfəri müayinədən keçmişdir. Onların arasında 35 xəstə (14 kişi və 21 qadın) olmuşdur. Xəstəliyin ailəvi forması – 11 ailədə, 9 ailədə isə tək-tək xəstələr müəyyən olunmuşdur.

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının populyasion-genetik tədqiqi. Bizim tərəfimizdən birləşdirici toxumanın displaziyasının irsi və qazanılmış formalarını öyrənmək üçün aparılan elmi-tədqiqat işləri bu patologiyanın Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında da çox yayıldığını göstərmişdir. Təqdim etdiyimiz işdə birləşdirici toxumanın displaziyası olan xəstələrin fenotipik və genotipik yayılma tezliyi göstərilmişdir.

Material sağlam və tibbi-genetik məsləhətə müraciət edən xəstələrin

müayinəsi ilə toplanmışdır.

Bizim aldığımız nəticələrə əsasən birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının 3 əsas forması: Marfan sindromu, natamam osteogenez, mitral klapanın ailəvi prolapsı müəyyən edilmişdir. 917 nəfər müayinə olunanların 204-də (22,3%) birləşdirici toxumanın irsi displaziyası təyin edilmişdir. Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının 3 əsas forması 11,4% (104 nəfərdə), 10,9% (100 nəfərdə) isə xəstəliyin digər formaları (Elers-Danlos sindromu, axondroplaziya və s.) aşkar edilmişdir.

Xəstəliyin genetik formaları fenotipik və genotipik yayılma tezliyi cədvəl 2-də verilmişdir. Ailəvi-geneoloji müayinə xəstəliyin əsasən autosom-dominant və autosom-recessiv yolla keçməsinə göstərmişdir.

Cədvəl 2. Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının müxtəlif formalarının fenotipik və genotipik tezliyi

Nozoloji formalar	Müayinə olunanların sayı	Fenotipik yayılma tezliyi		Genotipik yayılma tezliyi
		homoziqot	heteroziqot	
Marfan sindromu	32	22 (68,8%)	10 (31,2%)	0,02944
Natamam osteogenez	22	17 (77,3%)	5 (23,0%)	0,0208
Mitral klapanın ailəvi prolapsı	50	33 (66,0%)	17 (34,0%)	0,04525
Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası	100	59 (59,0%)	41 (41,0%)	0,8669
Cəmi	204	66,1	20	0,04662

Cədvəldən görüldüyü kimi birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının mutant geninin yayılma tezliyi 0,0208-0,04525 və 0,02944 qiymətləri arasında müəyyən edilmişdir. Mutant genin yüksək qiymətləri mitral klapanın ailəvi prolapsı və birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının digər növlərində (0,044525 və 0,08668) təyin olunmuşdur. Aşağı yayılma tezliyi natamam osteogenezdə və Marfan sindromunda təyin olunur. Birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının bütün dörd formasında – homoziqot formalarda fenotipik yayılma tezliyi 68,8% (Marfan sindromunda), 77,3% (natamam osteogenezdə), 60% mitral klapanın ailəvi prolapsında və 59,0% irsi xəstəliyin digər formalarında müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, alınan nəticələr birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında bərabər paylanmadığını və yüksək genetik heterogenliyə malik olduğunu göstərmişdir.

Cədvəl 3. Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında birləşdirici toxumanın displaziyasının fenotipik yayılma tezliyi.

Regionlar	Müayinə olunanların sayı	Fenotipik yayılma tezliyi
Şimal regionun əhalisi	88	9,6
Qərb regionun əhalisi	62	6,8
Şərq regionun əhalisi	43	4,7
Cənub regionun əhalisi	112	12,2
Mərkəzi Aran regionun əhalisi	19	2,1
Qarabağ Muxtar Respublikasının əhalisi	100	10,9
Naxçıvan Muxtar Respublikasının əhalisi	20	2,2
Gürcüstan Respublikasından köçən azərbaycanlılar	10	1,1
Ermənistan Respublikasından köçən azərbaycanlılar	10	1,1
Cəmi	464	5,6

Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan ailələrin strukturu, rastgəlmə tezliyi və nəsilverməyə təsiri. Beləliklə, yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq, biz qarşımıza aşağıdakı məqsədi qoymuşuq: birləşdirici toxumanın irsi displaziyasının regionlar üzrə aşkar etməklə, bu xəstəliyi olan ailələrin nigahlarının tiplərindən asılı olaraq, onun nəsilvermə qabiliyyətinin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.

Ümumilikdə, 917 nəfər genetik məsləhətə müraciət edərək, müayinədən keçmişdir. 819 ailənin nəsil şəcərəsi tərtib edilmişdir. Hər bir nəsil ağacı tərtib edilərkən evlənmə zamanı valideynlərin yaşı, hamiləliyin ümumi sayı, doğulan uşaqların miqdarı, tələf olmuş uşaqların sayı, hamiləliyin I, II və III trimestrdə inkişafdan qalıb düşən uşaqların sayı, xəstə və sağlam uşaqların miqdarı və valideynlər arasında olan qohumluğun tipləri qeyd olunmuşdur.

Birləşdirici toxumanın displaziyasının diaqnozu ailələrə biokimyəvi üsullardan və həkimlər tərəfindən klinik baxışdan sonra qoyulmuşdur.

Tədqiqatımızın birinci mərhələsində bizim tərəfimizdən müayinə olunmuş və birləşdirici toxumanın displaziyası diaqnozu olan 204 nəfərin Azərbaycan Respublikasının hansı regionlardan olması təyin olunmuşdur.

Alınan nəticələr göstərmişdir ki, bu patologiyanın ayrı-ayrı regionlar üzrə yayılma tezliyi eyni deyil və bu da irsi patologiyanın çox yüksək heterogenliyindən xəbər verir. Ən çox irsi xəstəliklərin yayılma tezliyi Cənub rayonlarında təsadüf olunmuşdur – 12,2%.

Sorgusu aparılmış 244 ailədə qohumluq əlaqələri müəyyən edilmişdir. Ailələrdə ən yaxın qan qohumluğu sayılan bacı uşaqları, qardaş uşaqları və bacı-qardaş uşaqları arasında olan nigahlar qeyd olunmuşdur. Bu tip qo-

humluq ikinci dərəcəli qohumluq (bacı uşaqları və ya qardaş uşaqları arasında olan nigahlar) sayılır. Qohum nigahda olan ailələrin tiplərindən asılı olaraq, onların təsadüf olunma tezlikləri öyrənilmişdir.

Cədvəldən göründüyü kimi, ən çox qohum nigahlar xalaoğlu və xalaqızı arasında 36,3% tezliklə bağlanmışdır. Bibiqızı və dayıoğlu arasında isə ən aşağı 5,8% tezliklə nigahlar təyin edilmişdir. Digər tip nigahların tezliyi 26,6% və 25,5% arasında aşkar olunmuşdur.

Müayinə olunan ailələr üçün əldə edilmiş qan qohumluğunun tezliyi ölkə əhalisi üçün əldə edilmiş orta populyasiya tezliyindən (19,8%) xeyli üstün olmuşdur – 23,6%.

Orta inbriding əmsalı isə F=0,0041 təyin olunmuşdur. Belə ki, müayinə olunan ailələrdə aşkar olunan inbriding əmsalı respublikamızın rayon və kəndləri üçün müəyyən edilmiş rəqəmdən iki dəfə azdır. Ölkəmizin ümumi əhalisi üçün inbriding əmsalının orta qiyməti F=00063-dür.

Bizim tərəfimizdən növbəti mərhələdə birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan ailələrdə qohum və qohum olmayan nigahların nəsilvermə xüsusiyyətləri öyrənilmişdir. Cədvəl 4-də alınan nəticələr göstərilmişdir.

Cədvəl 4. Birləşdirici toxumanın displaziyası ilə müşayiət olunan irsi xəstəliklərin nəsilverməyə təsiri

Ailələrin sayı	Nigahların növləri	Nigahların sayı və faizi	Hamiləliyin ümumi sayı	Ölən uşaqların ümumi sayı	Qızlar	Oğlanlar	Xəstə uşaqlar	3 ayına kimi düşən uşaqlar	6 ayına kimi düşən uşaqlar	Abortlar	Sağlam uşaqlar
819	Qohum olmayan nigahlar	63,4% 519	560	98 (17,5)	37 (6,6)	61 (10,9)	30 (5,4)	141 (25,2)	129 (23,0)	83 (14,8)	79 (14,1)
	Qohum nigahlar	36,6% 300	259	43 (16,6)	17 (13,6)	26 (10,0)	26 (10,0)	61 (23,6)	45 (17,4)	49 (18,9)	35 (13,5)

Cədvəldən göründüyü kimi, müayinə olunan ailələrin 519-u (63,4%) qohum olmayan, 300-ü (36,6%) qohum nigahda olmuşlar. Qohum olmayan nigahların içərisində 250-si (44,6%) endoqam nigahlar qrupuna aid edilmişdir. Endoqam nigahlar zamanı valideynlərin hər ikisi eyni kənddə doğulub, sonradan biri-birilə ailə qurmuşlar. Lakin qeyd etmək lazımdır ki, endoqam nigahların əksəriyyətinin kökündə qohum nigahlar durur.

Valideynlərin reproduktiv yaş həddinin öyrənilməsi kənddən olan ailələrdə, şəhərdən olanlara nisbətən üstün olması (50,3%) göstərilmişdir. Şəhərdə yaşayan ailələrdə bu göstərici 35,5% olmuşdur. Bu onu göstərir ki,

kənd əhalisi arasında nigahlar daha erkən yaşlarında bağlanır və onlarda nəsil artımı daha çoxdur. Reproduktiv yaş həddindən sonrakı dövr (postreproduktiv dövr) miqdarca həm kənddə, həm də şəhərdə az olmuşdur. Kənddə 7,5%, şəhərdə isə 5,5% olmuşdur.

Tədqiq olunan ailələrdə kişi və qadınların sayı bərabər olmuşdur. Hər bir irsi xəstəliklərdə olduğu kimi, birləşdirici toxumanın displaziyası da öyrənilən ailələrin nəsilvermə qabiliyyətinə təsir göstərmişdir

Birləşdirici toxumanın displaziyası olan ailələrin öyrənilməsi göstərmişdir ki, qohum nigahda olmayan ailələrdə hamiləliyin ümumi sayı 560, həmin ailələrdə sağlam uşaqların sayı 79 (14,1%), ölənlərin sayı 98 (17,5%) olmuşdur. Ölənlərin arasında oğlan uşaqlarının miqdarı qız uşaqlarından təxminən iki dəfə çox olmuşdur. 61 nəfər (10,9%) oğlanlar, qızlar isə 37 nəfər (6,6%) təşkil etmişdir. Bu ailələrdə xəstə uşaqlar 30 nəfər (5,4%), 3 ayına kimi düşən uşaqlar 141 (25,2%); 6 ayından sonra düşən uşaqların sayı isə 129 döl (29,0%), inkişafdan qalıb düşmüşlər. Bu ailələrdə analarda abortların sayının 83 (14,8%) olduğu təyin edilmişdir. 300 qohum nigahda olan anaların hamiləliyinin ümumi sayı 259 olmuşdur ki, onlardan da sağlam uşaqların sayı 35 (13,5%), xəstə uşaqların sayı 26 (10%), ölənlərin sayı isə 43 (16,6%) olduğu aşkar edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bu ailələrin nigahlarının hər iki formasında daha çox oğlan uşaqları ölmüşdür. Qohum olan ailələrdə bu rəqəm 26 (10%) olmuşdur.

3 ayına kimi düşən uşaqlar 61 (23,6%); hamiləliyin II, III trimestrində inkişafdan qalıb düşən uşaqların sayı isə 45 (17,4%) təşkil etmişdir. Abortların sayının 49 (18,9%) olduğu müəyyən edilmişdir.

Cədvəldən görüldüyü kimi, baxmayaraq ki, qohum nigahlarda olan ailələr qohum olmayanlardan azdır, lakin onlarda xəstə uşaqların 3 ayına kimi düşən uşaqların sayı hər iki qrupda çox təsadüf edilmişdir.

Beləliklə, apardığımız elmi tədqiqat işinin nəticəsində Azərbaycan Respublikasında birləşdirici toxumanın displaziyası ilə olan irsi patologiyanın ən çox Cənub rayonlarında olması aşkar edilmişdir. Nigahların növündən asılı olaraq, sağlam, xəstə, ölənlərin və hamiləliyin müxtəlif dövrlərində inkişafdan qalıb düşən uşaqların miqdarı təyin edilmişdir. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, qohum nigahlar ən çox xalaoğlu və xala qızı arasında bağlanır. Bizim tərəfimizdən alınan nəticələr birləşdirici toxumanın irsi displaziyası ilə müşahidə olunan irsi xəstəliklərin yayılma tezliyini azaltmaq məqsədilə tibbi-genetik məsləhətin səhiyyə ocaqlarında təşkil olunması postnatal və prenatal diaqnostika metodlarının tətbiq edilməsinin vacibliyini göstərir.

NƏTİCƏLƏR

1. İrsi kollagenozlar zamanı xəstələrin çoxunda sərbəst əvəzolunan və əvəz olunmayan amin turşuların səviyyəsinin aşağı olması təyin edilmişdir. Sərbəst prolin, leysin və izoleysin aşağı səviyyəsi ilə sərbəst oksiprolinin yüksək və xəstəliyin kliniki gedişinin ağırlıq dərəcəsi arasında bir asılılıq təyin edilmişdir. Müayinə olunanların sutkalıq sididində qlükoza-minqlikanların miqdarı kontrol qrupla müqayisədə 2 dəfə çox olmuşdur.
2. İrsi kollagenozlu xəstələr üçün mineral mübadilənin öyrənilməsi göstərmişdir ki, dəmirin miqdarı $5,7 \pm 0,49$ (norma $18,0 \pm 0,62$), kalsiumun səviyyəsi $1,1 \pm 0,11$ (norma $2,3 \pm 0,06$) kontrol qrupu ilə müqayisədə aşağı, fosforun isə $2,8 \pm 0,14$ (norma $1,2 \pm 0,10$) yuxarı qiymətləri xarakterikdir.
3. İlk dəfə olaraq Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında irsi kollagenozların aşağıdakı gen tezliyi təyin olunub: $0,0250 - 0,02944 - 0,04525$ və $0,08668$, orta qiymətlə $0,04662$ təyin edilmişdir.
4. İrsi kollagenozların genetik heterogenliyi aşkar olunmuşdur. Azərbaycanlılar arasında xəstəliyin müxtəlif formalarından Marfan sindromu – 3,5%, natamam osteogenez – 2,4%, mitral klapanın ailəvi prolapsı – 5,5 və digər formalar isə 10,9% fenotipik tezliklə müşahidə edilmişdir.
5. Azərbaycan rayonları üzrə aşkar olunmuş irsi kollagenozlu xəstələrin tədqiqi göstərdi ki, bu patologiyanın yüksək fenotipik tezliyi Cənub rayonlarında 12,2%, aşağı tezliyi isə Mərkəzi Aran rayonlarında 2,1% olmuşdur.
6. İrsi kollagenozlu ailələr üçün əldə edilmiş qan qohumluğunun tezliyi ölkə əhalisi üçün əldə edilmiş orta populyasiya tezliyindən (19,8%) xeyli üstün olmuşdur – 23,6%. Orta inbriding əmsalı $F-0,0041$ təyin edilmişdir. Ailələrin 63,4% qohum olmayan nigahda olmuşlar. İrsi kollagenozlu qohum nigahda olmayan ailələrdə xəstə uşaqların faizi 5,4 % olduğu halda, qohum nigahdan olanlarda 10% patoloji uşaqlar doğulmuşlar. Lakin hər iki ailə tipində ölənlərin faizi biri-birindən çox fərqlənməyib. Birinci halda 17,5%, ikinci halda 16,6% təyin edilmişdir.

Tövsüyyələr

İrsi kollagenozların ilkin diaqnozu yalnız aşağıda göstərilən müayinələr əsasında qoyulur.

1. Ailəvi-geneoloji analiz.

2. Probandın, onun ailəsinin I və II dərəcəli qohumlarının sutkalıq sidiklərində xəstəliyin markerləri olan, oksiprolin, qlükozaminqlikanlar və aminturşularının miqdarı təyin edilməlidir. Hər bir xəstədə fərdi olaraq, sərbəst oksiprolinin, qlükozaminqlikanların və qanda sərbəst aminturşularının kontrolu aparılmalıdır.

3. Regional və respublika səviyyəsində irsi kollagenozların qeydiyyatının təşkili, xəstələrin qeydiyyatını və gələcəkdə bu patologiya ilə doğulan uşaqların proqnozunu verməyə imkan yaradacaqdır. Bu işə göstərilən isri patologiyanın düzgün profilaktikası və müalicəsinin təşkilini təmin edəcəkdir.

Dissetasiya mövzusu üzrə nəşr olunmuş əsərlərin siyahısı

1. Kərimova A.K. Natamam Osteogenez Gənc Alimlərin və Tədqiqatçıların Müasir Biologiyanın Nəzəri və Tədqiqi Problemləri Mövzusunda Beynəlxalq Elmi Konfransının Materialları, 29-30 aprel, Bakı, 2011, səh. 131-133.
2. Kərimova A.K., Babayev M.Ş., T.Ə.Əsgərova. Birləşdirici toxumların irsi displaziyası olan ailələrin strukturu, təsadüfətmə tezliyi və nəsilverməyə təsiri AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun elmi əsərləri, II cild, Bakı, 2010, səh. 373-379.
3. Aскерова Т.А., Керимова А.К., Османов Х.М., Велиева Г.А. Беременность при наследственной дисплазии соединительной ткани Ə.М.Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr edilmiş konfransın materialları, Bakı, 2012, səh. 484-485.
4. Аскерова Т.А., Юсифова Н.А., Гасанова Г.Т., Керимова А.К. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах//Лабораторная диагностика, 2009, № 9, с. 15-17.
5. Бабаев М.Ш., Аскерова Т.А., Керимова А.К. Достижение биохимической генетики в изучении наследственной патологии соединительной ткани Bakı Universiteti Xəbərləri, Təbiət elmləri seriyası, 2009, I cild, səh. 30-35.

6. Бабаев М.Ш., Аскерова Т.А., Керимова А.К. Изменение аминокислотного состава у больных с наследственными коллагенозами Azərbaycan Tibb Universitetinin insan anatomiyası kafedrasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransın elmi məqalələr toplusu. Bakı, 2009, səh.159-160.
7. Керимова А.К., Бабаев М.Ш., Аскерова Т.А. Популяционно-генетическое исследование наследственной дисплазии соединительной ткани Вестник Московского Государственного Областного Университета, Естественные науки, 2010, №4, стр. 17-20.
8. Эфендиев А.М., Аскерова Т.А., Керимова А.К. Семейных пролапс митрального клапана III Azərbaycan Nevroloqlar Konfransının Toplusu, 2010, səh. 131-135.
9. Kərimova A.K., Əsgərova T.Ə., Babayev M.Ş. Birləşdirici toxumanın irsi displaziyası olan xəstələrin biokimyəvi göstəricilərinin xüsusiyyətləri. Bakı Universiteti Xəbərləri, Təbiət elmləri seriyası, 2013, II cild, səh. 90-96.
10. Аскерова Т.А., Керимова А.К., Азизова Х.Н. Первые итоги постнатального скрининга наследственных коллагенопатий среди новорожденных. Журнал «Биомедицина», отделением биомедицины Международной Экоэнергетической Академии совместно с отделением биомедицины Российской Академии Естественных наук. 2014, №2, стр. 7-9.

İrsi kollagenozlar, onların genetik və biokimyəvi xüsusiyyətləri**Наследственные коллагенозы, его генетические и биохимические характеристики****Xülasə**

Tədqiqat işində irsi kollagenozların (İK) Azərbaycan Respublikasında genetik xüsusiyyətləri öyrənilmişdir. Bu məqsədlə yenidoğulmuşlardan 50 yaşına qədər 1216 nəfər üzərində müayinələr keçirilmişdir. 1216 nəfərdən 917-də irsi, 299-da ikincili kollagenozlar öyrənilmişdir. 917 nəfərin 50-si sağlam şəxs olub kontrol qrupu təşkil etmişdir.

İrsi kollagenozların diaqnozu biokimyəvi və ailəvi-geneoloji üsulla həyata keçirilmişdir. İrsi kollagenozlar zamanı xəstələrin qanında əvəz olunmayan və əvəz olunmayan sərbəst amin turşularının səviyyəsinin aşağı olması aşkar olunmuşdur. Oksiprolinin və qlükozaminqlikanların səviyyəsində gözə çarpan yüksək qiymətlər təyin edilmişdir.

Xəstələrdə mineral mübadiləsinin öyrənilməsi nəticəsində dəmirin və kalsiumun miqdarının aşağı, fosforun səviyyəsinin isə kontrol qrupu ilə müqayisədə yüksək olması aşkar edilmişdir. Azərbaycan Respublikasının əhalisi arasında irsi kollagenozların aşağıdakı gen tezliyi: 0,0250 – 0,02944, – 0,04525 və 0,08668 (orta qiymətlə 0,04662) təyin edilmişdir.

İrsi kollagenozların genetik heterogenliyi aşkar olunub. Azərbaycanlılar arasında fenotipik yayılma tezlikləri bu xəstəliyin əsasən 3 formasında təyin olunub: Marfan sindromu-3,56; natamam onteogenoz-2,4; mitral klapının ailəvi problemi-5,5. Digər formalar isə 10,9 fenotipik tezliklə müşahidə olunmuşdur. Azərbaycanın rayonları üzrə aşkar olunmuş irsi kollagenozlu xəstələrin tədqiqi göstərdi ki, bu patologiyanın yüksək fenotipik tezliyi Cənub rayonlarında 12,2%, aşağı tezliyi isə Mərkəzi Aran rayonlarında 2,1% olmuşdur. İrsi kollagenozlu ailələr üçün əldə edilmiş orta populyasiya tezliyindən (19,8%) xeyli üstün olmuşdur (23,6%).

Orta inbriding əmsali $F=0,0041$ təyin edilmişdir. Ailələrin 63,4%-i qohum olmayan niğahda olmuşlar. Qohum niğahında olmayan ailələrdə irsi kollagenozlu xəstə uşaqların doğulma faizi 5,4% olduğu halda, qohum niğahında olan ailələrdə 10% olmuşdur. Lakin hər 2 ailə tipində ölənlər uşaqların faizi biri-birindən çox fərqlənməib. Birinci halda 17,5 %, ikinci halda 16,6% təyin edilmişdir.

В данной исследовательской работе изучены генетические характеристики наследственных коллагенозов (НК) в Азербайджанской Республике. С этой целью проведены обследования над 1216 человеком в возрасте от младенца до 50 лет. Из 1216 человек изучены и выявлены 917 наследственных, 299 - вторичных коллагенозов. 50 человек составляют контрольную группу.

Диагноз наследственных коллагенозов проведен биохимическим и семейно-генетическим способом. При наследственных коллагенозах выявлены низкий уровень свободно-заменимых и незаменимых аминокислот в крови у больных. Установлены внушительно высокие уровни в количестве оксипролина и глюкозамингликанов в крови и в моче. У обследованных больных при изучении обмена минералов выявлены низкое количество железа, кальция и высокий уровень фосфора по сравнению с контрольной группой.

Определен нижеуказанный генетическая частота гена наследственных коллагенозов среди населения Азербайджанской Республики: 0,0250 - 0,02944 - 0,04525 и 0,08668 - в среднем 0,04662. Выявлено генетическая гетерогенность наследственных коллагенозов.

Установлено в основном 3 формы этой болезни среди азербайджанцев: синдром Марфана - фенотипическая частота 3,5%; несовершенный остеогенез с частотой 2,4% и семейный пролапс митрального клапана с частотой - 5,5%

Отмечены и другие формы болезней с фенотипической частотой 10,9%. Обследование больных с наследственными коллагенозами по Азербайджанским регионам выявило, что высокая фенотипическая частота (12,2%), в основном наблюдается в Южных районах республики, низкая частота (2,1%) в Центральных регионах.

Среди семей с наследственными коллагенозами полученная частота кровнородственных браков (23,6%) является намного выше, чем популяционно-среднее установленная частота среди населения всей страны (19,8%).

Средний инбридинговый коэффициент установлен $F=0,0041$. 63,4% семей состоят в неродственном браке. Если в семьях с неродственным браком распространение болезни среди детей составляет 5,4%, то среди родственных браков оно выявлено 10%. Но процент смертности среди детей в обоих типах семей далеко не отличается друг от друга. Установлено, что в первом случае отмечается 17,5%, а во втором 16,6% смертность детей.

Summary

Hereditary collagenesis it's genetical and biochemical characteristics

In this research work genetically characteristics of hereditary collagenases (HC) in Azerbaijan Republic were investigated with this goal 1216 people in age from infant to 50 years were observed. Out of 1216 people were studied and identified 917 hereditary and 299 secondary collagenases. 50 person made control group.

Diagnosis of hereditary collagenases was made by biochemical and family – genetically method. In hereditary collagenase low level of free – nonessential and essential amino acids was detected in the blood of patients. Very high level of oxyproline and glycosaminoglycan's in blood and in urine was detected. During examination of mineral metabolism low level of iron, calcium and high level of phosphorus was detected in people under study in comparison to control group.

Below shown genetically pregnancy of hereditary collagenase genes among the population of Azerbaijan Republic was detected: 0,0250 – 0,2944 – 0,044525 and 0,08668 – on the average 0,04662. Genetically heterogeneity of hereditary collagenases was identified. In general 3 forms of this disease among Azerbaijan people were detected: Marphan's syndrome – phenotypically pregnancy 3,5%, incomplete osteogenesis with pregnancy 2,4%, incomplete family probas of mitral valve with pregnancy – 5,5%.

Another forms of diseases with phenotypically pregnancy of 10?9% were also determined. Study of patients with hereditary collagenases by regions of Azerbaijan showed that, higher (12,2%), phenotypically pregnancy mainly observed in south regions of the country, lower (2,1%) pregnancy in control regions.

Among families with hereditary collagenases obtained pregnancy of consanguineous marriages (23,6%) is much higher than average – population set pregnancy of the population of the whole country (19,8%). Acreage inbreeding coefficient is determined $F=0,0041$, 63,4% families are in unrelated marriage. If in the families from unrelated marriage distribution of disease among children is 5,4%, in the consanguineous marriages it is detected 10%. But percentage of deaths among children in both types of families is not far different from each other. In first case 17,5% and in the second 16,6% of child mortality was detected.

Şerti ixtisarların siyahısı

İK	– irsi kollagenozlar
BT	– birləşdirici toxuma
BTD	– birləşdirici toxumanın displaziyası
BTİD	– birləşdirici toxumanını irsi displaziyası
OP	– oksiprolin
QAQ	– qlükozaminqlikanlar
Q6FD	– qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza
AT	– aminturşular
MKAP	– mitral klapanın ailəvi prolapsı
OHM	– oynaqların hiperbilliyi

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АЗЕРБАЙДЖАНА
ИНСТИТУТ БОТАНИКИ**

На правах рукописи

АЗАДА КЕРИМ кызы КЕРИМОВА

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОЛЛАГЕНОЗЫ, ЕГО
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ**

2409.01 –Генетика

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации представленной на соискание ученой
степени доктора философии по биологии

БАКУ – 2015