

MƏCNUN BABAYEV, RƏNA MƏMMƏDOVA

GENETİK XƏSTƏLİKLƏR, ƏLAMƏTLƏRİ VƏ PROFİLAKTİKASI

DƏRS VƏSAİTİ

*Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirinin
08.12.2015-ci il tarixli, 1108 №-li əmri və
Bakı Dövlət Universiteti TMS-nin yanında
fəaliyyət göstərən Komissiyanın 03.04.2019-cu
il tarixli, 05 №-li (R-56) iclasının
qərarına əsasən təsdiqlənib*

BAKİ – 2019

**Elmi
redaktor:**

Məmmədov Ziyəddin Mahmud oğlu
biologiya elmləri doktoru, professor

Rəyçilər:

Xəlilov Rövşən İbrahimxəlil oğlu
fizika-riyaziyyat elmləri doktoru, professor

Sultanlı Rauf Lütvəli oğlu
k/t elmləri doktoru, professor

**Babayev M. Ş. Məmmədova R. F. “Genetik xəstəliklər”,
əlamətləri və profilaktikası (Dərs vəsaiti). Bakı, 249 səh.**

İrsiyyətli və anadangəlmə genetik xəstəliklərin əlamətləri və profilaktikası üzrə geniş informasiya verilən dərs vəsaiti tərtib edilən zaman müasir monoqrafiyalardan, dövri nəşrlərin materiallarından, internet-saytların məlumatlarından istifadə edilmişdir. Dərs vəsaiti bioloji fakültələrin müəllim və tələbələrini üçün nəzərdə tutulmuşdur. Bu kitab, insanda anadangəlmə və irsiyyətli xəstəlikləri öyrənməklə məşğul olan elmi işçilər və geniş oxucu kütləsi üçün də maraqlı ola bilər.

M Ü N D Ə R İ C A T

| | |
|-------------|---|
| Giriş | 7 |
|-------------|---|

I FƏSİL GENETİKANIN QISA İNKİŞAF TARİXİ

| | |
|--|----|
| 1.1. Qədim dövrlərdə genetik təsəvvürlər | 10 |
| 1.2. Yeni erada genetikanın inkişafı | 12 |
| 1.3. XX əsrdə genetikanın inkişafı..... | 16 |
| 1.4. XXI əsrin genetikası..... | 19 |

II FƏSİL İNSAN GENOMUNUN STRUKTUR-FUNKSIONAL TƏŞKİLİ

| | |
|---|----|
| 2.1. İnsan genomu..... | 23 |
| 2.2. Genlər. Genin struktur-funksional təşkili..... | 28 |
| 2.2.1. İntronlar..... | 30 |
| 2.2.2. Ekzonlar | 32 |
| 2.2.3. Genlərin qarşılıqlı təsiri..... | 34 |
| 2.2.4. Genetik kod..... | 37 |

III FƏSİL İRSİYYƏTİN XROMOSOM NƏZƏRİYYƏSİ

| | |
|---|----|
| 3.1. Tomas Morqan tərəfindən formalaşdırılmış irsiyyətin xromosom nəzəriyyəsinin əsas müddəaları..... | 43 |
| 3.2. Xromosomlar..... | 45 |
| 3.3. Xromosomun strukturu..... | 46 |
| 3.4. Xromosom DNT-nin yığılma səviyyəsi..... | 49 |
| 3.5. Xromosomların məcmusu..... | 52 |
| 3.6. İnsanda xromosom patologiyaları..... | 54 |
| 3.7. Xromosom anomaliyaları..... | 58 |
| 3.8. Xromosom dəyişilmələri..... | 63 |

IV FƏSİL ANADANGƏLMƏ VƏ İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN TƏSNİFATI

| | |
|---|----|
| 4.1. Gen xəstəlikləri..... | 71 |
| 4.2. Xromosom xəstəlikləri..... | 72 |
| 4.3. İrsi meyilli xəstəliklər..... | 73 |
| 4.4. Somatik hüceyrələrin genetik xəstəlikləri..... | 74 |
| 4.5. Ana və dölün uyğunsuzluğu xəstəlikləri..... | 75 |
| 4.6. İnsanda anadangəlmə xəstəliklərin təsnifatı..... | 76 |

V FƏSİL İNSANIN GENETİK XƏSTƏLİKLƏRİ

| | |
|---|-----|
| 5.1. Genetik xəstəliklərin növ müxtəlifliyi..... | 81 |
| 5.2. Genetik xəstəliklərin əlamətləri..... | 82 |
| 5.3. Genom mutasiyaları..... | 86 |
| 5.4. İnsanın gen xəstəlikləri..... | 91 |
| 5.4.1. Dominant və resessiv mutasiyalar..... | 92 |
| 5.4.2. Autosom-dominant tipli irsi gen xəstəlikləri..... | 93 |
| 5.4.3. Autosom-resessiv tipli irsi gen xəstəlikləri..... | 100 |
| 5.4.3.1. Amin-turşu mübadiləsinin pozulması..... | 102 |
| 5.4.3.2. Karbohidrat mübadiləsinin pozulması..... | 118 |
| 5.4.3.3. Qlikogenozalar..... | 121 |
| 5.4.3.4. Lipid mübadiləsinin pozulması..... | 128 |
| 5.4.3.5. Sfinqomielolipidozalar..... | 131 |
| 5.4.3.6. Qanqliozidozalar..... | 133 |
| 5.4.3.7. Sfinqolipidozlar..... | 135 |
| 5.4.3.8. Metabolizmin digər pozulmaları..... | 137 |
| 5.4.4. Cinsiyyətlə ilişikli irsiliklə şərtlənən gen xəstəlikləri..... | 140 |
| 5.4.5. Mitoxondrial gen xəstəlikləri..... | 143 |
| 5.5. İrsi meyillikli xəstəliklər..... | 146 |
| 5.5.1. İrsiyyətli kollagenopatiyalar..... | 154 |
| 5.6. Onkogenetika..... | 156 |

VI FƏSİL

İNSANDA XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİ

| | |
|---|-----|
| 6.1. İnsanda xromosom xəstəliklərinin səbəbləri və nəticələri..... | 162 |
| 6.2. Xromosom anomaliyalarının tipləri..... | 164 |
| 6.3. Xromosom xəstəlikləri..... | 170 |
| 6.4. Xromosom patologiyalarının təsnifatı..... | 171 |
| 6.5. Xromosom kənarlanmalarının tədqiqi..... | 173 |
| 6.6. Xromosom anomaliyalarının yayılması..... | 174 |
| 6.7. Xromosom anomaliyaları və bəd xassəli törəmələrin əlaqəsi..... | 175 |
| 6.8. Xromosom təbiətli məşhur xəstəliklər..... | 177 |
| 6.8.1. Trisomiya sindromu (XXX)..... | 180 |

VII FƏSİL

İNSANIN ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİ

| | |
|---|-----|
| 7.1. Anadangəlmə xəstəliklərə tarixi baxış..... | 190 |
| 7.1.1. Anadangəlmə xəstəliklərin səbəbləri..... | 191 |
| 7.1.2. İnsanın bəzi anadangəlmə xəstəlikləri..... | 194 |

VIII FƏSİL

ANADANGƏLMƏ VƏ İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN DİAQNOSTİKA METODLARI, PROFİLAKTİKALARI VƏ MÜALİCƏSİ

| | |
|---|-----|
| 8.1. İrsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikası..... | 202 |
| 8.1.1. İrsiyyətli xəstəliklərin bətdaxili diaqnostikasının metodları..... | 213 |
| 8.2. İrsiyyətli xəstəliklərin profilaktikası | 216 |
| 8.3. İrsiyyətli xəstəliklərin müalicəsi..... | 224 |
| 8.3.1. Simptomatik müalicə | 226 |
| 8.3.2. Patogenetik müalicə..... | 229 |
| 8.3.3. Etiotrop müalicə. Hüceyrə və gen terapiyası..... | 232 |

| | |
|--|------------|
| 8.3.3.1. Hüceyrə terapiyası..... | 234 |
| 8.3.3.2. Gen terapiyası..... | 236 |
| 8.3.4. İrsiyyətli xəstəliklərin cərrahi müalicəsi..... | 239 |
| 8.3.5. Transgen hüceyrələrlə müalicə..... | 241 |
| 8.3.6. Genlərin ekspressiyasının müalicə metodu kimi dəyişilməsi..... | 242 |
| 8.3.6.1. Hüceyrə və gen terapiyası riski..... | 243 |
| 8.4. İnsanda anadangəlmə xəstəliklərin müalicəsi..... | 245 |
| İstifadə edilmiş ədəbiyyat..... | 247 |



GİRİŞ

Genetika canlı orqanizmlərin iki bir-birindən ayrılmaz xassəsini – irsiyyət dəyişkənliyi öyrənir. Hazırda o müasir biologiyanın əsasını təşkil edir. Bütün canlı orqanizmlərə dəyişkənlik xarakterikdir, bu dəyişkənlik altında yeni əlamətlərin qazanılması xassəsi başa düşülür. Orqanizmlərin genetik materialının dəyişilməsində Yerdə həyatın müxtəlifliyinin əsası xidmət edir.

Genetik tədqiqatlar üçün insan kifayət qədər çətin obyekt hesab olunur. Necə bir yüksək quruluşlu növ kimi o mürəkkəb genetik quruluşa malikdir. Lakin insanın genetik materialının həcmi və strukturu başqa məməlilərdən prinsipial fərqlə malik deyildir. Başlıca və əsas çətinlik insan üzərində tədqiqat aparılmasının (o cümlədən istiqamətli çarpazlaşmaların) qeyri mümkünlüyü hesab edilir.

Müəyyən mənada özünün cavan olmasına baxmayaraq, hazırkı dövrdə genetika yüksək dərəcədə inkişaf edən elm kimi təsəvvür olunur. O nəhəng və dərinlən işlənilib hazırlanmış nəzəriyyəyə malikdir. Nəzəriyyənin dərinliyi problemin mürəkkəbliyi ilə müəyyən olunur, hansı ki, o qısa və dürüst ifadə edilmə vəziyyətindədir, amma onu üç xarakter əlamətə görə qiymətləndirmək olar: formalaşmış anlayışların geniş tətbiqi, mexanizmlər haqqında təsəvvürlərin olması və müxtəlif hadisələrin yüksək izah edilməsi qabiliyyəti, o cümlədən insanda anadangəlmə və irsi xəstəliklərin təbiəti və səbəbləri.

Genetikanın əsas təsəvvürləri – bu gen haqqında irsi informasiyaların tənzimlənməsi, ötürülməsi və saxlanması vahidi kimi anlayışdan ibarətdir. 1900-cü ildən Mendel qanunlarının yenidən kəşf olunması vaxtından etibarən genetik mexanizmlərin kəşf olunması tarixindən etibarən genetik mexanizmlərin öyrənilməsinə başlanmışdır. O, genetik kodun şifrinin açılmasına, transkripsiya proseslərinin, müəyyən genlərlə kodlaşan translyasiyalar və zülalların funksiya yerinə yetirməsinin təsvir edilməsinə gətirib çıxardı. Hazırda genin incə quruluşu aydınlaşdırılır, orqanizmlərin inkişafı və funksiya yerinə yetirməsi gedişində genlərin aktivliyinin tənzimlənməsi üzrə tədqiqatlar fəal olaraq aparılır.

Faktları izah edən nəzəriyyələrin mövcud olması qabiliyyəti indiyə kimi aradan götürülməmişdir.

İnsan genetikasındakı müvəffəqiyyətlər insanların rifahı üçün praktiki əhəmiyyətə malikdir. İrsi xəstəliklərin səbəbləri haqqında biliklərin genişləndirilməsi onların diaqnostikasını yaxşılaşdırmağa kömək edir, yeni terapiya yanaşmalarını tapmağa və bununla belə onların meydana çıxmasının qarşısını almağa kömək edir. İndiyə qədər insan genetikası ictimai elmlərə və insanın davranışı haqqındakı elmə elə bir böyük təsir göstərməmişdir. Şəxsiyyət formalaşmasında, onun intellektual qabiliyyətində, hətta insanın davranışında genetik amillərin rolu, insanın sağlamlığı və qeyri-sağlamlığında olduğu qədər böyükdür.

Təsəvvür etmək üçün kifayət qədər tutarlı əsas vardır ki, insanın genetik tədqiq olunması zamanı alınmış bilik yalnız bizə özümüzü dərindən dərk etməyə deyil, həm də özümüzün təbiətini dərk etməyə kömək edəcəkdir, həmçinin insanda bir çox xəstəliklərin müalicəsində, birinci növbədə irsi xəstəliklərin effektiv üsullarının işlənilməsinə imkan verəcəkdir. İrsi xəstəliklər mutasiyaların tiplərinə görə mübadilə pozulmalarının mənbəyinə görə, orqanların və sistemlərin patoloji proseslərə tutulması dərəcəsinə görə, xəstəliyin getmə xarakterinə görə o qədər müxtəlifdir ki, bütün irsi xəstəliklərin müalicəsini ətraflı təsvir etmək mümkün deyildir.

İrsi xəstəliklərin müalicəsinə olan ümumi yanaşma istənilən başqa etioloji xəstəliklərin müalicəsinə yanaşma ilə oxşardır. İrsi xəstəliklərin müalicəsi zamanı fərdi müalicə haqqında olan prinsiplər tamamilə saxlanılır – axı həkim irsi patologiyalar zamanı yalnız xəstəliyi müalicə etmir, dəqiq olaraq insanın xəstəliyini müalicə edir. Hətta o da mümkündür ki, irsi patologiyalar zamanı fərdi müalicə prinsipinə daha ciddi nəzarət olunmalıdır, ona görə ki, irsi xəstəliklərin heterogenliyi çox da dərindən açıqlanmamışdır, amma, beləliklə, bir və elə həmin klinik cəhətdən müxtəlif irsi xəstəliklər müxtəlif patogenezlə gedə bilər. Dölgəbağı və doğuşdan sonrakı ontogenezin şəraitindən, həmçinin fərdin bütün genotipindən asılı olaraq mutasiyaların dəqiq fərddə fenotipdə təzahür etməsi və ya digər tərəfə modifikasiya oluna

bilər. Buna görə də, müxtəlif şəxslərdə irsi xəstəliklərə müxtəlif korreksiya zəruridir.

İnsan xəstəliklərinin ümumi strukturunda irsi patologiyalar liderlik vəziyyəti tutur. Belə ki, hətta monogen və xromosom xəstəliklərini, böyük və kiçik anadangəlmə ürək qüsurlarının inkişafı və zədələnmələrdən sonrakı ağırlaşmaları, multifaktorial xəstəliklər, hansı ki, mühit amillərindən başqa həm də genetik amillərlə nəzarət olunur, nəzərə almadan belə, məhz insanın bütün qeyri-infeksiyon patologiyaların 92-93 faizini təşkil edir. Belə xəstəliklərin molekulyar-kinetik təbiəti və patogenezi zəif öyrənilmiş vəziyyətdə qalmaqdadır. Lakin, buna baxmayaraq, son illərdə belə xəstəliklərin gen terapiyası məqsədilə artıq məlum olan biliklərdən fəal şüailə istifadə edilməyə cəhdlər göstərilir. F. Kollinzin proqnozuna əsasən gözdən keçirilə bilən gələcəkdə axtarılmasına görə cəhdlər və insanın irsi xəstəliklərinin daha effektiv və yeni gen terapiyaları metodlarının işlənib hazırlanması ona gətirib çıxarır ki, bu cür xəstəliklərin böyük əksəriyyəti məhz bu üsulla müalicə olunacaqdır. Belə ki, bu cür tədqiqatlarda ixtisasçı-bioloqlara daha çox imkan veriləcəkdir.

Beləliklə, müasir genetika insan qarşısında həyatın formalaşmasının və funksiyalarının gizli dərinliklərini kəşf edir (üzə çıxarır). Necə ki, hər cür böyük kəşflər kimi irsiyyətin xromosom nəzəriyyəsi, gen və mutasiyalar nəzəriyyəsi (genlərin və xromosomların forması və dəyişilməsi haqqında təlim) həyata dərindən təsir etmişdir. İrsiyyət hadisəsinin mahiyyətinin fiziki-kimyəvi inkişafı həyatın bütün hadisələrinin material əsasının izahı ilə qırılmaz tellərlə əlaqədardır. Həyat hadisələrində atom və molekullardan başqa heç nə yoxdur, lakin onların hərəkət formaları keyfiyyətcə spesifikdir. İrsiyyət avtonom deyil, asılılıqsız xassədir, o bütövlükdə hüceyrələrin xassələrinin təzahüründən ayrı bir şey deyil.

I FƏSİL

GENETİKANIN QISA İNKİŞAF TARİXİ

1.1. QƏDİM DÖVRLƏRDƏ GENETİK TƏSƏVVÜRLƏR

Bir elm kimi genetikanın yaşı 100 ildən bir qədər artıqdır. Ümumiyyətlə götürüldükdə onun yaranma tarixi əsrlərin dərinliklərinə gedib çıxır. Genetikanın tarixi – bu sadəcə konkret bir elmin tarixi deyil, bu hər şeydən əvvəl biologiyanın sərbəst bölməsidir, yəni bioloji, psixoloji və fəlsəfi problemlərin bir-birinə qarışdığı sahədir (Qaysinoviç A.E., 1998; Zaxarov İ.P., 1999). Bu tarix bütöv dramatik anları yaxşı bilir və müasir dövrdə də davranışın determinasiyaları problemləri ətrafında qızğın mübahisələr yaratmaqla insanın klonlaşdırılması, gen mühəndisliyi və b. sahələrdə kəskin sosial mübahisələr qalmaqdadır.

İnsanlar arasında fərqliliyin nəslə ötürülməsi haqqında elməqə-dərki təsəvvürlər, ehtimallara görə, antik dövrlərdə mövcud olmuşdur. Qədim yunan həkimləri və filosofları yalnız bu kimi müşahidələr haqqında məlumat verməklə kifayətlənmirdilər, onlar həm də nəzəri izahlar irəli sürür və hətta «yevgenika» tədbirlərini təklif edirdilər.

Hippokratın adına ybəsləyirlər.azılmış deyimlərdə aşağıdakı təsdiqləri tapmaq olar: «Mən təsdiq edirəm ki, toxumlar bütün orqanizm tərəfindən, onun bütün yumşaq və bərk hissələri tərəfindən, bütün nəmlik ifraz edən toxumalar tərəfindən ifraz edilir. ... Toxumu bütün bədən hazırlayır, sağlam toxumu bədənin sağlam hissəsi, xəstə toxumu bədənin xəstə hissəsi hazırlayır. Bir halda ki, daz başlı valideynlərdən daz başlı uşaqlar doğulur, onda uzunbaşlıdan – uzunbaşlı uşağın doğulma-sına heç nə mane ola bilməz».

Bu kimi gözəl deyimlər yalnız normal və patoloji əlamətlərin nəslə ötürülməsi haqqındakı müşahidələrə malik deyil, o həmçinin bu cür nəslə ötürülmələrin nəzəri izahına da malikdir. Əlbəttə, bu o təsəvvürlərə əsaslanırdı ki, guya informasiya daşıyıcıları, toxum bütün bədən hissələri, yəni həm sağlam və həm də xəstə hissələr

tərəfindən hazırlanır. Bu nəzəriyyə nəticədə pangenez nəzəriyyəsi kimi məşhurlaşdı. Afinskiy filosof Anaksaqor (500-428 illər, b.e.ə.) buna oxşar baxışlara malik olmuşdur: «...bir və elə eyni toxum özündə tükləri, dırnaqları, venaları, arteriyaları, vətərləri və sümükləri daşıyır, doğrudur, onların hissəcikləri fəvqəladə dərəcədə kiçik olduqları üçün görünməzlər. Böyümə zamanı onlar tədricən birbirindən ayrılırlar, yoxsa...tüklər tük olmayan bir şeydən, eləcə də bədən qeyri-bədəndən necə əmələ gələ bilər?».

Onun təsəvvürlərinə görə, kişi fərdlər toxum verir, lakin qadın fərdlər – döl üçün qab (anbar) verir. İrsiyyətin olduqca son (yekun) nəzəriyyəsi Aristotel tərəfindən işlənib hazırlanmışdır. O inanırdı ki, keyfiyyətə müxtəlif kişi və qadın zəmini uşaq doğulanda başlanır. Nə zaman ki, kişi başlanğıcı güclü olur, onda oğlan uşağı doğulur, hansı ki, bu oğlan uşağı ataya oxşayır və əksinə. Elə buna görə də oğlan uşaqları ataya, qız uşaqları isə anaya oxşayır.

Botanik A.Bartelmesin sözlərinə görə bu mədəniyyətlə saxlanılmış mətni oxuyan zaman əmin olursan ki, yunanlar özlərinin ən çox yetişmiş mütəfəkkirlərinin simasında fenomenin özündən fərqli olaraq irsiyyətin nəzəri problemlərini başa düşməyə daha çox yaxınlaşmışlar. Aristotelin təsdiq etdikləri belə təsəvvür yaradır ki, müşahidə səhv izah edilsin, daha doğrusu, işin mahiyyətini bilmədən hasil olan rəyə əsaslanan nəzəri təsəvvürlərə əsaslanmaq olar. Nə oğullar atalarına çox oxşamır, nə də qızlar analarına.

Platon özünün «Siyasət» adlı əsərində, ətraflı izah etmişdir ki, arvad necə seçilməlidir ki, ondan doğulan uşaqlar fiziki, əxlaqi cəhətdən görkəmli şəxsiyyət kimi yetişsin. O, yazmışdır: “...Onlar bunu kifayət qədər əsas olmadan, özlərinin yalnız bir dəqiqəlik dincliyi haqqında düşünərək edirlər, və buna görə də özlərinə bənzərini seçirlər, O kəslər ki onlara bənzəmir, onları rədd edib böyük nifrət bəsləyirlər

O kəslər ki, xasiyyətlərindəki nizama görə fərqlənirlər, özlərindəki mənəviyyətdən axtarırlar və mümkün qədər bu cür nəşildən olan qadınlardan həyat yoldaşı seçirlər və onlar qızlarını da belə ailələrə ərə verməyə çalışırlar. Nə zaman ki insanların cəsarətli nəslə öz təbiətlərinə yaxın axtarırlar, onlar da belə edirlər.

Hansı ki bu zaman hər iki nəsil birbaşa əks istiqamətdə hərəkət etməli idilər.

Amma doğulma anından etibarən mərdlik təbiəti ilə qarışmayan bir sıra mərd nəsilər əvvəlcə güclə doldurulur, axırda isə tamamilə ağılsızlığa çevrilirlər.

...Ruhu isə həddindən artıq təvazökarlıqla ifadə edilən və ədəbsiz cəsarətliliklə qarışmayan, nəsildən nəslə ötürülən, gözləniləndən atıq süst (əzgin) və əvvəl axır tamamilə eybəcərliyə düçar olurlar”.

Platon israr edirdi ki, hər iki cinsiyyətin ən yaxşı nümayəndələrinin nəsilləri xüsusi diqqətlə tərbiyə olunmalıdır. Aşağı təbəqədən olan uşaqları, əksinə, özü-özünün öhdəsinə buraxmaq lazımdır. Demokritin fikrinə görə, «əksər adamların qabiliyyəti əsasən məşq etdirmə nəticəsində inkişaf edir, lakin təbii meyillik hesabına inkişaf edə bilməz». Beləliklə, qədim yunan filosoflarının əsərlərində anadangəlmə və qazanılma problemlər qoyulmuşdur.

1.2. YENİ ERADA GENETİKANIN İNKİŞAFI

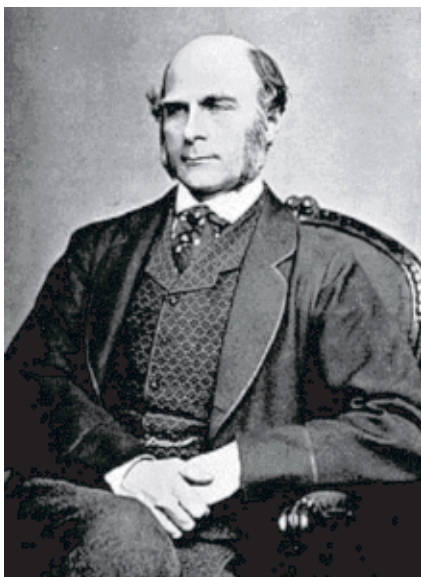
Orta əsrlərin ədəbiyyatlarında irsiyyət haqqında az da olsa xatırlamalardan bəhs edilir. Təbii hadisələrin analizi müasir elmin və insana yeni baxışların yaranmasına gətirib çıxarmışdır. Qeyri-üzvi təbiətin tədqiqi zamanı birinci növbədə empirik yanaşma uğurlu olmuşdur və yalnız sonralar biologiyaya müvəffəqiyyət gətirmişdir. İspan həkimi Merkadonun (1605) «İrsiyyətli xəstəliklər» əsərində Aristotelin təsiri üstünlük təşkil etmişdir, lakin onda belə bir təsdiqləmə vardır ki, hər iki valideyn, təkcə ata deyil, eyni zamanda ana da gələcək uşağın necə olacağını müəyyən edir. Malpigi (1628-1694) «preformasiya» fərziyyəsini irəli sürmüşdür.

Bu fərziyyəyə əsasən, guya yumurta hüceyrədə tamamilə formalaşmış orqanizm yerləşmişdir və bu orqanizmə (miniyatur) sonralar yalnız böyümək qalır. 1677-ci ildə Levenhuk tərəfindən spermatozoidlər müşahidə edildikdən sonra belə bir təsəvvür yaranmışdır ki, fərd artıq onda formalaşmışdır və yalnız ana tərəfindən doğulur. «Ovositlərlə» «spermatositlər» arasındakı uzun

müddətli mübarizə Volf tərəfindən (1759) hər iki tərəf kəskin tənqid edildikdən sonra başa çatmış və gələcək tədqiqatların aparılmasının zəruriliyini qeyd etmişdir. Bir az vaxt keçdikdən sonra Qartner (1772-1850) və Kelyerter (1733-1806) bitkilərdə irsiyyətin öyrənilməsinə həsr olunmuş tədqiqatlar aparmışlar. Onların tədqiqat işi Mendelin təcrübələri üçün zəmin kimi hazırlanmışdır.

XIX əsrin axırlarında insan genetikasının inkişafına tutarlı töhfəni (xəzinə) ingilis bioloqu – orijinal alimlərdən biri, tədqiqatçı və mütəfəkkir **Frensis Qalton** gətirmişdir. Qalton irsi əlamətlərin öyrənilməsi üçün predmet kimi insanın irsiyyəti

haqqında sual qoymuşdur. Bir sıra ailələrin irsiyyətini analiz etməklə Qalton belə bir nəticəyə gəlmişdir ki, insanın psixi xüsusiyyətləri yalnız mühit şəraiti ilə şərtlənmir, həm də irsi amillərlə şərtlənir. Bundan başqa o, əlamətin inkişafında mühitin və irsiyyətin əlaqəli rolunu öyrənmək üçün əkizlik üsulunu təklif etmiş və onu tətbiq etmişdir. Onun tərəfindən bir sıra statistik üsullar işlənib hazırlanmışdır ki, onların da arasında ən çox korrelyasiya əmsalının hesablanması üsulu daha çox qiymətləndirilmişdir. Bu işlər gələcəkdə insan genetikasının inkişafı üçün əsas qoymuşdur. Bundan başqa, Qalton yevgenika haqqında elmin – insanın irsi sağlamlığı və onun yaxşılaşdırılması haqqında elm sahəsinin əsasını qoymuşdur.



Frensis Qalton
(1822-1911)

1865-ci ildə Qalton «İstedadın və xarakterin nəsələ ötürülməsi» adlı iki kiçik həcmli məqalədə nəşr etdirmişdir. O yazmışdır: «Heyvanların istənilən arzu olunan növ müxtəlifliyi yetişdirən

zaman insanın heyvanların həyatı üzərində hökmranlığı fəvqəladə dərəcədə böyükdür. Görünə bilər ki, gələcək nəsillərin fiziki quruluşu demək olar ki, gil kimi elastikdir və seleksiyaçıının arzusuna tabe olur. Mən, daha doğrusu, əvvəllər bunu həll etməyə səy göstərənlərdən fərqli olaraq (mənim bildiyimə görə) bərabər dərəcədə nəzarət etməklə və müəyyən qabiliyyətlə insanların dünyaya gəlməsini daha dəqiq göstərmək istəyirəm.

Müasir dövrdə qabiliyyətin nəsələ ötürülməsi münasibətində çəşqinliq geniş yayılmışdır. O da qəbul edilmişdir ki, görkəmli adamların uşaqları ağılsız olurlar; əgər çox güclü intellekt valideynlərdən nəsələ ötürülürsə, deməli, bu yalnız anadan nəsələ ötürülmüşdür və ailənin digər üzvlərindən fərqli olaraq oğlan uşaqlarından yalnız biri talantlı, xeyli dərəcədə istedadlı olacaqdır».

Daha sonra Qalton yazmışdır: “Görün biz insanın irsiyyəti haqqında nə qədər az məlumatla malikik”. Onun fikrinə görə, bunu nəslin həyatının böyük davam etmə müddətinə görə izah etmək olar, hansı ki, bu cür nəsli tədqiq etmək olduqca çətinlik törədir. Lakin o əmin idi ki, insanın fiziki məlumatları nəsillərə ötürülə bilər, daha doğrusu, valideynlər və uşaqlar arasındakı oxşarlıq göz qabağındadır. O zamanlar heyvanlar arasında çarpazlaşdırma aparılmadığı üçün hətta heyvanlar üçün də əlamətlərin nəsələ ötürülməsi haqqında birbaşa sübutlar yox idi.

Qaltonun işlərindən başlayaraq, insan genetikası sahəsində tədqiqatlar güclü dərəcədə yevgenika istiqaməti əldə etdi. Sonralar üsulların təkmilləşdirilməsi və analitik problemlərin həll edilməsində müvəffəqiyyətlərin artması imkanları dairəsində tədqiqatların fəlsəfi aspektləri itirildi. Almaniyada millətçilik vaxtlarında (1933-1945) insanlar əmin oldular ki, insan cinsinin yaxşılaşdırılması haqqında utopik ideyaların yayılması dəhşətli nəticələrə gətirib çıxara bilər. Lakin hətta belə bir təcrübə bəzi hallarda unudulur, yəni gen mühəndisliyinə həsr olunmuş mübahisələr unudulmur. Bununla belə, indiyə kimi birinci dərəcəli əhəmiyyəti olan sualla – lakin bu gün hətta heç vaxt olmadığı qədər mühüm olan və Qalton tərəfindən irəli sürülən sual qalmaqdadır: bəşəriyyətin bioloji gələcəyi necə olacaqdır?

Cəmiyyətin həyatında genetikanın bu qədər qeyri-adi rolu nə

ilə şərtlənir? Artıq qeyd olunduğu kimi, genetika – bu müasir biologiyanın əsasıdır (özəyidir), həyat necədir, təkamül, inkişaf, həmçinin insanın özünün təbiəti necədir kimi hadisələri başa düşmək üçün əsasdır. Təbiətşünaslığın tarixində irsiyyət probleminə antik mütəfəkkirlərin əsərlərindən başlayaraq baxılmaqdadır.

Müasir dövrün elmində bu məsələ hərtərəfli olaraq aşağıdakı korifeylərin əsərlərində müzakirə olunmuşdur: K.Linney (1707-1778), J.Büffon (1707-1788), K.F.Volf (1734-1794), J.B.Lamark (1744-1829), Ç.Darvin (1809-1882), T.Heksli (1825-1895), A.Veysman (1834-1914) və bir çox başqaları. O zamanlar genetikanın problemlərinə hibridləşmələr, inkişaf, növlərin transformizmi (yaxud, əksinə, daimilik) istiqamətində baxılırdı.

Genetikanın atası və əsasını qoyan alim kimi Çexiya rahibi **Qreqor Mendeli** qəbul edilmişdir. Məhz o, monastır bağının sakit bir yerində bu elmin əsas qanunlarını, demək olar ki, 150 il bundan əvvəl kəşf etmişdir. Lakin genetikanın “babası” (düzgün deyilsə, “ulu babası”), hansı ki, bizim

eranın IV-V əsrlərində, yəni Q.Mendeldən təxminən 1400 il əvvəl yaşamışdır. Onun adı Avreliy Avqustin olmuşdur. O, yalnız yepiskop (baş keşiş) olmamışdır, həm də kilsənin sayılan atalarından biri, olduqca müşahidə qabiliyyətli və olduqca hər şeyi bilmək istəyən adam olmuşdur. O, balıqları çoxaltmaqla məşğul olurdu və balıqlara akvariumun müəyyən yerində qida qəbul etməyi öyrətmişdi. Bu zaman o, müşahidə etmişdir ki, bu vərdişə tez alışan «ağıllı» və «gic», hansı ki, çox pis alışan balıqlar vardır. Lakin Avqustinin ən maraqlı müşahidələri, hansı ki, biz onu irsilik adlandırırıq – balıq-



Qreqor İohan Mendel
1822-1884

ların nəsiləri onların valideynləri kimi tez öyrənir: «ağıllı» valideynlərdən «ağıllı», «gic» valideynlərdən «gic» nəsilər alınır. Göründüyü kimi, bu artıq genetikadır! Lakin Avreliy Avqustin zamanı xeyli qabaqlamışdır.

İrsiliyə maraqlı elmdə haradasa XIX əsrdə, yəni Q.Mendel (1822-1884) tərəfindən irsiyyətin əsas qanunauyğunluqları əsaslandıqdan sonra oyanmışdır. Mendelin bu kəşfi onun dövründə lazımi qədər qiymətləndirilməmişdir, o cümlədən də o dövrün nəhəng bioloqlarından olan K.Neqeli tərəfindən də qiymətləndirilməmişdir. Mendelin qanunları ikinci dəfə 1900-cü ildə bir-birindən asılı olmadan üç müxtəlif alim – Quqo de Friz (1848-1939) Hollandiyada, Karl Korrens (1864-1932) Almaniyada, Erix Cermak (1871-1962) tərəfindən Avstriyada yenidən kəşf olundu. Ona görə də 1900-cü ili genetikanın müstəqil bir elm kimi təkrar yaranma tarixi hesab edirlər.

1901-1903-cü illərdə de Friz dəyişkənliyin mutasiya nəzəriyyəsini irəli sürmüşdür. Bu isə öz növbəsində genetikanın gələcək inkişafında böyük rol oynamışdır. O zaman bioloqların elmi cəmiyyəti yeni konsepsiyaları qəbul etməyə hazır idilər. Artıq mitoz, meyoza hadisələri kəşf edilmiş, xromosomlar, mayalanma prosesi təsvir olunmuş, irsiyyətin nüvə nəzəriyyəsi formalaşdırılmışdır. «Yenidən kəşf olunma» ilə gətirilmiş qanunauyğunluq ideyaları nəzərə çarpacaq dərəcədə elm aləmi üzrə sürətlə yayıldı, biologiyanın bütün bölmələrinin inkişafı üçün güclü təkan kimi xidmət etdi.

1.3. XX ƏSRDƏ GENETİKANIN İNKİŞAFI

Genetikanın inkişafında başlanğıc mərhələni darvinizm tərəfdarları ilə cəbhə dövrü kimi xarakterizə etmək olar. O dövrün genetikləri (Q. de Friz, U.Betson, J.Lotsi və b.) özlərinin təkamül nəzəriyyəsini irəli sürmüşlər ki, bu da öz növbəsində ədalətli tənqiddə məruz qalmışdır. Genetika və təkamül təliminin sintezinə ilk addım tədqiqatçı alimlərdən C.Hardi (İngiltərə) və V.Vaynberq (Almaniya) tərəfindən 1908-ci ildə atılmışdı. Sonralar bu alimlərin şərəfinə adlandırılmış qanun (Hardi-Vaynberq) yeni bölmənin –

populyasiya genetikasının başlanğıcını qoydu.

Genetikanın tarixində irsi məlumatlar problemi xüsusi maraq yaratmışdır, irsiyyətə cavabdehlik edən xromosomlar həmin anstruktur kimi qəbul edilməmişdir. Bundan sonra genetik məlumatın molekulyar daşıyıcısı rolunda daha çox zülallar iştirak etməyə başladı. Belə mühüm funksiyalar üçün DNT sadə molekul hesab edildi. DNT-nin rolunun başa düşülməsində əsas dönüş 1994-cü ildə O.Everi, K.Mak-Leod, M. Mak-Karti pnevmokoklarda əlamətlərin transformasiyası üzrə apardıqları və transformasiya olunan DNT amili kimi identifikasiyalara həsr edilmiş tədqiqatlardan sonra baş vermişdir. Doğrudur, bu kəşf molekulyar genetikanın meydana gəlməsini simvollaşdırır, onu da demək zəruridir ki, DNT-nin rolunun qəti təsdiqi yalnız 1952-ci ildə A.Xerş və M.Çeyzin tədqiqatlarından sonra, yəni bakteriofaqlarla transduksiya öyrənmək üzrə təcrübələrindən sonra əldə edilmişdir.

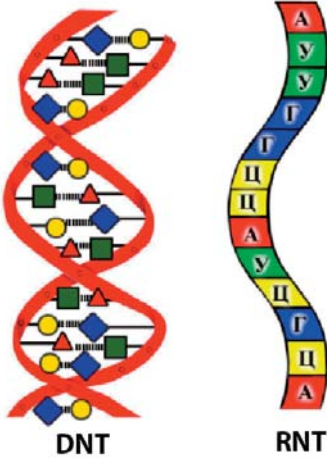


Genetikanın tarixi ilə tanışlıq göstərir ki, genetikanın inkişafı ciddi şəkildə yüksələn (irəliləyən) istiqamətdə olmamışdır. Belə ki, bu cür kəşf uzun zaman çəşqinliqlərlə növbələşmişdir ki, nəticədə nəhəng alimlər tez-tez yanlış inanların əsiri olmuşdur. İrsiyətin xromosom nəzəriyyəsinin əsasını qoyan Tomas Morqanın özü xromosomun rolu məsələsində uzun müddət şübhə içində qalmışdır. Xromosom nəzəriyyəsinin əleyhdarları U.Betson və V.İohansen idi. DNT-nin genetik rolunun tam sübut edilməsində xüsusi xidməti olan A.Xerş bu fərziyyəyə qarşı öz şübhələrini bildirmişdir.

Danimarka botaniki Vilhelm İohansenin (1857-1927) lobyanın saf xətləri üzərində irsiliyin qanunauyğunluqlarını öyrənən işlərinin mühüm əhəmiyyəti olmuşdur. O, həmçinin «populyasiya» anlayışını (məhdud ərazidə qidalanan və çoxalan bir növün fərdləri) formalaşdırmış, «genotip» və «fenotip» anlayışlarına tərif

vermiş, Mendelin «irsiyyət amillərini» gen adlandırmağı təklif etmişdir.

Bu cür misallardan çox çəkmək olar. Təbiət özünün sirlərini həvəssiz açırdı. Nəzəri düşüncələr tez-tez aparılan və inkişaf edən eksperimental tədqiqatlarla, müşahidə edilən fasiləsiz mürəkkəbləşən qanunauyğunluqlarla ayaqlaşa bilmişdir. Lakin bu qanunauyğunluqların interpretasiyasında da həmrəylik yox idi.



Müasir genetikada yeni era (və bütün biologiyada) C.Uotson və F.Krikin 1953-cü ildə nəşr etdirdikləri DNT-nin struktur modeli haqqındakı əsərdən sonra başlanır. Lakin elə indi də, 70 ilə yaxın vaxt keçmişə baxmayaraq, genetikada hələ də açıqlanmamış məsələlər qalmaqdadır. Bax bu genetikanı maraqlı edir.

Müasir insan genetikasının inkişafının daha bir mərhələsi insanın xromosomlarında genlərin yerləşməsi (lokuslaşması) və xəritələnməsi hesab edilir.

Sitogenetikanı, somatik hüceyrələrin genetikası, genetik markerlərin sayının artması ilə bağlı qrupların öyrənilməsi əlverişli etmişdir. Müasir dövrdə insanda 23 ili-şikli qrupların olduğu müəyyən edilmişdir. Bu məlumatlar irsiyyətli xəstəliklərin və tibbi-genetik məsləhətlərin diaqnostikasında, bilavasitə tətbiqində öz əksini tapmışdır.

Müasir genetikanın kimya, fizika, biokimya, fiziologiya, ekologiya, farmakologiya və başqa elmlərlə sıx əlaqəsi genetikanın yeni bölmələrinin meydana gəlməsinə səbəb olmuşdur: sitogenetika, radiasiya genetikası, immunogenetika, farmakogenetika, ekoloji genetika və başqaları.

XX əsrin ikinci yarısında molekulyar genetika və gen mühəndisliyi intensiv inkişaf etməyə başlamışdır, genin süni və fermentativ sintezinin metodları işlənib hazırlanmışdır. Gen mühəndisliyi

– bioloqa süni genetik sistemlərin yaradılmasına imkan verən yanaşma sistemidir. Gen mühəndisliyi genetik kodun universallığına əsaslanır: DNT nukleotidlərinin tripletləri amin turşularının bütün orqanizmlərin – insanın, heyvanların, bitkilərin, bakteriyaların, virusların zülal molekuluna qoşulmasını proqramlaşdırır. Buna əsasən yeni gen sintez etmək, yaxud onu bir bakteriyadan ayırmaqla başqa bakteriyanın genetik aparatına qoşmaq, yəni bu gendən məhrum olan bakteriyanın genetik aparatına qoşmaq olar.

1969-cu ildə Hindistanlı alim Q.Xorana ilk dəfə olaraq genin süni sintezini həyata keçirmişdir. Gen mühəndisliyinin köməyi ilə insulinin, interferonun, somatotropinin və başqalarının süni genləri alınmışdır. Bu nailiyyətlər diaqnostikada, profilaktikada və insanın irsiyyətli xəstəliklərinin müalicəsində böyük perspektivlər açır.

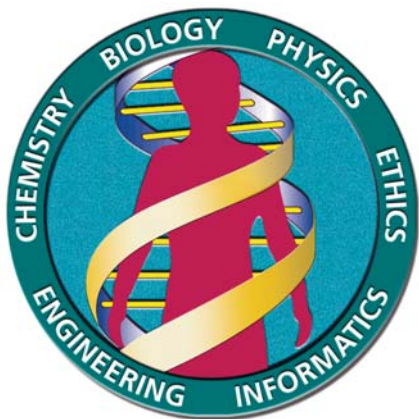
Molekulyar genetikanın imkanları və DNT ilə işləməyin müasir metodlarının inkişafı tibbi genetikanın praktiki məsələlərinin həlli üçün tətbiqini tapmışdır.



1.4. XXI ƏSRİN GENETİKASI

XX əsrin sonu və XXI əsrin əvvəli olduqca böyük beynəlxalq «İnsan genomu» proqramları işlənib hazırlanması və həyata keçirilməsinin başlanması – insanın genetikasının tam açılması və 2002-ci ildə başa çatması ilə xarakterizə olunur. Bir çox alimlərin fikrinə əsasən, insan genomunun şifrini açılması öz əhəmiyyətinə görə, hətta Aya uçuşu da ötüb keçmişdir. İnsanın 23 cüt xromosomlarının genetik xəritəsi tərtib edilmişdir. Bu xromosomlarda 25 min gen yerləşir (3 milyard «hərf» - nukleotidlərin). Fərdin genetik xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi və «genetik pasportun» tərtib edilməsi imkanları yaranmışdır.

Bu proqram çərçivəsində diaqnostika və irsiyyətli xəstəliklərin müalicə metodları işlənib hazırlanır. Müasir dövrdə artıq 100-dən



çox irsiyyətli qüsurların DNT-diaqnostikası mümkündür. Çox da uzaq olmayan gələcəkdə artıq patogenezi məlum olan ən çox geniş yayılmış insan xəstəliklərinin genoterapiyası reallığa çevriləcəkdir.

Hər şeydən əvvəl xəstəliklərə meyilli olan genlər tədqiq edilmişdir ki, bu da onların potensial riskini üzə çıxarmağa və olduqca zəruri olan profilaktikanı həyata keçirməyə im-

kan verir. Genetik diaqnozqoyma tibb sahəsinin qabaqlayıcı və şəxslərin müalicəsinin zəruri mərhələsinə çevrildi. Bundan sonra insanın idman keyfiyyətləri cavabdeh olan genlərin şifri açıldı.

Müəyyən etmək olar ki, məsələn, uşaq bu və ya digər idman növü ilə məşğul ola bilərmə, olimpiya ehtiyatı üçün namizəd seçilə bilərmə.

Müasir dövrdə genomun bütün genlərinin xəritədə yerləşməsinin öyrənilməsi üzrə tədqiqat aparılır. Hər il demək olar ki, xəstəliklərin dəqiq meydana çıxmasına cavabdeh olan və yaxud onlara meyilli genlər kəşf olunur. Piylənməyə, epilepsiyaya, korluğa, yüksək arterial təzyiqə, astmaya, sümüklərin məsaməliliyinə, piqment toxumasından ibarət bədxassəli törəməyə, böyümənin (boya) tənzimlənməsinə, artritə, döş və yumurtalığın xərçənginə, ürək-damar xəstəliklərinə və parkinson xəstəliyinə cavabdeh olan genlər müşahidə edilmiş və sekvenirlənmişdir. Autizm, affektiv pozulmalar, şizofreniya və digər psixi genetik xəstəliklər müəyyən edilmişdir. Lakin genetik patologiyaların korreksiyası hələlik tam işlənib hazırlanmamışdır.

İnsan genetikasının əsas məsələsi irsiyyətli xəstəliklərin üzə çıxarılmasından, öyrənilməsindən, profilaktikasından və irsiyyətli xəstəliklərin müalicə edilməsindən, həmçinin, ətraf mühitin zərərli

amillərinin insanın irsiyyətinə təsirinin qarşısının alınması yollarının işlənilib hazırlanmasından ibarətdir. Genetikanın inkişaf tarixi göstərir ki, onun bütün kəşfləri nəticədə insan naminə istifadə olunur, buna görə də əmin olmaq olar ki, genetikadakı son fantastik nailiyyətlər insanları xəstəliklərdən və ürək qüsurlarından azad edəcək, onlarda istedadı və qabiliyyəti inkişaf etdirəcəkdir. Lakin bir sıra alimlər hesab edir ki, elm insanı xoşbəxt edə bilməz, bu qədər xüsusi çəkisi olan kəşflərin mənavi tərəfi üzərində çox ciddi düşüncülər. Bundan əlavə, qarşımıza humanitar (ictimai) problemlər də çıxır. Axı biz insanın ən nəzakətli və ən çox həssas fəaliyyət sahəsinə daxil olmuşuq. Bu o dəqiqə kütləvi suallar yaratdı. Məsələn, genetika artıq onun meydana gəlməsi anından genomu düzəltməyi arzu etmişdir. Ancaq belə bir inam vardırırmı ki, biz insanı daha yaxşı edəcəyik? Və ümumiyyətlə, şəxsiyyətin sərbəstliyinə, müstəqilliyinə əl atmaq mümkündürmü?



DNT zəncirinin şifrinin açılması elmin yeni prinsipial istiqamətini meydana gətirdi, məsələn, molekulyar genetikanın qızğın inkişafı başlandı. Post-genom adlanan müasir eraya, yəni onun sirlərinə, hansı ki, genomda hələ də qalmaqdadır, daxil olmalıyıq. Güman etmək çətin deyildir ki, bu məsələ bir neçə onilliklər ərzində həllini tapacaqdır. Genom haqqında alimlər nə qədər çox bilsələr bir o qədər məsələnin də mürəkkəbliyi və möhtəşəmliyi bir o qədər müəmmalı olar.



Beləliklə, genetikanın inkişafının müasir mərhələsi irsiyyət hadisələrinə istiqamətli yanaşmada, bitki və heyvan orqanizmlərinin seleksiyasında genetikanın tibdə mühüm rolunu açmış, əsasən, insanın irsiyyətli xəstəliklərinin qanunauyğunluqları və fiziki anomalialarının öyrənilməsində çox mühüm perspektivlər açmışdır.



II FƏSİL

İNSAN GENOMUNUN STRUKTUR-FUNKSIONAL TƏŞKİLİ

İnsan orqanizmi – bu olduqca mürəkkəb biokimyəvi laboratoriyadır. Onda eyni zamanda minlərlə müxtəlif kimyəvi reaksiyalar baş verir və olduqca çoxlu sayda genlər iştirak edir. Qida ilə daxil olan zülallar, yağlar, karbohidratlar və digər maddələr həzm edilir və mənimsənilir. Fiziki iş, məhsulların mübadiləsi nəticəsində ayrılan, həmçinin tələb olunan və əlavə olunan enerjinin sərf olunması ilə müşayiət olunur. Belə ki, insanın özünü yaxşı hiss etməsi üçün, yalnız müəyyən kimyəvi maddələrin orqanizmə mütəmadi olaraq daxil olması zəruri deyildir, eyni zamanda mühitin sabitliyini (dayanıqlığını) saxlamaq üçün mübadilə prosesinin dəqiq tənzimlənməsi də zəruridir: şəkərin, natriumun, kalsiumun, yağın, vitaminlərin və bir sıra başqalarının müəyyən dozasının. Bu, o halda mümkün ola bilər ki, hər bir gen «öz yerini bilmiş olsun» və onun üzərinə düşən vəzifəni dəqiq yerinə yetirsin.

2.1. İNSAN GENOMU

Genom – insanın hüceyrəsində yerləşən irsi materialın məcmuudur. Genom orqanizmin qurulması və saxlanması üçün zəruri olan bioloji informasiyanı (məlumatı) saxlayır. Əksər genomlar, o cümlədən insan genomu və həyatın bütün digər hüceyrə formaları DNT-dən təşkil olunmuşdur, lakin bir sıra virusların genomu yalnız RNT-dən təşkil olunmuşdur. «Genom» termini ilk dəfə Hamburq Universitetinin professoru, botanik Hans Vinkler tərəfindən 1920-ci ildə elmə gətirilmişdir. Bütövlükdə, genom və DNT anlayışları xeyli dərəcədə bir-birinin eynidir, belə ki, genomun təşkil olunması və funksiya yerinə yetirməsinin əsas prinsipi bütünlüklə DNT-nin xassəsi ilə müəyyən olunur.

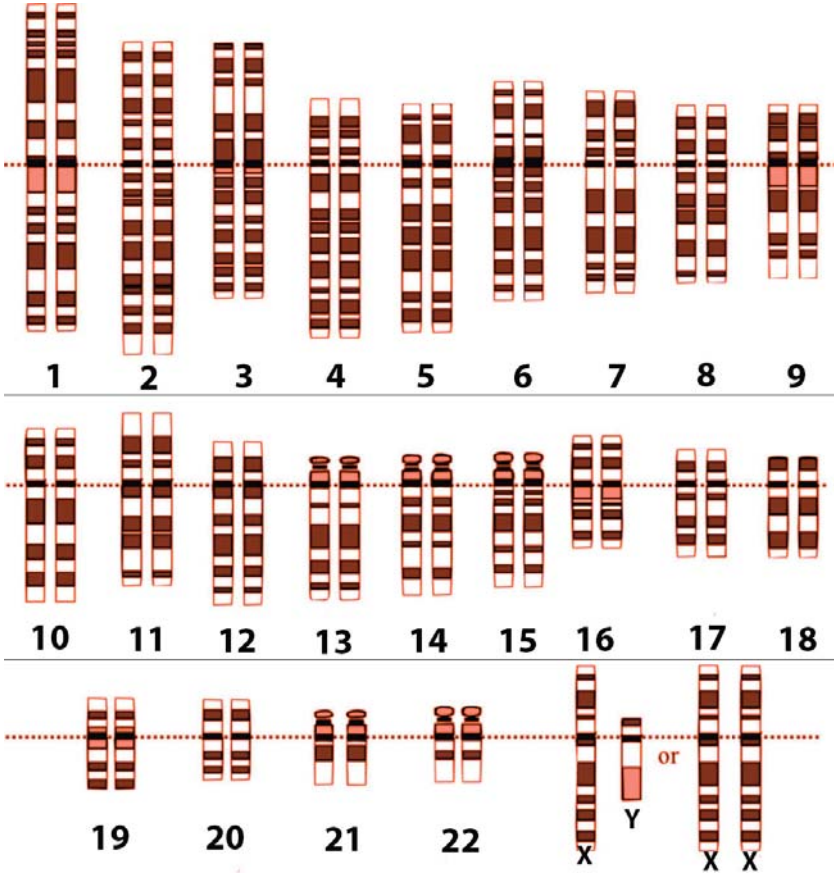
«İnsan genomu» layihəsinin yerinə yetirilməsinin gedişində bütün xromosom və mitoxondri DNT-lərinin ardıcılığı müəyyən

edilmişdir. Bu məlumatlar müasir dövrdə bütün dünya üzrə bioloji və tibbi tədqiqatlarda fəal şəkildə istifadə olunmaqdadır. Tam sekvenirləmə müəyyən etmişdir ki, insan genomu 20-25 min fəal genə malikdir. Bu isə öz növbəsində layihənin başlanğıcında nəzərdə tutulduğundan xeyli (100 min) azlıq təşkil edir – daha doğrusu, bütün genetik materialın yalnız 1,5 % -i zülalları və yaxud funksional RNT-ni kodlaşdırır.

İnsan genomu istənilən başqa heyvan növünün genomuna bərabər olub, iki genomdan – mürəkkəb nüvə genomundan və bir qədər az mürəkkəb olan mitoxondri genomundan ibarətdir. İnsanın nüvə genomu çox böyük həcmli genetik məlumat – 3000 meqabaza (Mb) yaxın məlumat malikdir. Onlardan bir hissəsi sərbəst sitoplazmatik yaxud membranla əlaqəli olan ribosomlarda zülalların ilkin strukturunu kodlaşdırır. Mitoxondrial genom nisbətən çox da böyük olmayan ölçüyə – 16,6 kilobaza (Kb) yaxın olub, bütün mitoxondrial ribosomal və nəqliyyat RNT-ni kodlaşdırır, həmçinin mitoxondrilərin normal funksiya yerinə yetirməsi üçün zəruri olan zülalların bir hissəsini kodlaşdırır.

İnsan genomu artıq yuxarıda qeyd olunduğu kimi nüvədə yerləşən 23 cüt xromosomdan, həmçinin mitoxondrial DNT-dən ibarətdir. Onlardan 22-si autosom xromosomlardan, ikisi cinsiyyət xromosomundan X və Y-dən ibarətdir, həmçinin insanın mitoxondrial DNT-si birlikdə təxminən 3,1 milyard cüt əsasa malikdir.

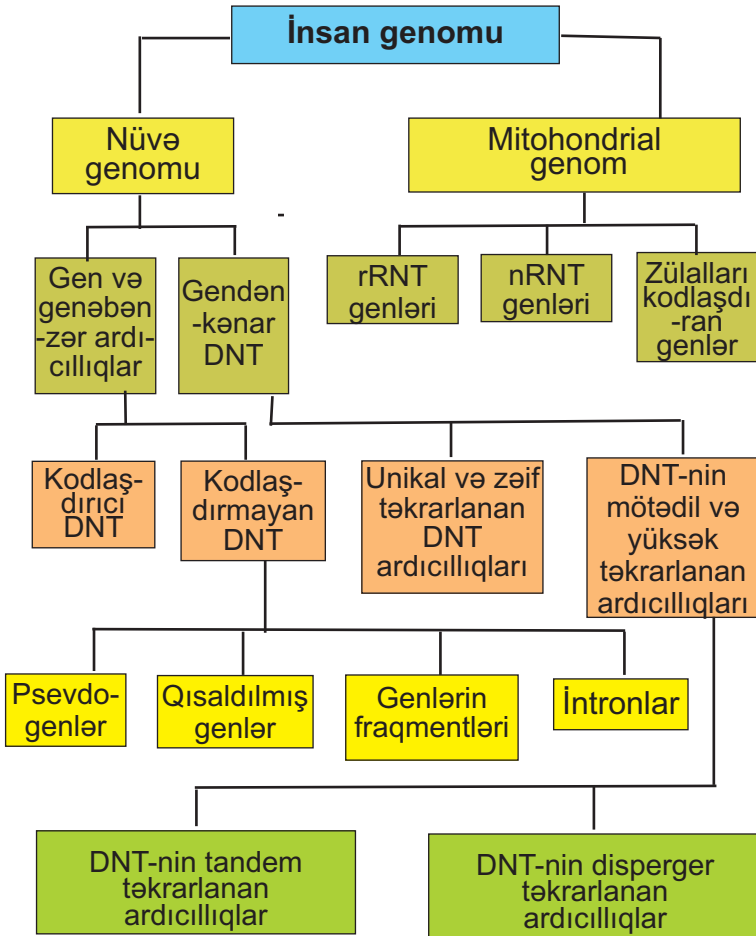
İlkin qiymətləndirməyə görə, təsəvvür edilirdi ki, insan genomunda 100 mindən çox gen yerləşir. «İnsan genomu» layihəsinin nəticələrinə görə, bütün xromosomların DNT-sinin və mitoxondrilərin DNT-sinin ardıcılığı müəyyən edilmiş və genlərin miqdarı, daha doğrusu, açıq oxunma çərçivəsinin sayılmasıdır ki, burada 28000 gen yerləşdiyi müəyyən edilmişdir. Genlərin axtarılması (qabaqcadan deyilməsi) metodlarının təkmilləşməsi ilə əlaqədar gələcəkdə genlərin sayının azalması təsəvvür edilir. Ümumi çətinliklərlə genomun ölçüsünü nəzərə alaraq genlərin orta ölçüsü, onların ümumi sayı, həmçinin ekzonların orta ölçüsü və hər bir gendə onların orta miqdarı, yəni kodlaşdırıcı miqdarı nüvə DNT-sinin yalnız 3 % -ni təşkil edir. Qalan hissəsi isə kodlaşdırmayan DNT adlanır ki, bunu da tez-tez tullantı (zibil) DNT adlandırırlar.



Şəkil 2.1. İnsan normal kariotipinin qrafik təsviri

İnsan genomunda genin requlyasiyasına cavabdeh olan çoxlu sayda ardıcılıqlar tapılmışdır. Requlyasiya anlayışı altında genin ekspressiyasına nəzarət başa düşülür (DNT molekulunun sahəsinə görə mRNT-nin qurulması prosesi). Adətən bu qısa ardıcılıq, yəni ya genlə yaxınlıqda olan, ya da genin daxilində olan ardıcılıqı nəzərdə tuturlar. Bəzi hallarda onlar gəndən xeyli uzaq məsafədə yerləşirlər (enxanserlər). Bu ardıcılıqların sistemləşdirilməsi,

işlərin mexanizmlərinin başa düşülməsi, həmçinin gen qruplarının qarşılıqlı requlyasiyası sualı qruplarla uyğun gələn fermentlərin cari anda öyrənmə mərhələsinin yalnız başlanğıcında yerləşir. Gen qruplarının qarşılıqlı requlyasiyası genlərin requlyasiya şəbəkəsinin köməyi ilə təsvir olunur. Şəkil 2.2-də insan genomunu təşkil edən ardıcılıq sistem şəklində təsvir edilmişdir.



Şəkil 2.2 İnsanın qenomunun qrafiki təsviri

Zülal kodlaşdıran ardıcılıqlar (ekzonları təşkil edən çoxlu sayda ardıcılıqlar) genomun 1,5 faizindən az olur. Məlum olan requlyator ardıcılıqlar hesaba alınmazsa, onda insan genomunda külli miqdarda obyektlər olur və vacib bir şey kimi gözə çarpır, lakin onların funksiyası (əgər o ümumiyyətlə, mövcuddursa) hazırda aydınlaşdırılmamışdır. Faktiki olaraq bu obyektlər bütün insan genomunun 97 faizə qədərini təşkil edir. Belə obyektlərə aiddir: təkrarlar, tandem təkrarlar, satellit DNT, minisatellitlər, mikrosatellitlər, dispergerlənmiş təkrarlar, SINE-lər (Short interspersed nuclear element), LINE –lər (long interspersed nuclear element), transpozonlar, retrotranspozonlar, LTR-lər (long terminal repeat), Ty1 - copia, Ty3-gupsu, He LTR-lər, DNT transpozonlar, psevdogenlər.

Təqdim edilmiş təsnifat başa çatmış hesab edilməməlidir. Obyektlərin çox hissəsi indiki anda dünyanın elm aləmində, ümumiyyətlə, təsnif edilməmişdir.

Müvafiq (uyğun gələn) ardıcılıqlar, hər şeydən əvvəl təkamül artefaktı hesab edilir. Genomun müasir versiyasında onların funksiyası kənar edilmişdir və genomun bu sahələrinə çoxları «zibil DNT» kimi istinad edirlər. Lakin kütləvi sayda sübutlar mövcuddur, ki, bu obyektlər bir sıra funksiyaya malikdir, təəssüf ki, cari anda tamamilə aydın deyildir.

İnsan genomunda 1 faizə qədər retrovirusların (endogen retroviruslar) qoşulmuş genləri olur. Bu genlər adətən sahib üçün heç bir fayda vermir, lakin istisnalar da mövcuddur. Belə ki, 43 milyon il əvvəl meymunların və insanların əcdadlarındakı genoma retrovirusların genləri düşmüşdür, bu isə virusun qılafinin qurulmasına xidmət etmişdir. İnsanda və meymunda bu genlər plasentanın işində iştirak edirlər. Retrovirusların əksəriyyəti insanın əcdadlarının genomuna 25 milyon il əvvəl qoşulmuşdur. Daha çox gənc insanın endogen retroviruslarından indiki anda faydalı olanları tapılmamışdır.

İnsan genomunun məlumat məzmunu haqqında danışan zaman qeyd etmək olar ki, DNT-də azot əsasları (adenin, timin, quanin, sitozin) 4 müxtəlif məntiqi vəziyyətə uyğun gəlir ki, bu informasiyanın (məlumatın) 2 bitinə ekvivalentdir.

Beləliklə, insan genomu hər bir zəncirdə 6 qıqabitdən çox informasiyaya malikdir ki, bu da 800 meqabayta ekvivalentdir və kompakt lövhədə (diskdə) olan informasiyaların miqdarı ilə müqayisə edilə bilər.

2.2. GENLƏR. GENİN STRUKTUR-FUNKSIONAL TƏŞKİLİ

«Genlər – bu irsiyyətin atomlarıdır»

S.Benzer

Genin problemi – molekulyar genetikanın mərkəzi problemi. O özünün başlanğıcını Tomas Morqanın «Gen nəzəriyyəsi» adlı əsərindən (1926) götürmüşdür. Bu əsərdə gen mutasiya (gen tam kimi dəyişilir), rekombinasiyalar (krossinqover gen həddlərində baş verir) və funksiyaların bölünməz vahidi kimi təsvir edilir.

Formal (klassik) genetikada gen irsi informasiyaların struktur-funksional vahidi kimi müəyyən edilir və xromosomda müəyyən vəziyyət (lokus) tutur, hansı ki, mutasiya dəyişkənliyi fenotipin dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Bu cür müəyyən edilmə nöqsanlardan kənar qalmır, belə ki, genin struktur-funksional təşkilinin bir sıra xüsusiyyətləri nəzərə alınmır. Belə ki, bir və elə həmin genin müxtəlif mutasiyaları yalnız fenotipin eyni cür dəyişilməsinə gətirib çıxarmır, o eyni zamanda fenotipin müxtəlif cür dəyişilməsinə, hətta komplementar dəyişilməsinə də gətirib çıxara bilər.

Ondan başqa, müəyyən edilmişdir ki, DNT-nin eyni ardıcılığı, alternativ splayinqo əsasən bir neçə müxtəlif zülal kodlaşdırır, lakin bir sıra genlərin böyük intronlarında başqa genlərin mənasına əks istiqamətə hesablanmış ardıcılıqları müşahidə edilmişdir. Bundan da çox, genomun transkripsiya vahidləri müxtəlif promotorların miqdarı hesabına ötürülə bilər. Nəhayət, somatik rekombinasiyaların hesabına bir sıra transkripsiya olunan ardıcılıqların strukturu bir və elə həmin hüceyrə tipinin (necə ki, məsələn, T hüceyrələrin antigen-spesifik reseptorun geni ilə olduğu halda) müxtəlif klonlarında müxtəlif ola bilər.

«Gen» terminini 1909-cu ildə Danimarka alimi Y.İohansen

təklif etmişdir. «Gen» anlayışının dəqiqləşdirilmiş tərifini bizə molekulyar biologiyaya verir. Molekulyar biologiyada gen – bu, DNT fraqmentinin müəyyən transkripsiya vahidinə uyğun gələn requlyar ardıcılıqlarla assosiasiyasıdır. Lakin, burada da biz bir sıra mürəkkəbliklərlə təmasda oluruq, daha doğrusu, birinci növbədə requlyator ardıcılıqlarla əlaqədar olan mürəkkəbliklərlə təmasda oluruq. Müasir dövrdə gen anlayışı mahiyyət etibarilə genişlənmiş və dəyişilmişdir.

Yuxarıda göstərilmiş tərifdən başqa bir sıra hallarda, xüsusilə son illərdə molekulyar biologiyalar tərəfindən elmə daxil edilən «oxunan gen» anlayışından istifadə etmək daha məqsədəuyğun hesab edilir. Oxunan gen – bu ayrıca transkripsiya olunan DNT vahididir və yaxud onunun bir hissəsidir, hansı ki, bir yaxud bir çox bir-biri ilə qarşılıqlı təsirdə olan amin turşuları ardıcılıqları ilə translyasiya oluna bilər. Alternativ splyasinin hesabına iki transkript verən bu ardıcılığı hesaba almaqla iki müxtəlif zülalın nəticə-sini bir gen kimi qəbul etmək olar.

Lakin, ümumi transkripsiyaedici sahəyə malik olan iki genetik məhsulun homoloji məhsulunun dərəcəsi elə də böyük olmur, onda bu ardıcılıqları iki müxtəlif gen kimi qiymətləndirmək olar. Bütövlükdə nəzərə almaq zəruridir ki, görünür, «gen» anlayışının mövcud təriflərindən heç birini tamamilə başa çatmış hesab etmək olmaz və bütün hallara əlverişli hesab edilə bilməz.

Artıq deyildiyi kimi, gen – bu, DNT seqmentlərinin məcmuudur, hansı ki, birlikdə oxunan vahidi təşkil edir və bu spesifik funksional məhsulu – ya RNT molekulunu, ya da polipeptidin əmələ gəlməsini şərtləndirir. DNT-nin seqmentlərinə aiddir: transkripsiyalar vahidi, promotor, sol və sağ requlyator elementlər.

Hesab edilir ki, insan geninin orta ölçüsü $1-3 \times 10^4$ cüt əsasə bərabərdir. Lakin bu qiymət bir neçə ondan, milyon cüt nukleotidə qədər dəyişilə bilər (variasiya edə bilər). Məsələn, son məlumatlara əsasən, insanın məlum olan genlərindən ən kiçiyi – MSS-7, -cəmi 21 cüt əsas ölçüsündə, amma ən böyük gen – distrofin geni 2,2 milyon cüt əsas ölçüsünə bərabərdir. Bununla belə, bir genin orta ölçüsünü ($1-3 \times 10^4$ cüt əsas) və nüvə genomunun ölçüsünü ($3,2-3,5 \times 10^9$ cüt əsas) nəzərə aldıqda insanda nüvə genlərinin

ümumi sayı 107-117 mindən 320-350 minə qədər ola bilər.

Bu cür sadə hesablamaların köməyi ilə alınan genlərin ümumi ölçüsünün qiyməti, digər metodlarla müəyyən edilmiş qiymətdən xeyli miqdarda yüksək ola bilər. Belə ki, ayrı-ayrı böyük xromosom sahələrinin sekvenirlənməsi üzrə məlumatların ekstrapolyasiyası yolu ilə təsəvvür etmək olar ki, insanın nüvə genomu 70 minə yaxın genə malikdir.

Bu təsəvvür ona əsaslanmalıdır ki, genlə zəngin xromosom sahələri adlanan sahələrdə (məsələn, insanda əsas histouyğunluq kompleksi genlərinə malik 6-cı xromosomun qısa çiyi) genlərin sıxlığı, xromosomun genləri az olan sahələrdən fərqli olaraq 20 Kb-a çatır. Xromosomun genləri az olan sahələrdə bu qiymət aşağıdır. Bu zaman aydın olur ki, xromosomun genləri çox və az olan sahələrinin nisbəti təxminən vahidə bərabərdir. Zülalları sintez edən genlərdən başqa insan genomu, minlərlə RNT geninə malikdir, daha doğrusu, bura nəqliyyat RNT-ni (nRNT), ribosom RNT-ni, mikro RNT-ni və digər, zülal kodlaşdırmayan RNT ardıcılıqları da daxildir.

Beləliklə, DNT-nin müəyyən ardıcılığını işarə etmək üçün «gen» terminini işlətməklə (istifadə etməklə) biz hazırda ona fasiləli struktur təşkil olunmanı başqa genin daxilində (tərkibində) bu ardıcılığın bir hissəsinin iştirakının mümkünliyünü, bu sahənin ekspressiyasının birmənalı olmamasını, həm zülallar üçün həm də RNT üçün genlərin olmasını əlavə edirik.

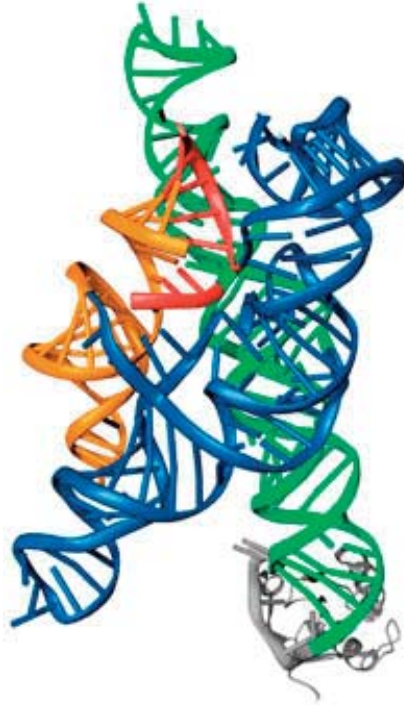
Genin molekulyar bioloji tədqiqatlarına yekun vurmaqla və bu problemin bütün çətinliklərini (mürəkkəbliyini) başa düşməklə genin lakonik tərifini üzərində dayanırıq. Belə ki, V.Z.Tarantulun kitabında genə verdiyi tərif belədir: «Gen – bu fiziki (DNT-nin müəyyən sahəsi) və irsiyyətin funksional (zülalı və yaxud RNT-ni kodlaşdırır) vahididir (Tarantul V.Z., 2003).

2.2.1. İNTRONLAR

İntron – DNT-nin kodlaşdırmayan fragmenti olub, iki qonşu ekzonu ayırır. Genin ekspressiyası zamanı intronlar ekzonlar kimi RNT-yə transkripsiya olunurlar, lakin sonralar bu molekulun

splaysinqi zamanı kənar olurlar.

İnsanda intronlardan məhrum olan çox az gen vardır. Başlıca olaraq bu mitoxondrial genlər və nüvə genlərinin bir neçə qrupudur: histonların genləri, kiçik RNT-nin genləri, hormonal histonların genləri, introna məlik genlərin prosessirlənmiş sürətləri və bir sıra başqaları. İnsanın özünün əksər genlərinin çoxunda, daha doğrusu, ekzonlardan və intronlardan ibarət mozaikstruktur olur. Həm də nəzərə almaq lazımdır ki, intronların 4 məlum olan qruplarından insanın genlərində yalnız biri – splaysinqosom (klasik) intronlar müşahidə edilmişdir. İtronların yerdə qalan qrupları (I qrup, II qrup və arxeal intronlar) ya insan genomunda, ümumiyyətlə, rast gəlinmir, ya da hələlik sadəcə müşahidə edilməmişdir. İnsanın müxtəlif genlərində intronların ölçüləri, sayı və yerləşmə yerləri müxtəlifdir. İtronların orta ölçüləri 0,02 Kb-dan 30 Kb-ta qədər dəyişilir (məsələn, distrofin molekulunun nəhəng genində), amma ölçülərinin diapazonu 14 cüt əsasla (rRNT-nin bir sıra genlərinin intronları) 140 min cüt əsas arasında yerləşir (distrofinin 44 geninin intronu). Bu zaman genin intronlarının ümumi uzunluğu adətən onun ekzonlarının ümumi uzunluğundan 2-10 və bundan da bir neçə dəfə çox olur. Belə ki, adnozində zaminaza geninin ekzonlarının ümumi uzunluğu 1,5 Kb-a bərabərdir, amma elə bu genin intronlarının ümumi uzunluğu 30 Kb-a bərabərdir. Bu ayrı-ayrı intronların böyük uzunluğu ekzonlarla müqayisə olunmaqla izah edilmir, lakin intronların sayı-



Şəkil 2.3 İtronlar

nın artması zülali kodlaşdıran ardıcılığın uzunluğu ilə mütənasibdir. Məsələn, uzunluğu 1,4 Kb-dan çox olmayan insulin geninin yalnız iki intronu, uzunluğu 186 Kb olan qanı laxtalandıran VIII faktor geninin 25 intronu olur (bax cədvəl 2.1-ə).

Bakteriyalarda və onları zədələyən virusların genlərində də intronlar olur. Məlum olmuşdur ki, intronlar RNT-nin yetişməsində iştirak edir. Beləliklə, genlərin çox hissəsini təşkil edən intronlar fA/fT-fS/fQ ölçüsünü azaldır və DNT-nin nukleotid tərkibini optimallaşdırır. İnonlar həm də kodlaşdırmayan requlyator ardıcılığa malikdir, və genlərin ekspressiyasını müəyyən edir. İnonlar, həmçinin mRNT-nin prosessinginin avtorequlyasiyasında iştirak edir. Belə bir məlumat da vardır ki, genin intronlarında SA-təkrarlarının olması döşdə xərçəngin proqnozuna və inkişafına təsir göstərir.

2.2.2. EKZONLAR

Ekzonlar (ingiliscədən ex (pressi) on – ifadə etmə) – surətləri yetişmiş RNT-ni təşkil edən DNT sahələridir. Ekzonlar genin strukturunda digər fraqmentlərlə – intronlarla növbələşir. Alternativ splyasing zamanı bir sıra ekzonlar yetişmiş RNT-dən kənar olurlar. Yetişmiş RNT aşağıdakı hallarda (nəticələrdə) əmələ gələ bilər:

- *sissplyasing* prosesində yetişməmiş mRNT-dən intronların kənar edilməsində;
- *trans-splyasing* prosesində iki və yaxud daha çox yetişməmiş mRNT-nin liqaza fermentinin iştirakı ilə birləşməsi;

Yetişmiş RNT polipeptidləri (mRNT) kodlaşdırma bilər yaxud kodlaşdırmayan funksiyaları yerinə yetirə bilər (ribosomların tərkibinə, rRNT-yə daxilolma, yaxud nRNT-də translyasiyada iştirak edə bilər). Kontekstdən asılı olaraq, ekzon nukleotidlərin ardıcılığına və DNT-yə və RNT-nin transkriptinə uyğun ola bilər. İnonlardan fərqli olaraq ekzonlar yetişmiş mRNT molekulunda tamlıqla verilmişdir. İnsan genində 2-dən 50-yə qədər intron ola bilər və onların uzunluğu 50-dən 20000 cüt əsasə qədər variasiya edə bilər. Lakin ekzonların uzunluğu adətən 1000 cüt əsasdan artıq

olmur.

Ekzonlar üç müxtəlif funksiya yerinə yetirir:

a) *liderlik funksiyasını* – genin başlanğıc ekzonları mRNT-nin translyasiyalarının inisiyasyonu üçün siqnala malikdir;

b) *matrisaların funksiyası* – ekzonlar informasiyanı kodlaşdırır, hansı ki, mRNT-də zülalın əmələ gəlməsini təmin edir;

c) *terminal (uc, son) funksiyaları* – sonuncu ekzonlar nukleotid ardıcılıqlarını qoşur və yetişmiş mRNT-də translyasiyanın başa çatması üçün, həmçinin mRNT-nin poliadenilləşməsi üçün siqnal olur. Cədvəl 2.1-də insanın bəzi genlərində intron və ekzonların miqdarı əks etdirilmişdir.

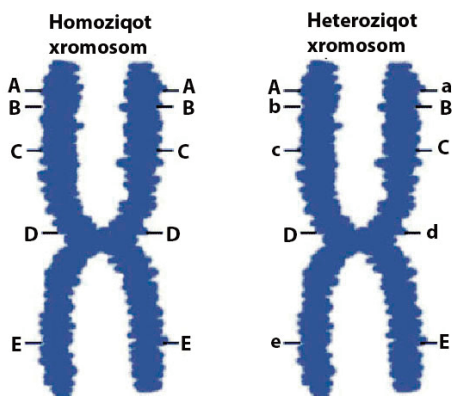
Cədvəl 2.1. İnsanın bəzi genlərində ekzon və intronların miqdarı və ölçüsü

| Əsas məhsul | Genin ölçüsü (Kb) | Ekzonların miqdarı | Ekzonların orta ölçüsü (Kb) | intronların miqdarı | intronların orta ölçüsü (Kb) |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------|
| tRNT ^{tip} tip | 0,1 | 2 | 0,05 | 1 | 0,02 |
| İnsulin | 1,4 | 3 | 0,155 | 2 | 0,48 |
| β-qlobin | 1,6 | 3 | 0,15 | 2 | 0,49 |
| Zərbad albumini | 18 | 14 | 0,137 | 13 | 1,1 |
| VII tip kollagen | 13 | 118 | 0,077 | 117 | 0,19 |
| C komponenti | 41 | 29 | 0,122 | 28 | 0,9 |
| Fenilalanin hidrolaza | 90 | 26 | 0,096 | 25 | 3,5 |
| Faktor VIII | 186 | 26 | 0,375 | 25 | 7,1 |
| Distrofin | 2400 | 79 | 0,18 | 78 | 30 |

2.2.3. GENLƏRİN QARŞILIQLI TƏSİRİ

Orqanizmdə eyni vaxtda çoxlu sayda genlər funksiya yerinə yetirir. Genetik informasiyaların əlamətdə realizə olunması prosesində müxtəlif genlərin qarşılıqlı təsirində biokimyəvi reaksiyalar səviyyəsində çoxsaylı «məntəqələrin» olması mümkündür. Bu cür qarşılıqlı təsirlər fenotipin formalaşmasında əks olunur.

Allellər (yunancadan - bir-birilə, qarşılıqlı) – homoloji xromosomların eyni sahələrində



Şək. 2.4 Homoloji xromosomların qrafiki təsviri

(lokuslarında) yerləşən və həmin əlamətin inkişafının alternativ variantını müəyyən edən bu və ya digər genin müxtəlif formasıdır. Diploid orqanizmdə bir genin iki eyni alleli ola bilər, bu halda orqanizm homozioqot, yaxud iki müxtəlif allel olduqda heterozioqot orqanizm adlanır. Mendel qanunlarına tabe olan əlamətlər üçün dominant və resessiv allellər xa-

rakterikdir. Əgər fərdlərin genotipi iki müxtəlif allelə (fərd-heterozioqot) malikdirsə, onda əlamətin təzahür etməsi yalnız onların birindən, yəni dominant alleldən asılı olar. Resessiv allel isə yalnız hər iki xromosomda (homozioqot – fərd) olduqda fenotipə təsir göstərir. Beləliklə, dominant allel resessiv allelin qarşısını alır (yatırdır). Daha mürəkkəb proseslərdə allellərin başqa cür qarşılıqlı təsirləri müşahidə edilir.

Allel genlər alternativ əlamətləri müəyyən edir, belə ki, onlar homoloji xromosomların homoloji lokuslarında yerləşir. Heterozioqot allellər arasında, fenotipdə təzahür etmənin əsasında duran müəyyən qarşılıqlı təsirlər mümkündür. Genlərarası qarşılıqlı təsirin üç əsas forması məlumdur.

Tam dominantlıq – bu, allel genlərin qarşılıqlı təsirinə əl

növüdür ki, məhz bu zaman heteroziqotların fenotipi dominantlığa görə homoziqotların fenotipindən fərqlənmir, daha doğrusu, heteroziqotun fenotipində dominant genin məhsulu iştirak edir. Tam dominantlıq təbiətdə geniş yayılmışdır, nəslə ötürülmə zamanı rol oynayır, məsələn, noxud toxumlarının rəngi və forması, insanda gözlərin və saçın rəngi, antigenin rezusu və bir çox başqaları.

Qeyri-tam dominantlıq – heteroziqotda allellərin əlamətlərinin aralıq əlamətinin təzahürü müşahidə edilir. Başqa sözlə, bu genlərin qarşılıqlı təsirinin elə tipidir ki, bu zaman heteroziqotda, fenotipdə təzahür edən dominant əlamət deyil, hansısa dominant əlamətlə resessiv əlamət arasında aralıq əlamət təzahür edir.

Kodominantlıq – bu, allel genlərin qarşılıqlı təsirinin elə bir tipidir ki, allellərdən hər biri özünün təsirini təzahür etdirir və allellərdən heç biri digərinin təsirinin qarşısını almır. Nəticədə heteroziqotda yeni əlamət formalaşır. Başqa sözlə, kodominantlıq - allellər arasında dominant – resessiv münasibətin olmamasıdır.

Bəzi hallarda allellərin qarşılıqlı təsir mexanizminin şifri açılmışdır. Onların qarşılıqlı münasibətlərini hər şeydən üstün zülal–fermentlər nümayiş etdirir. Biokimyəvi genetikanın məlumatları göstərir ki, dominantlıq hadisəsi çox zaman müəyyən fermentin fəallığı ilə əlaqədar olur.

Heterozisin monogen fenomeni, nə zaman ki, əlamətin bir cüt alleldən asılılığı göstərilir, onda heterozis nəzəriyyəsinin yalnız bir aspekti hesab edilir. F.Dobjanskinin təklifi ilə etdiyinə görə bu hadisə **üstünderinantlıq** adını almışdır. O, təkamül təlimi üçün böyük əhəmiyyətə malikdir, populyasiyalarda heteroziqotun üstünlüyünü nümayiş etdirir. Lakin bu anlayış əsasən adaptiv səviyyəyə tətbiq edilir, buna görə üstünderinantlığın genetik mexanizmi aydınlaşana qədər ona allellərarası qarşılıqlı təsirin xüsusi növü kimi, vaxtından əvvəl baş vermiş hadisə kimi baxılır.

Monogen heterozis hadisəsi daha az başa düşüləndir, yəni heteroziqotda əlamət, homoziqotda dominant allelə görə əlamətin təzahürünə nisbətən daha güclü təzahür edir. Heterozis – hibriddə əlamətin hər iki valideyn formanın əlamətindən üstün olması hadisəsidir. Heterozisin fenomeni onun seleksiya üçün mühüm rolu ilə əlaqədar intensiv öyrənilmişdir. Bu hadisə olduqca

mürəkkəb olub, birmənalı deyildir. «Üstünolma» anlayışında birmənalı olmayıb, heterozis reproduktiv, somatik və adaptiv səviyyələrdə təzahür edir. Müxtəlif səviyyələrdə təzahür etmə əks istiqamətdə də ola bilər (məsələn, somatik göstəricilərin «yaxşılaşması») adaptiv «pisləşmə» ilə müşayiət oluna bilər. «Yaxşılaşma», «pisləşmə» anlayışlarının özləri birmənalı deyildir, onların dəqiq meyarları yoxdur və onların tətbiqi olduqca subyektivdir. Heterozisin təbiətini izah edən bir sıra nəzəriyyə mövcuddur.

Canlı orqanizmlərdə çox zaman yalnız bir genin allelləri qarşılıqlı təsirdə olmur, həm də müxtəlif genlərin allelləri, parçalanmanın ən müxtəlif variantlarını verən allelləri olur. Qeyri-allel genlər – xromosomun müxtəlif sahələrində yerləşən genlər olub, eyni olmayan zülalları kodlaşdırır. Qeyri-allel genlər, həmçinin öz aralarında da qarşılıqlı təsirdə olur. Bu zaman ya bir gen bir neçə əlamətin inkişafını şərtləndirir, ya da əksinə, bir əlamət bir neçə genin birlikdə təsiri altında təzahür edir. Qeyri-allel genlərin qarşılıqlı təsirinin üç əsas tipi xüsusi fərqləndirilir:

Komplementarlıq – müxtəlif dominant allellərin qarşılıqlı təsiri yeni əlamətin meydana çıxmasını şərtləndirir. Komplementarlıq tipinə görə adətən, bir və digər metabolik yolun müxtəlif mərhələlərinə nəzarət edən genlər qarşılıqlı təsirdə olur. Lakin bir sıra morfoloji əlamətlər üçün biokimyəvi mexanizmin tənzimlənməsi məlum deyil.

Epistaz – bir gen, ona allel olmayan digər genin fenotipdə təzahür etməsinin qarşısını alır, onun təsirini yatıdırır. Başqa genlərin təsirinin qarşısını alan genlər epistatik genlər (yaxud suppressor – genlər) adlanır. Epistazın iki variantı mümkündür: dominant epistaz – epistaz gen özünün allel cütü üzərində dominantlıq edir və resessiv epistaz – bu zaman epistaz gen özünün allel cütüyündə resessiv olur.

Polimeriya – qeyri-allel genlərin birmənalı təsiri. Polimer genləri adətən eyni hərflərlə işarə edirlər – A1, A2, A3 və sairə. Qeyri-allel genlərin polimer qarşılıqlı təsiri, kumulyativ və qeyri-kumulyativ ola bilər. Kumulyativ polimeriya zamanı (toplayıcı) əlamətin təzahür etməsi dərəcəsi genlərin məcmu halındakı təsirindən asılıdır. Genlərin dominant allelləri nə qədər çox olarsa

bu və ya digər əlamət bir o qədər güclü ifadə olunur. F2-də parçalanma (ikinci hibrid nəsil) fenotipə görə 1:4:6:4:1 nisbətində baş verir. Qeyri-kumulyativ polimeriya zamanı əlamət polimer genlərin dominant allellərindən birinin iştirakı olduqda təzahür edir. Dominant allellərin miqdarı əlamətin ifadə dərəcəsinə təsir göstərmir. Fenotipə görə, parçalanma 15:1 nisbətində baş verir.

2.2.4. GENETİK KOD

Genetik informasiya nuklein turşularında nukleotidlərin ardıcılığı və 4 işarənin köməyi ilə yazılır, yəni necə ki, kitabda mətnin informasiyası hərflərin köməyi ilə yazıldığı kimi burada hərflərin miqdarı konkret əlifbadan asılıdır. Zülalın strukturunda bu informasiya 20-hərfləli təbii amin turşuları «əlifbasının» köməyi ilə yazılır. Nuklein turşularının nukleotid ardıcılıqlarını amin turşu ardıcılıqlarında yenidən yazmaq üçün genetik kod adını almış kodlaşdırma sistemi mövcud olmalıdır.

Genetik kod – bu nukleotidlərin müəyyən ardıcılığının müəyyən amin turşularına uyğunluğudur. Başqa cür – bu amin turşu ardıcılıqlarının polipeptidlə nuklein turşularının (məlumat RNT, yaxud ona komplementar olan DNT sahəsi. Bu sahədən mRNT sintez olunur) nukleotidlərinin ardıcılığının köməyi ilə kodlaşma qabiliyyətidir.

Genetik kodun təbiətinin aydınlaşdırılmasını və hər bir kodonun mənasının eksperimentlə müəyyən edilməsini müasir elmin ən görkəmli nailiyyəti kimi qiymətləndirmək olar. Bununla bağlı ilk nəticələr Frensis Krik və digər müəlliflər tərəfindən 1961-ci ildə Moskvada V-ci Beynəlxalq biokimyəvi konqresdə (Crick F. [et.al.], 1961) verilmişdir. Genetik kodun şifri tamlıqla 1966-cı ildə açılmışdır. Onun şifrinin açılmasında bütün dünyanın aparıcı alimləri iştirak etmişlər. O aşağıdakı əsas xarakteristikalara malikdir:

Tripletlik – hər bir amin turşusu 3 nukleotiddən ibarət (tripletdə yaxud kodonla) ardıcılıqla şifrlənmişdir. Genetik kod – tripletdir, daha doğrusu, bir amin turşu üç nukleotidin ardıcılığından ibarət olub, *kodon* adlanır. DNT-də dörd əsas vardır (A,T,Q,S), lakin

zülalda – 20 amin turşusu qalıqları vardır; sinqlet kod yalnız 4 aminturşu qalığını kodlaşdırır bilər, dullet kod 16 amin turşu qalığını, lakin triplet 64 müxtəlif kodon əmələ gətirir.

Cinsiyətin pozulması – əksər amin turşuları birdən çox kodonla (2-dən 6-ya qədər) şifrlənir. Genetik kod – pozulur, daha doğrusu, amin turşularının əksəriyyəti birdən çox kodonla kodlaşır, məsələn, fenilalanin (Phe) iki kodonla kodlaşır – UUU və UUS. Bir və elə həmin amin turşusunu müəyyən edən kodonlar kodon-sinonim adlanır. Kodon pozulması, bir qayda olaraq, onunla ifadə olunur ki, bir və elə həmin amin turşusunu müəyyən edən kodonlarda birinci iki əsas fiksə edilmişdir, amma üçüncü vəziyyəti ikidən birini üç yaxud dörd müxtəlif əsasdan birini tuta bilər.

Üstü örtülməyin – bir və elə həmin nukleotid eyni zamanda iki qonşu kodonun tərkibinə daxil ola bilməz. Əgər genetik kod tripletlərlə üstü örtülməyən hesab edilsə, onda zülala nukleotid turşularının translyasiyasının üç üsulu mümkündür. Əlbəttə, bu start nöqtəsindən asılı olaraq, daha doğrusu, üç oxunma çərçivəsi ilə baş verir. Şərti olaraq 5'- sonluğundan 3'- sonluğa doğru yazılmış nukleotidlərin ardıcılığı, N – sonluqdan C – sonluğa doğru istiqamətdə yazılmış amin turşularının ardıcılığına uyğun gəlir.

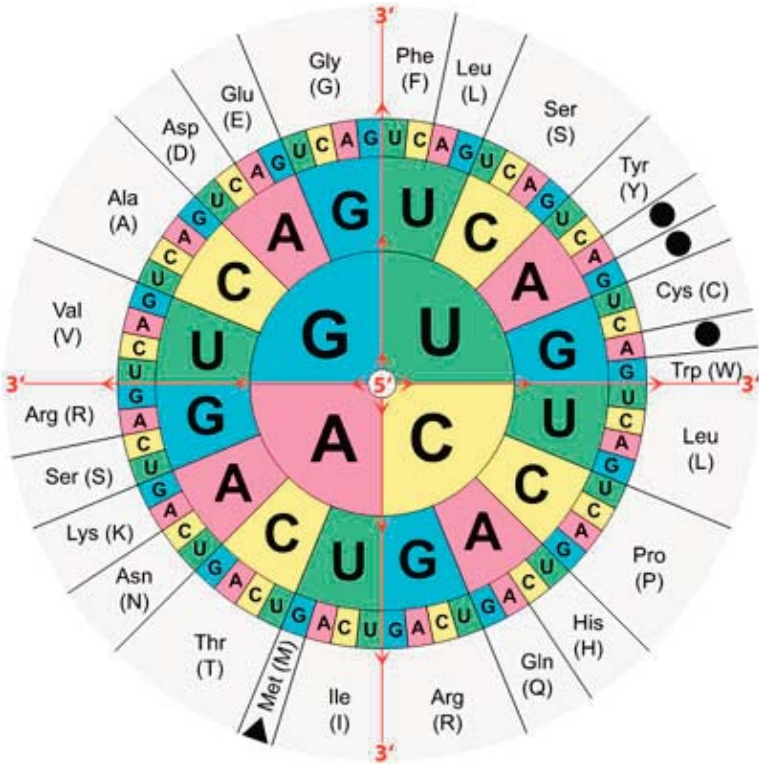
Universallıq – canlı təbiətin bütün orqanizmləri üçün xarakterikdir. Genetik kodun universallığı onu göstərir ki, bütün canlı orqanizmlər – eukariotlar, prokariotlar və viruslar yni bir koddan istifadə edirlər. Bu cür təsdiqləmə, ümumi şəkildə götürüldə çox ədalətli olar. Lakin insanın mitoxondrial DNT-də və maya hüceyrələrində nukleotid ardıcılıqlarının təyin edilməsi bir sıra xüsusiyyətləri üzə çıxardı.

Universallıq qaydasından istisnalığı mitoxondrilər birinci nümayiş etdirmişlər. Bununla belə, müxtəlif orqanizmlərin mitoxondrilərində bir sıra kodonların əhəmiyyəti (rolu) variasiya olunur. Bu zaman genetik kodun kvazi-universallığı haqqında danışımağa başladılar. Son zamanlar digər «ekzotik» obyektlərdə genetik kodun tək-tək kənarlanmaları tapıldı. Onlara mikoplazmalar, bir sıra göbələklər, infuzorlar, bitkilərin xloroplastları aiddir. Genetik kodun müşahidə edilən variasiyası göstərir ki, kod təkamül yolu keçmişdir. Genetik kodun təkamülünün istiqamətinin

müəyyən edilməsində genetiklər arasında vahid fikir yoxdur.

Genetik kod – dörd nukleotidin vasitəsilə 20 amin turşusu ilə yazılmış zülal molekuluna mətni tərcümə edən özünəməxsus lüğətdir. Zülalda rast gəlinən digər amin turşuları bu 20 amin turşularından modifikasiya olunanlardır. Universal genetik kodda 61 kodon 20 amin turşusunu kodlaşdırır. Üç kodon heç bir amin turşusuna uyğun gəlmir və polipeptidin sintezinin başa çatdığını müəyyən edir. Deyildiyi kimi, bunlar terminator kodonlardır (stop – kodonlar) – UAA, UAG, UGA. Şəkil 2.5-də standart genetik kodun tərkibi təsvir edilmişdir:

Onlar genlər arasında durğu şərtləri rolunu oynayırlar. Genin



Şəkil 2.5. Standart genetik kodun tərkibi

strukturuna uyğun olaraq (nukleotidlərdə) və onların kodlaşdırıcıları zülalın (amin turşularında) strukturuna uyğun olaraq kolli-nearlıq adını almışdır.

Qeyd etmək maraqlı olardı ki, 1964-cü ildə kollinearlığın birbaşa təsdiq edilməsi 10 illik irsi informasiyaların realizə olunması ətrafındakı mübahisələrə son qoyulmasına səbəb oldu.

Mərkəzi dairə kodonun birinci hərfinə (nukleotidlərin tripletinə), orta dairə – ikinci hərfə, xarici dairə üçüncü hərfə uyğun gəlir. Dairələrdən kənarında müvafiq (uyğun gələn) tripletlərlə kodlaşan 20 standart amin turşusu göstərilmişdir. Sisteini kodlaşdıran UQU və UQS kodonları ilə yanaşı zülalın sintezinin başa çatmasını kodlaşdıran üç stop kodon yerləşir: UAA, UAG və UGA. Bu stop-kodonlardan axırıncısı «əvəzçilik üzrə» selenosisteini kodlaşdırır, amma Euplotes infuzorlarında o stop-kodon olmur və sakitliklə sisteini kodlaşdırır.

Genetik informasiyaların realizasiyası – genlərin ekspressiyasıdır. Genlərin ekspressiyasının bir sıra mərhələləri tənzimləyə bilər: bu RNT-nin transkripsiyası, translyasiyası və splyasinqi və zülalların posttranslyasiyasının modifikasiyasıdır. Qısa, ikizəncirli RNT ilə genlərin ekspressiyasının aktivləşdirmə prosesi RNT-nin aktivasiyası adlanır.

Transkripsiya – DNT-dən genetik informasiyaların oxunması prosesidir, bu zaman DNT-nin nukleotid ardıcılığı RNT nukleotid ardıcılığı şəklində kodlaşır (köçürülür). Enerji və substrat kimi – nukleotid-3-fosfat ribozadan istifadə olunur. Translyasiya – mRNT matrisasında polipeptid zəncirin sintezidir.

Genlərin ekspressiyasının requlyasiyası hüceyrələrə özlərinin strukturuna və funksiyasına nəzarət etməyə imkan verir və hüceyrələrin əsas differensiasiyası, morfogenezi və adaptasiyalarıdır. Genlərin ekspressiyası təkamül dəyişilmələri üçün substrat rolunu oynayır, belə ki, bir genin ekspressiyası zaman, yer və kəmiyyət xarakteristikası üzərində digər genlərə və bütövlükdə orqanizmə təsir edə bilər.

Genetik kodun kodonlarının əhəmiyyəti cədvəl 2.2-də verilmişdir. Zülallarda rast gəlinən amin turşuları və onlara uyğun gələn məlumat RNT-nin kodonları göstərilmişdir.

Cədvəl 2.2. İyirmi amin turşusuna uyğun gələn məlumat və RNT-nin kodonları.

| Amin turşusu | RNT və kodonlar | Amin turşusu | RNRT və kodonlar | Amin turşusu | RNT və kodonlar |
|-------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|
| Alanin | QSU, QSA, QSS, QSQ | Qlutamin | SAA, SAQ | Serin | AQU, AQS USA, USQ USU, USS |
| Arginin | SQU, SQA SQS, SQT AQA, AQQ | Qlutamin turşusu | QAA, QAQ | Tirozin | UAU, UAS |
| Asparaqin | AAU, AAS | İzoleytsin | AUA, AUS AUU | Treonin | ASU, ASA ASQ, ASS |
| Asparaqin turşusu | QAU, QAS | Leytsin | UUA, SUA UUQ, SUQ SUU, SUS | Triptofan | UUQ |
| Valin | QUU, QUS QUA, QUQ | Lizin | AAA, AAQ | Fenilalanin | UUU, UUS |
| Gistidin | SAU, SAS | Metionin | AUQ | Sistein | UQU, UQS |
| Qlisin | QQU, QQA QQS, QQQ | Prolin | SSQ, SSS SSA, SSU | Stop kodonlar | UUA, UUQ UQA |



III FƏSİL

İRSİYYƏTİN XROMOSOM NƏZƏRİYYƏSİ

XX əsrin əvvəli irsiyyət və dəyişkənlik haqqında çoxlu sayda yeni empirik məlumatlar gətirən eksperimental genetikanın başlanğıcı hesab edilir. Belə məlumatlara aşağıdakılar aiddir: irsiyyətin diskret xarakterinin kəşfi; gen haqqında təsəvvürlərin və xromosomların genlərin daşıyıcısı kimi əsaslandırılması; genlərin xətti yerləşməsi haqqında təsəvvürlər; mutasiyaların mövcudluğunun sübutu və onların süni yolla törədilməsinin mümkünüyü; qametlərin saflığı prinsipinin müəyyən edilməsini, dominantlıq, parçalanma və əlamətlərin ilişikliyi qanunları; hibridoloji analiz, təmiz xətlər və insuxtu, krossinqoverin (xromosomlararası sahələrin mübadiləsi nəticəsində genlərin ilişikliyinə pozulması) metodlarının işlənilib hazırlanması və başqaları. Bütün bu və digər kəşflərin eksperimental yolla təsdiq edilməsi və ciddi şəkildə əsaslandırılması çox vacibdir.

Xromosom nəzəriyyəsinin təşəkkül tapması, cinsiyyətin genetikasını öyrənən zaman, yəni müxtəlif cinsiyyətli orqanizmlərdə xromosom dəstində fərqlər müəyyən edildikdə alınan məlumatlara imkan yaratdı. İrsiyyətin xromosom nəzəriyyəsi, hüceyrə nüvəsində xromosomların yerləşməsi nəzəriyyəsinə əsasən xromosomlar genlərin daşıyıcısı və irsiyyətin maddi əsası kimi özünü təsəvvür etdirir, daha doğrusu, bir sıra nəsillərdə orqanizmlərin varislik xassəsi onların xromosomlarının varisliyi ilə müəyyən edilir. Bu nəzəriyyə Mendelin qanunlarında qoyulmuş ideyaların nəzəri dəqiqləşdirilməsi üçün ilk əsaslı cəhd olmuş və hüceyrə nəzəriyyəsi əsasında meydana gəlmişdir.

1902-ci ildə ABŞ-da xromosomların davranışında olan paralelizmə və Mendelin «irsiyyət faktorlarına» diqqət yetirən U. Setton və T. Boveri Almaniyada irsiyyətin xromosom fərziyyəsini irəli sürmüşlər. Müəyyən edilmişdir ki, Mendelin irsiyyət faktorları (sonralar gen adlanmış) xromosomlarda yerləşmişdir (lokuslaşmışdır). Bu fərziyyələrin ilkin təsdiqi heyvanlarda cinsiyyətin təyininin genetik mexanizmini öyrənən zaman əldə edilmişdir. O

zaman aydın olmuşdur ki, bu mexanizmin əsasında cinsiyyət xromosomlarının nəsilər arasında paylanması durur. Bu nəzəriyyənin sonralar əsaslandırılması Amerika genetikisi T.X.Morqana aid olmuşdur. O qeyd etmişdir ki, bir sıra genlərin ötürülməsi (məsələn, drozofildə ağgözlülüğü şərtləndirən genə malik dişini qırmızı gözlü erkəklə çarpazlaşdırılan zaman) cinsi X – xromosomla ötürülməsi ilə əlaqədardır, daha doğrusu, əlamətlər cinsiyyətlə ilişikli nəslə ötürülür (insanda onlarla belə əlamətlər məlumdur, o cümlədən bəzi irsiyyətli qüsurlar – daltonizm, hemofiliya və başqaları).

3.1. TOMAS MORQAN TƏRƏFİNDƏN FORMALAŞDIRILMIŞ İRSİYYƏTİN XROMOSOM NƏZƏRİYYƏSİNİN ƏSAS MÜDDƏALARI

Asılılıqsız nəslə ötürülən əlamətlərlə yanaşı, ilişikli nəslə ötürülən, daha doğrusu, birlikdə nəslə ötürülən əlamətlər də müşahidə edilmişdir. Bir halda ki, hər bir fərddə genlərin sayı xromosomların sayından xeyli çoxdur, deməli, bir xromosomda çoxlu sayda genin yerləşdiyi məlum olmuşdur. Tomas Morqan və onun şagirdləri müşahidə etmişlər ki, bir xromosomda lokuslaşmış genlər birgə nəslə ötürülür, daha doğrusu, ilişikli nəslə ötürülür. Bir xromosomda yerləşən genlər qrupu ilişikli qruplar adlanır. İlişikli qrupların sayı haploid xromosom dəstində olan xromosomların sayına bərabərdir.

Bir xromosomda lokuslaşmış genlər ilişikli qruplar əmələ gətirir və birgə, üstünlüklə nəslə ötürülür; ilişikliyin qüvvəsi genlər arasındakı məsafə ilə mütənəsbidir. Genlər arasındakı məsafə nə qədər çoxdursa, onda onların ilişikliyi bir o qədər azdır və krossinqover zamanı bu genlər daha tez-tez mübadilə edirlər, ciddi mənada ilişikli qrupları ilişikli irsilik təzahür etdirən adlandırırırlar. Bu cür irsilik bir xromosomda olan genlərin lokuslaşmasını əks etdirir, buna görə də adətən ilişikli qruplar adı altında bir xromosomda yerləşən gen qrupları başa düşülür. Elə o zaman, bir xromosomda yerləşən genlər həmişə ilişiklilik nümayiş etdirmir. 1 % ehtimallıqla krossinqoverin baş verdiyi genetik məsafə santi-morqan (sM) adlanır.

Beləliklə, meyoza əlaqədar olan krossinqover homoloji xromosomların hissələrinin qarşılıqlı mübadiləsinə gətirib çıxarır. Verilmiş iki cüt gen üçün eksperimental yolla mübadilənin xarakter tezliyini müəyyən etmək olar, hansı ki, ayrı-ayrı təcrübələrdə bu tezlik daimi (sabit) orta qiymətə yaxın dəyişilə bilər. Bu rekombinasiyalar tezliyi (RT) eksperimental yolla qamətlərin, onların ümumi öyrənilməsinin sayı faiz nisbəti ilə müəyyən edilir.

İlişikli irsilik hadisəsi, krossinqoverin analizi, genetik və sitoloji xəritələrin analizi irsiyyətin xromosom nəzəriyyəsinin əsas vəziyyətini formalaşdırmağa imkan verir.

- Genlər xromosomlarda yerləşir.
- Genlər xromosomlarda xətti ardıcılıqla yerləşir.
- Müxtəlif xromosomlar müxtəlif sayda genlərə malikdir. Ondan başqa, qeyri-homoloji xromosomlardan hər birində genlərin yığılımı unikaldir.

- Genlərin allelləri homoloji xromosomlarda eyni lokuslar təşkil edir.

- Bir xromosomun genləri ilişikli qruplar əmələ gətirir, daha doğrusu, nəslə üstünlüklə ilişikli (birgə) ötürülür, bunun sayəsində bəzi əlamətlərin ilişikli nəslə ötürülməsi baş verir. İlişikli qrupların sayı verilmiş növün (homoqamet cinslərdə) xromosomlarının haploid sayına bərabərdir.

- İlişiklik krossinqover nəticəsində pozulur. Krossinqoverin tezliyi xromosomda genlərin arasındakı məsafə ilə düz mütənəsbətdir (buna görə ilişiklik qüvvəsi genlər arasındakı məsafədən əks əsilliyə malikdir).

- Hər bir bioloji növ müəyyən xromosom dəsti ilə – *karyotiplə* xarakterizə olunur.

Bir *karyotip*, müəyyən bir bioloji növün (növ karyotipi), müəyyən bir orqanizmin (fərdi karyotip) hüceyrələrinə və ya hüceyrələrin bir xəttinə (klonasına) xas olan xromosomların kompleks dəstinin (sayı, ölçü, forma və s.) birləşməsidir.

İstənilən iki ilişikli gen arasında yalnız bir qat deyil, həm də ikiqat krossinqoverin baş verməsi mümkündür ki, bu da qeydiyyatda götürülən krossinqoverin tezliyinin qısalmasına (azalmasına) gətirib çıxarır. Xromosomların qonşu sahələrindəki mübadilələr

arasında qarşılıqlı təsir olur ki, bunu da bir qayda olaraq interfe-rensiya adlandırırlar.

3.2. XROMOSOMLAR

Xromosomlar (qədim yunanca «*rəng*», «*bədən*») - eukariot hüceyrələrin nüvəsində nukleoproteid strukturdur, onlarda irsi informasiyaların böyük hissəsi yerləşir. Bu informasiyaların qo-runması (saxlanması), realizə olunması və ötürülməsi əvvəlcədən təyin edilmişdir. Xromosomlar mürəkkəb koordinasiyanı və hü-ceyrədə genetik informasiyaların toplanması nəticəsindəki proses-lərin reqlyasiyasını həyata keçirir. Bu informasiyalar zülalların – fermentlərin ilkin strukturunun sintezini təmin edir.

Hər bir növün hüceyrəsində müəyyən miqdarda xromosom olur. Onlar hüceyrənin irsi xassəsini və növün orqanizmini müəyyən edən genlərin daşıyıcılarıdır. Gen – bu müxtəlif RNT molekulları sintez edən (genetik informasiyaların translyasiyaları) DNT molekulunun sahəsidir. Gen, genetik materialın funksional bölünməz vahididir və xətti yerləşən nukleotidlərin müəyyən sayı (üçdən az olmayaraq) şəklində təsəvvür edilir. Məhz DNT zəncir-lərində nukleotidlərin ardıcılıqları genetik informasiyaların ko-dunu mRNT molekulunda transkripsiya olunmaq qabiliyyətini müəyyən edir, onlar da öz növbəsində koda uyğun olan amin turşularının ardıcılığını sintez olunan zülalların polimer molekulu-na «bir gen –bir zülal» prinsip üzrə translyasiya (ötürür) edir.

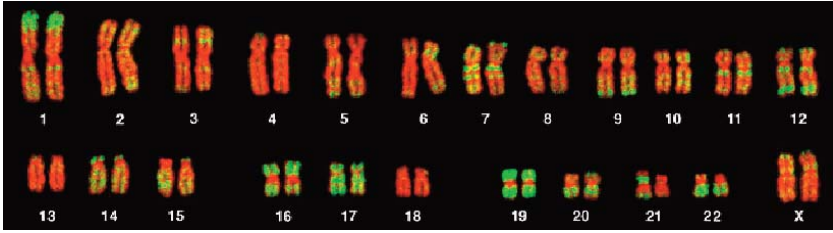
Xromosomlar hüceyrələrin mitoz və yaxud meyoza bölünməsi dövründə işıq mikroskopunda aydın seçilir. Hüceyrənin bütün xromosomlarının yığılımı növ üçün spesifik əlamət olub, onun üçün nisbi aşağı səviyyəli fərdi dəyişkənlik xarakterikdir.

Xromosomlarda nukleotidlərin miqdarı olduqca çoxdur. Məsə-lən, insan xromosomunun tərkibinə daxil olan genlər iki milyon cütə qədər nukleotidə malik ola bilər.

İnsanın normal kariotipi 46 xromosomla təsvir edilmişdir. Bun-lardan 22 cütü autosom və bir cütü cinsiyyət xromosomlarıdır (kişi kariotipində XY, qadın kariotipində – XX).

Aşağıda verilmiş şəkil 3.1-də genlərin sayı və insan xromo-

somlarının əsası göstərilmişdir.



Şəkil 3.1. FISH fluoprezent-nişanlanmış Alu-təkrarların köməyi ilə alınmış 46 (23 cüt) qadın xromosomlarının karyotipinin əks olunması

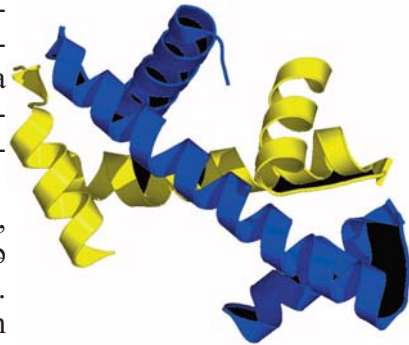
İnsanda ən uzun olan 1-ci xromosom, ən qısa olan 21-ci xromosomdan təxminən 5 dəfə uzundur.

3.3. XROMOSOMUN STRUKTURU

Xromosomların struktur əsası kimi DNT histon kompleksi xidmət edir. Histonlar nukleotidlərdə daima təzələnilir. DNT histonlarla ion rabitələri ilə əlaqədə olur. DNT hüceyrələrin həyatı hədudlarında sabitliyi və hüceyrələr çoxalan zaman genetik fasiləsizliyi ilə fərqlənir. Somatik hüceyrələrdə DNT-nin miqdarı, spermatozoidlərin nüvələrində, yaxud yumurta hüceyrələrinin nüvələrində olan DNT-nin miqdarından iki dəfə çoxdur. Xromosomlardan hər biri fərdi formaya və onlarda yerləşən genlərə əsasən genetik informasiyaya malikdir.

Histonlar – müsbət yüklənmiş, molekul kütləsi 10-20 min vahidə bərabər olan qələvi zülallardır. H1 histon digər dörd histondan iki dəfə uzundur və nukleosom strukturun tamlığına cavabdehdir:

H1 histonun hər bir molekuluna bir nukleosom düşür.



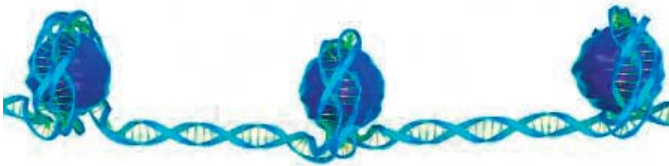
Şəkil 3.2 Zülal-histon

Histon olmayan zülallar – mürəkkəb və müxtəlif cinsli zülallar qrupudur. Onların arasında, xromosomun DNT-nin digər komponentlərinin, o cümlədən RNT, histonların və histon olmayan zülalların metabolizmini təmin edən fermentlər müşahidə edilmişdir. Bu zülallar mitotik xromosomların formalaşmasında iştirak edir.

Hər bir xromatid zülallarla – histonlarla və histon olmayan zülallarla əlaqədar olan bir molekul DNT-yə malikdir. Müasir dövrdə eukariotların xromatininin təşkilinin nukleosom modeli qəbul edilmişdir (Kornberg R., 1974; Olins A., Olins D., 1974).

Bu modelə əsasən, histon-zülallar (onlar praktiki olaraq bütün eukariotlarda eynidir) hər bir qlobulda 8 molekuldan ibarət xüsusi qlobullar formalaşdırır (iki-iki histon molekulları H2a, H2b, H3, H4). DNT teli hər bir qlobul ətrafında iki-iki burum edir. DNT sahələri ilə (140-160 s.n.ölçüdə) sarılmış (dolanmış) histon oktamerdən ibarət olan struktur **nukleosom** adlanır. DNT-nin bu cür yığılması onun uzunluğunu 7 dəfə azaldır. Nukleosom modeli «ipdə muncuqlar» adını almışdır. Müsbət yüklənmiş histonlar və mənfi yüklənmiş DNT nisbi möhkəm DNT – histon kompleksi əmələ gətirir.

Nukleosomlar arasında DNT sahəsi H1 histonuna malikdir. O, nukleosom tellərinin spirallaşmasında və xromosomun ikinci dərəcəli təşkilinin – vintşəkilli solenoid strukturun əmələ gəlməsində mühüm rol oynayır.



Şəkil 3.3. Nukleosom, DNT-nin yığılması

DNT – histon tellərinin sonrakı çoxpilləli yığılması xeyli dərəcədə müxtəlif fərziyyələr üçün faydalı sahə olaraq qalır.

Xromosomun quruluşunda daha bir mühüm element – sentromer (ilkin gərilmə) vardır. Onlar zülal təbiətlidir və xromosomların hərəkətinə cavabdehdir, həmçinin ona bölünmə oxunun telləri birləşir.

Sentromerlərin yerləşmə yerindən asılı olaraq xromosomları aşağıdakı kimi fərqləndirirlər: bərabərçiyinli (metasentrik), qeyri-bərabər çiyinli (submetasentrik) və çubuqşəkilli (akrosentrik). Metasentrik xromosomlarda sentromer ortada yerləşir, daha doğrusu, hər bir xromatidi iki bərabər çiyinə ayırır, submeta-sentrik xromosomda çiyinləri qeyri bərabər uzunluğa, lakin akrosentrikdə sentromer xromatidlərdən birinin uc hissəsində yerləşir.

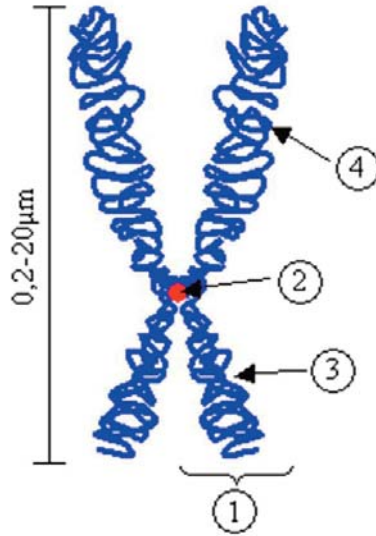
Şəkil 3.4- də ikiləşmiş xromosomun quruluşu əks olunmuşdur.

İkiləşən xromosomlarda xromatidlər öz aralarında sentromer olan sahədə birləşirlər.

Xromosomların quruluşunda ilkin gərilmənin (daralmanın) olması vacibdir. Lakin bundan başqa ikinci gərilmə də (nüvəcik təşkil edən) olur, doğrudur, onlar bütün xromosomlarda müşahidə edilmişdir. Nüvədə xromosomun ikinci gərilmələrində nüvəciklərin sintezi baş verir.

Xromatidlərin uc hissələrində telomerlər yerləşir. Onlar xromosomların yapışmasının qarşısını alırlar. Haploid xromosom dəstində hər bir xromosom özünün quruluşuna görə unikaldir. Sentromerlərin vəziyyəti (xromosomların çiyinlərinin uzunluğu bununla şərtlənir) hər bir xromosomu başqalarından fərqləndirməyə imkan verir.

Xromosomların diploid dəstində hər bir xromosoma homoloji olan, yəni eyni quruluşa də və eyni gen dəstinə malik (lakin onların



Şəkil 3.4. *İkiləşmiş xromosomun quruluşu: 1 – xromatid; 2 – sentromer; 3- qısa çiyin; 4 – uzun çiyin*

başqa allelləri mümkündür) və digər valideyndən alınan genlər vardır.

Canlı orqanizmlərin hər bir növü üçün özünün kariotipi xarakterdir, daha doğrusu, özünün xromosom sayı və onların xüsusiyyətləri (uzunluğu, sentromerin vəziyyəti, kimyəvi quruluşunun xüsusiyyətləri) xarakterikdir. Kariotipə görə bioloji növü müəyyən (təyin) etmək olar.

Təbiətdə tipik struktura malik olmayan xromosomlar müşahidə edilir (daha doğrusu, «nəhəng xromosomlar»). Bir halda ki, bu cür tipik olmayan xromosomlar nəhəng ölçüyə malikdir, deməli, onlardan genomu öyrənmək üçün əlverişli model kimi istifadə etmək olar.

3.4. XROMOSOM DNT-nin YIĞILMA SƏVİYYƏSİ

Məlumdur ki, xromosomların əsasını DNT-nin xətti makromolekulunun xeyli uzunluğu təşkil edir. İnsan xromosomunun DNT molekulalarında 50-dən 245 milyon cütə qədər azot əsaslar olur. İnsan hüceyrələrindən birində DNT-nin orta uzunluğu iki metr təşkil edir. Bu zaman insan hüceyrəsinin tipik nüvəsi, hansı ki, yalnız mikroskopun köməyi ilə görünməsi mümkündür, 110 mkm 3-na yaxın həcmi tutur, lakin insanın mitotik xromosomu orta hesabla 5-6 mkm-dən çox olmur. Genetik materialın buna bənzər yığılması eukariot orqanizmlərdə yüksək dərəcədə təşkil olunmuş DNT molekulunun necə interfaza nüvəsində, eləcə də mitotik xromosomda olduğu kimi yığılma sistemlərinə əsasən də mümkündür.

Qeyd etmək lazımdır ki, eukariotların gecikən (ləngiyən) hüceyrələrində xromosomların yığılma dərəcəsinin daimi qanunauyğun dəyişilməsi həyata keçir. Mitozdan əvvəl xromosom DNT-si, DNT-nin xətti uzunluğu ilə müqayisədə 10^5 dəfə tez yığılır ki, bu da qız hüceyrələrdə xromosomların müvəffəqiyyətlə seqre-qasiyası (ayrılması) üçün zəruridir. Bu zaman interfaza nüvəsində transkripsiya prosesinin, həmçinin xromosomda replikasiyanın müvəffəqiyyətlə getməsi üçün, yığılmanın açılması vacibdir. Bu zaman nüvədə DNT heç bir vaxt tamlıqla dartılmış formada olmur

və həmişə bu və ya digər dərəcədə yığılmış vəziyyətdə olur. Belə ki, interfazadakı xromosom ilə mitozodakı xromosom arasındakı hesablanmış ölçünün azalması maya hüceyrələrində təxminən 2 dəfə və insanda 4-50 dəfə təşkil edir.

Xromatində DNT-nin yığılması, DNT-nin xətti ölçüsünün çoxsaylı yığılması onun nüvədə yerləşməsinə təmin edir. Bu, bir neçə mərhələdə baş verir. Onlardan ən çox öyrənilənlər üç yığılma səviyyəsindədir:

1. Diametri 10 nm. olan nukleosom telləri əmələ gətirməklə DNT-nin nukleosomlarda sarılması.

2. Nukleosom tellərin, fibrillər (30 nm.) adlanan strukturun əmələ gəlməsi ilə yığılması.

3. Fibrillərin nəhəng ilgəkdə (50-200 min nukleotid cütü) burulması, nüvənin – nüvə matriksdə zülal skelet strukturunda bərkidilməsi.

Mitotik xromosomda yığılma dərəcələrindən ən axırıncılardan birini bəzi tədqiqatçılar xromonem adlandırırlar ki, bunun da qalınlığı 0,1-0,3 mkm təşkil edir. Sonrakı yığılmalar nəticəsində xromatidlərin diametri metafaza vaxtında 700 nm.-ə çatır. Metafaza mərhələsində xromosomların xeyli dərəcədə qalınlığı (diametri 1400 nm) nəhayət ki, onun işıq mikroskopunda görünməsinə imkan yaradır. Kondensasiya (sıxlaşma) olunmuş xromosom X hərfi şəklinə malik olur (əksər hallarda qeyri-bərabər çiyinli), replikasiya nəticəsində meydana çıxmış iki xromatid sentromer olan sahədə öz aralarında birləşirlər.

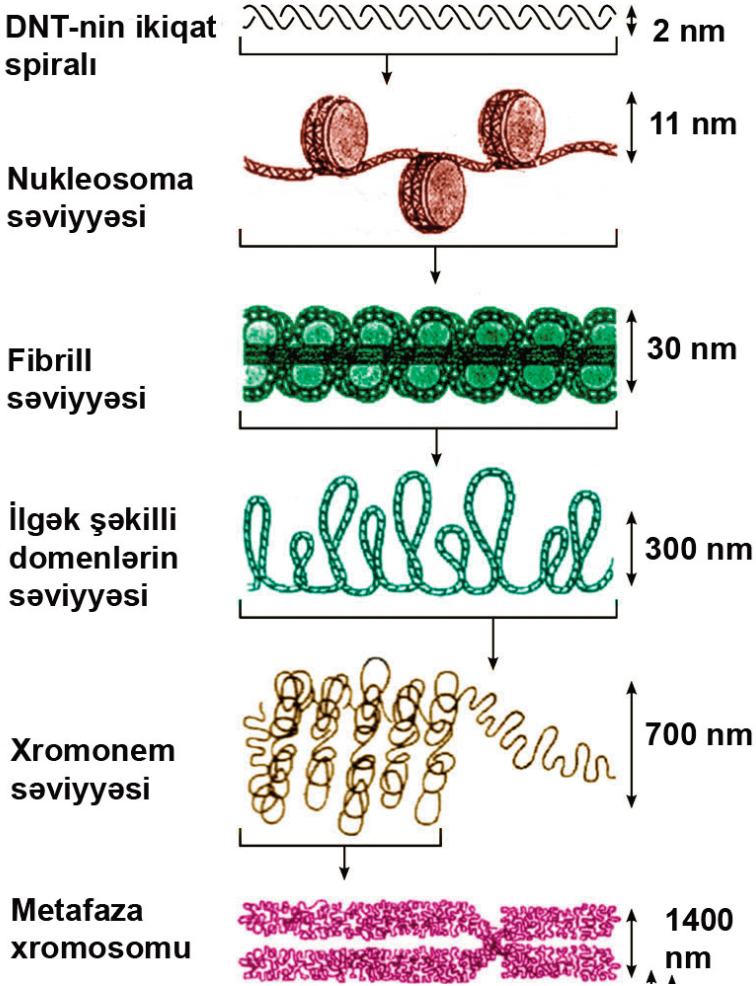
Yığılma prosesinə əsasən, DNT-nin nəhəng molekulu çox da böyük olmayan həcmdə hüceyrədə yığılır. Məsələn, ümumi uzunluğu 1,8 metrə yaxın olan insan xromosomunun DNT-si 1 mikrometrdən az diametrə malik olub, nüvədə yığılmışdır.

Öz növbəsində heteroxromatini iki sinfə bölürlər: struktur (yaxud konstitutiv) heteroxromatin (daima üzə çıxan sahələr) və fakultativ heteroxromatin (euxromatin rayonların dönən yığılmaya malik sahələri). Struktur heteroxromatin sentromerin yaxınlığındakı sahələrdə və xromosomun bəzi başqa sahələrində lokuslaşmışdır, o, rənglə çox yaxşı üzə çıxır. Struktur xromatinin sahələri interfazada tez-tez bir-birilə birləşir və xromsentrlləri əmələ

gətirirlər.

Xromatinin yığılma (kompaktlaşma) dərəcəsi xromosomun müxtəlif sahələrində fərqlənir və hüceyrə tsikli dövründən asılıdır. Bu prosədə çox müxtəlif qeyri-histon zülallar mühüm rol oynayır.

Yığılma variantlarından biri şəkil 3.5-də əks olunur.



Şəkil 3.5. Eukariot xromatidlərinin yığılma səviyyəsi

Şəkildən görüldüyü kimi, xromatin (xromosom maddəsi) eukariotlarda eyni cür yığılmamışdır. İki tip xromatin vardır: eukromatin (daha az sıxlıqla yığılan) və heteroxromatin (daha sıx yığılan). Genetik materialın xromosomda kompakt yığılması xromatinin yığcamlığı adını almışdır. Yığılmanın nukleosom yığılmadan başlayaraq 4-5 səviyyəsi ayırd edilir.

Hesab edilir ki, heteroxromatin genetik cəhətdən yüksək dərəcədə kondensasiya ilə əlaqədar olaraq fəal olmur, amma eukromatin fəaldır. Digər tərəfdən, eukromatində genlərin ekspersiyası üçün kifayət qədər əlverişli şərait olmur. Heteroxromatinin funksiya yerinə yetirməsini öyrənən zaman daha çox suallar üzə çıxır.

Xromatinin müxtəlif növlərinin struktur-funksional xüsusiyyətlərinin intensiv öyrənilməsinin çoxillik tarixinə baxmayaraq bu problemdə aydın olmayan məsələlər hələ də qalmaqdadır.

3.5. XROMOSOMLARIN MƏCMUSU

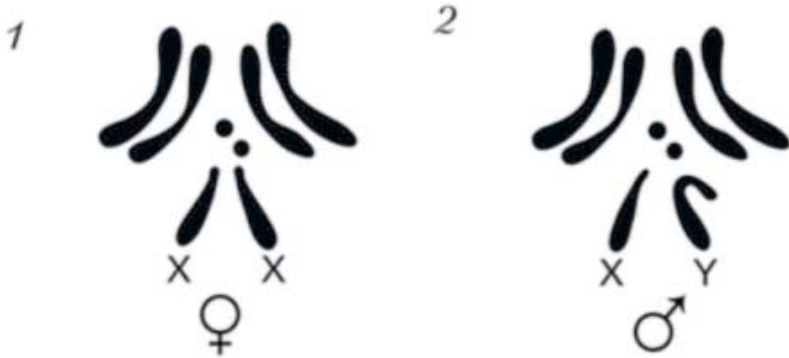
Somatik, daha doğrusu, bədən hüceyrələrində adətən ikiqat yaxud diploid xromosom dəsti olur. O, formasına və ölçüsünə görə praktiki olaraq cüt ($2n$)_ xromosomlardan ibarətdir. Bu cür birbirinə bənzər cüt xromosomlar yığımı (dəsti) homoloji (yunancadan homos – bərabər, eyni, ümumi) xromosomlar adlanır. Onlar iki orqanizmdən əmələ gəlir: bir dəst ana orqanizmindən, amma digər dəst isə atadan. Xromosomların bu cür cüt dəstində hüceyrələrin və orqanizmin (fərdin) bütün genetik informasiyası toplanır. Homoloji xromosomlar formasına, uzunluğuna, quruluşuna, sentromerlərin yerləşməsinə görə eyni olub, eyni lokalizasiyaya (yerləşməyə) malik eyni genləri daşıyır. Onlar eyni gen yığımına malikdir, doğrudur, onlar allellərinə görə fərqlənə bilərlər. Beləliklə, homoloji xromosomlar olduqca yaxın olsa da, lakin tam identik irsi informasiyaya malik deyilir.

Orqanizmin bədən hüceyrələrindəki xromosomların əlamətlərinin məcmuu (onların sayı, ölçüləri, forma və mikroskopik quruluşlarının detalları) kariotip adlanır (yunancadan karyon – qoz, qozun nüvəsi və *typos* – nümunə, forma). Xromosomların

formasını, onların sayını, ölçülərini, sentromerlərin yerləşməsi, ikinci gərilmə yerinin olması hər bir növ üçün həmişə spesifikdir, onlara görə orqanizmlərin qohumluğu haqqında müqayisə aparmaq və həmin yaxud onların başqa növə mənsub olmasını müəyyən etmək olar.

Hər bir növə xas olan kariotipin daimiliyi onun təkamülü prosesində yaradılmış, mitoz və meyozun qanunauyğunluqları ilə şərtlənir. Lakin növün mövcud olması prosesində onun kariotipində mutasiya nəticəsində xromosomların dəyişilməsi baş verə bilər. Bəzi mutasiyalar hüceyrələrin və orqanizmin irsi keyfiyyətini mahiyyətə bütövlükdə dəyişdirir.

Şəkil 3.6-da drozofil milçəyinin erkək və dişi fərdlərinin kariotipi təsvir edilmişdir.



Şəkil 3.6. Drozofillərin kariotipi: 1- dişinin, 2- erkəyin

Xromosom dəstinin sabit xarakteristikası – miqdarı və xromosomların morfoloji xüsusiyyətləri, başlıca olaraq sentromerin yerləşməsinə görə təyin olunan, ikinci gərilmənin olması, euxromatin və heteroxromatin sahələrin növbələşməsi və s. növləri identifikasiya etməyə imkan verir. Buna görə kariotipi növün «pasportu» adlandırırlar.

Qadınların və kişilərin kariotipi uşağa irsi əlamətlərin məcmusunu verir, hansı ki, dərinin rəngindən, tüklərin, gözlərin, boyunun, səsinin xüsusiyyətlərindən və sairədən toplanır. Əfsuslar olsun ki,

valideynlərdən körpəyə həmçinin, bir sıra xroniki xəstəliklərə meyillilik də ötürülə bilər:

- *ürək-damar sisteminin nasazlığı*. Ürəyin işemik xəstəliyini almaq üçün yaşlı olmaq əsla məcburi deyildir. Lakin bu xəstəliyin üzə çıxması üçün vacib olan faktorları nəsilədən almaq ehtimalı vardır. Söhbət xolesterin mübadiləsinin pozulmasından, böyrəklərin patologiyasından və hormonal sistemdən gedir.

- 2-ci tip şərəkli diabet. Bu xəstəliyin meydana gəlməsini bütöv bir genlər qrupu requlyasiya edir və uşaq irsi olaraq yalnız xəstəliyə meyilliliyi alır. Xəstəlik piylənmə zamanı, yəni virus infeksiyaları ilə inkişaf edə bilər.

- Stomatoloji problemlər. Körpə dişlərin ölçüsünü, həmçinin quruluşunu və toxumaların möhkəmlilik dərəcəsini, çənələrin xüsusiyyətini və tüpürçəyin tərkibini valideynlərdən alır.

- Alkoqolizm. Bu adətə irsi meyillilik, alimlər tərəfindən yaxın vaxtlarda müəyyən edilmişdir. Bu halda söhbət sinir-psixi xarab olmadan və fermentlərin normal mübadiləsinə cavabdeh olan sistemin pozulmasından gedir.

Nasazlığın bu tam olmayan siyahısı, meydana gəlmə riski uşağın kariotipinə qoyula bilər. Lakin bu halda həkimlər xəstələnmənin yalnız 22-50 faizinin ehtimallığı haqqında danışirlar. Düzgün həyat tərzi və öz sağlamlığına diqqətli münasibət irsilikdən «yan keçməyə» kömək edə bilər və zərərli diaqnozlardan uzaqlaşmaq olar.

3.6. İNSANDA XROMOSOM PATOLOGİYALARI

İnsan orqanizmi mürəkkəb sistemdir, onun fəaliyyəti müxtəlif səviyyələrdə requlyasiya olunur. Bu zaman müəyyən maddələr dəqiq biokimyəvi proseslərdə iştirak etməlidir, ona görə ki, bütün hüceyrələr, orqanlar və tam sistemlər düzgün funksiya yerinə yetirə bilsinlər. Ancaq bunun üçün düzgün əsasın qoyulması tələb olunur. Buna bənzər çoxmərtəbəli ev üçün əgər müvafiq şəkildə hazırlanmış bünövrə qurulmazsa ev möhkəm dura bilməz, insan bədəninin «evi» irsiyyət materialının nəzakətlə ötürülməsini tələb edir. Məhz onda qoyulmuş genetik kod rüşeymin inkişafını idarə

edir, bütün qarşılıqlı təsirləri formalaşdırmağa imkan verir və insanın normal mövcudluğunu şərtləndirir.

Normal halda orqanizmin hər bir hüceyrəsi bir və elə həmin miqdarda xromosoma malikdir, daha doğrusu, eyni cür genlərlə cütlərdə birləşən xromosoma malikdir. Artıq yuxarıda qeyd olunduğu kimi, insanda tam yığım 23 cüt xromosomdan ibarət olub, yalnız cinsiyyət hüceyrələrində 46 xromosom əvəzinə onların yarısı olur. Bu ona görə zəruridir ki, məhz mayalanma prosesində spermatozoidin və yumurta hüceyrənin birləşməsi zamanı bütün zəruri olan genlərlə tam qiymətli kombinasiya alınsın. Genlər xromosomlar üzrə təsadüfi paylanmamışdır, məhz ciddi, müəyyən qaydada paylanmışdır. Bu zaman xətti ardıcılıq bütün insanlar üçün eyni cür saxlanılır.

Lakin bəzi hallarda irsiyyətli informasiyalarda səhvlər meydana çıxır. Onlar ayrı-ayrı genlər səviyyəsində meydana çıxar yaxud onların böyük birləşmələrinə toxuna bilər. Bu cür dəyişilmələr gen mutasiyaları adlanır. Ayrı-ayrı hadisələrin gedişi zamanı problem tam xromosoma, daha doğrusu, hüceyrənin struktur vahidlərinə aid olur. Uyğun olaraq onlar xromosom mutasiyaları adlanır. Xromosom dəstinin pozulması yaxud xromosomun quruluşunun pozulması nəticəsində inkişaf edən irsiyyətli xəstəliklər xromosom xəstəlikləri adını almışdır.

Mutasiyalar nəticəsində xromosomların sayı yaxud onların strukturu dəyişilir. Bu səbəbdən mayalanmadan sonra yumurta hüceyrəsində xromosom materialı artıq olur yaxud, əksinə, kifayət qədər olmur. Balansı pozulması nəticəsində rüşeymin inkişaf prosesi pozulur, bu isə hamiləliyin özbaşına qırılmasına, ölü uşağın doğulmasına ya da irsiyyətli xromosom xəstəliyinin inkişafına səbəb olur.

İnsanda xromosom mutasiyalarının müxtəlif tipləri təsvir edilmişdir.

Poliploidiya (adətən triploidiyalar şəklində) əsasən spontan abort olunmuş embrionlar və ölüdoğulanlar arasında fiksə edilir. Mamalıq praktikasında müşahidə edilən təxminən 5 % uzaqlaşmalar embrionların triploidliyi və tetraploidliyi ilə şərtlənir. İnsanın genetik aparatının requlyator sisteminin pozulması bu hal-

larda o qədər böyükdür ki, hətta həyatla uyğun gəlmir. Həyatının ilk günlərində məhv olan canlı triploid uşaqların tək-tək dünyaya gəlməsi hadisəsi onların hüceyrələrinin mozaikliyi ($2n/3n$) ilə əlaqədardır. Tamamilə triploid vahid bir uşağın doğulması hadisəsi təsvir edilmişdir ki, o da bir neçə saat yaşamışdır. Poliploidiya gametogenez və mayalanma proseslərinin pozulması ilə şərtlənir.

İnsanda ən çox xromosom xəstəliklərinin sayı aneuploidiya ilə təsvir edilir. Bu hal meyoza zamanı gametogenezdə bu və ya digər xromosomun valideynlərdən birində səhv olaraq çəkilməsinin nəticəsidir. Ən çox trisomiyalar şəklində aneuploidiyalara təsadüf edilir, bu zaman kariotipdə bir ədəd əlavə xromosom meydana çıxır.

Autosom xromosomların trisomiyaları arasında 21-ci xromosomların trisomiyası tez-tez olur ki, bunun da nəticəsində Daun sindromu baş verir. Autosom xromosomlar üzrə trisomiyaların başqa növü 18-ci xromosomların trisomiyasını – Edvards sindromunu qeyd etmək olar. Bu kimi hallarda çoxsaylı klinik pozulmalar adətən həyatın ilk aylarında letal nəticəyə gətirib çıxarır. Bu cür patologiyaların tezliyi yeni doğulmuşlar arasında 1:700 – 1:7000 təşkil edir.

Bütün təsvir olunan trisomiya növlərinə, adi formalar istisna olmaqla rast gəlinir, həmçinin roberston şəklində translokasiyalar əlavə olaraq və hansısa akrosentrik xromosomların kariotipinə rast gəlmək olar: rob (13,15), rob (13,14), rob (21,22), rob (21,21), rob (21,13), rob (21, 15) və s. Digər autosomlar üzrə trisomiyalar dölün ölümü ilə qurtarır, amma birinci üç xromosom trisomiyaları ümumiyyətlə, embrionların formalaşmaları ilə uyğunsuzluğa malikdir. İstənilən autosom xromosomlara görə monosomiya həyatla uyğun gəlmir.

Cinsiyyət xromosomlarına görə aneuploidiya bir az ağır nəticə verir. O, qüsurlu gametlərin mayalanmasındakı prosesdə meydana çıxır. Qüsurlu gametlər meyoza zamanı cinsiyyət xromosomlarının qeyri-düzgün paylanması ilə əmələ gəlir. Əvvəllər deyildiyi kimi, hətta heteroqamet cinsdə cinsiyyət xromosomları özlərini homoloji xromosomlar kimi aparırlar. Klinik genetikada kariotipin cinsiyyət xromosomları üzrə aneuploidlərlə şərtlənən müxtəlif sin-

dromlar təsvir edilmişdir. Onlardan bəzilərini göstərmək olar: (47, XXY və daha çox nadir variantlar 48, XXXY, 49, XXXXY).

X trisomiyası (47,XXX) yalnız az miqdarda fiziki, cinsiyyət və zehni inkişafda xarakterizə oluna bilər. Bəzən nəsilvermə saxlanılır, doğrudur, bu, döldə böyük ehtimallıqla xromosom pozulmaları ilə baş verir.

YYY trisomiyası (47,YYY) kəskin klinik təzahürlə və cinsiyyət əlamətlərinin inkişafında kənarlanmalarla müşayiət olunur. Bu, insanın Y-xromosomunda az sayda olan fəal genlərlə əlaqədardır. YYY xromosomlu adamlar uca boyluluğu, yüksək təcavüzkarlığı, cəmiyyətsiz davranışı ilə xarakterizə olunurlar. Onların rastgəlmə tezliyi 1:1000 nisbətindədir.

Polisomiyalar (48, XXXX, 49, XXXXX) zamanı müxtəlif anomaliyaların, zehni geriliyin, cinsiyyət əlamətlərinin inkişafının ifadə dərəcəsi kəskin artır. Belə qadınlar dölsüz olurlar.

X-xromosoma görə aneuploidiyanın diaqnostikası mürəkkəb olmayan kariotipləşmə ilə mümkündür. Normal qadın kariotipində embriogenezin ilkin mərhələsində X-xromosomlarından biri heteroxromatlaşır və interfaza nüvəsində yaxşı fərqlənən Barr cisimciyi əmələ gətirir. Rənglənmiş preparatlarda əlavə Barr cisimciyi, aneuploid kariotiplərində əlavə X-xromosomun olduğu göstərilir. Bu sadə ekspress – diaqnostikası, daha doğrusu, hüceyrə preparatlarını, ağızda selikli qişanı rəngləməklə keçirmək olar.

Beləliklə, cinsiyyət xromosomlarına görə aneuploidiya, inkişafda bir sıra kliniki kənarlanmalara, oliqofreniyanın (olqop-sixiya) müxtəlif dərəcəsinə, cinsiyyətin diferensiasiyası prosesinin pozulmasına baxmayaraq ontogenezin ilkin mərhələlərində lokal nəticəyə gətirib çıxarmır və autosom xromosomlara görə aneuploidiyadan fərqli olaraq daha az ifadə olunan neqativ effekt göstərmir.

İnsanda müxtəlif sindromlarla təzahür edən xeyli miqdarda xromosom dəyişilmələri identifikasiya edilmişdir.

Bu, müxtəlif delesiyalardır: (4p-)-Volf-Xirşhorna sindromu, (18 p-)-de Qruşi sindromu, (11 q-)-Furlin və b. sindromlar.

Defişenslər: (5p-)-pişik çıxığırtısı sindromu, (13q-)-Orbeli sindromu və b.

Duplikasiyalar: dur (22), (y11) – pişik gözü sindromu, dur (14) və b.

Müntəzəm olaraq irsi sindromların diaqnostik əlamətləri haqqında məlumatlar ətraflı təsvir olunmaqla dərc olunur. Xromosom dəyişilmələrinin əksəriyyəti çoxsaylı patologiyalarla xarakterizə olunur: mikrosefaliyalar, ürək-damar sisteminin qüsurları (çatışmazlığı), vaxtından əvvəl yüksək ölüm halları.

3.7. XROMOSOM ANOMALİYALARI

Xromosom anomaliyaları – xromosomların sayının yaxud strukturunun dəyişilməsi ilə şərtlənən irsi xəstəliklərdir. Bu günə qədər 300-dən çox xromosom sindromları öyrənilmiş və təsvir edilmiş-dir.

Onlardan ən çox rast gəlinəni 21-ci xromosomların trisomiyasıdır. Belə uşaqlar əqli (zehni) inkişafdan geri qalır, spesifik xarici əlamətləri və üzlərinin xarakterik cizgiləri olur, sağlam uşaqlardan fərqli olaraq sistemli xəstəliklərə daha çox tutulurlar.

Anomaliyaların yayılmasına görə ikinci yerdə 13-cü və 18-ci xromosomların anomaliyalarıdır və belə uşaqlar olduqca tez ölürlər. Bu halda, cinsiyyət xromosomlarının da anomaliyalarına təsadüf olunur.

Xromosomların sayının 3-,4-,5- dəfə (və çox) haploid dəstinə malik hüceyrələrin meydana gəlməsi *genom mutasiyalar*, alınan formalar isə *euploid* adlanır. Euploidiyalarla yanaşı tez-tez aneuploidiyaya da təsadüf olunur. Bu halda ayrı-ayrı xromosomların sayının genomda dəyişilməsi ilə hüceyrələr meydana gəlir.

Aneuploidiya – bu kifayət qədər yayılmış xromosom anomaliyasıdır, bu zaman kariotipdə xromosomların sayının azalması və ya artması baş verir. Belə olduqda xromosomların ümumi sayı n haploid xromosom dəsti dəfələrlə artmır. Homoloji xromosom cütündən bir xromosomun itməsi hadisəsinə *monosomiya*, amma əlavə bir xromosomu olan mutantlar, yəni üç homoloji xromosomu olduqda – *trisomik* və bir cüt homoloqların itirilməsi baş verdikdə – *nullisomiklər* adlanır. Autosom xromosomlara görə aneuploidiya həmişə inkişafın pozulmasını törədir və insanda süni

abortların baş verməsinin əsas səbəbinə çevrilir. İnsanda ən çox məşhur olan aneuploidiyalardan biri 21-ci xromosoma görə trisomiyadır ki, bu da Daun sindromunun inkişafına gətirib çıxarır. Aneuploidiya şiş hüceyrələri üçün xarakterikdir, xüsusilə, davamlı şiş hüceyrələri üçün əlverişlidir.

Canlı doğulmuş körpələr üçün yalnız 21-ci xromosomların autosom monosomiyaları haqqında (monosomiya 21) məlumat mövcuddur. 21-ci xromosom monosomiyası ilə doğulan uşaqlar əksər hallarda çoxsaylı anadangəlmə qüsurlara malik olurlar və nadir hallarda doğulduqdan sonra bir neçə həftə yaxud bir neçə gün yaşayırlar. Monosomiyanın başqa bir növü də vardır ki, bu zaman yeni doğulmuş qız uşaqlarından təxminən hər 5000-dən biri monosomik kimi müşahidə edilir.

X-xromosomunun monosomiyası zamanı yalnız bir X-cinsiyət xromosomu olur və bu zaman autosomların miqdarı normada olur. Bu xəstəlikdən yalnız qadınlar əziyyət çəkir. Bir qayda olaraq, adamlar bu cür anomaliya ilə tam mənalı həyat tərzini sürürlər, normal intellektual inkişafa malik olurlar, lakin onlarda dölsüzlük, daxili orqanların inkişafında və həmçinin bir sıra xarici xüsusiyyətlərdə də qüsurlar ola bilər. Y-xromosomunun monosomiyası letal dəyişkənlikdir və diri doğuşla uyğunluq təşkil etmir.

Natamam (qismən) monosomiyalara da (delesiyalar) rast gəlmək mümkündür. Natamam monosomiya – bu xromosomun müəyyən sahəsinin düşməsidir. Bir qayda olaraq, bu proses, valideynlərin cinsiyət hüceyrələrində olan xromosomların struktur dəyişilmələri nəticəsində meydana çıxır.

Orqanizmin hüceyrələrində xromosomların yaxud trisomiyaların əlavə surətinin üzə çıxması (trisomiya haqqında yuxarıda ətraflı məlumat verilib) xromosom anomaliyalarının ən geniş yayılmış növüdür və digər növlərindən daha tez-tez diri doğulmuş uşaqlarda rast gəlinir. Cinsiyət xromosomlarının trisomiyasına tez-tez rast gəlinir və autosom xromosomların trisomiyasından fərqli olaraq daha az ciddi olan fəsadlara malikdir. Dünya-

da kişilərin 0,2-0,5 faizinə yaxını bu patologiyadan əziyyət çəkir.

Pubertat dövrünə (daha doğrusu, cinsi yetişkənlik dövrü) yaxın və ondan sonra bu sindromlu xəstələrdə uzun aşağı ətraflara və uzun belə, üzlərində və bədəndə cüzi (seyrək) tüklərə, qinekomastiyaya (döş vəzilərinin böyüməsi), yumurtalığın tədrici atrofiyasına, cinsiyyət yetişkənliyinin gecikməsinə təsadüf edilir. Xəstələrdə intellekt əmsalı aşağı orta qiymətdən orta səviyyəni yüksəldən göstəricilərə qədər variasiya edir. Lakin, bəzi hallarda irihəcmli eşitmə materialının mənimsənilməsi zamanı, həmçinin, mürəkkəb qrammatik konstruksiyalara malik ifadələrin qurulmasında çətinliklər qeyd olunur.

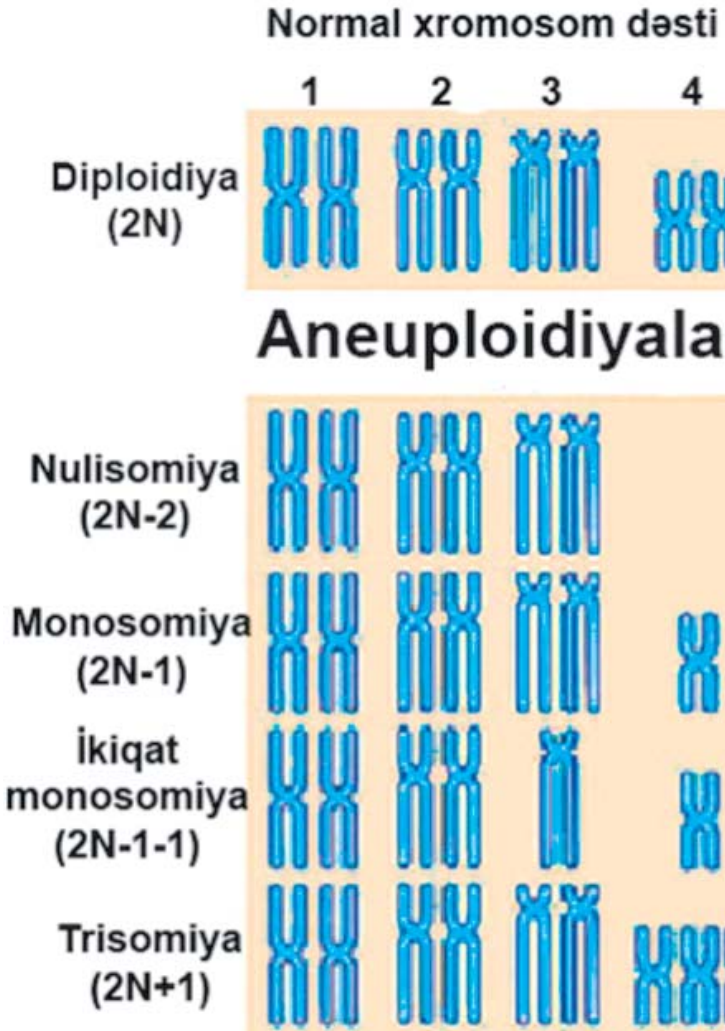
Kişilərdə Y-xromosomunun artıqlığı sindromunu daşıyanlarda əlavə Y-xromosomu olur, ümumi xromosom dəsti 44 adi xromosomdan və üç ədəd cinsiyyət xromosomundan (XYY) ibarət olur. Bu onun nəticəsində baş verir ki, yumurta hüceyrəni mayalandıran spermatozoid ikinci Y-xromosomunun daşıyıcısı olsun. Sindromun kişilərdə üzə çıxma tezliyi təxminən 1000 kişidən birində olur. Bu sindromun daşıyıcılarının böyük əksəriyyəti özlərinin xüsusiyyətləri haqqında məlumata malik olmurlar, patologiya təsadüfi müayinə zamanı üzə çıxır.

Əlavə Y-xromosomlu xarici görünüşlü kişilər normal kişilərdən heç də fərqlənmirlər, lakin bir sıra xüsusiyyətlərə malik ola bilərlər. Orta hesabla, daşıyıcılar həmin yaşda olan kişilərdən 75 faiz çox olur. Bəzi kişilər hərəkətlərinin koordinasiyalarında pozulmalara malik olur və normal seksual funksiyaları yerinə yetirirlər. Bununla belə, bu cür kişilərdə fertilliyin aşağı düşməsi halları, hətta dölsüzlüyə qədər zəifləmə halları təsvir edilmişdir. İntellektual inkişafı norma dairəsində olur, lakin tez-tez doğma qardaş və bacılarında olduğundan bir qədər aşağı olur.

Daşıyıcıların təxminən yarısının təhsillə bağlı problemləri, nitq və oxuma pozulmaları olur. Davranış problemlərində risklərin yüksəlməsi ola bilər, XYY-sindromlu kişilər tez-tez impulsiv (qeyri-iradi) və yetişməmiş emosional olurlar. Əlavə Y-xromosomlu kişilərin qızları həmişə sağlam olur, ancaq oğlanlarının 60 faizi xromosom anomaliyalarının daşıyıcıları olurlar (əlavə X

yaxud Y- xromosomla).

Şəkil 3.7.-də normal xromosom dəsti və müxtəlif xromosom anomaliyaları – aneuploidiyalar əks olunmuşdur.



Şəkil 3.7. Normal xromosom dəsti və xromosom anomaliyaları

Haploid xromosom dəsti (n) ilə xromosomların sayının artması *poliploidiya* adlanır. Poliploidiya təbiətdə geniş və qeyri-bərabər yayılmışdır. Poliploid eukariot mikroorqanizmlər – göbələklər və yosunlar məlumdur. Çiçəkli bitkilər arasında poliploidlərə tez-tez rast gəlinir, lakin çıpaqtoxumlu bitkilərdə poliploidiyaya rast gəlmək olmur. Çoxhüceyrəli heyvanlarda bütün orqanizmin hüceyrələrində poliploidiyanın olması nadirdir. Bəzəi hallarda üxtəlif poliploidlərə diferensiasiya olunmuş toxumalarda endopoliploidiya, məsələn, məməlilərin qaraciyərində, həmçinin bağırsağın toxumalarında, tüpürcək vəzilərində, bir sıra həşəratların malpigi borularında təsadüf edilir.

Poliploidiyalar zamanı somatik hüceyrələrdə diploid xromosom sayından kənarlanma və cinsiyyət hüceyrələrində haploid xromosom sayından kənarlanma ilə yanaşı, elə hüceyrələrdə meydana çıxma bilər ki, məhz onlarda hər bir xromosom üç dəfə ($3n$) – triploid, dörd dəfə ($4n$) – tetraploid, beş dəfə ($5n$) – pentaploid və s. ola bilər. Orqanizmlərdə müvafiq olaraq xromosom sayının hüceyrələrdə dəfələrlə artması – ploidlilik – triploid, tetraploid və s. yaxud bütövlükdə poliploidlər adlanır.

Bitki və heyvanlarda somatik hüceyrələr, bir qayda olaraq, ikiqat (diploid) xromosom sayına ($2n$) malik olur; hər bir homoloji xromosom cütlərindən biri ana orqanizmindən, digəri ata orqanizmindən gəlir. Somatik hüceyrələrdən fərqli olaraq, cinsiyyət hüceyrələrində başlanğıc (haploid) xromosom sayı (n) azalmış olur. Haploid hüceyrələrdə hər bir xromosom təkdir, özünün homoloqu olmur. Bir növün orqanizmlərinin hüceyrələrində xromosomların haploid sayı əsas say adlanır, yaxud belə haploid yığımda yerləşən genlərin məcmuu – genom adlanır. Cinsiyyət hüceyrələrində xromosomların haploid sayı meyoza prosesində ikiqat xromosom sayının reduksiyası (azalması) nəticəsində meydana çıxır, lakin diploid xromosom dəsti mayalanma zamanı bərpa olunur. Kifayət qədər tez-tez, bitkilərdə diploid hüceyrədə B-xromosomlar adlanan xromosomlar olur, yəni xromosomlardan hansısa birinin əlavəsi olur. Onların rolu az öyrənilmişdir, amma qarğıdalıda məsələn, belə xromosomlar həmişə olur. Müxtəlif bitki növlərində xromosomların sayı olduqca müxtəlifdir. Belə ki, qıjıların bir

növündə (*Ophioqlasum reticelata*) diploid dəstdə 1260 xromosom olur, amma filogenetik inkişaf edən mürəkkəbçiçəklilər fəsiləsində *Haplopappus gracilis* növündə haploid yığımda 2 xromosom olur.

3.8. XROMOSOM DƏYİŞİLMƏLƏRİ

Xromosom dəyişilmələri, xromosom mutasiyaları, xromosomların struktur dəyişilmələri onlarda qırılmalar nəticəsində meydana çıxır. Bu dəyişilmələr əksər hallarda əmələ gələn parçaların digər uyğun gələnlərlə birləşməsi ilə müşayiət olunma başlanğıc xromosomlarla birləşmədən çox olur. Struktur dəyişilmələr bir xromosomun hüdudlarında, eləcə də homoloji xromosomlar arasında və qeyri-homoloji xromosomlarla baş verə bilər və xromosomun hansısa bir sahəsinin düşməsi (delesiya) yaxud ikiləşməsi (duplikasiya), qırılan hissənin başqa xromosomun seqmentinə keçməsi (translokasiya) baş verə bilər; nəhayət qırılan sahə 1800 çevrilə bilər və elə həmin xromosomda qala bilər (inversiya).

Lakin, qeyri-əlvərişli olmasına baxmayaraq, bir qayda olaraq, xromosom mutasiyaları nəticəsində, bəzən onlar hüceyrələrin və orqanizmin həyatı ilə uyğun olur və bioloji təkamül əsasında xromosom strukturunun təkamülünün mümkünlüyünü təmin edir. Belə ki, ölçüsünə görə çox da böyük olmayan bölünmə heteroziqot vəziyyətdə bir sıra nəsillərdə saxlanıla bilər. Bölünməyə nisbətən daha az zərərli olan duplikasiyadır, çünki materialın böyük hissəsi artırılmış dozada (genomun 10 faizindən çox) xromosom aberrasiyalarının (dəyişilmələrinin) əsas tipləri orqanizmin məhvinə gətirib çıxarır.

Delesiya və duplikasiyalar gen balansını pozurlar ki, bu da orqanizmin əlamətlərinin dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Xromosomda genlərin yerləşmə qaydasını dəyişdirən inversiyalar və translokasiyalar, hansı ki, bu halda sahəsinə dəyişən gen tamamilə başqa ilişikli qrupa düşür, gen balansını pozmur və orqanizmin fenotipik əlamətlərini dəyişdirmir. Bir normal xromosoma və bir ədəd inversiyalı xromosoma malik olan heteroziqotda meyoza zamanı bu xromosomların yaxınlaşması çətinləşir, onlar arasında krossinqover yatırılır yaxud zəif tezliklə gedir, çox vaxt aneu-

ploid qametlər meydana çıxır (bax Aneuploidiya), buna görə də bu cür orqanizmlər homoziqotlarla müqayisədə zəif nəsilverməsi ilə fərqlənir. Homoziqotlarda hər iki cüt xromosom inversiya daşıyır yaxud hər ikisi normal olur.

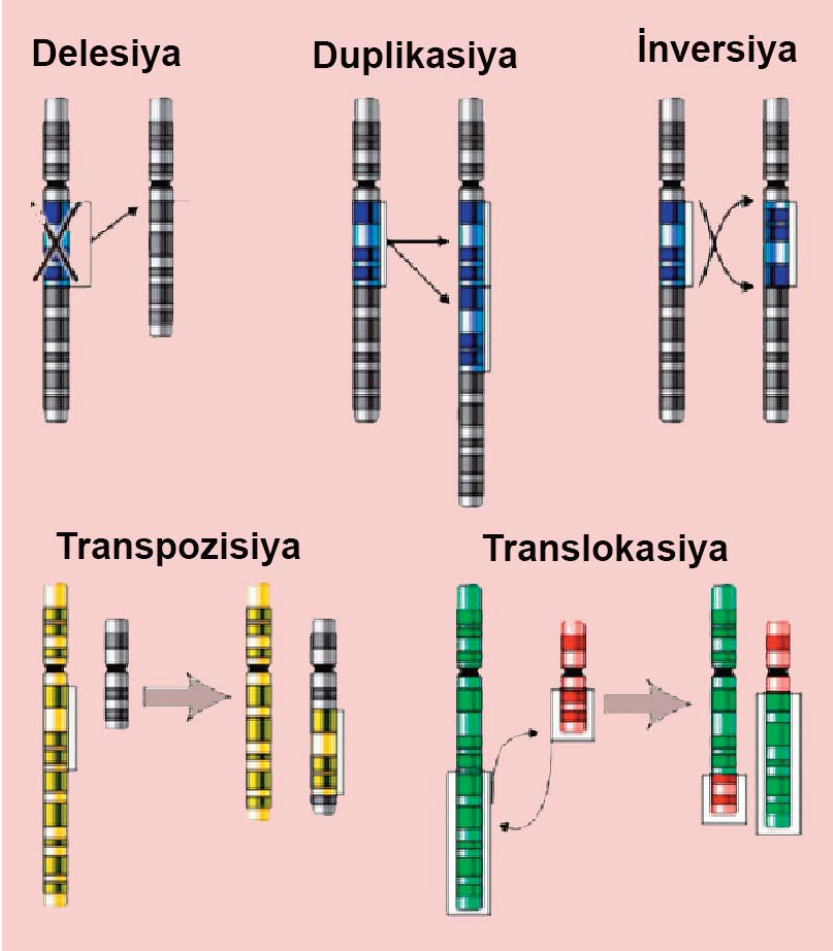
Translokasiya daşıyan xromosomlara görə heteroziqotlar çoxlu sayda aneuploid qametlər verir, buna görə onların nəsilvermə qabiliyyəti homoziqot orqanizmlərə nisbətən aşağı olur. Xromosomların strukturunun dəyişilməsi sələflərində qamet, meyoza homoloqların konyuqasiya prosesinin və onların sonrakı ayrılma-larının pozulması ilə müşayiət olunur. Belə ki, bölünmələr və xromosomlardan birində sahənin duplikasiyası konyuqasiya zamanı artıq materiala malik olan homoluqla ilgəyin əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur. İki qeyri homoloji xromosom arasında resiprok translokasiya konyuqasiyalar zamanı bivalentlərin əmələ gəlməsinə deyil, məhz kvadrivalentlərin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Bu zaman xromosomlar X- fiquru əmələ gətirir. Bu, müxtəlif xromosomlarda yerləşən homoloji sahələrin çəkilməsi (dartılması) ilə baş verir.

Resiprok translokasiyalarda polivalentlərin əmələ gəlməsi ilə xromosomların böyük əksəriyyətinin iştirakı konyuqasiyalar zamanı daha mürəkkəb strukturların formalaşmasıyla müşayiət olunur. Konyuqasiya və strukturların sonrakı çəkilmələri dəyişilmiş xromosomlarla əmələ gəlir və yeni xromosom dəyişilmələrinin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Nəticədə qeyri-tam qiymətli irsi materialı alan qametlər, yeni nəsildə normal orqanizmlərin formalaşmasını təmin edə bilmir. Bunun səbəbi ayrı-ayrı xromosomların tərkibinə daxil olan genlərin və onların qarşılıqlı yerləşmələrinin nisbətinin pozulmasıdır.

Xromosom daxili dəyişilmələr:

1. *Çatışmazlıqlar* (defisenslər) – xromosomun uc fraqmentinin itməsi (itirilmiş sahə meyozun gedişi zamanı nüvə hüdüdlərindən kənara çıxır, xromosom qısalır, genlərin bir hissəsindən məhrum olur). Mikroskopda görünən qırılma, itirilmə yaxud xromosomun bir və ya iki terminal (ucluqların) sahələrin çatışmazlığı nəticəsində xromosomların açıq qalan ucları, halqasəkilli xromosomu əmələ gətirməklə birləşə bilər. Fraqmentlər mitozda xaric olunur.

Biri normal xromosomlu, digəri delesiyalı xromosoma malik struktur heteroziotlarda, normal xromosomda delesiyadan əks tərəfdə ilgək əmələ gəlir (D – ilgək). Xromosom dəyişkənliklərinin sxematik təsviri 3.8 şəklində verilmişdir.



Şəkil 3.8. Müxtəlif xromosom dəyişkənliklərinin təsviri

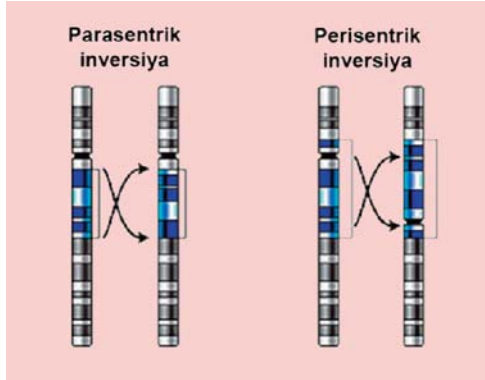
2. *Delesiyalar* (latıncadan *deletio* – məhv edilmə) – xromosom dəyişilməsidir, bu zaman xromosom sahəsinin itməsi baş verir.

Delesiya xromosomun qırılmasının nəticəsində yaxud qeyri-bərabər krossinqoverin nəticəsində baş verə bilər. Xromosomların itirilmiş sahələrinin vəziyyətinə görə delesiya daxili (interstrial) və ucluqlu (terminal) kimi təsnifləşdirilir.

3. *Duplikasiyalar* (latıncadan – duplicatio – ikiləşmə) – çatışmazlıq və delesiyanın əksinə bir prosesdir. Duplikasiyada xromosomda müəyyən lokus və ya bir neçə lokus artmış olur, başqa sözlə, təkrarlanır. *Drozofil* milçəyinin X-xromosomunda Bar adlanan mutasiya məlumdur. Bu geni daşıyan milçəklərin gözləri uzunsov və zolaqlı olur. Duplikasiya qeyri-bərabər krossinqover nəticəsində, homoloji rekombinasiyalar zamanı, retrotrans pozisiyaların səhvi nəticəsində baş verə bilər. Duplikasiyalar bir və elə həmin xromosom həddlərində baş verən, yaxud xromosom sahəsinin sürətinin başqa xromosoma köçürülməsi (transpozisiya) nəticəsində meydana çıxır. Bir xromosomda meydana gələn təkrarlar düz, yaxud inversiya olunmuş tandem təkrarlar şəklində yerləşə bilər.

4. *İnversiyalar* – xromosom daxilində kiçik və ya böyük sahələrin 180° çevrilməsidir ki, nəticədə genlərin düzülüş ardıcılığı dəyişir.

İnversiyalar perisentrik (inversiya olunmuş sahə sentromerə qoşulur) və parasentrik (inversiya olunmuş sahələr xromosomun çiyinlərindən birində, sentromerdən kənarında yerləşir). Normal və inversiya olunmuş xromosomların çarpazlaşması zamanı heteroziqotlarda asentriklər və disentriklər meydana çıxır;



Şəkil 3.9 *Parasentrik və perisentrik inversiyaların sxematik təsviri*

nəticədə qeyri-tam qiymətli hüceyrələr əmələ gəlir. Bu zaman krossinqoverin məhsulu sonrakı nəsəyə ötürülmür (buna görə inversiyaları obrazlı şəkildə «krossinqoveri bağlayan» adlandırırlar. Beləliklə, inversiyalar bütöv gen blokunun – supergenlərin saxlan-

masına şərait yaradır. Əgər inversiyalar duplikasiyalar ilə uyğun gəlsə onda, palindromlar meydana çıxıb bilər, məsələn: abccba.

5. *Translokasiyalar* – bu xromosomların sahələrinin yaxud bütün xromosomun başqa xromosoma yerdəyişməsidir. Bəzi hallarda homoloji xromosomların tam birləşməsi baş verir və nəticədə ikisentrometrlı struktur – disentriklər əmələ gəlir. Digər hallarda isə iki akrosentrik xromosomdan birsentromerli ikiqiyinli xromosom əmələ gəlir. Xromosomların bu cür birləşməsi robertson translokasiyası adlanır. Robertson translokasiyalara tez-tez gəmiricilərdə rast gəlmək mümkündür.

6. *Transpozisiyalar* – bu xromosomların sahələrinin elə bu xromosomun digər lokusuna (nöqtəsinə) yerdəyişməsidir. Transpozisiyalara meyilli xromosom sahələri mövcuddur, onları «sıçrayan genlər», mobil genetik elementlər və ya transpozonlar adlandırırlar. Transpozisiyalar zamanı yerini (vəziyyətini) dəyişən genlər özlərinin aktivliyini dəyişə də bilərlər. Bu hadisə *vəziyyət effekti* adlanır. Vəziyyət effekti nəticəsində genlər özlərinin ilk başlanğıc funksiyalarını dəyişirlər ki, bu da mahiyyət etibarını ilə yeni genlərin meydana gəlməsinə gətirib çıxarır.

7. *Fraqmentasiya* – bu, çoxlu sayda müxtəlif fraqmentlərin əmələ gəlməsi ilə xromosomların xırdalanmasıdır. Bəzi orqanizmlərdə polisentrik xromosomlar mövcuddur və fraqmentləşmələr zamanı fraqmentlərdən hər biri sentromer alır, onda o normal replikasiya oluna bilər və hüceyrənin bölünməsində iştirak edə bilər.

Xromosomlararası dəyişilmələr (translokasiyalar) – homoloji xromosomlar və ya qeyri-homoloji xromosomlar arasında baş verən struktur dəyişkənliklərdir. Bu zaman xromosomların sahələri homoloji və ya qeyri-homoloji xromosomların başqa yerlərinə yerini dəyişirlər. Translokasiyaların aşağıdakı növləri ayırd edilir:

- *Resiprok* (qarşılıqlı) – qeyri-homoloji xromosom sahələrinin qarşılıqlı mübadiləsidir. Resiprok translokasiyalar balanslaşmış xromosom dəyişilmələridir. Onların formalaşması zamanı genetik materialın itməsi hadisəsi baş vermir, insan populyasiyalarında geniş yayılmış xromosom anomaliyaları hesab olunur. Daşıyıcılıq tezliyi 1/1300-dən 1/700-ə qədər variasiya edir. Resiprok translokasiyaların daşıyıcıları, bir qayda olaraq, fenotipcə normal olur,

bu zaman dölsüzlüyün ehtimalı yüksəlir, fertillik aşağı düşür. Spontan uzaqlaşmalar və anadangəlmə irsi xəstəliklərlə uşaqların doğulması ehtimalı yüksəlir, belə ki, onlarda qametlərin yarısı genetikcə balanslaşmamış olur. Bu meyoza yenidən qurulmuş xromosomların qeyri-bərabər çəkilməsi üzündən baş verir.

- *Qeyri-resiprok* (transpozisiyalar) – xromosom sahələrinin vəziyyətinin dəyişilməsi: xromosom sahəsinin digər xromosoma qarşılıq verməyən mübadiləsi. Transpozisiya genetik materi-alın çox da böyük olmayan sahəsinin bir xromosom hüdudlarında və ya müxtəlif xromosomlar arasında yerdəyişməsi kimi təsvir olunur. Bu, xüsusi hərəkətli və ya miqrasiya edən genetik elementlərin iştirakı zamanı baş verir.

- *Disentrik* – qeyri-homoloji xromosomların fraqmentlərinin birləşməsi.

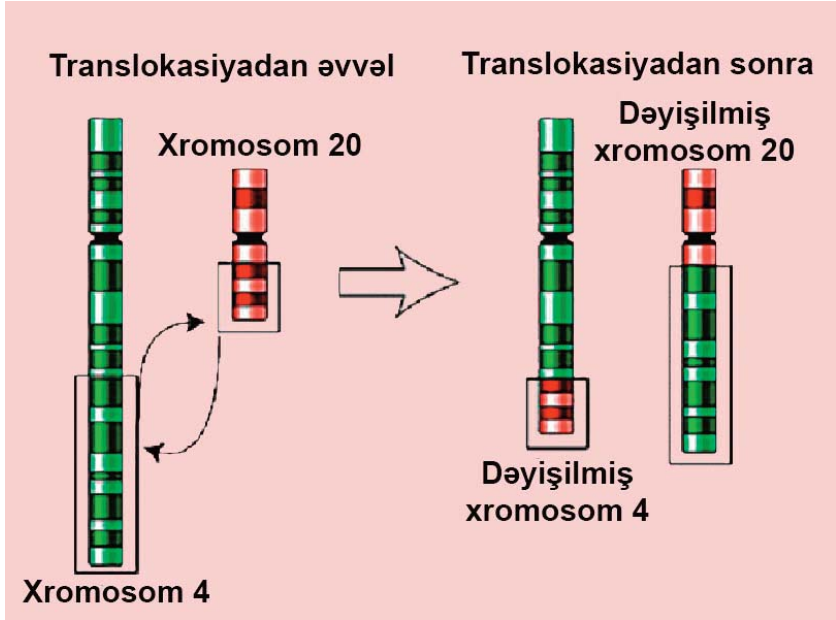
- *Sentrik* - qeyri-homoloji xromosomların sentromerlərinin birləşməsi.

Xromosomlararası dəyişilmələrə misal olaraq Daun xəstəliyinin translokasion formasını göstərmək olar. Xəstəliyin verilmiş variantında xromosomların sayı normal – 46 olur, belə ki, əlavə 21-ci xromosom autosoma 14 (13,15,22)-ə translokasiya oluna bilər.

Xüsusi tip kimi Robertson translokasiyalarını və ya birləşməni ayırd edirlər ki, bu ad xromosomların sayının dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Onlar, sentromer olan sahədə iki akrosentrik xromosomun birləşməsi zamanı yaranır, bunun nəticəsində bir metasentrik xromosom əmələ gəlir. Robertson translokasiyaları insanlarda rast gəlinən xromosom pozulmalarının ən çox yayılmış növü hesab edilir.

Əgər xromosom dəyişilmələri bu şəkildə baş verirsə, onda xromosom materialının ümumi miqdarı dəyişilməzdir, belə dəyişilmələri balanslaşmış translokasiyalar adlandırırlar. Bir qayda olaraq, balanslaşmış translokasiyaya malik olan insan bundan əziyyət çəkmir, hətta xromosomlarında dəyişkənliyin olmasına şübhə etmir. Bu o zaman vacib əhəmiyyət daşıyır ki, onun uşağı dünyaya gəlir və uşaqda balanslaşmamış translokasiyanın meydana çıxması baş verir.

Şəkil 3.10-da 4-cü və 20-ci xromosomlara translokasiyanın təsiri əks etdirilmişdir.



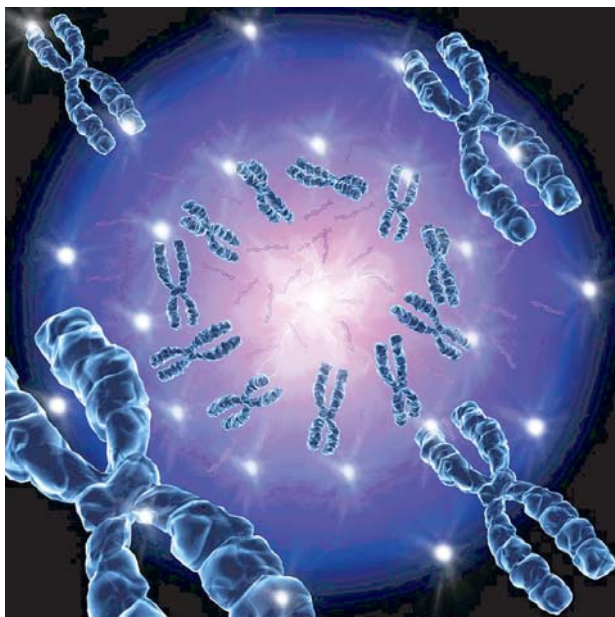
Şəkil 3.10. 4-cü və 20-ci xromosomun translokasiyadan qabaq və translokasiyadan sonrakı təsvirləri

Əgər valideynlərdən biri tarazlaşdırılmış translokasiyaların daşıyıcısı olarsa, onda, ehtimal vardır ki, uşaqda tarazlaşmamış translokasiya meydana çıxsın. Bu o zaman bir xromosomun artıq fraqmenti iştirak etsin və ya digər xromosomun materialının bir hissəsi itmiş olsun.

Bəzən elə olur ki, hər iki valideyndə normal xromosomlar olsada, uşaq translokasiya ilə doğulur. Bu, «yeni yaranan» translokasiya adlanır. Translokasiya valideynlərdən nəslə ötürülə bildiyi kimi, həm də mayalanma prosesində yarana bilər. Translokasiya yoluxucu deyil, məsələn, onun daşıyıcısı hətta qan donoru ola bilər. Baxmayaraq ki, translokasiyalara kifayət qədər tez-tez təsadüf edilir (məsələn, 500-700 adamdan 1-də), onların meydana

gəlməsinin səbəbləri açıqlanmamış qalmışdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, xromosom dəyişilmələri təkamül prosesində və növ əmələgəlmədə, fertilliyin pozulmasında, onkoloji və insanın anadangəlmə irsiyyətli xəstəliklərində mühüm rol oynayır.



IV FƏSİL

ANADANGƏLMƏ VƏ İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN TƏSNİFATI

İrsiyyətli xəstəliklərin genetik təsnifatının əsasında etioloji prinsip kimi məhz mutasiyaların tipi və mühitlə qarşılıqlı təsirinin xarakteri qoyulmuşdur. Bütün irsi patologiyanı şərti olaraq 5 qrupa bölmək olar: gen xəstəlikləri, xromosom xəstəlikləri, irsi meyllikli xəstəliklər (multifaktorial, çoxfaktorluluq sinonimləri), somatik hüceyrələrin genetik xəstəlikləri, ana və dölün genetik uyğunsuzluğu xəstəlikləri. Bu qruplardan hər biri öz növbəsində müvafiq olaraq daha dəqiq genetik xarakteri və nəslə ötürülmə tipi ilə bölünür.

4.1. GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

Gen xəstəlikləri – bu xəstəliklərin böyük qrupu olub, DNT-nin gen səviyyəsində zədələnməsi nəticəsində meydana çıxır. Gen xəstəliklərinin monogen formaları Q.Mendelin qanunları ilə uyğun olaraq nəslə ötürülür. Xəstəliklərin tiplərinə görə onlar autosomla – dominant, autosomla resessiv və X- və ya Y- xromosomla ilişikli nəslə ötürülən tiplərə bölünür.

İnsanda gen xəstəliklərinə maddələr mübadiləsinin çoxsaylı xəstəlikləri aiddir. Onlar karbohidratların, lipidlərin, steroidlərin, purin və pirimidinlərin, bilirubin, metalların və b. mübadiləsi ilə əlaqədar ola bilər. Maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərinin vahid təsnifatı yoxdur, amma elmi BSC qrupu tərəfindən aşağıdakı təsnifat təklif edilmişdir.

1. aminturşu mübadiləsi xəstəlikləri (fenilketonuriya, alkaptonuriya);
2. karbohidrat mübadiləsinin irsi pozulması (qalayurozemiya, qlikogen xəstəlikləri və s.);
3. lipid mübadiləsinin pozulması ilə bağlı xəstəliklər (Himan-Pik xəstəliyi, Qoşe xəstəliyi və s.);
4. steroidlərin mübadiləsinin irsi pozulmaları;

5. purin və pirimidin mübadiləsinin irsi xəstəlikləri;
6. birləşdirici toxuma mübadiləsinin irsi xəstəlikləri;
7. birləşdirici toxuma mübadiləsinin pozulması xəstəliyi (Marfan xəstəliyi, mukopolisaxaridoz xəstəliyi və s.);
8. eritrositlərdə mübadilə pozulmaları ilə əlaqədar xəstəliklər (hemolitik anemiya və b.);
9. metalların mübadiləsinin irsi xəstəlikləri (Konovalov-Vilson və b.);
10. bilirubin mübadiləsinin irsi pozulması;
11. həzm traktında sorulmanın pozulmasının irsi sindromu (mukobisitsidoz, laktozaların dözülməzliyi və b.).

4.2. XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİ

Xromosom xəstəlikləri və ya sindromlar – bu anadangəlmə patoloji vəziyyət qrupudur, inkişafın çoxlu sayda qüsurları ilə təzahür edərək özünün kliniki vəziyyətinə görə fərqlənir, həm də tez-tez psixi və somatik inkişafın ağır pozulmaları ilə müşayiət olunur. Əsas qüsurlar intellektual çatışmazlığın müxtəlif dərəcələridir. Bu halda görmə, eşitmə, dayaq-hərəkət aparatının pozulmaları, daha doğrusu, daha çox ifadə olunan intellektual qüsura nisbətən, nitqin pozulması, emosional dairəsindən və davranışından fərqi çətinləşdirə bilər.

Xromosom xəstəliklərinin təsnifatı bir neçə prinsipə əsaslanır:

I. Etioloji, daha doğrusu, xromosom yaxud genom mutasiyalarının xarakteristikası:

1. Xromosomların strukturunun saxlanması zamanı, anomaliyalı xromosom sayı ilə bağlı xromosom xəstəlikləri.

- Tam haploid xromosom dəstinin dəfələrlə artması ilə şərtlənən xəstəlik – poliploidiyalar;

- Cinsiyyət (X və Y) xromosomlarının say anomaliyası ilə şərtlənən xəstəlik (Şereşevski-Terner, Klaynfelter xəstəlikləri);

- Autosom xromosomların say anomaliyaları ilə şərtlənən xəstəliklər (Daun, Patau, Edvards sindromları);

2. Xromosomların struktur dəyişmələri ilə şərtlənən xromosom xəstəlikləri.

II. Mutasiya meydana çıxan (qamətlərdə və ya ziqotda) hüceyrə tiplərinin müəyyən edilməsi:

- Qamət mutasiyaları bütövlükdə xromosom xəstəlikləri formasına gətirib çıxarır. Belə fərdlər bütün hüceyrələrində qamətlə nəsilədən aldığı xromosom anomaliyaları daşıyır.

- Somatik mutasiyalar – əgər anomaliya ziqotda və yaxud xırdalanmanın ilkin mərhələsində meydana çıxarsa, onda bu zaman müxtəlif xromosom quruluşlu (iki tip və daha çox) hüceyrələrə malik orqanizm inkişaf edir. Bu hadisə *mozaiklik*, xromosom xəstəliklərinin formaları isə *mozaik* adlanır. Onun üçün, mozaik formanın klinik forma üzrə tam uyğun olması üçün anomaliyalı dəstində 10 %-dən az hüceyrə olmamalıdır.

III. Mutasiyaların meydana gəlmə vaxtı (nəsillərdə):

- Bəzi hallarda – mutasiya sağlam valideynlərin qamətlərində yaxud ziqot mərhələsində yenidən meydana çıxır;

- İrsən alınan (ailəvi) formalar – yəni valideynlərin artıq bu cür anomaliyaya malik olduğu halda.

4.3. İRSİ MEYİLLİ XƏSTƏLİKLƏR

Patogenezdə rol oynayan irsiyyət və təzahür etməsi xarici mühitin təsirindən asılı olan xəstəliklər irsi meyilli xəstəliklər adlanır. Bu cür xəstəliklərin irsən alınması Mendel qanunlarına tabe olmur.

Artıq qeyd olunduğu kimi, irsi meyilliliyin əsasında orqanizmlərin genetik unikalığı, yəni orqanizmin ətraf mühitə fərdi reaksiyasının xüsusiyyətlərinin üzə çıxması durur. Ondan asılı olaraq, mutasiyalarla və yaxud normal allellərlə uyğun gəlməklə irsi meyillik böyük üstünlüklə əlaqədardır. İrsi meyillilik monogen, yaxud poligen meyilliliyi ayırd edirlər.

Monogen irsi xəstəliklər bir genin mutasiyası ilə şərtlənir, lakin mutasiyaların patoloji təzahür etməsi üçün xarici amillərin təsiri məcburidir.

Poligen xəstəliklər irsi meyillilik ilə - bir neçə genin allellərinin uyğun gəlməsinin nəticəsidir.

İrsiyətli meyilliliklə aşağıdakı əsas xəstəlik qrupları ayırd

edilir:

- anadangəlmə inkişaf qüsurları (dodaq və damağın çatlari, onurğa – beyin qrijası, mədə çıxacağıının stenoza uğraması, anensefaliya, kəllə-beyin qrijası, omanın anadangəlmə çıxığı, hidrosefaliya və b.).

- qeyri-yoluxucu etiologiyaların xroniki xəstəlikləri. Axırıncıya geniş yayılmış sinir-psixi xəstəliklərə (şizofreniya, epilepsiya, maniakal-depressiv psixoz, dağınıqlı skleroz) və orta yaşlılarda yayılmış somatik xəstəlikləri (bronxial astma, mədə və onikibarmaq bağırsağın xorası xəstəliyi, ürəyin işemik xəstəliyi, varikoz, şəkərli diabet və s.) aid edilir.

4.4. SOMATİK HÜCEYRƏLƏRİN GENETİK XƏSTƏLİKLƏRİ

Xəstəliklərin bu qrupuna bədxassəli yeni törəmə, bəzi autoalergik xəstəlik və anadangəlmə inkişaf qüsurları aiddir. Qocalmanın mexanizmlərində somatik mutasiyaların əhəmiyyəti göstərilmişdir. Somatik hüceyrələrin genetik xəstəliklərinə klassik misal kimi retinoblastomanı – inkişafda olan uşaqlarda bədxassəli oftalmoloji xəstəlikləri göstərmək olar. Retinoblastomaların ikitərəfli hadisəsi tez-tez nəsildə dominant əlamət kimi izlənilir. Xəstəlik, retinoblastomaların genində (13-cü xromosom) mutasiyalarla şərtlənir və bunu genlər qrupuna, yəni şişlərin böyüməsinin supressoruna aid edilir.

Bədxassəli yenitörəmənin başqa formasının inkişafında somatik hüceyrələrdə (mutasiyalar, heteroziqotluğun itməsi), kolorektal xərçəng – yoğun bağırsaqda bədxassəli şiş və onun artımı – qurdabənzər çıxıntısı kimi genetik hadisələrdə ardıcılıqla rolu sübut edilmişdir. Yoğun bağırsağın xərçəngi – polietoloji xəstəlikdir, daha doğrusu, bunun çoxlu sayda səbəbləri ola bilər. Onlara aid edilir: genetik amillər, xarici mühitin amilləri (qidalanmanı, kanserogenləri də daxil etməklə), bağırsaqda iltihab prosesi. Hər il dünyada bu xəstəliyin 600 mindən çox yeni formaları üzə çıxarılır.

4.5. ANA VƏ DÖLÜN UYGUNSUZLUĞU XƏSTƏLİKLƏRİ

Antigenlərə görə ana və dölün uyğunsuzluğu zamanı meydana çıxan xəstəliklər ananın, dölün antigenlərinə immun reaksiyası nəticəsində inkişaf edir. Dölün qanı az miqdarda hamilə orqanizmə düşür. Əgər döl atadan antigenin allelini irsən almışdırsa, hansı ki belə bir (Ar+), anada yoxdur (Ar-) deməli, onda hamilə orqanizm immun reaksiya ilə cavab verir. Ananın antitelləri dölün qanına daxil olaraq onda immun münaqişə törədir.

Bu qrupun ən çox tipik və yaxşı öyrənilmiş xəstəliyi – ana və dölün Rh-Ar üzrə uyğunsuzluğu nəticəsində yenidoğulmuşların hemolitik xəstəliyidir. Xəstəlik o halda meydana çıxır ki, ana Rh-qan qrupuna malik olur, amma döl Rh+ allelini irsən atadan alır.

Bu qrupun ən çox rast gəlinən xəstəliyi yenidoğulmuşların hemolitik xəstəliyidir (YHX). Bu xəstəlik körpənin və ananın Rh-Ap-yə uyğunsuzluğu ilə əlaqədardır. Neonatal dövrdə YHX-nin üç əsas klinik formasını ayırd edirlər:

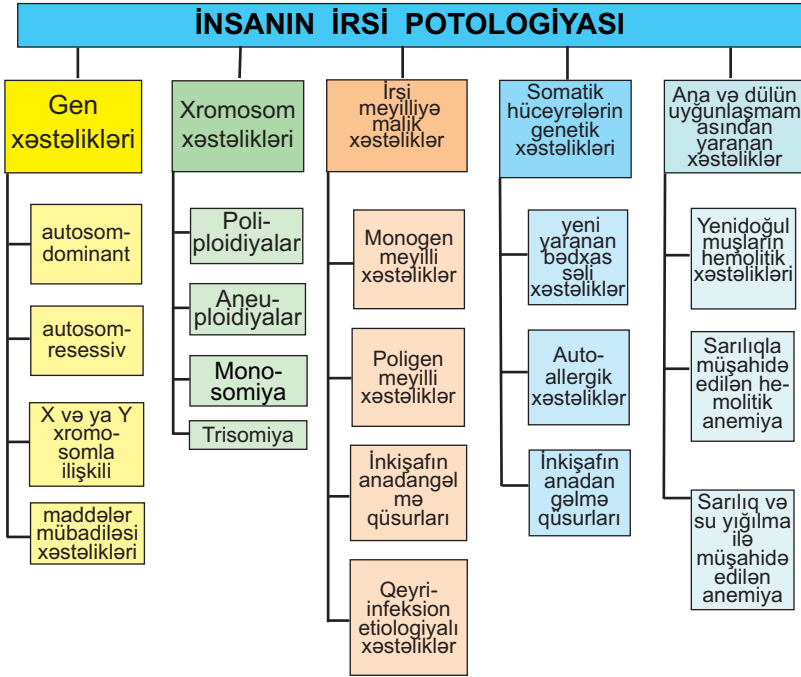
- sarılıqsız və vodyankasız (bədən boşluqlarına su yığılması xəstəliyi) hemolitik anemiya;
- sarılıqlı hemolitik anemiya;
- sarılıqlı və vodyankalı hemolitik anemiya.

Bütünlükdə bu qruplar patologiyaların xeyli hissəsini (bəzi populyasiyalarda yenidoğulmuşlarda 1%) təşkil edir və mamaginekoloqun və tibbi-genetik məsləhətləşmələr praktikasında kifayət qədər tez-tez təsadüf edilir.

Bu tərif, irsi materialın müxtəlif səbəblərdən təsirini dəyişdirmək qabiliyyətinə malik olması kimi başa düşülür. Stabilliyin qorunmasına imkan verən, hüceyrələrdə effektiv reparasion sistemlərin mövcudluğuna baxmayaraq, dəyişkənlik həmişə irsi materiallarla müşayiət olunur.

İki cür dəyişkənlik mövcuddur: İrsi olmayan (modifikasiya, fenotipik) və irsi (genotipik).

Şəkil 4.1- də insanın irsi patologiyasının əsas komponentlərinin təsviri əks etdirilir:



Şəkil 4.1. İnsanın irsi patolojiyasının əsas komponentləri

4.6. İNSANIN ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİN TƏSNİFATI

Anadangəlmə inkişaf qüsurlarını orqanizmdə yayılma dərəcəsinə görə – bu və ya digər orqanda yerləşməsi üzrə, etiologiyası üzrə bölürlər. Anadangəlmə qüsurlar yayılmasına görə ola bilər:

- bir orqanda (məsələn, stenoz (daralma) çıxacağı, arterial axının davam etməsi) yerləşən, təcrid olunan;
- sistemli – bir orqan sistemi hüduqlarında (məsələn, xondrodizplaziya);
- çoxsaylı, iki və daha çox orqanlar sistemində lokuslaşanlar.

Orqanların və sistemlərin inkişafında anadangəlmə qüsurların yerləşməsinə görə olur:

1. Mərkəzi sinir sistemi və hiss orqanları;
2. Üz və boyun;
3. Ürək-damar sistemləri;
4. Tənəffüs sistemləri;
5. Həzm orqanları;
6. Sümük-əzələ sistemləri;
7. Sidik orqanları;
8. Cinsiyyət orqanları;
9. Endokrin orqanları;
10. Dəri və onun çıxıntıları;
11. Digərləri.

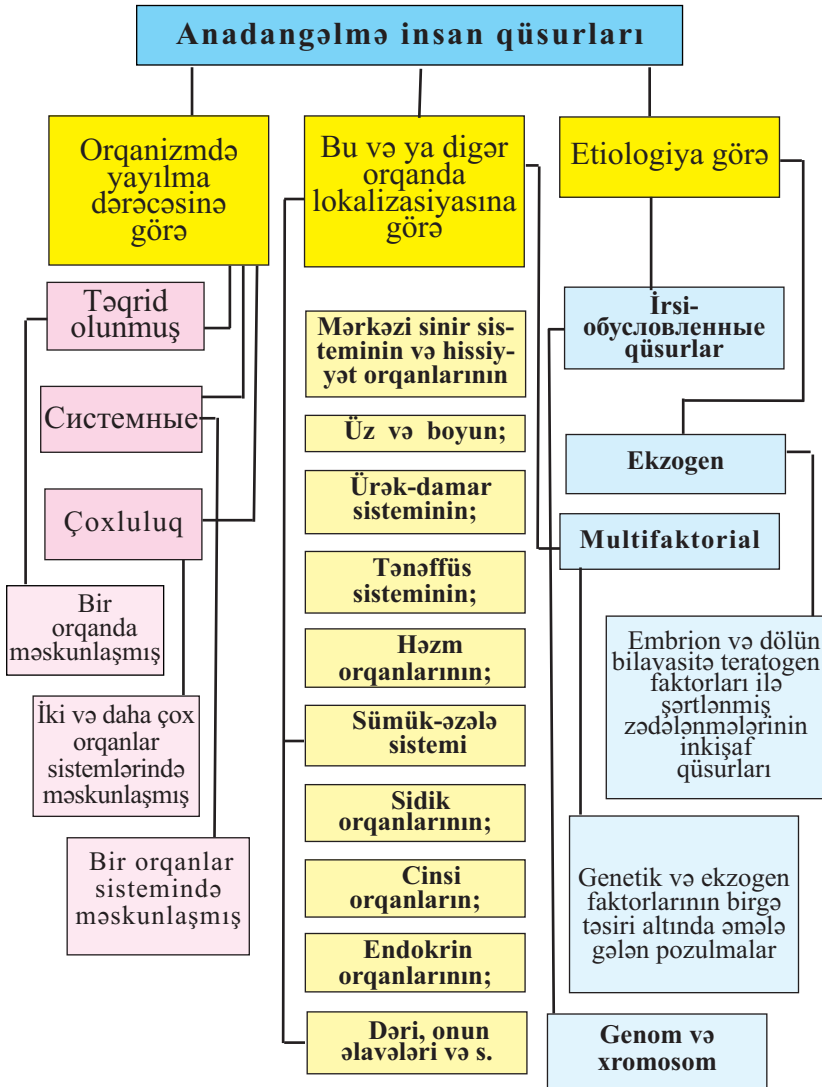
Etioloji təsnifat praktiki olaraq mümkün deyil, amma hər halda, müasir dövrdə qüsurlar törədən səbəblərin əksəriyyəti açılmamış qalmaqdadır. Etioloji əlamətlərə görə üç qrup anadangəlmə qüsuru fərqləndirirlər:

- irsiyyətlə şərtlənən qüsurlar (gen və xromosom qüsurları);
- ekzogen, daha doğrusu, bilavasitə embrion yaxud dölün teratogen amillərin zədələnməsi ilə şərtlənən inkişafın qüsurları;
- multifaktorial (BSC-nin elmi qrupunun təklifinə görə multifaktorial etioloji qüsurlara genetik və ekzogen amillərin birgə təsirinin törətdiyi pozulmaları aid edirlər, lakin bunlardan heç biri ayrı-ayrılıqda qüsurların səbəbi hesab edilmir).

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bu gün insanın anadangəlmə və irsi xəstəliklərinin vahid bir təsnifatı yoxdur. Hazırda məlum gen xəstəliklərinin sayı 6000-dən çoxdur və bu say insanın müxtəlif patologiyalarının tədqiqi ilə bağlı yeni metod və vasitələrin inkişafından asılı olaraq artmaqdadır. İrsi xəstəliklərin təsnifatına şəxsi genetik yanaşma ən məzmunlu və dəqiq sayılır, bu qəbildən təsnifatın əsasında genetik fərqlənmə dayanır. Məsələn, mutant hüceyrələrin tipi (növu) - somatik və ya cinsi, irsiyyətin müxtəlif növləri və s.

Maddələr mübadiləsinin pozulması ilə ifadə edilən irsi xəstəliklərin təsnifatı mübadilənin ilk həlqəsinin zədələnməsi nümunəsində aparılır. Belə biokimyəvi təsnifat genetik və fizioloji yanaşmanı birləşdirir. Bu üsulla lipidlərin, amin turşularının, vitaminlərin, purinlərin və pirimidinlərin hormonların biosintezinin və s.

irsi xəstəlikləri fərqləndirilir.



Şəkil 4.2. İnsanın anadangəlmə qüsurları

Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda göstərilən təsnifat ətraflı göründüsədə, orada verilmiş bir-çox göstəriciləri xırdalamaqla davam etdirmək olar.



V FƏSİL

İNSANIN GENETİK XƏSTƏLİKLƏRİ

Genetikanın ümumbioloji əhəmiyyəti onunla şərtlənir ki, irsiyyət qanunları bütün orqanizmlər üçün doğru olsun. İrsiyyətin qanunauyğunluqlarını öyrənən zaman formalaşma anlayışı genetikanın bütün bölmələri üçün baza rolunu oynayır. Nəsillərdə yeni əlamətlər meydana çıxaran irsiyyət və dəyişkənliksiz Yerdə həyatın təkamülü baş verə bilməzdi. Lakin bu zaman bəşəriyyət müxtəlif mutasiyaların yükü ilə, daha doğrusu, irsi strukturların dəyişilməsi ilə çətinliyə düşür. İrsiyyətlə nəslə ötürülən xəstəliklər, insanın ümumi irsi dəyişkənliyinin bir hissəsidir. Onlar yenidoğulmuşlarda xarici görünüşcə tamamilə əlverişli olur, daha doğrusu, bu, hər şey yaxşı olan ailələrdə təzahür edir. Belə hallarda praktiki sağlam valideynlər bu və ya digər irsi xəstəliklərin patoloji qabiliyyətinə malik olur ki, bundan onların xəbəri olmur.

İrsiyyətin molekulyar əsasları müasir genetikanın əsası olaraq qalmaqdadır. İrsiyyəti öyrənən metodların məcmusu «genetik analiz» adını almışdır. Onun əsası – Qreqor Mendel tərəfindən işlənib hazırlanmış hibridoloji metoddur. Q.Mendel tərəfindən irsiyyətin qanunlarının kəşf olunduğu dövr genetikanın əsas inkişaf dövrü hesab edilir. Bu elmin formalaşmasında Tomas Morqan və onun şagirdlərinin böyük xidməti olmuşdur. Demək olar ki, bu alimlər genetikanın bir elm kimi bünövrəsini qoymuşlar.

Gen xəstəlikləri – bu, DNT-nin gen səviyyəsində zədələnməsi nəticəsində meydana çıxan xəstəliklərin böyük qrupudur. Adətən verilmiş bu xəstəliklər bir cüt allel genlərlə müəyyən edilir və Q.Mendelin qanunlarına uyğun şəkildə nəslə ötürülür. Gen xəstəliklərinin əksəriyyəti müəyyən genlərdə baş verən mutasiyalarla əlaqədardır ki, bu da müvafiq genlərin strukturunun dəyişilməsinə gətirib çıxarır və fenotipdə təzahür edir.

İnsanların sağlamlığı və genetikanın problemi bir-birilə sıx qarşılıqlı əlaqədədir. Genetik alimlər: nə üçün bir qrup insan müxtəlif xəstəliklərə tutulur, o zaman digər insanlar elə bu mühitdə

və yaxud daha pis şəraitdə sağlam olur - sualına cavab verməyə cəhd göstərilir. Əsasən bu hər bir adamın irsiyyəti ilə əlaqədardır, daha doğrusu, onun xromosomlarında yerləşən genlərinin xüsusiyyətləri ilə bağlıdır.

5.1. GENETİK XƏSTƏLİKLƏRİN NÖVMÜXTƏLİFLİKLƏRİ

Gen xəstəliklərinə maddələr mübadiləsinin çoxsaylı pozulmaları aiddir (karbohidratlar, lipidlər, amin turşuları, metallar və s.). Bu ondan başqa, gen mutasiyaları, düzgün olmayan inkişafın və müəyyən orqan və toxumaların funksiya yerinə yetirmələrinə səbəb ola bilər. Belə ki, irsiyyətli karlıq, görmə sinirlərinin atrofiyası, altıbarmaqlılıq, qısabarmaqlılıq və bir sıra digər patoloji əlamətlər qüsurlu genlərlə şərtlənir.

Genetik nöqtəyi-nəzərdən, inkişafından asılı olaraq, bütün xəstəlikləri, irsiyyətin və mühit amillərinin rolundan asılı olaraq üç qrupa ayırmaq olar:

1. *İrsiyətli xəstəliklər* - Mutasiyaların etioloji amil kimi fenotipdə təzahürü praktiki olaraq mühitdən asılı deyil; mühit simptomlarının (əlamətləri) ifadə olunmasını və xəstəliyin getməsi yükünü yalnız dəyişə bilər. Bu gen və xromosomla irsi xəstəliklərdir (hemofiliya, fenilketonuriya, mukovizidoz, Daun xəstəliyi və b.).

2. *İrsiyətlə meyilli xəstəliklər* - Onları öz növbəsində daha iki növə ayırmaq (bölmək) olar. İrsiliyi etioloji amil olan zaman yaranan xəstəliklər Lakin onların təzahürü üçün xarici mühitin müvafiq amilinin təsiri zəruridir Məsələn, diabet, podaqra (nukleotid mübadiləsinin pozulması nəticəsində əmələ gələn xəstəlik). Etioloji amil kimi mühitin təsirinə görə yaranan xəstəliklər, onların meydana gəlmə tezliyi və xəstəliyin getməsinin ağırlığı irsiyyətli meyillikdən asılıdır. Belə xəstəliklərə ateroskleroz, hipertonik xəstəlik, yara xəstəliyi, pullu dəmirov və b.) aiddir.

3. *Əmələ gəlməsində irsiyyətin rolu olmayan xəstəliklər* - məsələn, zədələr, yanıqlar, yoluxucu xəstəliklərdir. Bu halda genetik amillər yalnız patoloji proseslərin gedişinə təsir göstərə

bilər (regenerasiyaların sürətinə, sağlmasına, funksiyaların kompensasiyalarına və b.).

İrsilik hadisəsi bütünlükdə, daha mürəkkəb sistemlərin, yəni hüceyrələrin yalnız təsəvvür edilən elementləri olan genlər və xromosomlarla şərtlənməmişdir. Bu genlərin və DNT-nin rolu-nu azaltmır, onlarda genetik informasiya yazılmışdır, daha doğru-su, maddələr mübadiləsinin müəyyən tipinin yenidən əmələ gəlməsi imkanı yazılmışdır. Lakin, bu imkanın realizə olunması, daha doğrusu, fərdlərin inkişafı prosesi yaxud hüceyrələrin həyat fəaliyyəti hüceyrə yaxud orqanizm şəklində bütövlükdə öz-özünü tənzimləyən sistemə əsaslanır.

Müasir dövrdə qarşıda duran bir nömrəli məsələ kimi, hərəkətin ali fiziki və kimyəvi formalarının sintezinin necə həyata keçirilməsidir, hansı ki, həyatın və irsiyyətin meydana gəlməsilə ifadə olunmuşdur. Həyat hadisəsini kimya və fizikaya endirmək olmaz, çünki həyat materiyanın xüsusi hərəkət formasıdır. Lakin aydındır ki, materiyanın bu xüsusi hərəkət formasının mahiyyəti sadə formaların təbiətini bilmədən qəbul edilə bilməz, artıq ona «aradan götürülmüş» formada daxil olur. Buna görə irsiyyətin fiziki və kimyəvi əsasları problemi hazırda genetikada mərkəzi yerlərdən biri hesab edilir. Onun işlənilməsi, onun bioloji məzmununun və bütün mürəkkəbliyinin irsiyyət probleminin həlli üçün əsas olmalıdır. Tamamilə aydındır ki, fəlsəfi materializmin mühüm sualları bu problemin işlənilməsi ilə əlaqədardır.

5.2. GENETİK XƏSTƏLİKLƏRİN ƏLAMƏTLƏRİ

Uşaq yaşlarında müasir patologiyaların xarakter əlamətləri patologiyaların xroniki formasının yayılmasına progressiv böyümə xidmət edir. İnkişaf edən ölkələrdə körpə yaşda ölümün səbəbləri arasında irsiyyətli və anadangəlmə patologiyalar 20 % təşkil edir. Uşaq xəstəxanalarında hospitallaşdırılmış xəstələrin arasında 40 faizə qədərini anadangəlmə və irsi xəstəliklərdən əziyyət çəkən uşaqlar təşkil edir. İrsi xəstəliklərin semiotikasının öyrənilməsi və xəstə uşaqların müxtəlif cür anadangəlmə və irsi patologiyaların retrospektiv analizinin aparılması onun xüsusiyyətləri haqqında

bəzi nəticələr çıxarmağa imkan verdi.

- *alternativ*: ya var, ya da yoxdur (preaurikulyar papilloma (epitel toxumasının xoşxassəli şişi), boyun (uşaqlıq boynuna aid) fistulu, ovuc içinin dördbarmaqlı büküşü və b.);

- *ölçülənlər*: kəmiyyət qiymətilə müəyyən olunan əlamətlər (uzadılma, qısaldılma, böyüdülmə, azaldılma və b.; araxnodaktiliya, braxidaktiliya, makrosefaliya, mikrocefaliya və s.);

- *təsviri*: dəri, saç, yumşaq toxumaların və b. dəyişilməsi ilə xarakterizə olunan əlamətlər, hansı ki, müqayisəli xarakteristika tələb edir (dəridə «südlü kofe» rəngli ləkə, «quş sifəti», «Fit verən sifət», «elf sifəti» və s.).

Genetik xəstəliklərin kliniki semiotikaların əsas xarakterik əlamətlərinin təzahür etməsində aşağıdakılar mühüm hesab edilə bilər:

1. Təzahürlərin müxtəlifliyi zamanı müəyyən tip əlamətlərin tezliyinin üstünlüyü vardır, xüsusilə aşağıdakıların: əqli gerilik, böyümə və fiziki inkişafın pozulması, sinir sisteminin pozulması, uzun dismorfiyaları, hiss orqanlarının pozulmasının uyğunluğu və daxili orqanların həcmnin kənarlanması. Bəzi simptomlar doğuş zamanı, yaxud ilkin yaşda meydana çıxır və kəmiyyətcə böyüyür.

2. Çox vaxt əsas xəstəlik əlamətlərini müşayiət edənlərə rast gəlinir (dərinin rənginin dəyişilməsi, anadangəlmə mikroəlamətlər, damarların anomaliyaları və b.).

3. Bir sıra hallarda əlamətin qeyri-adi tipi və təkamülü, hansı ki, kliniki analizdə çətinliklər törədir. Əlamətləri birinciyə və ikinciyə ayırmaq mürəkkəbdir. Belə ki, bir çox əlamətlərin təzahür etməsi üçün əsas xəstəliyin aşkar olmayan əlamətləri qeyd olunur (məsələn, dərhal doğuşdan sonra Pradera-Villi sindromu zamanı xüsusi ifadə olunan əzələ hipotoniyalarının meydana çıxması). Bir sıra monogen xəstəliklər zamanı bu cür dəyişkənliklərin meydana gəlməsinin səbəbi kimi genlərin qarşılıqlı təsirinin müvəqqəti pozulması xidmət edə bilər, həmçinin bu anadangəlmə hiperplastik və postnatal (doğumdan sonrakı) dismetabolik pozulmanın nəticəsidir. Ayırı-ayrı xəstəliklərin klinik təzahürü o qədər özünəməxsusdur və demək olar, qeyri-irsiyyətli patologiyalarda analoji olmur ki, bu kliniki əlamətlərə görə diaqnozu yüksək ehtimallı hesab etmək olar. Qeyd edək ki, elmin dəqiqliyi və hüquqi praktika

obyektiv təsdiqetməni tələd edir. Məsələn, neyrofibromatoz Reqlinqauzen zamanı dəri neyrofibromu; Daun xəstəliyinin tipik fenotipi.

4. Uşaq yaşlarında əksər irsi xəstəliklər zamanı kliniki təzahürlərin başlanğıcı 90% -dən çoxdur. Xüsusilə orqan və ya sistemlərin anadangəlmə dəyişilməsinin irsi xəstəlikləri şübhə yaradır, baxmayaraq ki, bu məcburi əlamət deyil və o, qeyri-irsi xəstəliklər zamanı da mövcud ola bilər.

5. Kliniki dəyişilmələrin ardıcıl meydana çıxması orqanların və sistemlərin başqa zədələnmələrinin yaş təkamülünün mənzərəsidir. Məsələn, Blox-Sulsuberger sindromu zamanı dəri dəyişilməsi dinamikaya dözürlü (eritematoz səpgi daima ziyilliklə əvəz olunur, sonra dərinin afrofiyaya uğraması ilə, piqmentsizliklə, sonra palçıqlı səpinti əmələ gətirməklə piqmentləşməyə və digər orqan və sistemləri cəlb etməklə).

6. Bir sıra irsiyyətli xəstəliklər zamanı zədələnmələrin ən çox sevilən lokuslaşdığı yer. Məsələn, Lui-Barr sindromu zamanı skleralarda anqioma (damarlarda inkişaf edən xoşxassəli törəmə), irsiyyətli dermatozlar dərinin ən çox məruz qalan sahələridir.

7. Əlamətin ekspressivlik dərəcəsinin variasiyası əvvəlcədən həmişə təxmini diaqnozu haqqında zəruri olduğunu, sonra qəti, yaxud şübhəliliyi haqqında deməyi diktə edir.

8. Uşaqlarda tez-tez fasiləsiz xroniki, nadir hallarda xəstəliyin residivləşən gedişi müşahidə edilir. Bu, maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərinin böyük qrupuna, xüsusilə də müalicə olunmamış, ağır proqredient gedişə aiddir. Bu zaman hərdən bir olan hadisələrin yüksək tezliyi və maddələr mübadiləsinin bir sıra irsiyyətli xəstəliklərinin yükü, əsasən mitoxondrial xəstəliklər, yaşa dolduqca proqressivləşir ki, bu da genetik faktorlarla, yəni mitohondrial DNT-nin yüksək sürətlə mutasiyaya uğraması ilə (6-17 dəfə nüvə DNT-dən yüksək), orqanizmin böyüməsi və qocalması prosesində mtDNT-də spontan yolla meydana çıxan mutasiyaların sayının artması ilə izah edilə bilər. Uşaqlarda anadangəlmə inkişaf qüsurları zamanı bir tərəfdən yaş artdıqca adaptasiya, digər tərəfdən çətinləşmə (ağırlaşma) müşahidə edilir.

İrsiyyətli mübadilə xəstəlikləri üçün fəvqəladə dərəcədə kliniki

təzahürün ifadə olunan polimorfizmi xarakterikdir. Bu patokimyəvi pozulmalarda bu bir qrup xəstəliklərin müxtəlif siniflərində meydana çıxması ilə izah edilir. Digər tərəfdən, kliniki təzahürünə görə oxşar olan, lakin fermentativ qüsura görə fərqlənən mübadilənin çoxlu sayda irsiyyətli xəstəliklərinin nozoloji formaları ayırd edilir. Belə xəstəliklərin olması müxtəlif fermentlərin substrata mübadilə çevrilmələrinin bu və elə həmin zəncirdə funksiya yerinə yetirməsi ilə, həm də bir və elə həmin fermentin bir sıra biokimyəvi reaksiyada iştirakı ilə izah edilir. Buna baxmayaraq, bəzi irsi mübadilə xəstəliklərinin (İMX) əsas ümumi əlamətlərini ayırmaq olar. Bunlar aşağıda verilir:

• doğuşla, yaxud uşağın normal ilkin inkişaf dövründən sonra meydana çıxan psixomotor inkişafın ləngiməsi;

- qıcolma sindromu;
- miopatiyalar;
- təkrar komatoz vəziyyət;
- ketoasidoz paroksizm (ürəkkeçmə);
- qaraciyərin və dalağın ölçüsünün böyüməsi;
- aretozlar, ataksiya;
- bağırsağ sorulmasının pozğunluğu sindromu (azsorulma);
- skeletin anomaliyaları;
- dəri və tüklərin rənginin dəyişməsi;
- katarakt;
- sidiyin spesifik iyi (tərli ayaq, siçan iyi və s.);
- qəfil ölüm sindromu.

Şübhə yoxdur ki, İMX-i qrupundan ayrılanların hər biri üçün metabolik yolların pozulmalarının xüsusiyyətləri ilə şərtlənən özünün xarakter simptomları vardır.

Xəstənin bədənində amin turşularının mübadiləsinin pozulmaları ilə şərtlənən irsiyyətli xəstəliklərin çoxlu variantları mövcuddur. Ən çox yayılmış və yaxşı öyrənilmiş aminoasidopatiyalar iki amin turşusunun – fenilalanin və tirozinin metabolizminin qüsurları ilə şərtlənir. Orqanizmdə sintez olunmayan, əvəz olunmaz amin turşusu – fenilalanin qaraciyərdə ekspressiya olunan fenilalanin-hidroksilazaların köməyi ilə qida vasitəsilə daxil olur, fenilalanin tirozinə çevrilir. Tirozinin sonrakı çevrilmələri bir neçə

yolla baş verir. Birinci yol tirozinhidroksizlaza ilə nəzarət olunur. Bu fermentin təsiri altında tirozindən dioksifenilalanin (DOFA) əmələ gəlir. DOFA-nın sonrakı çevrilməsi melaninin və mərkəzi sinir sisteminin simpatik şöbəsinin mediatorlarının əmələ gəlməsinə, həmçinin fenilalanin və tirozinin metabolizmində iştirak edən fermentlərin inkişafına gətirib çıxarır. Onlardan ən çox yayılanı fenilketonuriya və albinizm hesab edilir.

5.3. GENOM MUTASIYALARI

Genom mutasiyaları – bu, kariotipdə xromosom sayının dəyişilməsidir, bunun da nəticəsində genetik aparatın çox mühüm dəyişilməsi baş verir. Bu mutasiyalar da öz növbəsində iki növə ayrılır: *polipliod* və *aneuploid*.

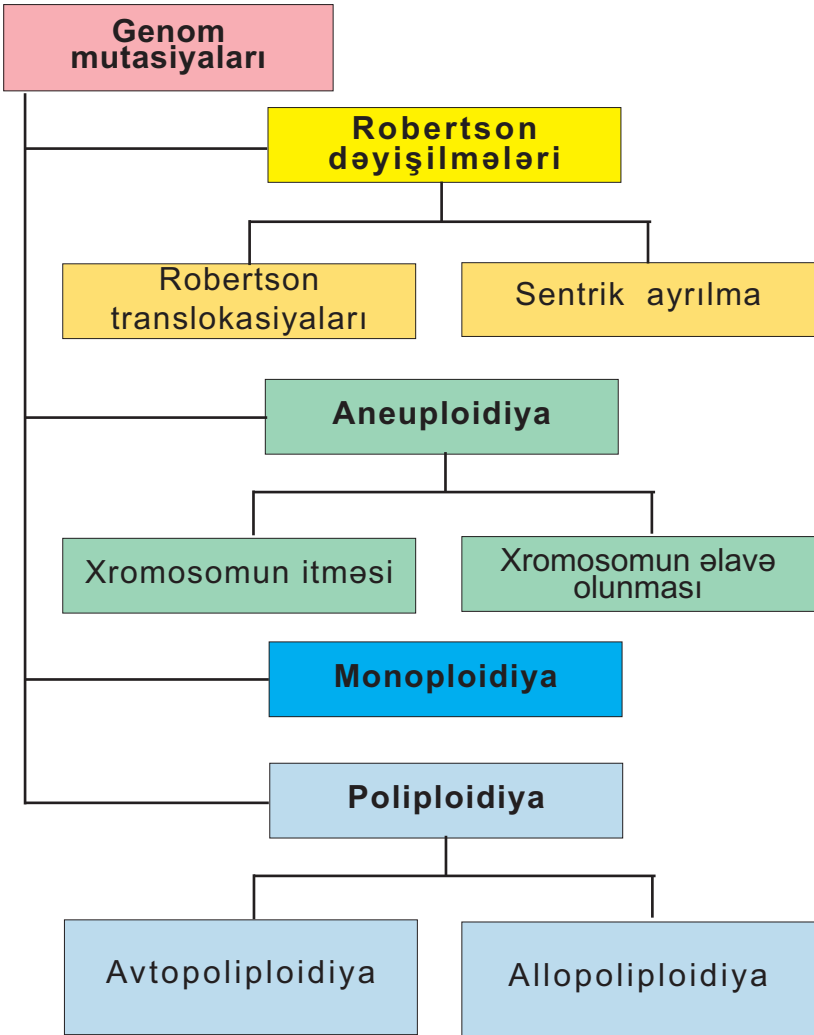
Robertson dəyişilmələri – bu, xromosomların sentromerlər olan sahədə birləşməsi və ayrılmasıdır. Onlar V.Robertsonun adı ilə adlandırılmışdır. Məhz o, bu cür mutasiyaların mexanizmi haqqında öz fərziyyəsini təklif etmişdir. Sentrik birləşmə (robertson translokasiyaları) bir submetasentrik xromosom əmələ gətirməklə iki qeyri-homoloji xromosomun birləşməsi kimi başa düşülür. Bunların ayrılması zamanı əksinə, bir submetasentrik xromosom iki akrosentrik xromosoma bölünür. Bu zaman yeni sentromer əmələ gəlməlidir, əks təqdirdə, sentromersiz xromosom mitoz zamanı itə bilər.

Robertson dəyişilmələri, hüceyrədə genetik materialın miqdarına təsir etmədən kariotipdə xromosomların sayının dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Dəyişilmələrin hər iki variantı təbiətdə verilmişdir, amma robertson traslokasiyalarına xeyli dərəcədə tez-tez rast gəlinir. Onlar kariotiplərin təkamülünün əsas yollarından biridir.

Aneuploidiya – xromosom sayının haploid dəsti ilə dəfələrlə dəyişilməsidir. Bir qayda olaraq, diploid xromosom dəsti bir-iki xromosomun itməsi, yaxud əlavə olunmasıdır. Heyvanlarda aneuploidiya adətən ağır anomaliyalara və ya letallığa gətirib çıxarır.

Lakin bitkilərdə trisomiya (üç homoloji xromosomun olması) genetik müxtəliflik amili kimi çıxış edə bilər. Aneuploidiyaların səbəbi xromosomların meyoza aralanmaması və balanslaşmamış

qametlərin əmələ gəlməsidir. Genom mutasiyalarının növ müxtəlifliyi şəkil 5.1- də verilir.



Şəkil 5.1. Genom mutasiyaları

Monoploidiya (haploidiya) – diploid orqanizmin haploid

vəziyyətidir. Monoploidiyalar zamanı qeyri-homoloji xromosomların dəstinin sayı ikidən fərqlənir. Eukariot orqanizmlərin əksəriyyəti diploiddir ($2n$), daha doğrusu, somatik hüceyrədə qeyri-homoloji xromosomların dəstini iki-iki və qamətlərdə birini (n) daşıyır. Monoploid orqanizmlərdə bir ədəd xromosom dəsti olur (n). Qeyd edək ki, bir sıra orqanizmlər üçün bu cür vəziyyət normal sayılır (məsələn, arıların erkəyində); bu mutasiya bitkilərdə intensiv öyrənilir, belə ki, resessiv allellərin təzahür etməsini görməyə imkan verir. Heyvanlarda monoploidiya adətən letal nəticəyə gətirib çıxarır.

Avtopoliploidiya – hüceyrədə ikidən çox eyni cür haploid xromosom dəstinin olmasıdır. Avtopoliploidiya hüceyrənin bölünməsi prosesinin pozulması nəticəsidir (mitozun yaxud meyozun). Mutasiyaların bu növ müxtəlifliyinə təbiətdə kifayət qədər, məsələn, protistlərdə (ən ibtidai orqanizmlər, birhüceyrəlilər), göbələklərdə və bitkilərdə geniş təsadüf edilir. İnfuzorların makronukleusunun dölləri bir neçə yüz ola bilər. Heyvanlarda nadir hallarda təsadüf edilir və adətən embriogenezin ilkin mərhələsində letal nəticəyə gətirib çıxarır. Mədəni bitkilərdə balanslaşmış poliploidləri (dada doğrusu, cüt haploid dəstlərin sayının kariotipi – $4n$, $6n$, $8n$ və s.), onları böyük ölçülü olduqları üçün süni yolla alırlar. Balanslaşmamış poliploidlər ($3n$, $5n$, $7n$ və s.), yəni bitkilər, meyoz prosesinin pozulması nəticəsində aşağı fertilliliyə malik olurlar. Bununla belə, bəzi bitkilər – triploidlər ($3n$) diploidlərə ($2n$) və tetraploidlərə ($4n$) nisbətən böyük ölçüyə və məhsuldarlığa malik olurlar.

Allopoliploidiya – hibridləşmə nəticəsində hüceyrədə müxtəlif genomların birləşməsidir. Təbiətdə bir çox çiçəkli bitkilər üçün döllülüyün müxtəlif dərəcədə poliploid sıraları təsvir edilmişdir. Bu sıralar müxtəlif növlərin hibridləşməsi yolu ilə haploid valideyn dəstlərin sonrakı ikiləşməsi nəticəsində meydana çıxır. Müxtəlif növlərin çarpazlaşması zamanı dölsüzlüyün aradan qaldırılması bu cür baş verir. Məlumdur ki, müasir dövrdə təbiətdə mövcud olan poliploid formalar allopoliploidiya nəticəsində əmələ gəlmişdir, məsələn, 42-xromosomlu yumşaq buğda amfidiploiddir. Antidiploid tetraploid buğda ilə diploid qohum növ olan egilopsun

(Aegilors L) triploid hibridin xromosomlarının sonrakı ikiləşməsi nəticəsində meydana gəlmişdir.

Sitoplazmatik mutasiyalar – bu nüvədənənar genlərin dəyişilməsidir. Orqonoidlərin genetik informasiyası (xromosomunkundan fərqli olaraq) valideynlərin hər birindən ziqotda müxtəlif həcmdə verilir. Tez-tez ana orqanizminin əlaməti üstünlük təşkil edir, lakin bəzi növlərdə nüvədənənar genomlar hər iki valideyndən nəslə ötürülür. Orqanoidlərin genomunun mutasiyaları adətən nöqtəvi mutasiyalarla və delesiyalarla təsvir olunur. Ali eukariotlarda nüvədənənar genetik informasiyaların hüceyrələrdə əsas daşıyıcıları xloroplastlar və mitoxondrilərdir.

Xloroplastlarda mutasiyaların fenotipdə təzahürü fotosintezin pozulması, temperatura həssaslığın dəyişilməsi və antibiotiklərə davamlılığı ilə ifadə olunur. Xloroplastların genetikası mitoxondrilərin genetikasına nisbətən pis işlənilib hazırlanmışdır.

Onurğalı heyvanlarda mitoxondrilər nüvədənənar genetik materialın yeganə saxlanılan yeri kimi xidmət edir. Ziqotda mitoxondrilərin mənbəyi, ehtimal ki, yalnız yumurta hüceyrədir. Doğrudur, mitoxondrial zülallərin 95%-i nüvədə kodlaşır, mt-DNT-nin mutasiyaları, nüvə genlərinə nisbətən 10 dəfə tez baş verir, buna görə onların əhəmiyyəti hiss olunandır.

mt-DNT-nin mutasiyalarının fenotipdə təzahür etməsi bu və yaxud toxuma tərəfindən ATF-in mənimsənilmə dərəcəsindən çox asılıdır. Bir halda ki, ən çox enerjiden asılılığa sinir və əzələ sistemi daxildir, onda belə mutasiyalar müxtəlif neyropatiyalar və miopatiyalar formasında bir qədər çox üzə çıxır.



Şək. 5.2. Gen mutasiyasının nəticəsində insanın sifətinin təsviri

Genom və gen mutasiyaları insanda bir çox irsiyyətli xəstəliklərin və anadangəlmə eybəcərliklərin səbəbindən baş verir.

Bununla əlaqədar olaraq insanın mutagen maddələrin təsirindən qorunması mühüm məsələdir. Mutasiya prosesi təkamülün çox vacib amilidir. Mutasiya prosesi genləri və onların xromosomlarda yerləşmələri qaydasını dəyişdirir və bununla populyasiyaların genetik müxtəlifliyini artırır. O, genlərin həddindən çox sürətlərini yaradır və orqanizmlərin mürəkkəbləşməsi imkanını açır. Mutasiyalar təsadüfi meydana çıxır və istiqamətli deyildir. O, mutant allelin orqanizmin digər genlərinin qarşılıqlı təsiri ilə və mutant orqanizmin yaşadığı və inkişaf etdiyi mühit şəraiti ilə müəyyən olunur.

5.4. İNSANIN GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

İnsanın gen xəstəlikləri gen mutasiyaları ilə şərtlənir ki, bunun da mexanizmi haqqında məlumat əvvəldə verilmişdir. Bu irsiyyətli patologiyanın molekulyar əsası struktur genlərin nukleotid tərkibinin və tənzimləyici sahələrin dəyişilməsi hesab edilir. Dəyişilmələr nəticəsində spesifik zülalın əmələ gəlməsi pozulur, yaxud bütünlüklə dayanır. Patologiyaların əksəriyyəti fenotipik təzahürün müxtəlifliyi ilə, yəni kliniki polimorfizmlə xarakterizə olunur. Genlərin penetrantlığına və ekspressivliyinə təsir edən çoxsaylı amildə 500-dən çox belə xəstəlik formaları məlumdur. Gen xəstəliklərini şərti olaraq üç qrupa bölürlər:

1) zülal molekullarının qeyri-düzgün strukturla istehsalı ilə əlaqədar inkişaf edən (hemoqlobinozalar S,C,D və başqaları, Asiya və Afrika xalqları arasında yayılanlar);

2) zülal molekullarının əmələ gəlməsinin pozulmaları ilə şərtlənənlər (hemofiliya, afibrinohemiya, aqama-qlobulinemiya və b.);

3) zülal molekullarının funksiyalarının pozulması ilə əlaqədar (enzimopatiyalar).

Əgər irsiyyətli xəstəliklər hüceyrələrin irsi strukturunun pozulması səbəbinə görə meydana çıxır və inkişaf edirsə, onda xəstəliklər sonrakı nəsillərə qamətlər vasitəsilə ötürülür, çoxsaylı polietoloji xəstəlikləri əmələ gətirir. Bu zaman nəsələ ötürülən gen xəstəlikləri bir qədər dar anlayışdır və yalnız monogen xəstəliklər

genetik səviyyədə DNT-nin qüsurları ilə şərtlənə bilər.

Gen xəstəliklərinin təsnifatı əlamətin nəslə ötürülməsi lokuslaşması tipini – ona uyğun olan geni əks etdirir (Şipkov V.P., Krivoşeyin Q.N., 2003; Boçkov N.P., 2004). Qeyd etmək lazımdır ki, bu təsnifat şərtidir və çoxkomponentlidir. Müasir genetikada üç əsas prinsip qəbul edilmişdir və buna əsasən insanın gen xəstəlikləri təsnifləşdirilir: irsilik yoluna görə; patologiyaların mənşəyinə görə; kliniki təzahür etməsinə görə. İrsən alınmanın bir neçə variantı ola bilər: autosom-dominant; autosom-recessiv; X-xromosomla ilişikli dominant; Y-xromosomla ilişikli; X-xromosomla recessiv. Mitoxondrilərlə gen xəstəliklərinin kliniki təzahür etməsini üç qrupa ayırmaq olar:

1. mübadilə pozulmaları;
2. inkişafın çoxgenli qüsurları;
3. anadangəlmə inkişaf qüsurları və mübadilə xəstəliklərinin uyğunluğu.

Zədələnmə məqsədinə görə aşağıdakılar fərqləndirilir:

1. dərinin gen xəstəlikləri;
2. sinir gen xəstəlikləri;
3. dayaq-hərəkət aparatının gen pozulmaları;
4. sinir-əzələ sisteminin gen pozulmaları;
5. gözlərin gen xəstəlikləri;
6. endokrin gen xəstəlikləri;
7. qanın gen patologiyaları;
8. psixi gen xəstəlikləri;
9. ürək-damar sisteminin gen pozulmaları;
10. sidik-cinsiyyət sisteminin gen xəstəlikləri;
11. ağciyərlərin gen xəstəlikləri;
12. mədə-bağırsaq traktının gen patologiyaları.

Maddələr mübadiləsinin pozulması xarakterindən asılı olaraq fərqləndirilir:

1. Karbohidrat mübadiləsinin irsiyyətli qüsurları (qalaktozemiya – laktozaların metabolizminin pozulması, mukopolisaxaridozalar – polisaxaridlərin parçalanmasının pozulması);
2. Lipid və lipoproteidlərin mübadilə qüsurları (sfinqolipidozalar – struktur lipidlərin parçalanmasının pozulması və lipid

mübadiləsinin digər formalarının pozulmaları);

3. Amin turşuları mübadiləsinin qüsurları (fenilketonuriya, al-bunusluq – tirozindən və digərlərindən melanın piqmentinin sintezinin pozulması);

4. Vitamin mübadiləsinin qüsurları (homosistinuriya – B qrupundan olan vitaminlərin kofermentinin genetik qüsuru nəticəsində inkişaf edir);

5. Purin və pirimidin əsaslarının mübadiləsinin qüsurları;

6. Hormonların biosintezinin qüsurları (adenoqenital sindrom, testikulyar qadın əlamətlərinin qazanılması);

7. Eritrositlərin fermentlərinin irsiyyətli qüsurları.

Kollagen xəstəlikləri də elə bura aiddir, bunun əsasında kollagenin biosintezi və parçalanmasının, yəni birləşdirici toxumanın struktur komponentinin qüsurları durur (Ellers-Danlo xəstəliyi, Marfan və bir sıra başqa xəstəliklər). İkinci xəstəliyin əsasında hüceyrələrin diferensiasiyasının pozulması durur ki, bu da anadangəlmə inkişaf qüsurlarının əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır (polidaktiliya, Xoll-Orama sindromu, Kruzon və b. sindromları). Lakin monogen irsiyyətli xəstəliklərin böyük əksəriyyəti üçüncü qrupa aiddir – bunlar mukovisidozlar, axondroplazalar, əzələ distrofiyaları və başqa xəstəliklərdir.

Bu xəstəliklərin əksəriyyəti autosom-recessiv yolla nəslə ötürülür. Ailələrdə xəstə uşağın təkrar doğulması ehtimalı, yəni bu patologiyanın artıq qeydə alındığı ailələrdə 25% təşkil edir.

5.4.1. DOMİNANT VƏ RESESSİV MUTASIYALAR

Fenotipdə mutasiyanın təzahür etməsinə görə onun dominant yaxud recessiv xarakteri müəyyən edilir. Məsələn ondadır ki, normal halda hər bir cüt xromosomda gen iki nüsxədə iştirak edir. Bir surətdə mutasiya dəyişkənliyi meydana çıxan zaman ikinci surət əksərən tam halda qalır. Əgər bu zaman genin orijinal strukturunun saxlanması imkanları onun tamqiymətli funksiyasını yerinə yetirməsi üçün kifayətdirsə (misal üçün, uyğun gələn zülalın ekspressiyası), onda bu cür anomaliya orqanizmdə maddələrin balansına zəif təsir göstərir. Bu halda mutant genin tək

Surətinin olması heç meydana gəlməyə də, ya da az miqdarda meydana çıxmağa bilər. Bəzi isə gendə belə effektiv mutasiyaların resessiv xarakterindən xəbər verir.

Hadisənin inkişafının digər variantı orqanizm üçün daha çox nəzərə çarpan olur. Bəzi mutasiyalar zamanı dəyişilmiş gen, dəyişilməz qalmış digər surətin normal fəaliyyətini yatırmaq (qarşısını almaq) vəziyyətində olur. Nəticədə orqanizmdə disbalans meydana çıxır. Kodlaşdırılan formasiyaların mühümlüyündən asılı olaraq yüngül yaxud ağır patologiyalar inkişaf edir. Əgər dəyişilmiş genin bir surətindən olması onun üçün kifayətdir. Çünki onun effekti üzə çıxır, mutasiyaların dominant xarakterindən danışmaq olur.

Bəzi hallarda dominant genin orqanizmdə iki surətinin olması, hadisəni üstüddominantlıq adlandırmağa imkan verir. Bu zaman patoloji təsiri, mutant genin bir surətinin olmasına nisbətən xeyli qüvvətli olur.

5.4.2. AUTOSOM-DOMINANT TIPLİ İRSİ GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

Autosom dominant irsilik – irsiliyin elə tipidir ki, bu zaman autosom xromosomda yerləşən bir mutant allel xəstəliyin (yaxud əlamətin) ifadə olunması üçün kifayətdir. Bu halda mutant allel autosom xromosomda yerləşir və başlanğıc (normal) alleli yatırır (qarşısını alır). Bu cür irsilik tipinə nadir hallarda təsadüf edilir. Ondan başqa, belə bir dominant allelin ekspressivliyi adətən xeyli dərəcədə tərəddüdə meyillidir. Bu, xəstəliyin kliniki üzə çıxması geniş diapazonda əks olunur. Genin ekspressivliyi o qədər azdır ki, onun daşıyıcısında üzə çıxmır, onda penetrantlığın sıfıra bərabərliyindən söz açmaq olar. Bu tip xəstəliklərin əksəriyyəti üçün belə patoloji vəziyyət xarakterikdir, hansı ki, insan sağlamlığına ciddi zərər yetirmir və əksər hallarda onun nəsil törətmək qabiliyyətinə də təsir göstərmir. Belə adamların nəsil dərəcəsi, xüsusilə keçmişdə yaşamış şəxslərin, hansı ki, nığahdan çoxlu uşaqları olmuşdur. Onda irsiyyətli patologiyaların autosom-dominant formalarının ən çox aşağıdakı xarakterik əlamətlərini müəy-

yən etməyə imkan verir:

1. Xəstəliyə nəsil şəcərəsinin hər bir pilləsində rast gəlinir ki, bu, xəstəliyin şaquli xətt üzrə ötürülməsi adlanır;
2. Xəstələrin və sağlamların nisbəti 1:1-ə dünyaya gələcək;
3. Xəstə valideynlərin normal uşaqlarından bütün uşaqlar normal olacaq;
4. Xəstə oğlanların və qızların nisbəti bərabərdir;
5. Xəstə kişilər və qadınlar öz uşaqlarına – oğlanlara və qızlara xəstəliyi eyni qaydada ötürürlər;
6. Homoziqotlar iki xəstə valideyndən doğula bilər. Onlarda xəstəlik adətən heteroziqotlardan fərqli olaraq ağır keçir;
7. Reproduksiya (çoxalma) xəstəlik nə qədər ağır əks olunursa, onda təsadüfdən təsadüfə olan hadisələrin (yeni mutasiyalar) proporsiyaları bir o qədər çoxdur.

Lakin elə autosom-dominant xəstəliklər də mövcud dur ki, burada reproduktiv funksiya ya azalır, ya da tamamilə pozulur. Pasiyentlərin xeyli hissəsi bu cür xəstəliklərlə yeni mutantlar olurlar, daha doğrusu, onlar patoloji geni, fenotipi normal olan valideynlərin birindən almışlar. Belə valideynlərinin cinsiyyət hüceyrələrində mutasiya baş vermişdir. Yeni mutasiya – dominant-autosomlar üçün kifayət qədər geniş yayılmışdır və ağır keçən xəstəlikdir. Buna misal kimi **axondroplaziyanı** göstərmək olar. Bu xəstəlik zamanı skelet ağır formada zədələnir, ətraflar xeyli dərəcədə qısalır və başın ölçüsü böyümüş olur (pseudohidrocefaliya). Bu zaman 80% xəstələrdə xəstəlik



Şəkil 5.3. Axondroplaziya xəstəliyi

hərdən bir hadisə kimi qeydə alınır ki, bu da mutasiyaların nəticəsində baş verir və valideynlərdən birinin rüşeym hüceyrələrində meydana çıxır.

Dominant irsilik vəziyyətinin klinik təzahürün polimorfizmi ilə xarakterizə olunması yalnız müxtəlif ailələrdə deyil, bir ailənin üzvləri arasında da təzahür edir. Məsələn, bir neyrofibromatoz xəstə ailədə çoxlu miqdarda neyrofibromlar, amma digərlərində yalnız tək-tək dəri təzahürləri ola bilər. Bir sıra dominant xəstəliklərin xüsusiyyəti – hətta bir ailə daxilində xəstəliyin başlama müddətinin yüksək variasiyası olur. Əyani misal kimi Gentinqton xoreyası xidmət edir. Yaşa görə xəstələrin bölgüsündə xəstəliyin başlanması orta qiymətlə 38-40 yaşlarda normal paylanmış halda təsvir edilir.

Cədvəl 5.1- də genotipə və fenotipə görə mümkün olan parçalanmanın üzə çıxması, yaxud da üzə çıxmasının ümumi informasiyası, nəsillər arası bu və yaxud başqa (daha çox nadir) tip nigaqlarda müxtəlif ailələrdə verilmişdir.

Cədvəl 5.1. Autosom-dominant irsiliyin müxtəlif variantları

| Nigahların tipləri | Nəsillərin genotipə görə parçalanma imkanları | Nəsillərin üzə çıxması ehtimallığı, %-lə | |
|--------------------|---|--|----------|
| | | sağlamlar | xəstələr |
| $Aa \times aa$ | $Aa:aa$ | 50 | 50 |
| $Aa \times Aa$ | $AA:2Aa:aa$ | 25 | 75 |
| $AA \times Aa$ | $AA:Aa$ | - | 100 |
| $AA \times AA$ | Yoxdur (AA) | - | 100 |

Qeyd etmək lazımdır ki, gözlənilən fenotipik parçalanmanın xarakteri (dominant patoloji əlamətlərin nəsillərdə üzə çıxma ehtimallığı) burada bu yaxud başqa genin (əlamətin) tam penetrantlığına 100 % kimi baxılır.

Bu günə qədər insanın 2500-dən çox autosom-dominant əla-

mətləri təsvir edilmişdir. Geniş praktikada həkimlər daha çox aşağıdakı gen xəstəliklərində, irsiliyin autosom-dominant tipləri ilə rastlaşırlar: 1-ci tip neyrofibromatoz (Reklinqhauzen xəstəliyi), Marfan sindromu, Elers-Danlo, axondroplaziya, natamam osteogenesis (sümüyün inkişafı prosesi), miotonik distrofiya, Qentinqton xoreyası.

Misal olaraq bir neçə autosom-dominant patologiyalara nəzər salaq:

Retinoblastoma – uşaq yaşlarında embrion mənşəli toxumadan üstünlüklə inkişaf edən gözün bəd xassəli şişi. Xəstəliyin piki 2 yaşlarında baş verir, demək olar ki, bütün halları 5 yaşa qədərki dövrdə üzə çıxır. Hər şeydən əvvəl retinoblastoma genetik şərtlənmişdir (əgər uşaq Rb mutant allelgeni almışdırsa, onda artıq retinoblastda baş verən ikinci mutasiya şişin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır). Retinoblastoma xəstəliyi keçirmiş valideynlərdən sağlam uşaqlar doğulur, belə ailələrdə uşaqların ümumi sayından çox az faizi 13-cü xromosomun mutant geni ilə şərtlənir. Bu genin penetrantlığı 80 % təşkil edir.



Şəkil 5.4. Retinoblastoma xəstəsi

Xantinqton xəstəliyi və yaxud, başqa cür də onu Gentinqton xoreyası adlandırırlar – bu autosom-dominant anadangəlmə irsiy yətli xəstəlikdir, hansı ki, təkən şəkilli qeyriiradi hərəkətlə - xoreyanın üzə çıxması, şəxsiyyətin deqradasiyası ilə psixi pozğunluğun və kəmağıllılığa qədər intellektin zəifləməsinin inkişafı ilə müşayiət olunur.

Neyromorfoloji forma zolaqlı cismin atrofiyası ilə xarakterizə olunur, amma sonrakı mərhələlərdə isə baş-beyin qabığının atrofiyası ilə başa çatır ki ki, bu da kəmağıllılığa gətirib çıxarır. Xəstəlik SAQ kodunun HTT geninin artmasını törədir.

Bu gen məlum olmayan funksiya ilə 350-kDa xantinqtin zülalını kodlaşdırır. Müxtəlif adamlar- da vəhşi tip gendə (qeyri-mu-

tant) müxtəlif miqdarda SAQ – təkrarları iştirak edir, lakin təkrarların sayı 36-dan çox olduqda xəstəlik inkişaf edir. Bunun profilaktikası mövcud deyil, belə ki, bu genetik xəstəlikdir, onun inkişafının qarşısının alınması qeyri-mümkündür.



Şəkil 5.6. Genqinqton xəstəliyi

yaşda inkişaf edə bilər, amma bu 35-50 yaş arasında çox olur. Müəyyən olunmuşdur ki, xəstəyə kişi cinsində, qadınlara nisbətən daha çox rast gəlinir.

Marfan sindromu. Bu sindrom üçün olduqca xeyli çox kliniki polimorfizm xarakterikdir (orta tezlik 1:10000 qaydasındadır), hansı ki, müxtəlif ekspressivliklə autosom-dominant genlə nəzarət olunur. Bu genin normal resessiv alleli, prokollagenə kollagen liflərini formalaşdırılmasında iştirak edən fibrillin zülalını kodlaşdırır. Müvafiq olan mutasiya dəyişkənliyi kollagen liflərinin xeyli hissəsinin yetişməməsinə (yaxud dağılmasına) gətirib çıxarır ki, bu ola birləşdirici toxumanın mü-

Xəstəliyin diaqnostikası vizual müayinə üsulundan istifadə etməklə və psixoloji müayinə ilə aparılır, nəticədə xəstəliyin əsas əlamətlərini müəyyən etməyə imkan verir və xəstəliyin əlamətləri homozigotlarda xeyli güclü əks olunur ki, bu da qeyri-tam dominantlığın variantını göstərir. Burada patologiyaların penetrantlığı yüksəkdir. Bu xəstəlik istənilən



Şəkil 5.5 Genqinqton xəstəliyi

hüm komponentidir. Ona görə də skeletin çox müxtəlif pozulmalarına, bağ aparatının və b. dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Mütənt genin fenotipdə aydın şəkildə təzahür etmədiyi halda, onun müvafiq ailələrdə, xəstəliyin ağır formalarından fərqli olaraq irsiliyi imkanını xeyli dərəcədə yüksəldir. Tipik uzun nazik ətraflar, hündür boy, skolioz bu sindromun əlamətləridir. Skeletin və bağlayıcı aparatın müxtəlif pozulmaları ilə xarakterizə olunur. Ekspressivliyin geniş diapazonu yüksək penetrantlıq zamanı olur.



Şəkil 5.7. Marfan sindromu

Piqment kseoderma (lentikulyar melanoz, bədxassəli lentiqo, piqment atrofodermiya) – xroniki irsi xəstəlikdir, dərinin günəş şüalarına və UBŞ-lara yüksək həssaslığı ilə şərtlənir. Dərinin dəyişilməsi ardıcıl olaraq bir-birini əvəz edən iltihab prosesləri, hiperpiqmentasiya, atrofiyalar, hiperkeratoz və dəri hüceyrələrinin bədxassəli transformasiyası ilə xarakterizə edilir. Xəstələrin əksəriyyətində gözün zədələnməsi qeyd olunur: konyunktivit (konyunktivanın iltihabı), keratit (buyuz qışanın iltihabı) və şişlər. Xəstəliyin diaqnozu, dərinin UBŞ-ra yüksək həssaslığını üzə çıxaran vaxt və xarakter histoloji təsviri zamanı qoyulur.



Şəkil 5.8. Piqment kseoderma

Piqment kserodermaların iki genotipini ayırd edirlər: autosom-dominant yolla ötürülən və autosom-recessiv yolla ötürülən. Xəstəliyin əsasında genetik şərtlənən UB-endonukleazaların və polimeraza-1-in fermentlərinin çatışmazlığı durur ki bu, UBŞ-la

DNT-nin zədələnməsindən sonra onun bərpa olunmasına cavab verir. Bununla əlaqədar olaraq xəstələrdə, günəş radiasiyasının yüksək olduğu şəraitə gəldikdən sonra dəri və gözlərin zədələnməsi inkişaf edir. Genin heteroziqot daşıyıcılarının bəzilərində müxtəlif pigment pozulmaları şəklində pigment kserodermının silinmiş formaları müşahidə edilir.

Angelman sindromu – patologiyanın genetik anomaliyaları ilə şərtlənən, psixoloji inkişafın ləngiməsi, yuxunun pozulması, ürək-keçmə, xaotik hərəkət (xüsusilə əllər), öyrədilməkdə çətinliklər; diqqətin və hiperaktivliyin çatışmazlığı; bükülməmiş ayaqlar üzərində yerimə, tez-tez gülmə və təbəssüm kimi əlamətlərlə xarakte-rizə olunur. Bu xəstəliyi həmçinin, «Kukla sindromu»



yaxud «xoşbəxt kukla sindromu» da adlandırırlar. Angelman sindromu zamanı 15-ci xromosomun (əksər hallarda qismən delesiya, ya da 15-ci xromosomun başqa mutasiyası müşahidə olunur) uzun çiyinin bəzi genləri olmur, ananın xromosomu əziyyət çəkir, bu zaman atanın xromosomlarının zədələnməsi nəticəsində Prader-Villi sindromu meydana çıxır.

Şəkil 5.9. Angelman sindromu

Sindroma genetik analiz yolu ilə (15-ci xromosom), daha doğrusu, əzələ tonusu aşağı olan (hipotonusda) yeni doğulmuş uşaqlar üçün, məsləhət görülən, ümumi hərəkətliliyin inkişafının geri qalmasına və nitqin inkişafında ləngiməyə görə diaqnoz qoyulur. Valideynlər və həkimlər xırda tremora (titrəməyə), xaotik, ətrafların qırıq-qırıq hərəkətinə, bükülməyən ayaqlarla hərəkətə, bir sıra hallarda uzun spesifik ifadəsinə, olduqca tez-tez olan gülüşə diqqət yetirməlidirlər.

Polidaktiliya (qədim yunanca – çox barmaq, sinonim –

çoxbarmaqlılıq), həmçinin məlum olan *hiperdaktiliya* – anatomik kənarlanma, normadan fərqli olaraq insanda, itdə, pişiklərdə və atlarda, əllərdə yaxud ayaqlarda barmaqların çoxlu miqdarda olması ilə xarakterizə olunur. Bunun əksi olan kənarlanma *oliodaktiliya*dır.



Şəkil 5.10. Polidaktiliya

Polidaktiliya ətrafların irsi anomaliyalarından ən geniş yayılanıdır. İnsanlarda və heyvanlarda həm bir əldə, həm də hər iki əldə üzə çıx



Şəkil 5.11. Oliqodaktiliya

barmaq tərəfdə əmələ gəlir və olduqca təsadüfi hallarda isə orta barmaqlar arasında yaranır. Adətən əlavə (artıq) barmaq adi barmağın anomal haçalanmış forması olub, nadir hallarda adi barmaq kimi biləkdə meydana gəlir.

bilər. Adətən əlavə barmaq yumşaq toxumanın çox da böyük olmayan bir hissəsidir və onu kənar etmək olar. Bəzi hallarda bu sadəcə oynaqsız sümükdür; olduqca nadir hallarda artıq barmaq tam dəyərli olur. Əlavə barmaq hər şeydən əvvəl çeçələ barmaq tərəfidir, nadir hallarda böyük

5.4.3. AUTOSOM-RESESSİV TIPLİ İRSİ GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

İnsanda gen xəstəliklərinin əksəriyyəti bu tipə aiddir. Bu gün 1600-dən çox autosom-recessiv xəstəliklər məlumdur. *Autosom-recessiv irsiliyə* autosom genin diploid eukariotlara xas olan recessiv allelləri ilə nəzarət olunur. Bu tip irsiliklə mutasiyaların və ya xəstəliklərin üzə çıxması üçün autosomda lokuslaşmış mutant

allel hər iki valideyndən nəslə ötürülməlidir. Başqa sözlə, mutasiya yalnız homoziqot vəziyyətdə meydana çıxır, daha doğrusu, homoloji autosomlarda yerləşən genin hər iki surəti zədələnmiş olduqda üzə çıxır. Əgər mutasiya heteroziqot vəziyyətdədirsə və mutant alleli normal funksional allel müşayiət edirsə, onda autosom-resektiv mutasiya üzə çıxmır.

Sağlam valideynlərin uşaqlarında autosom-resektiv xəstəliyin üzə çıxması resektiv allelin mutasiyasının yenidən meydana çıxmasının nəticəsi ola bilər. Bunu valideynlərin xromosomlarının molekulyar-genetik tədqiqi yolu ilə təsdiq etmək olar. Əgər bu cür tədqiqat əlverişli olursa, onda hər iki valideyn heteroziqot hesab edilir.

Populyasiyalarda nadir autosom-resektiv genin iki daşıyıcısına rast gəlinməsi tez-tez baş verən hadisə deyil, lakin cütlüklərin qohumluğu zamanı onun ehtimallığı xeyli artır. Məhz buna görə resektiv xəstəlik tez-tez qan qohumluğu olan nigahlarda meydana gəlir. Autosom-resektiv tipi üzrə maddələr mübadiləsinin irsi xəstəlikləri əksəriyyətlə (fermentopatiyalar) nəslə ötürülür. Kliniki nöqtəyi-nəzərdən ən çox tez-tez rast gəlinir və əhəmiyyətli autosom-resektiv tiplə belə xəstəliklər irsidir: mukovisidoz (mədəaltı vəzinin kistofibrozu), fenilketonuriya, adrenogenital sindrom, eşitmənin yaxud görmənin pozulmasının bir çox formaları, yığılma xəstəlikləri.

Autosom-resektiv xəstəliklərin meydana çıxması bütövlükdə daha bircinslidir, nəinki dominant xəstəliklərin meydana çıxması və birincinin diaqnozu əksər hallarda uşaq yaşlarında qoyulur. Lakin bir çox autosom-resektiv xəstəliklər yalnız yaşlılarda meydana çıxır, o cümlədən hemoxromatoz, alfa 1-antitripsinin çatışmazlığı, hemoqlobinopatiya, hiperlipoproteidemiya və lizosom xəstəliklərinin bəzi formaları.

5.4.3.1. AMİN-TURŞU MÜBADİLƏSİNİN POZULMASI

Fenilalaninin metabolik yollarının fermentlərinin qüsuru üzündən baş verən ən çox məlum xəstəliklərin, yəni fenilalaninin əsas mərhələləri aşağıdakılardır: zülallar → fenilalanin → tirozin

→ homogenezin turşusu → $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Müəyyən mərhələnin bloklanması mübadilənin aralıq məhsullarının toplanmasına gətirib çıxarır ki, bu da orqanizmin ümumi inkişafını, xüsusilə də sinir sistemini pozur. Letal başlanğıc aralıq məhsulun toksiki olmasından asılı olaraq yaşanır. Bu qrupa fenilketonuriya, tirozi-nemiya, alkaptonuriya aiddir.

Fenilketonuriya (FKU) – nadir xəstəlikdir, amin turşu mübadiləsinin çoxsaylı irsiyyətli qüsurlarından biridir (amin turşuları 700-dən az olmur). Bu, ən «əlverişli» xəstəlikdir, çünki, ilkin diaqnoz zamanı xəstəni tam təmizə çıxarmaq və onun tam mənalı günəş həyatına adaptasiya etmək mümkündür. Bir çox başqa xəstəlik növlərində, daha doğrusu, irsiyyətli patologiyalarda bunu etmək qeyri-mümkündür. FKU-nun əsas səbəbi fenilalanin-4-hidroksilaza fermentinin qüsurdur. Uşaq bu fermenti hər iki valideyindən irsən alır və onun cinsiyyətindən asılı olmur, hansı ki, amin turşusu fenilalanin tirozinə çevirməsini əlverişli edir. Fenilalanin həyat üçün zəruri amin turşularına aiddir, orqanizmdə sintez olunmur, amma tərkibində zülal olan qida məhsulları ilə orqanizmə daxil olur. Fenilalanin bir çox insan zülallarının tərkibinə daxil olur, sinir sisteminin yetişməsi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir.



Şəx. 5.12 Fenilketonuriya xəstəsi

Fenilketonuriyada skrining apararı zaman qanda fenilalanin səviyyəsində tədqiqat aparırlar. Risk qrupundan olan uşaqlarda amin turşu analizatordan istifadə etməklə fenilalanin tərkibini öyrənmək üçün tədqiqatı təkrar edir, molekulyar-genetik tədqiqat aparır, müsbət nəticələr zamanı fenilketonuriyaya diaqnoz qoyur və uşağa təcili olaraq müvafiq pəhriz və zəruri müalicə təyin edirlər.

Fenilketonuriyada skrining apararı zaman qanda fenilalanin səviyyəsində tədqiqat aparırlar. Risk qrupundan olan uşaqlarda amin turşu analizatordan istifadə etməklə fenilalanin tərkibini öyrənmək üçün tədqiqatı təkrar edir, molekulyar-genetik tədqiqat aparır, müsbət nəticələr zamanı fenilketonuriyaya diaqnoz qoyur və uşağa təcili olaraq müvafiq pəhriz və zəruri müalicə təyin edirlər.

Əgər yeni doğulmuşda FKU-ya diaqnoz qoyma anını buraxmış

olsalar və müvafiq olaraq heç bir tədbir görülməzsə, onda xəstəlik olduqca ciddi nəticələrə gətirib çıxara bilər: uşaqda əqli cəhətdən gerilik – oliqofereniya, hətta ən son dərəcədə – idiotiya inkişaf edir. Müasir müalicə üsullarından istifadə etmədikdə xəstələr bütün ömrü boyu şikəst olaraq qalarlar, belə ki, xəstəliyi «geri» qaytarmaq olmaz. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:10000 nisbətində olur.

Mukopolisaxaridozlar – turş mukopolisaxaridlərin (qlükozaminoqlikanlar) mübadiləsinin pozulması nəticəsində meydana çıxan genetik şərtlənən xəstəliklər qrupudur. Bu orqan və toxumalarda turş mukopolisaxaridlərin toplanması ilə müşayiət olunur. Xəstəliyin inkişafının səbəbi irsən nəslə ötürülən keyfiyyətsiz lizosom fermentlərinin olmasıdır. Nəslə ötürülmə autosom – resessiv tipi üzrə həyata keçir. Skeletin sistemli zədələnməsi və fiziki inkişafdən geri qalma ilə xarakterizə olunur. Mukopolisaxaridozun bəzi formaları zamanı əqli cəhətdən gerilik müşahidə olunur. Ürək fəaliyyətinin pozulması, görmə orqanlarının patologiyası, qriyanın



Şəkil 5.13. Mukopolisaxaridoz xəstəsi

əmələ gəlməsi, sinir pozulmaları, hipertrixoz, qaraciyər və dalağın genişlənməsi baş verir. Diaqnoz xarakter kliniki əlamətlər, rentgenoqrafiyalar və başqa tədqiqatlar əsasında qoyulur. Müalicə simptomatikdir. Proqnoz arzu edilməzdir, çünki mukopolisaxaridozun bütün formaları zamanı qlükozaminoqlikanların yığılmasının davam etməsi nəticəsində progressiv patoloji dəyişkənlik müşahidə edilir.

Fermentativ qüsurun xarakterindən asılı olaraq mukopolisaxari-

dozun bir neçə əsas tipi ayırd edilir:

- I tip – Qurler sindromu;
- II tip – Xanter sindromu;
- III tip – Sanfilippo sindromu: A,B,C,D;
- IV tip – Morkio sindromu: A,B;
- V tip – Maroto-Lami sindromu;
- VI tip – Slaya sindromu (qlükuronidaza çatışmazlığı).

Qurler sindromu – xəstəlik qrupu, lizosom toplanması xəstəliklərinin böyük əksəriyyəti kimi nəslə ötürülür, autosom-recessiv tipi üzrə nəslə ötürülür. Turş mukopolisaxaridlərin katabolizmində iştirak edən lizosom fermenti alfa-L-iduronidazanın çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur. Lizosom fermenti birləşdirici toxumanın hüceyrələrarası maddəsinin əsasını təşkil edir. Qurler sindromu, qarqoilizm terminində birləşdirilən mukopolisaxaridozların qruplarından olan nümayəndələrdən biridir. Eyni tezliklə rast gəlinir, yəni həm kişilərdə və həm də qadınlarda 1:100000 nisbətində təsadüf edilir.



Şəkil. 5.14. Qurler sindromu

Qurler sindromlu uşaqlar qısa boyluluqla (fiziki inkişafda gerilik həyatın birinci ilinin sonunda müşahidə edilir) fərqlənirlər. Qarqoilizmin xarakter əlamətləri: iri kəllə, dik alın, enmiş burunun üst hissəsi, qalın dodaqlar, yekə dil, uzun xarakter ifadəsi (suyu tüpürən sifət). Ondən başqa, qısa boyun, oynaqların hərəkətinin məhdudlaşması, döş fəqərələrinin bel fəqərələrinə keçdiyi yerdə fiksə olunan kifoz, ətrafların qısalması, əsasən proksimal şöbələrin (bud və çiyin) hesabına baş verir, az dərəcədə – baldır və bazuönü qeyd edilir. Pasiəntin əlləri-

nin quruluşu olduqca özünəməxsusdur: barmaqlar qısa, uzunluğa görə (izodaktiliya) eyni olub, yelpikşəkilli aralanır, bu üçbaşı əsanı xatırladır və s. Həmçinin əqli cəhətdən geriləmə müşahidə edilir. Bu cür uşaqlar adətən təxminən 10 yaşa çatmırlar.

Xanter xəstəliyi – mukopolisaxaridoza formalarından biri, mukopolisaxaridozun 2-ci tipi (MPS II), lizosom xəstəlikləri toplusundan olan nadir resessiv X-ilişikli genetik xəstəlikdir. Bir sıra fermentlərin çatışmazlığı üzündən meydana gəlir. Hüceyrədə zülal-karbohidrat komplekslərin və yağların toplanmasına gətirib çıxarır. Xəstəlik burun dəşiklərinin, dodaqların, dilin, oynaqların



Şəkil 5.15. Xanter xəstəliyi

ağır hərəkəti, böyümənin ləngiməsi ilə ilkin yaşlarda meydana çıxır (2-4 yaşda). İki yaşa qədər aşağıdakı xəstəliklər qeyd olunur: səsli tənəffüs (yuxarı tənəffüs yollarının obstruksiyası), təkrar rinitlər (burunun selikli qişasının iltihabı), qasıq və göbək qırjaları. Xəstəliyin bu cür inkişafı diş sıralarının anomaliyaları ilə müşayiət olunur. Bu sindromdan əziyyət çəkən uşaqlar xarici görünüşcə bir-birinə oxşayırlar. Mukopolisaxaridozun digər ilkin əlamətlərinə xırıltılı səsi, hepatosplenomeqaliyanı (qaraciyər və dalağın böyüməsi), qarının genişlənməsini aid etmək olar.

Xəstəliyin genetik təbiəti terapiyada çox böyük çətinliklərlə şərtlənir. Müasir dövrdə bütün dünyada Xanter sindromlu xəstələrin vəziyyətini yaxşılaşdırmaq qabiliyyətinə malik yalnız bir preparat mövcuddur. Bu, Shire Human Genetic Therapies Inc., Kembrijd, Massaçusets əczaçılıq kompaniyası tərəfindən işlənib hazırlanmış Elaprased preparatıdır. Preparat rekombinant insan fermenti iduronate-2-sulfatase şəklində əks olunur. Müasir dövrdə xəstəliyin səbəbinə təsir göstərən real metodların yoxluğu üzündən simptomatik terapiyadan istifadə edilir.

Sanfilippo sindromu – klinik cəhətdən oxşar olan nadir

irsiyyətli xəstəlik olub, lizosom yığımlı xəstəliklərə aiddir. Xəstəlik bu və ya digər xəstəliyin çatızmazlığı ilə əlaqədardır, nəticədə lizosomlarda qlikozaminoqlikan – geparansulfatın bir tipi yığılır. Dörd formaya ayırırlar – A,B,C,D:

A – geparan-N-sulfatazalar (sulfamidazalar) MPS III A zamanı;

B – alfa-N-asetilqlüko-zaminidazalar – MPS III B zamanı;

C – asetil-KoA: α – qlükozaminid asetiltransferazalar – MPS III C zamanı;

D – N-asetilqlükozamin-6-sulfatazalar – MPS III D zamanı.

Verilmiş bu xəstəlik qrupu lizosom xəstəliklər yığımının böyük əksəriyyəti kimi autosom-recessiv tipli irsiliklə nəslə ötürülür. Həm kişilərdə və həm də qadınlarda eyni tezliklə rast gəlinir.

Sanfilippo sindromu nadir genetik xəstəlik olub, həyatın davam etmə müddəti ilə məhdudlaşır, xəstənin beyinə və sinir sisteminə ciddi zərər yetirir. Sanfilippo sindromlu uşaqların əksəriyyəti



Şəkil 5.16. Sanfilippo sindromu



Şəkil 5.17. Sanfilippo sindromu

yeniyyətə yaşlarına qədər yaşayırlar. Kimyəvi maddələrin miqdarı artan zaman vəziyyətləri progressiv olur, belə ki, bu maddələr beyinə hücum çəkir və əzələ sərtliyinə gətirib çıxarır. Xəstənin nitqində çətinlik yaranır, hərəkətliliyində və tarazlığında da mürəkkəbləşmə baş verir, ağlayır və gözə səbəbsiz qəzəblənir. Belə xəstələrdə həm də autizm inkişaf edə bilər.

Müalicəolunmaz bu xəstəliyin yekun mərhələsində uşaqlar zond ilə qidalanma olmadan keçinə bilmirlər. Onlar soyuqlama və infeksiyon xəstəliklərə tutulurlar, bu da onların ölmələrinin səbəbi olur. Geniş yayılmış Sanfilippo sindromu dünyanın müxtəlif ölkələrində olduqca dəyişkəndir (variasiya edicidir): təxminən Şimali İrlandiyada 280000 doğuşdan 1-i, Avstraliyada isə 50000 doğuşdan 1-i bu sindromla dünyaya gəlir.

Morkio sindromu (IV tip mukopolisaxaridoz) - lizosom xəstəliklər yığımı qrupundan olan nadir və progressiv irsi xəstəlikdir. Morkio sindromu olan adamlarda N-asetilqalaktomezin-6-sulfataza yaxud GALNS adlanan ferment hüceyrələrdə kifayət qədər sintez olunmur.

Xəstəliyin kliniki təzahürü skeletin xeyli dərəcədə deformatsiyası ilə, xüsusilə döş qəfəsinin deformatsiyası ilə xarakterizə olunur.

Mukopolisaxaridozların digər tiplərindən fərqli olaraq intellektin aşağı düşməsinin olmaması ilə, buynuz qişanın bulantılı olması ilə, hepatosplenomeqaliya (qaraciyər və dalağın böyüməsi) və sifətin qrotesk cizgiləri ilə xarakterizə olunur. Hər bir pasiyentdə əlamətlər müxtəlif cür meydana çıxır, yəni orqan və sümükləri, həmçinin, orqanizmin digər sistemlərini zədələməklə təzahür edir. Əlamətlərin ağırlığı və simptomları variasiya edə bilər.



Şəkil 5.18. Morkio sindromu

GALNS genin 270-dən çox mutasiyası mövcuddur.

Bəzi xəstəliklərdə daha ciddi simptomlar artıq 6 aylıqda başlaya bilər, o zaman digərlərində ilk simptomlar (sərbəstlikdən məhrum olma və çanaq-bud oynaqı) yalnız 10 yaşdan 20 yaşa qədər meydana gələ bilər. Ondən asılı olmadan bu müxtəlif simptomlar başlayan zaman, Markio A tipli sindrom özünü tərəqqidə

olan xəstəlik kimi aparır ki, onun da gedişi vaxta görə dəyişə bilər.

Maroto-Lami sindromu – nadir irsi xəstəlikdir. Lizosom xəstəliklər yığımı qrupundan mukopolisaxaridoz formalarından biri olub, lizosom N-Asetilqeksozamin-4-sulfat-sulfatazalar fermentinin çatışmazlığı ilə biokimyəvi əlaqəlidir.

Maroto-Lami sindromlu uşaqlar intellektual inkişafdən bir qayda olaraq, əziyyət çəkmir (normaldırlar), bununla belə, çoxlu sayda Qurler sindromu ilə ümumi cizgiləri müşahidə edilir. Maroto-Lami sindromu ciddi kliniki simptomların müxtəlif spektrlərinə malikdir. Nevroloji ağırlaşma buynuz qişanın bulanmasına, karlığın inkişafına, sərt beyin qılafının qalınlaşmasına (baş və onurğa beynini müdafiə edən və əhatə edən üç membrandan biri), sinir kök-lərinin və periferik sinir liflərinin zədələnməsilə, yaxud sıxılması ilə törəyən ağrı sindromuna səbəb olur.

Xəstəliyin ilkin əlamətləri uşağın həyatının birinci ilində üzə çıxır – ilk simptomlardan biri çox vaxt hərəkət reflekslərində gerilik (uşaqlar gec yeriməyə başlayırlar) hesab edilir. Uşaqlarda 10 yaşda bədənin (gövdənin) qısalması müşahidə edilir, özünəməxsus poza (ədəbazlıq etmək) «çömbələrək oturmaq», xəstədə oynaqların hərəkətliliyinin törətdiyi haldır.

Belə xəstələrdə daha çox ağır hallarda onurğa sütununun bel hissəsinin normadan artıq irəliyə doğru əyilməsi nəticəsində meydana gələn qarının irəli çıxması ilə xarakterizə olunan əlamət inkişaf edir. Skelet deformasiyası inkişaf edir (xüsusilə çanaq sahəsində), buna görə də sonralar oynaqlarda hərəkətin həcmi məhdudlaşması baş verir. Bir çox uşaqlarda qasıq, yaxud göbək qırçası formalaşır. Praktiki olaraq bütün uşaqlarda ürək xəstəliklərinin müxtəlif formalarına təsadüf



Şəkil 5.19. Maroto-Lami sindromu

edilir, bir qayda olaraq, klapanların funksiyadan qalması meydana çıxır.

Müasir elm pasientlər üçün, birləşdirici toxumanın hüceyrələrarası maddəsini təşkil edən, mukopolisaxaridlərin katabolizmində iştirak edən lizosom fermenti ilə mukopolisaxaridozla ferment – əvəzləyici terapiya aparmağa imkan əldə etmişdir. Maroto-Lami sindromu uşaqlarda ferment – əvəzləyici terapiya nisbətən uğurlu alınmışdır: oynaqların inkişafı və hərəkətliliyi yaxşılaşmışdır. Sonralar çatışmayan fermenti buda daxil etməyə cəhd göstərmişlər, yəni bunu o məqsədlə etmişlər ki, hərəkətin həcmi artsın və ağrı sindromu dayansın.

Slay sindromu (β -qlükuronidazaların, III tip mukopolisaxaridozun çatışmazlığı) – lizosom xəstəliklər yığımına aid mukopolisaxaridozlar qrupundan olan nadir irsi xəstəlik olub, lizosom β -qlükuronidazaların fermentinin çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur.



Şəkil 5.20. Slay sindromu

β -qlükuronidazaların çatışmazlığı öz növbəsində müəyyən mürəkkəb karbohidratların (mukopolisaxaridlərin) insanın bədəninin bir çox toxuma və orqanlarında yığılmasına gətirib çıxarır. 1250000 yenidoğulmuş uşaqdan birində rast gəlinir. Mukopolisaxaridoz III tip lizosom xəstəlikləri yığımının autosom-recessiv irsiliyi tipi üzrə böyük əksəriyyət xəstəliklər kimi nəslə ötürülür. Nəticə etibarlı ilə, bu xəstəlik həm qadınlarda və həm də kişilərdə eyni tezliklə rast gəlinir. Kliniki olaraq autosomlardan biri atadan, biri də anadan alındığı halda, daha doğrusu, bu autosomlar qüsurlu olduğu halda (homoloji autosomlarda olan GUSB genin hər iki surəti zədələndiyi zaman) nümayiş edilir.

Sindromun meydana çıxma xarakteri aşağıdakılardan ibarətdir: hepatosplenomeqaliya (qaraciyər və dalağın böyüməsi),

qasıq və göbək qrijaları, əyripəncəlilik, təkrar ağciyər infeksiyaları, hipertelorizm ilə (hər hansı cüt orqanlar arasında məsafənin həddindən böyük olması) sifətin tipik kobud cizgiləri, burnun üst hissəsinin çuxura düşməsi, burun deşiyinin irəliyə qayıtması.

Diaqnozun kliniki təzahürlərinə, rentgenoloji tədqiqatların məlumatları, qlikozaminoqlakanların sidiklə ekspressiyaların təyin edilməsi, hüceyrə kulturasında spesifik fermentlərin fəallığının tədqiqi (dəri fibroblastlarında və leykositlərdə), amniotik maye antenatal, bətdaxili həyat diaqnozuna əsaslanır.

Müalicə simptomatıkdir. Bu zaman xəstələri müxtəlif mütəxəssislər - cərrahlar (qrijaları kənar edənlər), ortopedlər (dayaq – hərəkət aparatının pozulmalarının ortopedik korreksiyaları), pediatorlar (tez-tez kəskin



Şəkil 5.21. Slay sindromu

respiratorlu virus yoluxmaları, ürək-damar çatışmazlıqları ilə əlaqədar otorinolarinqoloqlar (eşitmənin pozulmaları, xroniki orta qulağın iltihabı və sinusitlə əlaqədar), oftalmoloji, neyrocərrahlar və nevropatoloqlar (kəllədaxili hipertoniya) müşahidə edirlər.

Profilaktikası tibbi-genetik məsləhətlərin aparılması və antenatal diaqnostika ilə müəyyən edilir (fermentlərin fəallığının və amniotik mayədə hüceyrə kulturasında qlikozaminoqlakanların miqdarının müəyyən edilməsi).

Tirozinemiya – autosom-resessiv xəstəlik olub, fumarilasetat-hidrolazalar fəallığının çatışmazlığı ilə əlaqədardır. «Günahkar» gen 15-ci xromosomda 15q23-q25 lokuslaşmışdır. Mutasiyalar qaraciyəri, böyrəkləri, periferik sinirləri zədələməklə tirozi-

nin metabolizminin pozulmasına gətirib çıxarır. Birinci zədələnen orqan qaraciyər olur, həyatın birinci ayı ərzində qaraciyərin funksiyasının pozulmasının başlanğıc təzahürü, serozun uzaq başlanğıcı və qaraciyər xərçəngi qeyd olunur.



Bir qayda olaraq, fosfatların itirilməsi üzündən ağır raxitin inkişafı ilə tubulyar nəqliyyatın zədələnməsi baş verir.

Bəzi pasiyentlərdə nefrokalsinoz (böyrəklərin kalsinozu) və böyrək çatışmazlığı inkişaf edir. Bədənin temperaturu əksər hallarda yüksək olur. Daha aydın simptomlar arasında qıcıqlanma qabiliyyətini göstərmək olar. Bu hər

Şəkil 5.22. Tirozinemiya xəstəsi

şeydən əvvəl qaraciyərin, böyrəklərin və periferik sinirlərin zədələnməsi ilə əlaqədardır. Xəstəlik interkurent xəstəliklər zamanı qaraciyər krizi ilə başlanır, bu zaman orqanizmdə zülal güclü surətdə parçalanır. Əksər hallarda bədənin temperaturu yüksək olur. Aydın simptomlar arasında aşkarlananlar: qıcıqlanma, qusma (bəzi hallarda qanlı), hematuriya (sidikdə qan olması), melena (nəcisdə qan olması), sarılıq, hepatomeqaliya (qaraciyərin böyüməsi), hipoplakemiya (qanda şəkərin miqdarının az olması), transaminazının qan zərdabında fəallığın yüksəlməsi.

Tirozinemiya üç tipdə olur:

I-ci tip ən çox tez-tez skandinavalılar və fransız-kanadalılar arasında rast gəlinir. Prenatal diaqnozqoyulma imkanları var – amniotik mayədə suksinilaseton müəyyən edilir, xorion xovları biopstatlarında fermentin fəallığı tədqiq edilir. Bəzi hallarda birbaşa gen analizi aparılır.

II tip tirozinemiya buynuz qişanın (dəmirovu xatırladan)

eroziyası (dağılması) ilə meydana çıxır, pəncə və dabanda zonalarla hiperkeratoz (epidermisin buynuz qatının həddən çox qalınlaşması), psixi inkişafın ləngiməsi. Dəyişilmədən əvvəl dəridə ağrı meydana çıxır və gözlərin qızarması baş verir, gözlərdən yaş axır və işıqda nıgarançılıq yaranır. Uşağın həyatının birinci aylarında buynuz qişada zədələnmə meydana çıxır. Onların təxmini olaraq tirozinin yığılması ilə əlaqəsi vardır.

III tip tirozinemiyanın cəmi 4 hadisəsi klinika praktikada fiksə edilmişdir. Bütün 4 halda müəyyən nevroloji simptomlar qeyd edilmişdir, amma demək olmaz ki, xəstəliklərin klinikası identik olmuşdur. Belə ki, simptomların 4-hidroksifenilpirurat-dioksigenezaların çatışmazlığı ilə əlaqəsi təsdiq edilməmişdir. Xəstəlik 1-17 aylıqda başlanır, əsasən inkişafın geriləməsi ilə, ataksiya tutmaları, qıcolmalar, ehtiyatsız davranışlar təzahür etmişdir. Qaraciyərin və böyrəklərin funksiyasının pozulması fiksə edilməmişdir.

Qeyd edilməlidir ki, bu günə qədər bu xəstəliklə əlaqədar spesifik profilaktik tədbir mövcud deyildir.

Alkaptonuriya – irsi xəstəlikdir, homogentizin oksidazaların funksiyasının düşməsi ilə şərtlənir və tirozin mübadiləsinin pozulması və çoxlu miqdarda ho-

mogentizin turşusunun sidiklə ekskresiyası (ifrazatı) ilə xarakterizə olunur. Alkaptonuriya ilə tez-tez kişilər xəstələnir. İnsanın homogetinzin turşusunun oksidaza geni (HGD) insanda 3-cü xromosomun uzun çiyində lokuslaşmışdır (3q 21-23). Bu xəstəliyin kliniki təzahürü müxtə-



Şəkil 5.23. Alkaptonuriya

lifdir: üzdə, məhz burun sahəsində, gözlərin və dodaqların ətrafında, boyunda, qarında, qoltuqların altında və qasığın dəri büküşlərində qəhvəyi rəng alır. Qulaq seyvanları daha çox sıx, əl ilə yoxlanan, daha doğrusu, göyümtül-boz çalarlar olur; gözlərin

sklerasında (göz almasının qeyri-şəffaf xarici qişası) üçbucaqlı ləkələr və ya nöqtələr şəklində qəhvəyi rəngdə ocaq (mənbə) meydana çıxır. Sümük sistemi tərəfdən onurğanın zədələnməsi baş verir və ətrafların böyük oynaqlarının zədələnməsi xəstəliyin əsas kliniki təzahür formalarından biridir. Daxili orqanlarda udlağın



qıgırdaqlarında boyayıcı maddənin toplanması üzündən udma zamanı ağrı; ürək qüsurları: ən çox tez-tez aorta qapaqlarında stenoz (daralma) inkişaf edir. Bu kalsiumun ürəyin taylarında və aortanın qalxan şöbəsində yığılması üzündən baş verir; daha seyrək mitral qapaq zədələnir; böy-

Şəkil 5.24. Alkaptonuriya

rəklərdə, prostat vəzində daşların əmələ gəlməsi; sidiiy rənginin dəyişilməsi: sidik qonur yaxud qara rəng alır.

Verilmiş bu xəstəliyin iki forması ayırd edilir: genetik alkaptonuriya, hansı ki, gen mutasiyası nəticəsində meydana çıxır. Bu gen amin turşularını (tirozini və fenilalanini) və C vitamininin çatışmazlığı zamanı qazanılmış (simptomatik) alkaptonuriyanı parçalayan fermentin sintezini kodlaşdırır. C vitamininin böyük dozasını təyin edən zaman xəstəliyin kliniki əlamətləri yox olur.

Bu xəstəliyin baş verməsinin səbəbi, zülalın struktur komponentləri – amin turşularını, məhz tirozinin və fenilalaninin parçalanması üçün zəruri olan fermentə cavabdeh olan gendə mutasiyanın baş verməsidir. Alkaptonuriyanın diaqnozu klinik formaya, sidiiy tədqiqinə, genetik analizə əsaslanır.

Proqeriya (qədim yunancadan - *üstün*, - *qoca*) – nadir genetik qüsurlardan biridir. Proqeriyalar zamanı dərinin və daxili orqanların dəyişilməsi baş verir ki, bu da orqanizmin vaxtından əvvəl qocalması ilə şərtlənir. Uşaq proqeriyasını (Qetçinson sindromu (Xatçinson) – Gil-ford) və yaşlılarda proqeriyasını (Verner sindromu) ki-mi təsniflədirirlər. Yaşlılarda proqeriya autosom-resessiv tipli irsiliyə malikdir. Qüsurlu gen – WRN (ATF – asılı

xelikaza geni) qəbul edilmişdir. DNT-nin reparasiyalarının,



Şəkil 5.25. 24 yaşlı proqeriya xəstəsi

birləşdirici toxumanın mübadiləsinin pozulması prosesi ilə əlaqədar olması təsəvvür edilir.

Bu sindrom yaşlı adamlarda ilk dəfə 14-18 yaşlarında meydana çıxır. Onlarda çəki kəskin dərəcədə azalır, boyatma dayanır, saçların ağarması baş verir, dazlaşma inkişaf edir. Onların orqanizmi çox sürətlə dağılır: böyrəklərin, qaraciyərin və daxili sekresiya vəzilərinin pozulması qeyd edilir, osteoporoz (sümüklərin məsəməliliyi), ateroskleroz (arteriyaların sklerozlaşması), şəkərli diabet, katarakt və miokard infarktı inkişaf edir. Kişilərdə və qadınlarda cinsiyyət sistemində dəyişkənlik baş verir ki, bu da dölsüzlüyə gətirib çıxarır. Hər bir onuncu adamda yaşlı proqeriya ilə artıq 30-40 yaşda bədxassəli şiş - süd vəzisinin xərçəngi, melanoma (piqment toxumasından ibarət bədxassəli törəmə), sarkoma (birləşdirici toxumanın bədxassəli şişi) və b. müşahidə edilir. Belə xəstələr təxminən 45-50 yaşa qədər yaşayırlar və xərçəngdən, yaxud ürək xəstəliyindən ölürlər. Uşaq proqeriyalarından fərqli olaraq Berner sindromu zamanı pasiyentin şüuru əziyyət çəkir. Dünyada proqeriya xəstəliyinə 350-yə qədər adamın tutulduğu fiksə edilmişdir.



Şəkil 5.26. Proqeriya - 17 yaşlı "qoca"

Halbuki uşaq proqeriyası anadangəlmə ola bilər, xəstələrin

əksəriyyətdə kliniki əlamətlər adətən həyatın 3-4-cü illərində meydana çıxır. Uşağın boyatması kəskin dərəcədə ləngiyir, dərialti toxumasında, xüsusilə də üzdə, ətraflarda dərinin atrofik dəyişilməsi qeyd olunur. Dəri nazıqləşir, quru olur, qırıqlanır, bədəndə skleroderma kimi ocaqlar, hiperpigmentasiya sahələri ola bilər. Nazıqləşmiş dəridə venalar aydın seçilir. Xəstənin xarici görünüşü: böyük baş, alın qabarıq kiçik itişəkili («quş sifəti kimi») sifətdə isə dimdikşəkili burun üzə çıxır, aşağı çənə inkişafdan qalmış olur. Həmçinin, əzələlərin atrofiası, dişlərdə, (qidalanmanın pozulması), tüklərdə və ayaqlarda distrofiya prosesi müşahidə edilir: sümük-oynaq aparatının, miokard, cinsiyyət orqanlarının hipoplaziyası (toxumanın tam inkişaf etməməsi), yağ mübadiləsinin pozulması, göz büllurunun bulanması, ateroskleroz qeyd olunur. Uşaq proqeriyası zamanı orta yaşam dövrü – 13 ildir.

Albinizm bir qədər zərərsiz xəstəlik olub, anadangəlmə resesiv-piqment çatışmazlığından irsən alınan xəstəlikdir. Bu zaman tirozinin melaninə çevrilməsi prosesi pozulur. Doğrudur, melaninin çatışmazlığı dəri xərçənginin əmələ gəlməsinə səbəb olar. Brozinazaların əmələ gəlməsinə cavabdeh olan genlərdə isə olduqca müxtəlif pozulmalar meydana çıxa bilər. Albinoslarda piqment çatışmazlığının dərəcəsi pozulmanın xarakterindən asılıdır, fenotipik təzahür dərinin rəngi, tüklərin, gözün qüzehli qişasının və piqment qılabından asılıdır. Bu pozulmalardan əziyyət çəkən bəzi adamlarda tirozinazaların əmələ gəlməsi ilə hər şey əlvə rüşlidir və alimlər təsəvvür edirlər ki, bu cür hallarda genlərin mutasiyası baş verir, digər mühüm melaninenizm mübadiləsi üçün əmələ gəlmənin tənzim edilməsi mümkündür.



Şəkil 5.27. Albinizm

Bu qrupun digər xəstəliklərinə aşağıdakılar da aiddir:

Ketoasiduriya (leysin, valin və izoleysinin metabolizminin pozulması), şaxələnməmiş zülal zənciri və (ağcaqayın şirəsi xəstəliyi) amin turşularının metabolizminin qüsuru ilə şərtlənir. Pozulma au-

tosom-resektiv irsiyyət xarakterlidir. Bu ondan ibarətdir ki, qüsurlu gen autosomda yerləşmiş və onun iki surəti (hər valideyndən biri) uşaq tərəfindən irsən alınmışdır. Uşağın valideynləri autosom-resektiv pozulma ilə bir qayda olaraq, qüsurlu genin birinin daşıyıcısı olur, lakin onlarda xəstəliyin heç bir əlaməti adətən təzahür etmir. Resektiv pozulma mövcuddur, hansı ki, üçdən az olmayaraq funksional qohum fermentlərə toxunur.



Şəkil 5.28. Ketoasiduriya xəstələri

Əqli geriliklə, karlıqla, ikinci cinsiyyət əlamətlərinin inkişafdan qalması, ataksiya (hərəkətlərin koordinasiyasının pozulması ilə təzahür edən hərəkəti pozğunluq), əzələ atrofiyaları, sidik ilə ketoturşusunun ifraz olunması ilə bu irsiyyətli xəstəliklər xarakterizə olunur. Doğulmadan bir həftə sonrakı vaxt ərzində xəstəliyin tez-tez klassik forması zamanı sorma ilə (əmmə ilə), qusmada, əzələlərin hipertonusunda və şiddətli qışqırıqla müşahidə edilir. Kiçik uşaqların sidiyində (ağcaqayın şirəsinin qoxusu ilə analoji qoxu) şirin qoxunun olması ilə təzahür edilir. Doğulan zaman uşaqlarda xəstəliyin heç bir görünən əlaməti olmur. Lakin əgər pozulma müalicə olunmazsa, onda xəstələrdə baş beyinin ciddi zədələnməsi meydana çıxır ki, bu da uşağın ölümünə gətirib çıxara bilər. Sidiyin ağcaqayın şirəsi xəstəliyi təxminən 180000 yeni doğulmuşlardan birini zədələyir.

Homosistinuriya – bu metioninin metabolizminin irsiyyətli pozulması olub, amin turşusu kimi təsvir edilir. Autosom-resektiv tipi üzrə nəslə ötürülür (uşaq hər bir valideyndən qüsurlu gen aldıqda xəstəlik təzahür edir). Amin turşuları zülalın tərkib elementləridir. Əlamətlərə, simptomlara və genetik pozulmalara görə fərqlənən xəstəliyin əsasında duran homosistinuriyaların müxtəlif formaları mövcuddur. Bir qayda olaraq, homosistinuriyaların simptomları həyatın birinci ili müddətində meydana çıxır, lakin



Şəkil 5.29. Homosistinuriya xəstəliyi

bəzi adamlarda xəstəliyin yüngül forması ilə simptomlar yalnız uşaqların sonrakı yaşlarında, yaxud yaşlılarda meydana çıxıb bilər. Sümüklərin və skeletin patologiyası: döş qəfəsinin deformasiyası (döş qəfəsinin yanlardan sıxılması); bədənin qısalması və ətrafların uzanması; araxnodaktiliya (uzun və nazik barmaqlar); onurğanın əyilməsi; osteoporoz (sümüklərin sərtliyinin azalması). Adətən homosistinuriya ilə olan adamlar uzun olurlar, əlvan saçlarla, arıq bədən quruluşu və mavi gözlərə malik olurlar. Müalicə taktikası xəstəliyin formasından asılıdır. Homosistinuriyaların istənilən forması zamanı bioloji mayelərdə homosistinin səviyyəsinin aşağı düşməsi foliyev turşusu, betaininin təyin edilməsini əlverişli edir. Trombozlar riskinin azaldılması üçün asetilsalisil turşusunun kiçik dozasının daimi olaraq qəbul edilməsi göstərilmişdir. Xəstələrin göstəricilərinə görə hepatoprotektorlar, nootropolar, kalsium preparatları, dəmir təyin edilir; masaj kursu aparılır, lazer akupunktura (müalicə və diaqnostika üçün iynəsanəmə) və refleksoterapiya təyin edilir.

Histidinemiya – histidaza fermentinin çatızmazlığı ilə şərtlənən histidin katabolizminin metabolik pozulması olub, autosom-recessiv yolla nəslə ötürülür. Histidinemiyalı şəxslərdə qanda histidin qatılığı yüksəlir. Histidin həddindən artıq miqdarı, imidazol – piroüzüm turşusu və imidazolun maddələr mübadiləsinin digər məhsulları orqanizmdən sidiyə keçir. Histidinemiyalı əksər adamlar ehtimal olunan simptomlarına təzahür etməsinə malik olmurlar. Histidinemiyalı xəstələrin yarısından çoxu əqli cəhətdən geri qalmalar, nitq qüsuru ilə xarakterizə olunurlar. Bu xəstəlik həmçinin ağır kliniki təzahürlərlə xarakterizə olunur. Nevroloji pozulma intensiv əsmə (titrəmə), ataksiya (hərəkətlərin koordinasiyası-

nın pozulması ilə təzahür edən hərəki pozğunluq), qıcolma sindromu ilə ifadə oluna bilər. Patoloji prosesə daxili orqanlar cəlb edilmir. Müalicə xəstəyə histidininin məhdudlaşdırıcı pəhrizin təyin edilməsindən ibarətdir. Müalicə olmadıqda, proqnoz sinir sisteminin ağır zədələnməsi ilə müəyyən edilir.



Şəkil 5.30. Histidinemiya

Histidinemiya metabolizmin anadangəlmə pozulmalarının ən geniş yayılmış formalarındandır və biridir. Histidinemiya – genetik pozulmadır. Tədqiqatçılar hesab edirlər ki, histidinemiya insan histidazaları (NAL) genində mutasiyalarla əlaqədardır. Bu gen 12-ci (12q22-q24.1) xromosomun uzun çiyində yerləşir. Histidinemiya xoş xassəli və simptomsuz pozğunluq hesab edilir, hansı ki, müalicə tələb etmir. Tibb ədəbiyyatlarına əsasən, histidinin məhdudlaşdırıcı pəhrizi pozulmayan ən əlverişli nəzarət metodudur.

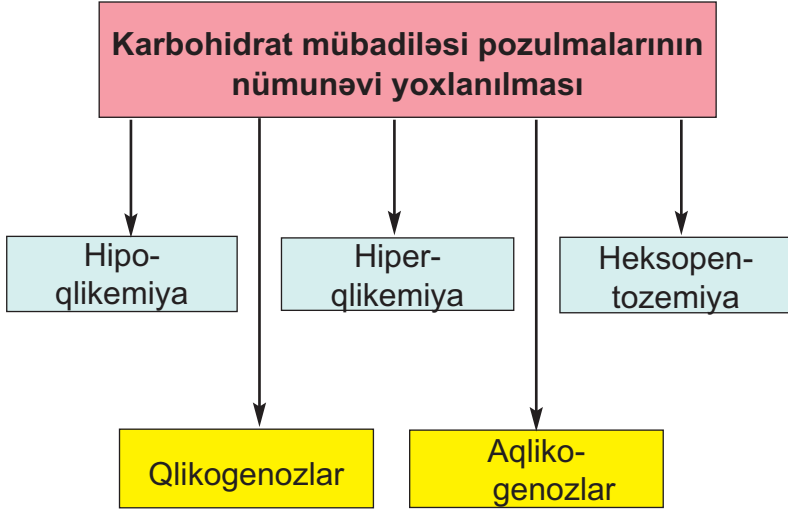
5.4.3.2. KARBOHİDRAT MÜBADİLƏSİNİN POZULMASI

Karbohidrat mübadiləsi, orqanizmdə karbohidratların mənim-sənilməsi prosesinə, aralıq və son məhsulların əmələ gəlməsilə onların parçalanmasına, həmçinin karbohidrat olmayan birləşmələrdən yeni əmələgəlməyə, yaxud sadə karbohidratların daha mürəkkəb karbohidratlara çevrilməsinə cavabdehlik edir.

Karbohidratların əsas rolu onların energetik funksiyası ilə müəyyən edilir. Karbohidratların sorulması mədə-bağırsaq traktının amilolitik fermentlərin (nişastanı parçalayan) çatışmazlığı

zamanı pozulur (pankreatik şirənin amilazası). Bu zaman qida ilə daxil olan karbohidratlar monosaxaridlərə qədər parçalanır və sorulmur. Nəticədə insanda karbohidrat çatışmazlığı (aclığı) inkişaf edir.

Şəkil 5.31 - də karbohidrat mübadiləsi pozulmalarının yoxlanılmasında nəzərə alınan qrupların təsviri verilmişdir.



Şəkil 5.31. Karbohidrat mübadiləsi pozulmalarının şərti qruplara bölünməsi təsvir edilmişdir

Qanda qlükoza orqanizmdə bilavasitə enerji mənbəyidir. Onun parçalanmasının və oksidləşməsinin sürəti (tezliyi), həmçinin depodan onun sürətlə çıxardılması imkanı energetik resursların enerjinin sərf olunmasının səylə artması və emosional həyəcanlanma zamanı təcili olaraq səfərbər etməsini, daha doğrusu, intensiv əzələ yüklənməsi zamanı təmin edir. Hər bir adamda normal səviyyədə qanda qlükozanın miqdarı 3,3-dən 3,5 mmol/l olmalıdır. Qanda qlükozanın miqdarının 2,2 mmol/l-ə qədər azalması qıcolmalar və şüurun pozulmasını törədə bilər, bu zaman insan qlikemik komaya (huşsuz hal) düşə bilər. Normadan çox az miqdarda kənara çıxma zamanı xəstənin əhvalı olmur, həmçinin onun işgörmə qabiliyyəti aşağı düşür.

Karbohidratların metabolizminin çoxsaylı pozulmaları şərti olaraq bir neçə qrupda birləşdirilir: hipopqlikemiya, hiperqlikemiya, qlikogenozlar, heksoz- və pentozemiya, aqlikogenozlar.

Göstərilən pozulmalara karbohidrat mübadiləsinin pozulmalarının nümunəvi forması kimi baxılır.

Qalaktozemiya – bu, qrupun ən çox məlum olan xəstəliklərindən biridir. Qalaktoza-1-fosfat-uridil-transferazalar fermentinin qüsuru ilə şərtlənir ki, bu ana südünün laktozasının disaxaridindən əmələ gələn qalaktozların metabolizmini blokladır. Başqa sözlə, qalaktozanın orqanizm tərəfindən istifadə edilə bilməməsidir ki, bu da uşaqların erkən yaşlarda həzm sisteminin, görmə və sinir sisteminin ağır zədələnməsinə gətirib çıxarır. Pediatriya (təbabətin uşaq xəstəliklərini öyrənən bölməsi) və genetikada qalak-



Şəkil 5.32. Qalaktozemiya

tozemiya nadir genetik xəstəliklərə aid olub, hər 10000-50000 yeni doğulmuş uşaqlardan birində rast gəlinir.

Süd şəkəri – laktozların tərkibinə qida ilə daxil olan qalaktoza çevrilməyə məruz qalır, lakin çevrilmə reaksiyası, əsas (açar) fermentin irsi qüsuru ilə əlaqədar başa çatmamış qalır. Qalaktoza və onun törəməsi qan və toxumalarda toplanır, mərkəzi sinir sistemində, qaraciyərə, gözün bülluruna toksiki təsir göstərməklə xəstəliyin kliniki təsirini müəyyən edir. Xəstəliyin simptomları (ishal, qusma, sarılıq) uşağı qidalandırdıqdan dərhal sonra təzahür edir. Həyatın birinci ilində ölüm baş verə bilər. Qalaktozemiya üçün terapiyanın əsasını, uşağın həyatının ilk günündə təyin edilən laktozsuz pəhriz təşkil edir.

Analoji hadisə, fruktozanın metabolizminin pozulması ilə

əlaqədar olan *fruktozemiya* zamanı müşahidə edilir. Bu, irsi genetik xəstəlikdir, fruktozanın davam gətirməsinin mümkün olmasından ibarətdir (bütün şirin meyvələrdə, giləmeyvələrdə və bəzi tərəvəzlərdə, həmçinin balda olan meyvə şəkəri). İnsan



Şəkil 5.33. Fruktozemiya

orqanizmində fruktozemiya zamanı, (enzimlər, kimyəvi reaksiyaları sürətləndirən və orqanizmdə baş verən zülal təbiətli üzvi maddələr), fruktozaların mənim-sənilməsində və parçalanmasında iştirak edən fermentlər ya az olur, ya da heç olmur.

Xəstəlik, bir qayda olaraq, uşağın həyatının birinci həftələrində, yaxud aylarında, yaxud uşaq tərkibində fruktoza olan şirə və qidalar qəbul etməyə başladığıda müşahidə edilir: şirin çay, meyvə şirələri, tərəvəz və meyvə püreləri. Fruktozemiya autosom-recessiv tip üzrə nəslə ötürülür (əgər hər iki valideyndə bu xəstəlik varsa, deməli, onda xəstəlik üzə çıxır). Oğlanlar və qızlar tez-tez eyni cür xəstələnir. Xəstəliyin simptomları qidada meyvə, tərəvəz və yaxud giləmeyvələri istənilən şəkildə (şirələr, nektarlar, püre, təzə halda, dondurulmuş, yaxud qurudulmuş), həmçinin balı qəbul etdikdən sonra üzə çıxır. Xəstəliyin təzahür etməsinin ağırlığı qəbul edilmiş məhsulun miqdarından asılıdır. Əsas simptomlar aşağıdakılardır: süstlük, dəri örtüyünün solğunluğu, tər ifrazının yüksəlməsi, yuxuya getmə, qusma, ishal (qalın həcmli (böyük porsiyalar) mədənin duru işləməsi), şirin yeməklərə nifrət və b.

5.4.3.3. QLİKOGENOZALAR

Qlikogenozalar genetik xəstəliklərin geniş qrupunu təşkil edir. Bu qrup kifayət qədər nadir irsiyyətli xəstəlik olub, qlikogenin sintezi və parçalanması üçün zəruri olan müxtəlif fermentlərin qüsuru

ilə əlaqədardır. Bu zaman insanın orqanlarında və toxumalarında qlikogenin normal, yaxud «qeyri-düzgün» toplanması baş verir ki, bu da xəstəliyin kliniki təzahürünü törədir. Qlikogenin böyük üstünlüklə toplanması (yığılması) qaraciyərdə, əzələlərdə, böyrəklərdə baş verə bilər. Qlikogenozların nəticəsində əmələ gələn qüsurun biokimyəvi təbiətinə əsaslanaraq, onun bir nesə tipini ayırmaq qəbul edilmişdir:

- I tip, qlükoza-6-fosfatazaların qüsuru (Qirk xəstəliyi);
- II tip, maltazaların qüsuru (Pompe xəstəliyi);
- III tip, (Forbs xəstəliyi);
- IV tip, (Andersen xəstəliyi);
- V tip, əzələ qlükogen fosforilazaların pozulması (Mak-Ardliya xəstəliyi);
- VI tip, qaraciyər fosforilazaların qüsuru (Gers xəstəliyi);
- VII tip, əzələlərin fosfofruktokinazalarının qüsuru (Taru xəstəliyi);
- VIII tip, qlükozaların nəqliyyatının pozulması (Xaq xəstəliyi).

Ferment çatışmazlığının xarakterindən asılı olaraq, bu günə kimi qlikogenozların cəmi 12 forması təsvir edilmişdir. Hər bir növ qlikogenozun özünəməxsus proqnozu var: bəziləri əlverişli gedişə malikdir və xəstələr qoca yaşa qədər yaşayır, digərləri hələ uşaq yaşlarında letallıqla qurtarır. Xəstəlik müalicə olunmayan kateqoriyaya aid edilir, hazırki anadək spesifik terapiya yoxdur. Müalicədə əsas rolü karbohidratların yüksək miqdarı və pəhriz terapiyası oynayır. Bu xəstəliklərdən çoxunun proqnozu əlverişli (faydalı) olmur. Qlikogenozlara orta hesabla 40 – 68 min adamdan birində rast gəlinir.

Qurk xəstəliyi – bu irsiyyətli xəstəlik olub, qaraciyərin ferment sisteminin qüsuru ilə şərtlənir ki, nəticədə qlükoza-6-fosfatı qlükozaya çevirir. Bununla əlaqədar olaraq, qanda qlükozanın aşağı düşməsinin inkişafı ilə karbohidrat və yağ mübadiləsi pozulur (qipoqlikemiya), nəticədə süd və sidik turşusunun miqdarı yüksəlir. Qlikogenin artığı qaraciyərdə və böyrəklərdə toplanır (qlükozanın ehtiyat çəni) ki, bu da onun artmasına gətirib çıxarır. Xəstəliyin kliniki üzə çıxması mahiyyətcə uşağın yaşından asılı olaraq fərqlənir. Onun qida rasionunun xüsusiyyətləri ilə əlaqədar

olan xəstəliyin simptomları çox fərqlidir və uşağın yaşından asılıdır: hipoglükemiya (qanda qlükozanın miqdarının azalması) – verilmiş bu xəstəlik zamanı əsas kliniki problem, xəstəliyin ilkin simptomlarından biri olan; hipoglükemiya qıcolmalarla, qusma və həyati vacib orqanların qanla təmin olunmasının pisləşməsi ilə qan təzyiqinin aşağı düşməsi kimi simptomlar səhərlər müşahidə edilir və qida qəbulu arasında uzunmüddətli fasilələrdə və tənginəfəslik, bədən temperaturu 38°C -də yoluxma əlamətləri olmadan, yəni baş ağrısı, zəiflik, dəridə səpgilər, qaraciyərin



Şəkil 5.34. Qurk xəstəliyi

böyüməsi nəticəsində qarının böyüməsi, burundan təkrar qanaxma yaxud cərrahi yanaşmadan sonra qanaxma, yəni trombositlərin (qanın laxtalanması funksiyasını həyata keçirən), ksantomalar (ksantom hüceyrələrdən ibarət sarı rəngli psevdotumoroz törəmə) – dəridə yağabənzər maddələrin (lipidlərin) lipid mübadiləsinin pozulması nəticəsində (tez-tez dirsəklərdə, dizlərdə, budlarda, sağırlarda), böyümədən geri qalma, bədənün proporsiyalarının pozulması (məsələn, böyük baş, qısa boyun və ayaqlar), geniş dolu sifət, əzələlərin tonusunun aşağı düşməsi, cinsiyyət yetişkənliyinin gecikməsi, sinir-psixi inkişaf kafidir.

Pompe xəstəliyi (ümumiləşdirilmiş qlikogenoz, II tip qlikogenoz) – autosom-resessiv mexanizmlə nəslə ötürülən nadir irsiyyətli xəstəlikdir. Bu, bütün orqanizm üzrə əzələ və sinir hüceyrələrinin zədələnməsi ilə əlaqədardır. Verilmiş bu patolo-

giyaların çatışmazlığı ilə törəyən, lizosomlarda toplanan qlikogenlə şərtlənir. Tez güclənən (klassik) və tədricən (yavaş) güclənən Pompe xəstəlik formaları ayırd edilir. II tip qlikogenozun kliniki üzə çıxmasının geniş spektrinə baxmayaraq, xəstəliyin bütün formalarının əsasında GAA geni ilə kodlaşan bir fermentin çatışmazlığı durur. Xəstəliyə həm kişilərdə, həm də qadınlarda eyni tezliklə rast gəlinir.

Bu günə mövcud olan müalicə strategiyaları pasiyentlərin həyatının keyfiyyətini II tip qlükogenozla yaxşılaşdırma bilər, lakin onlar xəstəliyin gedişini dəyişdirmək qabiliyyətinə malik deyil. Terapiyanın əvvəlcədən başlanması fəvqəladə dərəcədə daha yüksək effektə nail olmaq üçün vacibdir.

Bu nadir genetik determinə olunmuş xəstəliyin proqnozu xəstəliyin başlama vaxtından və kliniki simptomların ifadə olunma dərəcəsindən asılı olaraq variasiya edir. Bu genetik patologiyanın vaxtında spesifik müalicəsi aparılmadıqda, xüsusilə körpələrdə və kiçikyaşlı uşaqlarda, demək olar ki, əksər hallarda letallıqla (ölümlə) qurtarır.

Forbs xəstəliyi - şəkəri qlikogenə, amma qlikogeni qlükozaya çevirən fermentin çatışmazlığı ilə törəyən irsiyyətli xəstəlikdir. Orqanizmin toxumalarında (qaraciyərdə, əzələlərdə, ürəkdə) hədsiz miqdarda qlikogen toplanır. *Qlikogen* – bu, orqanizmdə saxlanan şəkər formasıdır. O qaraciyərdə



Şəkil 5.35. Pompe xəstəliyi



Şəkil 5.36. Forbs xəstəliyi

qlükozaya sintez olunur, hansı ki,

orqanizmdə əsas enerji mənbələrindən biri hesab olunur. Qlikogen – bu, əzələlərdə və qaraciyərdə özünəməxsus enerji deposudur, hansı ki, ani olaraq istifadə oluna bilər: beyinə və qana daxil olur. Xəstəliyin səbəbi valideynlərdən qüsurlu genin nəsilərə ötürülməsi hesab olunur, hansı ki, bu gen amino-1,6-qlükozidazalar fermentinin və qlükogen-şaxələndirici fermentin fəallığına cavab verir. Qida ilə orqanizmə daxil olan şəkər qaraciyərdə qlükogenə çevrilir. Orqanizmin bu enerji mənbəyindən istifadə edə bilməsi üçün qlükogen qlükozaya çevrilməlidir. Məhz bu funksiyayı amino-1,6 qlükozidaza fermenti yerinə yetirməlidir. Qlükoza qana daxil olmur, yalnız qaraciyər və əzələlərdə toplanır.

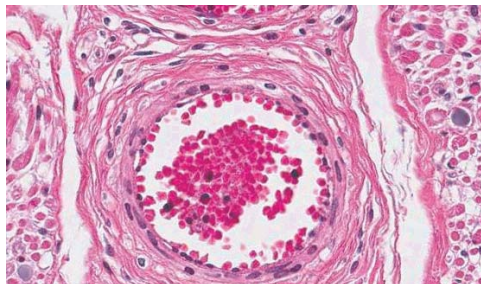
Qers xəstəliyi (hepatofosforilaza çatışmazlığı) – qaraciyərin fosforilaz çatışmazlığının törətdiyi qlükogenoz. Qaraciyərin fosforilazası qlükozo-1-fosfatın əmələ gəlməsi ilə qlükogenin fosforlaşmasını (parçalanma) kataliz edir. Bu mexanizmin pozulması qlükogenin qaraciyərdə ifrat dərəcədə toplanmasına gətirib çıxarır. autosom-recessiv tipi üzrə nəslə ötürülür. Adətən həyatın birinci ilində üzə çıxır. Hepatositlərin qlükogen infiltrasiyası (hüceyrə və ya maddələrin toxumalara keçməsi) nəticəsində qaraciyərin xeyli böyüməsi ilə, boyatmanın ləngiməsi, kukla sifətlilik, hiperlipemiya (qanda lipidlərin miqdarının artması), qalaktozanı venaya daxil etdikdən sonra hiperqlikemiya (qanda şəkərin miqdarının artması), eritrositlərdə qlükogenin miqdarının yüksək olması ilə xarakterizə olunur. III tip qlükogenozla xəstələnmənin səbəbi amilo-1,6-qlükozidazaların qüsuru hesab edilir.



Şəkil 5.37. Qersv xəstəliyi

Andersen xəstəliyi – əzələ fosforilazaları qüsuru ilə əlaqədar olan qlükogenoz. Bu fermentin katallitik funksiyasının pozulması ilə şərtlənən xəstəlik əzələlərdə xeyli miqdarda qlükogenin yığılması ilə müşayiət olunur. Patoloji genin nəslə ötürülməsi autosom-

resessiv tipi üzrə baş verir, daha doğrusu, bu patologiyanın təzahür etməsi üçün uşaq hər bir valideyndən patoloji geni almalıdır. Məhz buna görə çətinliyə düşmüş ailə anamnezi (xəstəlik anamnezi) hər iki valideyn xətti üzrə verilmiş patologiya zamanı proqnoz mahiyyətə etibarlı ilə pisləşir. Oğlan uşaqları qız uşaqlarından beş dəfə çox qlikogenezin bu tipi ilə xəstələnirlər. Bu patologiyanın kliniki üzə çıxmasının inkişaf etməsinin səbəbi əzələ fosforilazalarının sintezinə cavabdeh olan genin qüsurlu olmasıdır.



Şəkil 5.38. Andersen xəstəliyi zamanı qara ciyərin zədələnmiş hissəsi

Bu patologiya üçün spesifik müalicə metodu işlənilib hazırlanmamışdır. Verilmiş patologiya ilə uşağın vəziyyətini normallaşdırmaq üçün vasitə kimi pəhriz nəzərdə tutulur. Bu zaman şaxələnmiş zülal zəncirinə malik olan amin turşularının daxil olması məhdudlaşdırılır. Həmçinin müalicəvi – profilaktiki tədbirə intensiv fiziki yükün miqdarının azaldılmasını aid etmək olar.

Taru xəstəliyi – qlikogenezlər tipindən olan irsiyyətli metabolik xəstəlik olub, əzələ toxumalarında fosfofruktokinaza fermentinin çatışmazlığı ilə ifadə olunur. Xəstəliyin səbəbi – genetik mutasiyadır. Çünki xəstəlik autosom-resessiv tipi üzrə nəslə ötürülür, hər iki valideyn genetik qüsurun daşıyıcısı olmalıdır. Riskin başlıca amili xəstə qohumların olmasıdır. Diaqnoz əzələ toxumasının biopsiyasının köməyi ilə qlikolizin pozulması nəticəsində törədilən, qlikogenin artıq miqdarda toplan-



Şəkil 5.39. Taru xəstəliyi

masını qiymətləndirmək üçün qoyula bilər. Fosfofruktokinazaların fəallığı qanın analizinin köməyi ilə ölçülür, xəstələrdə fermentin fəallığı aşağı olur. Həmçinin, pasientlərdə kreatinkinazanın səviyyəsi yüksələ bilər. Müalicə adətən əzələ tutmaları və ağrılarından yaxa qurtarmaq məqsədilə fiziki yükədən uzaqlaşmaya əsaslanır. Xəstələrə karbohidratları mənimsəməkdən uzaqlaşmaq məsləhət görülür.

Xaq xəstəliyi – kinaza fosforilaza B fermentinin çatışmazlığı ilə törəyən irsiyyətli xəstəlikdir. Bu ferment qlikogeni qlükozaya çevirir, resessiv üzrə cinsiyyət tipi ilə əlaqədar nəsələ ötürülür.



Şəkil 5.40. Xaq xəstəliyi

Orqanizmin toxumalarında (qaraciyər və əzələlərdə üstünlüklə) həddən artıq miqdarda qlikogen toplanır. Xəstəliyin səbəbi hər iki valideyndən, kinaza fosforilaza B fermentinin fəallığına cavabdeh olan qüsurlu genin alınmasıdır. Hüceyrələr, demək olar ki, tamamilə bu fermenti sintez etmək qabiliyyətini itirmişdir. Orqanizmə qida ilə daxil olan şəkər qaraciyərdə qlikogenə çevirilir. Orqanizmin bu enerji mənbəyindən istifadə etməsi üçün qlikogen qlükozaya çevrilməlidir. Məhz bu funksiyanı qlükozo-6-fosfataza fermenti yerinə yetirməlidir. Qlükoza qana daxil olmur, amma yalnız qaraciyərdə və əzələlərdə toplanır. Xəstələrdə hepatomeqaliya (qaraciyərin böyüməsi) müşahidə edilir. Qlikogenlərin qaraciyər formaları üçün xarakter olan başqa simptomlar aydınlaşdırılmamışdır. Müalicə mübadilə pozulmaları ilə, o cümlədən turşuluğun artması (asidoz) ilə mübarizəyə yönəldilmişdir. Asan həzm olunan karbohidratların yüksək miqdarı ilə qidaların tez-tez qəbul edilməsi hipoplikemiya zamanı zəruridir. Xəstələrə çatışmayan fermentlərin verilməsinə cəhdlər göstərilir.

5.4.3.4. LİPİD MÜBADİLƏSİNİN POZULMASI

Müəyyən qruplarda təsnifləşdirilmiş çoxsaylı xəstəlikdir. Lipid mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan xəstəlik kifayət qədər geniş qrupu əks etdirir. Bu qrupdan ən çox yayılmış patolojiyalarla insanların populyasiyalarında olanlar: ateroskleroz, şəkərli diabet, piylənmə. Bu xəstəliklərin dəhşətli çətinləşdirilməsi ürəyin işemik xəstəliyi, miokard infarktı, insultlar, çoxsaylı şəkərli diabetin ağırlaşması ilə müşahidə edilir. Halbuki mübadilə po-

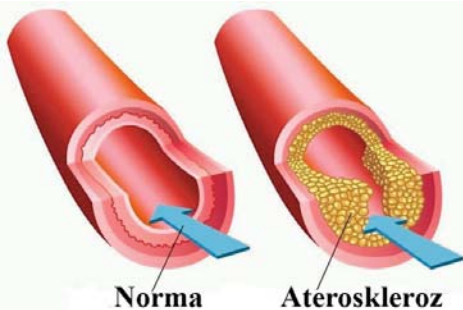


Şəkil 5.41. Lipid mübadiləsinin pozulmasının nəticəsi

zularının əsasında diabet zamanı karbohidrat mübadiləsinin dəyişilməsi durur, lipid mübadiləsinin metabolizmi əsaslı dəyişilməyə məruz qalır, buna görə bu xəstəlik aydın şəkildə yağların mübadiləsinin pozulması ilə assosiasiya edilir.

Yağ mübadiləsi, neytral yağların həzmi və sorulması proseslərinin məcmuudur, həmçinin mədə-bağırsağın həzm yolunda onların parçalanma məhsullarıdır. Eləcə də yağların aralıq mübadiləsinə və yağ turşularına, onların orqanizmdən çıxarılmasına cavabdehdir. Bitkilərin və heyvanların toxumalarının tərkibinə daxil olan, orqanizmdə lipid mübadiləsinə təşkil edən lipidlərdir. Hər gün yaşlı insan orqanizminə qida ilə birlikdə 70 qrama yaxın yağ daxil olur. Lipid mübadiləsinin pozulması bir çox xəstəliklərin inkişafı üçün faktor rolunu oynayır. Yağların qismən parçalanması mədədə baş verir, lakin əsas proses pankreatik (mədəaltı vəziyə aid) lipazaların köməyi ilə nazik bağırsağın yuxarı şöbələrində baş verir.

Ateroskleroz (yunancadan *athera* – horra və *skleroz* (birləşdirici toxumanın inkişafı nəticəsində toxumanın bərkiməsi) – bu xroniki xəstəlikdir. Xəstəlik zamanı arteriya damarlarının daxili divarında yağlar ərp və pilək formasında xolesterin və başqa yağlar toplanır, amma divarların özləri sıxlaşır və elastikliyini itirir. Bu, arteriyaların diametrinin darlaşmasına, deməli, qanın hərəkətinin çətinləşməsinə gətirib çıxarır. Patologiya bütün dünya-



Şəkil 5.42. Ateroskleroz zamanı saf və xəstə damarın təsviri

qədər uzun müddətdə heç bir təzahür etmədən davam edə bilər, lakin müasir tədqiqat metodları bu xəstəliyi ilkin mərhələlərdə üzə çıxarmağa imkan verir, bunun üçün arteriyaların ultrasəs dopplerografiya metodu işlənilmişdir. O dəşiklərin ölçüsünü və damarın daralmış hissəsində qanaxmanın pozulmasını qiymətləndirməyə imkan verir. Müasir dövrdə aterosklerozu və onun nəticələrini müalicə etmək üçün olduqca effektiv cərrahi üsullardan istifadə edilir.

Şəkərli diabet (latınca *diabetes mellitus*) – endokrin xəstəliklər qrupu olub, qlükozanın mənimsənilməsinin və insulin hormonunun tamamilə, yaxud nisbətən (nişan hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirin pozulması) çatışmazlığı nəticəsində inkişafın pozulması ilə əlaqədardır. Bunun nəticəsində hiperqlikemiya – qanda qlükozanın miqdarının dayanıqlı yüksəlməsi inkişaf edir. Xəstəlik xroniki gedişi ilə, həmçinin bütün növ maddələr mübadiləsinin pozulması ilə xarakterizə olunur: karbohidrat, yağ, zülal, mineral su, duz. Bu xəstəliyə insandan başqa bəzi heyvanlar, məsələn, pişiklər və itlərdə məruz qalırlar.

da ölümün səbəbidir, çünki əksər ürək-damar xəstəliklərinin əsasını təşkil edir. Aterosklerozun qurbanı adətən orta yaşlılar və qoca yaşlılar olurlar. Lakin aterosklepotik dəyişikliklər bir sıra hallarda uşaqlarda və hətta yeni doğulmuşlarda müşahidə edilir.

Ateroskleroz kifayət



Şəkil 5.43. Aterosklerozun ayaqlara təsiri

2016-cı ilin 1 yanvarına olan məlumatlara görə, dünyada 20-79 yaş arasında 415 milyona qədər adam diabetdən əziyyət çəkir və bu zaman onlardan yarısı özünün xəstəliyi haqqında heç nə bilmir. Müasir dövrdə şəkərli diabetə genetik meyillilik sübut edilmişdir.

Orqanizmin karbohidrat mübadiləsinin tənzimlənməsində

mədəaltı vəzinin hormonu - insulin əsas rol oynayır. O, Langerhans adacıqlarının (mədəaltı vəzinin toxumalarında endokrin hüceyrələrdə toplanan) β - hüceyrələrində sintez olunan zülal kimi təsvir olunur və hüceyrələr tərəfindən qlükozaların işlənməsini stimulye etməyə istiqamətlənir. İnsulinin çatışmazlığı zamanı (2-ci tip şəkərli diabet) qlükoza böyük miqdarda qanda toplanır (hiperqlikemi- ya), amma orqanizmin hüceyrələri (insulindən asılı



Şəkil 5.44. Şəkərli diabet xəstəsinin zədələnmiş ayaq hissəsi



Şəkil 5.45. Şəkərli diabet xəstəsinin zədələnmiş ayaq barmaqları

olmayan orqanların istisnalığı zamanı) əsas enerji mənbəyindən məhrum olur. Şəkərli diabetin 1-ci və 2-ci tipinin diaqnostikası əsas simptomların iştirakı ilə asanlaşır: poliuriya, polifaqiya, arıqlama. Lakin diaqnostikanın əsas metodu qanda qlükozanın miqdarının təyin edilməsidir. Karbohidrat mübadiləsinin çatışmazlığının (dekompensasiya) ifadə olunmasını müəyyən etmək üçün qlükozotolerant testdən istifadə olunur.

Müasir dövrdə bir çox hallarda şəkərli diabetin müalicə edilməsində simptomatik və xəstəliyin səbəblərini kənar etmədən mövcud olan simptomları kənar etməyə yönəldilmişdir. Şəkərli diabetin müalicəsi üçün effektiv üsul hələ ki, işlənib hazırlanmamışdır. Bu xəstəliyi müalicə edən zaman həkimin əsas məqsədi aşağıdakılardır: karbohidrat mübadiləsinin kompensasiyası, profilaktika və ağırlaşmanın müalicəsi, bədən kütləsinin normallaşdırılması. Şəkil 5.46-da şəkərli diabet xəstələrinin ən çox zədələnməyə məruz qalan ayaq hissələri göstərilmişdir.

Şəkil 5.46



5.4.3.5. SFİNQOMİELOLİPİDOZALAR

Daxili orqanların hüceyrələrini başlıca olaraq zədələməklə sfinqomielinin toplanması (Qoşə xəstəliyi, Numan-Pik xəstəliyi və b.).

Qoşə xəstəliyi kifayət qədər nadir olan irsi xəstəliklər qrupuna aiddir. Bu, hüceyrənin xüsusi strukturlarında – lizosomlarda metabolizmin pozulması ilə əlaqədardır. Onlar mürəkkəb molekulların parçalanmasında iştirak edirlər. Lizosom xəstəliyi olan pasiyentlərdə, yəni Qoşə xəstəliyi də bura aid olan pasiyentlərdə bu

molekulların parçalanması baş vermir, amma müxtəlif pozulmalara gətirib çıxarmaqla hüceyrələrdə toplanır. Qoşə xəstəliyi dayaq-hərəkət sistemini zədələyir: pasiyentlərdə osteoporoz (sümüyün seyrəkləşməsi) inkişaf edir, sümüklər deformasiyaya uğrayır, onları güclü xroniki sümük və oynaq ağrıları incidir. Artıq iyirmi beş ildən artıqdır ki, Qoşə xəstəliyindən əziyyət çəkənlər üçün fermenti çatışmayan qlükoserebrozidazaları daxilə yeritməklə əvəzləyici terapiyadan istifadə edilir. Bütün dünyada 6 minə yaxın adam Qoşə xəstəliyi ilə yaşayır.

Numan-Pik xəstəliyi - bu irsiyyətli xəstəlik olub, lipid metabolizminin pozulması və lipidlərin birinci növbədə qaraciyərdə, dalaqda, ağciyərlərdə, sümük iliyyində və baş beyində toplanması ilə törəyir. Xəstəlik lizosomda toplanma xəstəliyinə aiddir və autosom-recessiv irsiliklə xarakterizə olunur. Pozulmanın əsas səbəbi kimi mutasiyalar hesab edilir, hansı ki, 11,14 və 18-ci xromosomlarda baş verir. Onlar sfinqomielinin (yağların növmüxtəlifliyi) parçalanması prosesinə cavabdeh olan fermentin fəallığına təsir göstərir.



Şəkil 5.47. Qoşə xəstəliyi



Şəkil 5.48. Numan-Pik xəstəliyi

Xəstəliyin üç tipi ayırılmalıdır: A, B və C tipləri. A tipi ən ağır tip olub, körpə uşaqlarda başlayır, qaraciyərin və dalağın böyüməsi (hepatosplenomeqaliya) ilə, həmçinin sinir sisteminin progressiv zədələnməsi

ilə xarakterizə olunur. Bir qədər mötədil (mülayim) B tipi hepatosplenomeqaliyaya (qaraciyər və dalağın böyüməsi), boyatmanın ləngiməsinə və ağciyər funksiyalarına, əksər hallarda isə ağciyər yoluxmalarına qoşulur. C tipi uşaqlarda, əslində körpələrdə və hətta yaşlılarda da üzə çıxır. Simptomlara ağır qaraciyər pozulmaları, tənəffüslə problemlər, inkişafda ləngimə, özündəngetmələr, yüksək əzələ tonusu (distoniya), hərəkətin koordinasiyasının pozulması, gözlərin qidalanması və şaquli müstəvidə hərəkəti daxildir. Xəstələr yaşlı dövrə qədər yaşayırlar.



Şəkil 5.49. Numan-Pik xəstəliyi

daha doğrusu, mərkəzi sinir sisteminə müsbət təsir göstərən vitaminlər kompleksi daxildir. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 150 min adamdan 1-nə bərabərdir.

Patologiyaların ağır keçməsindən və onların formalarından asılı olaraq həkim terapiya təyin edir və bununla pasiyentin əziyyət çəkməsi azalır. Bu terapiyaya dərman maddələri,

5.4.3.6. QANQLİOZİDOZALAR

Birinci növbədə baş beyin hüceyrələrini zədələyən qanqliozidin toplanmasıdır. Qanqliozidozalar irsiyyətlə şərtlənən qanqliozidlərin mübadiləsi xəstəliyi qrupuna daxildir. Bu qlükosfinqolipidlər hidrofob seramiddən (H-asetilsfinqozindən) və hidrofil oliqosaxarid zəncirindən ibarətdir. Bu zəncir bir, yaxud daha çox H-asetilnevramin turşusuna malikdir.

Bu qrupdan daha çox məlum olan *Tey-Saks xəstəliyidir*. Xəstəlik nadir olub, autosom-resessiv tipli irsiyyətlidir. Bu xəstəlik mərkəzi sinir sistemini (onurğa və baş beyini, həmçinin, menin-

geal (sərt beyin qişasına aid qişanı) zədələyir. Lizosom yığıcı xəstəlikləri qrupuna aiddir. Xəstəliyin kliniki forması heksozoaminidaza A fermentinin sintezinə cavabdeh olan HEXA geninin mutasiyası ilə törədilən genetik qüsurlarda inkişaf edir. Simptomları, psixomotor inkişafın ləngiməsi, əzələ hipotoniyası (əzələlərin gərginliyinin patoloji azalması), səs və toxunulmaqla bilinən titrəmə zamanı həyatın birinci yarısında (4-6 ay) təzahür edir. Demək olar ki, bütün xəstələrdə nəticədə gözlərin torlu qişasında albalı rəngli – qırmızı ləkələr üzə çıxır. Qaraciyər və dalaq böyümür. Nevroloji dəyişənlik olur, hətta sərbəst hərəkətin itirilməsinə qədər, tam korluğa, elastikliyə, opistotonusa (aşağı ətraf əzələlərin tonik qıç olması), qıç olmaya qədər çox sürətlə inkişafda olur. Əvvəl axır meqasefaliya inkişaf edir və adətən xəstələr həyatlarının 2-3-cü illərində ölürlər.

Tey-Saks xəstəliyinin üç forması ayırd edilir:

- *uşaq forması* –



Şəkil 5.50. Tey-Saks xəstəliyinin yaşlı forması



Şəkil 5.51. Tey-Saks xəstəliyinin uşaq forması

doğulduqdan yarım il sonra uşaqlarda fiziki imkanların və əqli qabiliyyətin progressiv pisləşməsi qeyd olunur: karlıq, korluq, udma qabiliyyətinin itməsi müşahidə edilir. Əzələlərin atrofiyası nəticəsində iflic inkişaf edir. 3-4 yaşa qədər ölüm baş verir.

- *yeniyetmə forması* – hərəkət-koqnitiv problemlər disfaqiya (udmanın pozulması), dizartriya (nitqin pozulması), ataksiya (yerişin laxlaması), spazmatik kontrakturalar (oynaqda hərəkətin davamlı məhdudlaşması və ifliclər) inkişaf edir. 15-16 yaşa qədər ölüm baş verir.

- *yaşlı forması* – 25-30 yaşlarında meydana çıxır. Nevroloji funksiyaların progressiv pisləşmə simp-tomları ilə xarakterizə olunur: yerişin pozulması və laxlaması, udma və nitqin pozulması, koqnitiv vərdişlərin aşağı düşməsi, şizofreniyanın psixioz formada inkişafı.

5.4.3.7. SFİNQOLİPIDOZLAR

Başlıca olaraq sfinqolipidlərin, baş beyinin və digər orqanların hüceyrə membranının tərkibinə daxil olan lipidlərin metabolizminin anadangəlmə pozulmasıdır. Pozulma sfinqolipidlərin parçalanma prosesini katalizə edən lizosom fermentlərinin yoxluğu ilə şərtlənir. Klinik planda sfinqolipidlərin yığılması xəstəliyinin əksər hallarda, baş beyinin dəyişilməsi nəticəsində əqli və hərəkət pozulmalarının progressivliyi ilə, sümüklərin zədələnməsi, parenximatöz orqanların (qaraciyər, dalaq, böyrəklər), dəri və gözlərin torlu qişasının pozulması ilə xarakterizə olunur.

Sfinqolipidlərin molekulyar strukturunun əsasını seramid– sfinqozinin aminospirt amin qrupundan və yağ turşularından birləşmə məhsulu təşkil edir. Sfinqolipidlərin müxtəlifliyi seramidə daha çox sadə molekulyar qrupların, başlıca olaraq, heksozların birləşməsi ilə əlaqədardır.

Bir halda ki, sfinqolipidlər hüceyrə membranının vacib struktur komponentləridir, əsasən sinir liflərinin mielin qılıfıdır, deməli, orqanizmdə daimi olaraq baş verən onların təzələnməsinin pozulması və hüceyrələrin lizosomlarında parçalanma, əksər həyati

mühüm orqanların, o cümlədən baş-beyinin ağ və boz maddələri də qoşulmaqla patoloji şəkil (forma) yaradır. Sfinqolipidlərin deqradasiyasının qüsuru, sfinqolipidlərin hər bir tipi üçün spesifik olan müvafiq fermentlərin çatışmazlığı ilə əlaqədardır.

Leykodistrofiyalar – müəyyən fermentlərin genetik qüsuru nəticəsində mielinin tərkibinə daxil olan lipidlərin metabolizminin pozulması. Sinir hüceyrələrinin ölməsinə və baş beyinin zədələnməsinə gətirib çıxaran müxtəlif kliniki formalar məlumdur. Leykodistrofiya – neyrodeqenerativ xəstəlik olub, maddələr mübadiləsinin irsi pozulması ilə baş beyində və onurğa bey-nində metabolitlərin toplanması ilə, mielinin dağılmasını doğuran irsi pozulmaları ilə şərtlənir. Əsasən uşaq yaşlarında psixomotor inkişafın ləngiməsi, hərəkət pozulmaları, görmə və eşitmə sinirlərinin zədələnməsilə, hidrosefaliya ilə, epileptik tutmalarla nümayiş olunur.

Leykodistrofiyaya nevroloji məlumatlara, anem-naza, genetik tədqiqatlara, MRT yaxud baş beyinin



Şəkil5.52 Metaxromatik Leykodistrofiyalar

KT şəklinə, biokimyəvi analiz vəziyyətinə görə diaqnoz qoyulur. Leykodistrofiyaların əsas formalarına metaxromatik, sudanofil, qloboidhüceyrə, Van-Boqart-Bertranın deqenerasiyası, Aleksander xəstəliyi, Qallervorden-Şpats variantı aid edilir. Leykodistrofiyanın ən çox yayılanı yuxarıda göstərilən birinci üç növüdür.

Bu günə leykodistrofiyanın, progressiv simptomlarını kəsmək (dayandırmaq) imkanı yaradan effektiv terapiya üsulları yoxdur. Simptomatik müalicəsi əsasən deqidrasiyon (susuzlaşdırılma) və antikonvulsiv terapiya formasında aparılır.

5.4.3.8. METABOLİZMİN DİGƏR POZULMALARI

Çoxsaylı, o cümlədən metalların mübadiləsinin, öd piqmentləri, nəqliyyat zülalları, kortikosteroidlərin və digər maddələrin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar olan gen xəstəlikləri təsvir edilmişdir. Onlardan bir neçəsinə nəzər yetirək.

Adrenogenital sindrom. Steroidogenazaların müxtəlif fermentlərinin biokimyəvi pozulmalarının xarakterindən asılı olaraq sindromun bir neçə tipi aydınlaşdırılmış və təsvir edilmişdir. Qanda adrenokortikotrop hormonun (AKTH) səviyyəsinin kəskin yüksəlməsi xarakterikdir ki, bunun nəticəsində də böyrəküstü və intensiv androgenlər vəzilərin hiperplaziyasına (inkışafın güclənməsi) gətirib çıxarır. AKTH – hipotalamus amillərinin təsiri altında hipofizin ön payının ifraz etdiyi hormon



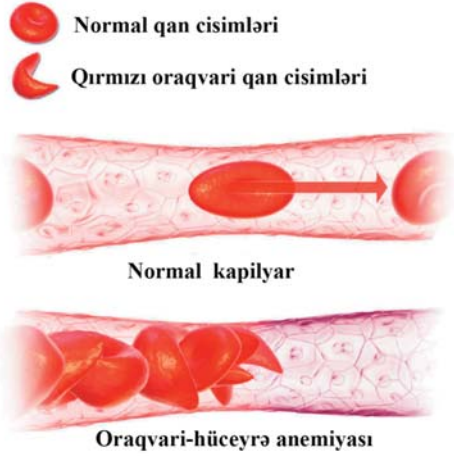
Səkil. 5.53 Adrenogenital sindrom

dur. Böyrəküstü qabıqda steroid hormonların məh sullarını tənzimləyir. Adrenogenital sindrom qadın hermafroditizminin (XX kariotipi zamanı) əsas səbəbi hesab edilir. Oğlanlarda o, vaxtından əvvəl cinsiyyət yetişkənliyinə çatma prosesini stimülə edir.

Hemoqlobinopatiya – irsiyyətli və ya anadangəlmə dəyişkənlikdir, yaxud hemoqlobin zülalının strukturunun pozulmasıdır, adətən onun oksigen daşıyıcı funksiyalarının eritrositlərin quruluşunun və funksiyaların kliniki və ya laboratoriya şəraitində müşahidə olunan dəyişkənliyidir. Əyani misal kimi *oraqvari-hüceyrə* anemiyasını göstərmək olar. Bu β -qlobin zəncirinin strukturunun dəyişilməsi və qüsurlu HbS hemoqlobinin əmələ gəlməsi ilə törəyir. Bu mutasiyaya görə homoziqotlar ilkin uşaqlıq dövründə ölürlər, lakin heteroziqotlar malyariya xəstəliyinə qarşı böyük davamlılığa malik olurlar ki, bu da yüksək malyariya riski olan

rayonlarda seçmə amili rolunu oynayır.

Talassemiya (*Kuli anemiyası*) – resessiv tipi üzrə nəslə ötürülən (ikiiallelli sistem) xəstəlikdir, normal hemoqlobinin strukturuna daxil olan, polipeptid zəncirlərin sintezinin aşağı düşməsinin əsasında durur, genetik şərtlənən, yaxud gətirilən zülal oksigeninin – hemoqlobinin tərkib hissəsinin tam olaraq iştirak etməməsi nəticəsində meydana çıxır. Başqa cür – bu, müəyyən sayda genlərin sürətlərinin α -qlobinin (α -talassemiya), yaxud β -qlobinin (β -talassemiya) inaktivasiyasına (fəaliyyətdən qalma) gətirib çıxarır. İnsanın 16-cı xromosomu α -qlobinin 2 geninə, amma 11-ci xromosom 1 β -qlobin geninə malikdir. Buna görə insanda xəstəliyin xeyli kliniki polimorfizmini müəyyən etməkdə α -qlobinin 4 alleli və β -qlobinin 2 alleli olur. Talassemiya valideynlərdən uşaqlara ötürülür, bu zaman valideynlərin özləri xəstə olmaya bilərlər, amma talassemiya geninin daşıyıcısı olmaları mümkündür və nəhayət, onların sağlamlığında heç bir kənarlanma olmaya bilər. Talassemiya müxtəlif ağırlıq dərəcəsində



Şəkil. 5.54 Hemaqlobinopatiya zamanı qan cisimlərinin kapilyarlarda şəkli



Şək.5.55 Talassemiya (Kuli anemiyası)

Talassemiya valideynlərdən uşaqlara ötürülür, bu zaman valideynlərin özləri xəstə olmaya bilərlər, amma talassemiya geninin daşıyıcısı olmaları mümkündür və nəhayət, onların sağlamlığında heç bir kənarlanma olmaya bilər. Talassemiya müxtəlif ağırlıq dərəcəsində

anemiyaların inkişafına, hətta doğuşdan dərhal sonra letal hala gətirib çıxara bilər. Əvvəlki halda olduğu kimi heteroziqot daşıyıcılıq malyariya xəstəliyi riskini aşağı salır.

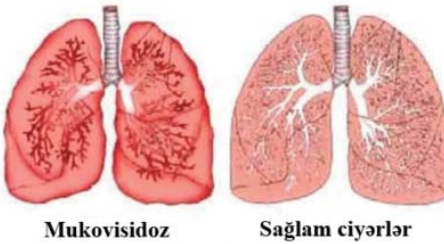
Mukovisidoz – genin mutasiyası (mədəaltı vəzinin kistoz fibrozu) orqanizmin bütün endokrin vəzilərinin sistemli zədələnməsilə üzə çıxır və xarici sekresiya vəzilərinin, bağırsağın, mədəaltı vəzinin, tüpürcək və vəzilərinin, tər, dalağın zədələnməsi ilə xarakterizə olunur ki, bu da özlü sekre-



Şəkil 5.56 Talassemiya (Kuli anemiyası)

tin (vəzi hüceyrələrinin hazırladığı şirə) əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Mukovisidoz – bu, autosom-resessiv tipi üzrə nəslə ötürülən, geniş yayılmış xəstəliklərdən biridir.

Mukovisidoz yalnız geniş yayılmasına görə maraqlı doğurmur, ona görə maraqlı doğurur ki, bu irsiyyətli xəstəliklərin birincilə-



Şəkil 5.57 Mukovisidoz sağlam və xəstə ciyərlər

rindəndir ki, müalicəsinə cəhd göstərilmişdir. Xəstəlik həzm və tənəffüs sisteminin xroniki infeksiyaları şəklində təzahür edir. Adətən proqnoz bir o qədər də əlverişli olmur. Mukovisidozu skrinq – test kimi üzə çıxaran zaman neonatal



Şəkil 5.58. Mukovisidoz

Xəstədə nadir mutasiya ola bilər, hansı ki, bunu laboratoriya şəraitində identifikasiya etmək mümkün deyil.

munoreaktiv səviyyəsinin təkrar tədqiqi ilə risk qruplarını müəyyən edirlər, yəni xloridlərə müsbət tər nümunəsi tədqiq edilir, mutasiyaların üzə çıxmasına görə DNT diaqnostikası təyin edilir. Müşahidə edilməyən mutasiyalar mukovisidozun diaqnozunu kənar etmək üçün bəhanə ola bilməz.

5.4.4. CİNSİYYƏTLƏ İLİŞİKLİ İRSİLİKLƏ ŞƏRTLƏNƏN GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

Bir halda ki, Y-xromosomu az sayda geni daşıyır, deməli, kliniki genetikada əsasən X-xromosomda yerləşən genlərin mutasiyasına baxılır. X-xromosomda qlükozo-6-fosfat-dehidrogenaz fermentinin geni lokuslaşmışdır. Bu genin mutasiyası hemolitik anemiyaları müxtəlif formalarla təzahür edir. Xəstəliklərin kliniki forması çoxlu sayda simptomları özündə birləşdirir. Nadir X-xromosomu ilə ilişikli xəstəlik dominant tipi üzrə nəslə ötürülür (məsələn, müəyyən raxit formaları).

Bu qrupun ən çox məlum olan xəstəliyi **hemofiliyadır**, hansı ki, X-xromosomunda olan bir genin dəyişilməsi üzündən təzahür edir. Ağır irsiyyətli xəstəlikdir, bu zaman qanın laxtalanması gec baş verir, tez-tez qanaxmalar, oynaqlarda qansızmalar olur ki, bu da ağır və dayaq-hərəkət sisteminin geri dönməyən zədələnmələrinə gətirib çıxarır. Hemofiliyanın bir neçə növü (A,B), yəni qanın laxtalanmasında müəyyən amilin çatışmazlığından asılı olaraq ayırd edilir.

• **Hemofiliya A.** (X-xromosomunda resessiv mutasiya) qanda zəruri olan zülalın – faktor VIII-in çatışmazlığını törədir (antihe-

mofil qlöbulin). Bu cür hemofiliya klassik hesab edilir, ona tez-tez rast gəlinir, 80-85 % hemofiliya xəstəliyində rast gəlinir.

• **Hemofiliya B** (X-xromosomda resessiv mutasiya) – plazma IX faktorunun çatışmazlığıdır (Kristmas). İkincili koagulyasiya (pıxtalaşma) probleminin əmələ gəlməsi pozulmuşdur. Hemofiliya B laxtalanma IX plazma faktoru nun



Şəkil 5.59. Hemofiliya A

çatışmazlığı ilə şərtlənir və hematom tipli qanaxma ilə xarakterizə olunur. IX faktoru – plazma tromboplastinin komponentidir. Qanaxmanın səbəbi qanın laxtalanmasının birinci fazasının – antihemofil faktorunun irsi çatışmazlığı ilə əlaqədar tromboplastinin əmələ gəlməsidir. Kliniki olaraq qanaxmanın hematom tipində



Şəkil 5.60 Hemofiliya B

IX ilə) protrombin kompleksi (laxtalanma tərkibli II, VII, IX, X faktorları) istifadə olunur.

Hemofiliyanın istənilən qrupu üçün profilaktikanın ilkin metodları mövcud deyil. Çünki xəstəlik tamamilə genetikdir. Amma, ikincili profilaktika metodları mövcuddur, hansı ki, müxtəlif zədələnmələrə və qanaxmalara görə xəbərdarlıqlar edilir. Belə ki, geniş hematoma törətməmək üçün hemofiliya B-yə malik

meydana çıxır, onlar üçün hemartroz (oynaq boşluğunda qanın olması), hematoma (qanlı şiş), gecikmiş qanaxma və s. faktor IX-un çatışmazlığı nəticəsində qan bir neçə saat ərzində laxtalanma bilər və nəticədə anemiya inkişaf edir. Belə hallar üçün qan preparatları antihemofil zərdab (faktor

pasiyentlərə müxtəlif əzələ-daxili injeksiyalar tamamilə qadağan edilir.

İnsanın X-xromosomu ilə ilişikli digər xəstəlik – ***Düşən miodistrofiyası*** - distrofin zülalı geninin mutasiyasıdır. Distrofin əzələ liflərinin formalaşmasında iştirak edir. Skelet əzələlərinin zəifləməsi, ürəyin işinin pozulması şəklində təzahür edir.



Şəkil 5.61 Düşən miodistrofiyası

İnsanın irsiyyətli xəstəliklərinə, yəni cinsiyyətlə məhdudlaşan xəstəliklərinə ***podaqranı*** (nukleoprotein mübadiləsinin pozulması nəticəsində əmələ gələn xəstəlik) aid etmək olar. Bu xəstəlik au-

tosom-dominant tip üzrə nəslə ötürülən xəstəlik kimi müəyyən edilir. Xəstəliyin meydana gəlməsi sidik turşusunun toplanması və onun böyrəklər tərəfindən xaric edilməsinin azalmasıdır ki, bu da qanda (hiperurikemiya) qatılığın artmasına gətirib çıxarır. Kliniki podaqra residivləşən (qayıdan) kəskin artritlə və



Şəkil 5.62 Podaqra xəstəliyi

podaqrik düyünlərin – tofusların əmələ gəlməsi ilə təzahür edir. Böyrəkləri zədələyən, həmçinin artritlərlə yanaşı podaqraların əsas kliniki üzə çıxmalarından biri hesab edilir. Əksər hallarda xəstəliyə kişilərdə rast gəlinir, lakin son vaxtlarda qadınlar arasında da bu xəstəliyin yayılması artmışdır. Nəticədə podaqranın yayılması səviyyəsi yaş artdıqca - dərinləşməkdədir. Müalicə üçün xəstəliyin patogenetik mexanizminə təsir edən, həmçinin simptomatik müalicə üçün yararlı olan preparatlardan istifadə edilir.

5.4.5. MITOHONDRIAL GEN XƏSTƏLİKLƏRİ

Mitochondrial gen xəstəlikləri (sitopatiyalar) – mitohondrial yaxud nüvə genomu mutasiyaları ilə şərtlənən sistemli pozulmaların heterogen qrupudur. Bu pozulmalar əzələ, sinir və sinir-əzələ sistemini zədələyir. Normal şəraitdə hüceyrədə bütün mitohondrilər eyni DNT surətinə – homoplazmiyaya malikdir. Lakin mitohondrial genomda mutasiyalar baş verə bilər və mutasiyaya uğramış və uğramamış mt-DNT-nin paralel mövcud olması nəticəsində heteroplazmiya meydana çıxır. Müasir dövrdə mt-DNT-nin mutasiyası ilə törədilən 20-dən çox xəstəlik məlumdur. İnsanın mitohondrial genomunun nukleotid ardıcılığı 1981-ci ildə müəyyən edilmişdir (Anderson S. [et.al], 1981). Bu genomda 37 gendən: 13 gen zülalları kodlaşdırır, 22 gen – rRNT-ni kodlaşdırır, 2 gen mitohondrinin rRNT-ni kodlaşdırır.

Mitohondrial DNT-nin kliniki mutasiyaları ən çox kəskin (sərt) enerjidən asılı toxumalarda özünü göstərir. Bir halda ki, sinir və əzələ toxumaları ATF-in mənimsənilməsinin daha yüksək səviyyəsi ilə fərqlənir, onda mitohondrial mutasiyalar tez-tez müxtəlif neyropatiyalar və miopatiyalar (əzələlərin birincili xəstəliyi) formasında təzahür edir. Uşaqlarda mitohondrial xəstəliklərin ilkin simptomları ən ilkin yaşlarda üzə çıxma bilər. Belə pasiyentlərdə bir qayda olaraq aşağıdakılar müşahidə edilir: boyatmanın ləngiməsi, əzələlərdə zəiflik, gözlərin hərəkətdirici əzələlərinin iflici, şəkərli diabet, epilepsiya, qıcolma aktivliyi. Mitohondrial xəstəliklərin patolojiyalarının forması belədir ki, onlar üçün müalicə demək olar yoxdur. Bu istiqamətdə həkimlərin bütün cəhdləri ona yönəlmişdir ki, xəstəliyin simptomatikası yüngülləşsin, pasiyentin həyat keyfiyyəti yaxşılaşsın. Mitohondrilərin işini yaxşılaşdıran preparatlar mövcuddur. Onların arasında kofaktorlar, antioksidantlar, B1 və B2 vitaminləri vardır.

Bu qrupdan olan bəzi xəstəliklər (Pirson sindromu, Leber neyropatiyası, Melas sindromu və b.), ensefalopatiyalarla (beynin xəstəliyi), korluq, əqli gerilik, vaxtından əvvəl ölümə müşayiət olunan ağır patolojiyalara gətirib çıxarır. Bir halda ki, yalnız yumurta hüceyrələri ziqota öz mitohondrilərini ötürürlər, demək

xəstəliklərin ötürülməsi tamamilə ana xətti ilə baş verir. Orqanizmin qocalmasının səbəblərindən biri somatik hüceyrələrdə mt-DNT-nin mutasiyalarının toplanmasıdır. Bu mutasiyalar oksidləşmə - fosforlaşma reaksiyalarının balanssızlaşmasının progressivləşməsinə aparır.

Pirson sindromu – anadan gəlmə ağır xəstəlik olub, bu zaman qanyaranmada (hər şeydən əvvəl eritrositlərin yaranması) və mədəaltı vəzinin funksiyasının ciddi pozulması şəklində müşahidə edilir. Bundan başqa, bəzi hallarda xəstələrdə qaraciyər və böyrək çatışmazlıqlarına, həmçinin daxili sekresiya vəzilərinin pozulmasına rast gəlinir.

Pirson sindromu mitoxondrial xəstəliklər qrupuna aid edilir. Bu onu göstərir ki, onun meydana çıxması DNT-də «qırılmalarla» əlaqədardır, lakin hüceyrə nüvəsindəki xromosomlarda olan DNT molekulunda bu hal baş vermir, axı bu DNT molekulunu irsi informasiyaların əsas daşıyıcısıdır, amma bu çox da böyük olmayan, mitohondrilərdə – xüsusi strukturlarda hüceyrənin «enerji fabriki» hesab edilən DNT molekulunda baş verir.



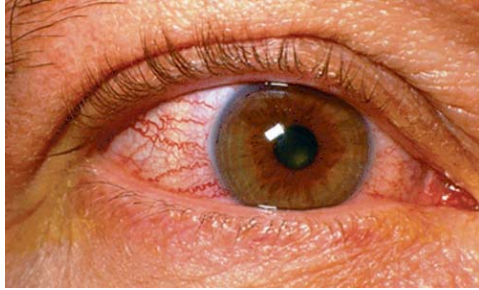
Şəkil 5.63 Pirson sindromu

Pirson sindromu olduqca nadir xəstəlikdir. Hazırkı dövrdə dünyada bu sindromun 100-dən az halı təsvir edilmişdir. Pirson sindromu zamanı genetik məsləhətləşmə çətinləşmişdir. Bir və elə həmin ailədə kliniki sağlam və xəstə uşaqlar doğula bilər. Pirson sindromunun çoxlu üzə çıxmaları xəstələrin sümük iliyinin qanın normal hüceyrələrini hazırlamaq qabiliyyətinin olmaması ilə əlaqədardır. Belə ki, xəstəliyin xarakter cizgiləri sideroblast anemiyadır. Pirson sindromunun ikinci vacib cizgisi – mədəaltı vəzinin fermentlərinin hazırlanmasının (sintezinin) çatışmazlığıdır. Xəstəliyin ilkin təzahürü erkən yaşda meydana çıxır, bəzi hallarda isə doğuş zamanı mey-

dana çıxı bilər. Uşaqlar yavaş böyüyür və çəkirləri kifayət qədər az olur, pis inkişaf edir, daimi ishaldan əziyyət çəkirlər, onlarda qaraciyər böyümüş olur. Pirson sindromunun spesifik müalicəsi mövcud deyil. Lakin bir sıra hallarda pasiyentlərin vəziyyətini asanlaşdırmaq və onların ömürlərini uzatmaq olar.

Leber optik neyropatiası (Leber görmə sinirinin atrofiyası) – irsi xəstəlik olub, sürətlə, yaxud tədricən inkişaf edən somatik sağlam cavan adamlarda mərkəzi görmə qabiliyyətinin ikitərəfli

pozulması ilə xarakterizə olunur. Bir qayda olaraq 18-20 yaşlarında baş verir. Müasir dövrdə sübut edilmişdir ki, Leber neyropatiyalarının inkişafı mitoxondrial DNT-də nöqtəvi mutasiyalarla, yəni bir amin turşusunun başqası ilə əvəz olunmasını həyata keçirən

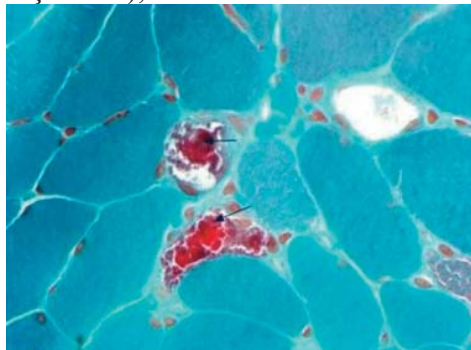


Şəkil 5.64 Leber optik neyropatiası

mutasiyalarla şərtlənir. Görmə qabiliyyətinin itirilməsi qəflətən baş verir, amma tədricən də başlayar, 2 il və daha çox progressiv inkişaf edər.

Müasir dövrdə effektiv profilaktika üsulları və Leber optik neyropatiyaların müalicəsi mövcud deyil. Ənənəvi istifadə olunan steroidlər, sianidlər (sion birləşmələri), hidrosikobalamin effekt vermir. Əvvəllər təklif edilən cərrahi metodlar şübhəli görünür.

MELAS sindromu (ingiliscə Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes – «mitochondrial ensefalomiopatiya, laktatacidoz, insultopodob epizodları») – şiddətlənən neyrogenativ xəstəlik olub,



Şəkil 5.65 MELAS sindromu - mitohondrilərin anormal toplanması

adında göstərilənlərin təzahür etməsi ilə xarakterizə olunur və polimorf simptomika ilə - diabetlə, ifliclərlə, eşitmənin aşağı düşməsi ilə, ürək xəstəlikləri, alçaq boyluluq, endokrinopatiyalarla, fiziki yüklərə dözümsüzlüklə və neyropsixiatrik kənarlanmalarla müşayiət olunur. Sindrom bir çox genlərdə baş verən mutasiyalarla əlaqədardır. Onda hər bir dəqiq hadisədə simptomların və onların ağırlığının yığılımı güclü şəkildə fərqlənə bilər. Sindromun müalicəsi hələlik məlum deyil, hərdən pasientin ölümünə gətirib çıxarır.



Şəkil 5.66 MELAS sindromu

5.5. İRSİ MEYİLLİKLİ XƏSTƏLİKLƏR

İrsi meyillikli xəstəlikləri (poligen xəstəliklər) həm irsi faktorlarla, həm də xeyli dərəcədə xarici mühitin faktorları ilə şərtlənmişdir. İrsi meyilliyin əsasında orqanizmin genetik unikalığı durur, orqanizmin ətraf mühitə fərdi reaksiyalarının xüsusiyyətlərində meydana çıxır. Ondan asılı olaraq, mutasiyalarla və ya normal allellərin uyğunluğu ilə böyük üstünlüklə irsi meyilliliklə əlaqədardır, xəstəliklərə qarşı monogen yaxud poligen meyillilik ayırd edilir.

Bundan başqa, onlar bir çox genin təsiri ilə əlaqədardır, buna görə onları həm də, multifaktorial adlandırırlar. Bu qrupdan olan xəstəliklər müasir dövrdə insanın irsi patologiyalarının ümumi sayının 92 % -ni təşkil edir. Yaşa dolduqca xəstəliklərin tezliyi artır. Uşaq yaşlarında xəstələrin fsayı 10 % -dən az olmur, amma yaşlılarda 25-30 % təşkil edir. Daha çox, tez-tez rast gəlinən multifaktorial xəstəliklərə aşağıda göstərilənlər aid edilir:

- *ürəyin işemik xəstəliyi* – ürək xəstələrinin arterial qan ilə təmin

olunmasının azalması və ya kəsilməsi nəticəsində meydana çıxan, miokardın kəskin və ya xroniki zədələnməsi, bunun əsasında tac arteriyaları sistemində baş verən patoloji proseslər durur;

- *mədə və onikibarmaq bağırsaqların yara* (xora) xəstəlikləri – xəstəlik xroniki xarakter daşıyır, onun üçün remissiya (xəstəlik əlamətlərinin itməsi və ya azalması) müddətlərinin növbələşməsi və kəskinləşməsi xarakterikdir. Yara xəstəlikləri əksər hallarda ciddi ağırlaşmaların inkişafına gətirib çıxarır: daxili qanaxmalara, yaraların deşilməsinə, yanaşı olan orqanlara yaraların daxil olmasına (keçməsi), mədə xərçənginin inkişafı ilə yaraların şişlərə çevrilməsinə və s.;

- *revmatoid artrit* – birləşdirici toxumanın sistemli xəstəliyi xırda oynaqları üstünlüklə zədələyən eroziv-destriktiv poliartrit tipi üzrə məlum olmayan etiologiyalarla mürəkkəb autoimmun patogenezi;

- *qaraciyər serrozu* (birləşdirici toxumanın artması) – qaraciyərin xroniki xəstəliyi olub, qaraciyərin parenximatöz toxumasının fibrioz birləşdirici toxuma ilə geri dönməyən əvəz olunma, yaxud stroma ilə müşayiət olunur. Serrozlu qaraciyər qeyri-adi möhkəm, təpə şəklində, naihamar ölçülərdə böyüyür yaxud kiçilir. Ölüm, iki-dörd il müddətində müxtəlif cür hadisələrdən asılı olaraq pasiyenti güclü ağrılarla və əziyyətlə xəstəliyin terminal (son) mərhələsində baş verir;

- *hipertonik xəstəlik* – oynaq tənzimləyicilərinin ali mərkəzlərin neyrohümorale və böyrək mexanizmlərin və arterial hipertensiyalara aparan, ürəyin funksional və üzvi dəyişilməsinə, mərkəzi sinir sistemi və böyrəklərin disfunksiyaları nəticəsində inkişaf edən ürək-damar aparatının patologiyasıdır. Yüksək təzyiqin subyektiv meydana çıxmasında baş ağrıları, qulaqlarda səs-küy, ürək döyünləri, təngnəfəslik, ürək sahəsində ağrılar, gözlərin qarşısında pərdə və b. rol oynayır;

- *şəkərli diabet* – endokrin xəstəliklər qrupu olub, qlükozanın mənimsənilməsinin pozulması ilə əlaqədardır və insulin hormonunun mütləq yaxud nisbi (nişan-hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirin pozulması ilə) çatışmazlığı nəticəsində inkişaf edən, nəticədə hiperqlikemiya – qanda qlükozanın miqdarının davamlı artması

inkişaf edir. Xəstəlik xroniki gedişlə, həmçinin maddələr mübadiləsinin bütün növlərinin karbohidrat, yağ, zülal, mineral və su-duz mübadiləsinin pozulması ilə xarakterizə olunur;

- *bronxial astma* – müxtəlif hüceyrə elementlərinin iştirakı ilə tənəffüs yollarının xroniki iltihab xəstəlikləridir. Əsas hissə bronxial obstruksiya (bronxların daxilinin daralması) hesab edilir. Bu da spesifik immunoloji (sensibilizasiya və allergiya), yaxud qeyri-spesifik mexanizmlərlə şərtlənir. Bunun nəticəsində təkrarlanan xırıltılı fit, tənginəfəslik, döşdə tutulma hissi və öskürək meydana çıxır. Bronxial obstruksiya qismən və ya tam geri dönmədir. Bu həm spontan və həm də müalicənin təsiri altında baş verə bilər.

- *Psoriaz*, (pullu dəmirov) – xroniki qeyri-infeksiyon xəstəlik, dermatoz (dəri xəstəliyi) olub, əsasən dəri zədələyir. Müasir dövrdə bu xəstəliyin auto-immun təbiəti təsəvvür edilir. Adətən psoriaz qırmızı, olduqca quru, dəri səthində əmələ gələn ləkələrdir. Papul adlanan bu ləkələr pılək əmələ gətirməklə öz aralarında bir-biri ilə birləşirlər. Bu papullar özlərinin təbiətinə görə xroniki iltihablaşan sahələr və limfositlərin proliferasiyasının (toxumaların artması)



Şəkil 5.67 *Psoriaz*, (pullu dəmirov)

artması, makrafaqların və dəri keratinositlərinin, həmçinin bol angiogenezin (yeni xırda kapilyarların əmələ gəlməsi) əmələ gəlməsidir.

- *Epilepsiya* – baş-beyin hüceyrələrinin reaksiya üsullarından biri kimi, epileptik aktivliyin kifayət qədər güclü təsiri istənilən adamda üzə çıxma bilər. Lakin «sağlam» adamlarda bunun üçün kifayət qədər güclü təsir zəruridir – məsələn, alqaqollu abstinensiya (özünü saxlama) yaxud kəllə-beyin zədələri. Baş beyində epileptik aktivliyin inkişaf etməsinin səbəbi, təəssüf ki, hələlik

kifayət qədər aydın deyil, lakin təsəvvür edildiyi kimi, baş



Şəkil 5.68 Epilepsiya xəstəliyi

məlum olmur, belə ki, beyinin əsas xəstəliklərinin açıq yaxud təsəvvür edilən əlamətləri olmur.

• **Maniakal – depressiv psixoz** (mdp) – əksər hallarda xəstəlik həyatın 3-5-ci onilliklərində başlayır. Xəstədə depressiv faza zamanı aşağıdakı simptomlar müşahidə edilir: sarsılmış və neqativ rəngli əhval-ruhiyyə, ümumi tormozlanma, təfəkkür və nitqin tormozlanması, hərəkətlərin yavaşması, yuxu pozulmaları, iştahanın itməsi.

Maniakal faza müşayiət olunur: sevincli əhval-ruhiyyənin yüksəlməsi, fərdin ümumi həyəcanlanması, hədsiz hərəkət aktivliyi, yüksək fəaliyyəti ilə. Affektiv pozulmaların ifadəsi yüngül pozulmadan (siklotomiya), hansı ki, adətən ambulator şəraitdə müalicə edilir, ağır depressiyaya və maniyaya qədər



Şəkil 5.69 Maniakal – depressiv psixoz

yerləşdirmə tələb edir. Xəstəlik ən çox dövri depressiyalar şəklində keçir.

Profilaktika: xroniki streslərdən, emosional sarsıntılardan uzaqlaşmaq, sağlam həyat tərzi keçirmək, düzgün qidalanmalı və tam dəyərli yuxunu təmin etməli. Alqaqollu içkilərdən və narkotik vasitələrin həddindən artıq qəbulundan imtina edilməlidir. Dərman vasitələrini həkimin təyin etdiyi resept üzrə ciddi qəbul etməli.

• **Huşsuz skleroz** – xəstəlik ağırdır (müasir dövrdə müalicə olunmayandır) və olduqca məkrlidir: yavaş-yavaş, gözə görünməz



Şəkil 5.70 Huşsuz skleroz xəstəliyi

səbəblərdən meydana çıxa bilər. Bir dəfə meydana çıxıb bəzən bir neçə ilə sakitləşir, amma sonra özünün dəhşətli halına qayıda bilər. Hesab edilir ki, xəstəliyin başlanmasının səbəbi paraqrip virusudur. Amma huşsuz skleroz paraqriplə xəstələnmiş bir o qədər də çox adamı zədələmir, yalnız seçiciliklə, yəni, xüsusilə irsiyyət aparatı ilə əlaqədar olanları zədələyir. Paraqrip virusu ilə rastlaşan zaman orqanizmdə şəxsi sinir sisteminə aqressiv olan maddələr hazırlanır (sintez olunur): onlar hərəkəti neyronların ötürücülərini, beyinciyin neyronlarını, görmə neyronlarını zədələyir, buna görə də ifliclər, ataksiya (hərəkətin koordinasiyasının pozulması ilə təzahür edən hərəkəti pozğunluq), tam kor olma dərəcəsinə qədər görmənin pozulması inkişaf edir.

Xəstələrdə bu, gözlənilmədən tez-tez üzə çıxır, amma ətraflı sorğu-sualdan sonra, temperaturdan, ağır fiziki işdən, soyuqdəymə xəstəliklərindən sonra gözlərin qarşısında və ya bir gözün qarşısında pərdə, qəflətən dilin tabe olması dayanır, yaxud ətraflar

onun iradəsinə tabe olmur. Sonra, 1-2 sutka ərzində bütün hadisələr yox olur, hətta adam bu baş verənlər haqqında heç nəyi xatırlamır. Bir neçə ildən sonra bu cür hadisə yenidən təkrar oluna bilər, amma tamamilə itib getmir. Yeriş zamanı qərarlılıq, heca-heca və ucadan deyilən nitq meydana çıxır. Xəstələr özlərinə qulluq edə bilmirlər, hərəkətsizlikdən, taqətdən düşmədən və ağciyərlərin iltihabından ölürlər.

Qeyd etmək zəruridir ki, bu qrupun sərhəddi əvvəllər bəhs edilmiş «genetik» xəstəliklərlə bir tərəfdən «qeyri-irsiyyətli» xəstəliklərlə əlaqəlidir, digər tərəfdən isə olduqca şərtidir. Praktiki olaraq insanın bütün xəstəlikləri, o cümlədən yoluxucu xəstəliklər, genetik yaradılmış (təşkil edilmiş) xəstəliklərdir. Amma irsiyyətli xəstəlik bu və ya digər dərəcədə ətraf mühitdən, əksər hallarda onların ekspressivliyinin müəyyən olunmasından asılıdır.

İrsi meyilliliyə malik xəstəliklər geniş kliniki polimorfizm ilə xarakterizə olunur, onların patogenezinə genetik və mühit faktorlarından müxtəlif nisbətlərlə şərtlənir. Adətən onlar poligen təbiətə malik olurlar. Doğrudur, xəstəliklərin təzahür etməsində genlərin rolu müxtəlifdir. Genlər, müəyyən xəstəliklərlə əlaqə müşahidə edən polimorfizm – «meyillilik genləri» adlanır. Beləliklə, multifaktorial xəstəliklər, bir neçə genin məcmuu şəklindəki təsirin nəticəsidir, onların fenotipik effekti ətraf mühitin faktorları ilə qarşılıqlı təsirlə şərtlənir. Bu qrupa əksər psixopatologiyalar aiddir.

Bu cür xəstəliklərin mürəkkəb xarakteri onların molekulyar mexanizmlərinin öyrənilməsini çətinləşdirir. Multifaktorial xəstəliklərin patogenezinə genotipin nisbi rolu Xolsingerin (H) irsiyyət əmsalını müəyyən etməyə imkan verir. Əgər $H=0,5$ olarsa, onda bu göstərir ki, xəstəliyin etiologiyasında genotipin və mühitin rolu təxminən eynidir.

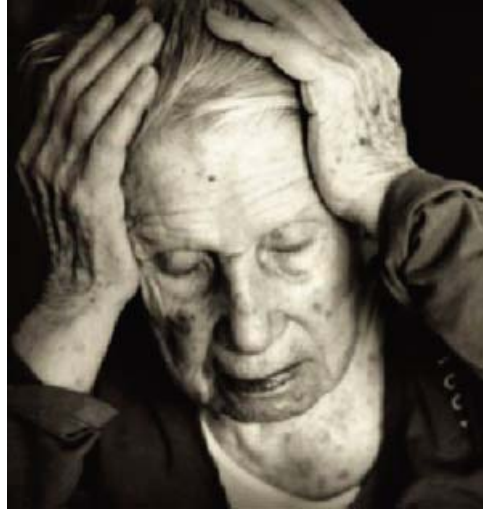
İndi də insanın psixi sahəsi ilə əlaqədar olan xəstəliklərə baxaq.

Altsqeymer xəstəliyi – qocalıq yaşlarında intellektual qabiliyyətin progressiv pisləşməsidir. Qocalıq kəmağıllılığının əsas səbəbi hesab edilir. Bu xəstəliyin çoxsaylı formaları onun poligenlik xarakteri ilə şərtlənir. Onun inkişafını şərtləndirən genlər 1,4,21-ci xromosomlarda lokuslaşmışdır. 19-cu xromosomda lokuslaş-

mış A20-E geni (allelər çoxluğu ilə) gen – modifikator rolunu yerinə yetirir. Monoziqot əkilərdə bu xəstəliyə görə diskordanlıq 50 faizə yaxındır ki, bu da patogeneza prosesində genotip və mühitin bərabər qiymətini göstərir.

Şizofreniya - bu, tapmacanı xatırladan irsiyyətli xəstəlik olub, tədqiqat üçün xüsusi maraq doğurur. Onun simptomları çox müxtəlifdir və pis təsnifləşdiriləndir. Bu müxtəlifliklər arasında hallüsinasiyaları, sayıqlayıcı ideyaları, qəribə davranışları və s. gös tərək olar. Şizofreniyaların etiologiyasını aydınlaşdırmaq olduqca mürəkkəbdir. Bir tərəfdən, irsiliyin yüksək əmsalı, monoziqot əkilərdə konkordantlığın göstəriciləri, övladlığa götürülən uşaqların xəstəliyinin korrelyasiyası və onların bioloji analarının genotipinin aparıcı rolunu nümayiş etdirir. Molekulyar-genetik tədqiqatlarda şizofreniyanın 5,6 və 8-ci xromosomların müəyyən lokusları ilə əlaqədar məlumatlar alınmışdır. Daha dəqiq, 22-ci xromosomun sahəsində delusiyalar baş verdiyi halda şizofreniyaya meyillilik haqqında inandırıcı məlumatlar vardır.

Şizofreniyanın genetikası indi qədər sirt (tapmacalar) qoyur. Müxtəlif kulturalarda (1 faizə yaxın) xəstəliyin tezliyinin sabit göstəricisi diqqəti cəlb edir. Bu göstərici həm repressiv, həm də stimullaşdırıcı kimi (məsələn, im-



Şəkil 5.71 Altsqeymer xəstəliyi

Şizofreniyaların etiologiyasını aydınlaşdırmaq olduqca mürəkkəbdir. Bir tərəfdən, irsiliyin yüksək əmsalı, monoziqot əkilərdə konkordantlığın göstəriciləri, övladlığa götürülən uşaqların xəstəliyinin korrelyasiyası və onların bioloji analarının genotipinin aparıcı rolunu nümayiş etdirir. Molekulyar-genetik tədqiqatlarda şizofreniyanın 5,6 və 8-ci xromosomların müəyyən lokusları ilə əlaqədar məlumatlar alınmışdır. Daha dəqiq, 22-ci xromosomun sahəsində delusiyalar baş verdiyi halda şizofreniyaya meyillilik haqqında inandırıcı məlumatlar vardır.



Şəkil 5.72 Şizofreniya

Şizofreniyanın genetikası indi qədər sirt (tapmacalar) qoyur. Müxtəlif kulturalarda (1 faizə yaxın) xəstəliyin tezliyinin sabit göstəricisi diqqəti cəlb edir. Bu göstərici həm repressiv, həm də stimullaşdırıcı kimi (məsələn, im-

briding) faktorları dəyişdirmir. Psixologiya və sosiobiologiya insanın təkamülü prosesində şizofreniya genlərinin «saxlanması» sosial kataklizmlər dövrlərində tipik olmayan davranışla izah edir. Lakin bu izahat bir qədər qeyritəbii (uzanmış) kimi görünür.



Şəkil 5.73. Şizofreniya

Şizofreniyanın təzahür etməsinə imkan yaradan xarici mühit amillərinin analizi zamanı onların bolluğu adamı təşvişə salır. Bura, ən müxtəlif virus, bakterial, göbələk, parazit xəstəliklər, prenatal amillər, valideynlərlə münasibət, sosial qarşılıqlı təsir aiddir. Çoxsaylı tədqiqatlar hələlik şizofreniyanın sirrini açıqlaya bilməmişdir. Çox güman ki, bu ad altında patogenezdə oxşar xəstəliklər qrupu gizlənilir.

Genlərin iş məhsulları yalnız fermentlər deyil, həm də digər zülallar, məsələn, hemoqlobin, qanın nəqliyyat zülalları, hüceyrə membranlarının struktur zülalları, antitellər, zülal hormonları və başqaları ola bilər. Patologiyalara nümunə struktur zülalların pozulması ilə irsi kollagenopatiyalar da hesab edilir.

Autizm. Autizmin inkişafı genlərlə yüksək dərəcədə əlaqədardır, lakin autizmin genetikası mürəkkəbdir və aydın deyildir. Autistik spektrin pozulmasının təzahür etməsinə – çoxlu sayda genin güclü effektə malik olan nadir mutasi-



Şəkil 5.74 Autizm

yalara qarşılıqlı təsir edir. Mürəkkəblik çoxlu sayda genlərin, xarici mühitin və epigenetik amillərin hərtərəfli qarşılıqlı təsiri ilə şərtlənir, hansı ki, özü-özünə DNT kodu dəyişilmir, irsən nəslə ötürülə və genlərin ekspresiyasını modifikasiya edə bilər. Xəstəliyin simptomları: uşaq xarici aləmlə emosional təmas yaradan zaman çətinliklərlə üzləşməli olur. Problem kimi şəxsi emosional vəziyyətini ifadə edilməsi və başqa adamların başa düşülməsi durur. Uşağa yeknəsəq təsirlə hopdurulma xasdır: hərdən bir əsmək, yırgılanma və əl çalma, tullanma. Nitqin inkişafının ləngiməsi və pozulması, məhz onun kommunikativ (ünsiyyət) funksiyasında xarakterikdir.

5.5.1. İRSİYYƏTLİ KOLLAGENO-PATİYALAR

Geniş xəstəliklər qrupu olub, birləşdirici toxumanın - kollagenin əsas struktur zülalının sintezi yaxud parçalanma prosesinin pozulması ilə şərtlənir. Birləşdirici toxuma hər yerdə mövcud olandır. O bütün orqan və toxumalara keçir, qandaşyıcı oynaqları, sinirləri, əzələləri və b. əhatə etməklə, skeletin, tüklərin, dişlərin əsasını təşkil edir. Birləşdirici toxumanın ixtisaslaşmış növünə qan, limfa, piy toxuması aiddir. Birləşdirici toxumanın ən başlıca struktur zülalı kollagendir. Kollagen zülalının əmələ gəlməsinə cavabdeh olan genlərdə baş verən mutasiyalarla bir çox irsi xəstəliklərin inkişafını əlaqələndirir.



Şəkil 5.75 Elers-Danlo sindromu

Bu xəstəlik olduqca müxtəlif kliniki təzahürləri ilə, yəni sağlamlığın olduqca yüngül formasından tam ciddi formasına qədər və proqnostik əhəmiyyətli xəstəliklərdəndir. Birləşdirici toxumanın universal patoloji zədələnmələri mövcud deyil. Hər bir xəstədə qüsurlu

yündə unikaldir (nadirdir). Diferensiasiya olunmuş displaziyaya çoxfaktorlu xarakterli, gen qüsuru və aydın şəkildə təsvir edilmiş kliniki simptomlarda müəyyən edilmiş xəstəlik aiddir: *Marfan sindromu, Elers-Danlo, Stikler sindromları*, qeyri-mükəmməl osteogenez.

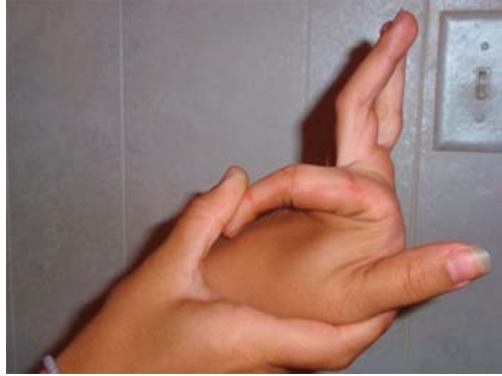


Şəkil 5.76 Marfan sindromu

Düzgün qoyulmuş diaqnoz həkimə zəruri pəhriz, müalicəvi bədən tərbiyəsi, həmçinin, digər göstəricilər olduqda xəstəyə preparatlarla əvəzləyici terapiya təyin etməyə, daha doğrusu, birləşdirici toxumanın yaxşılaşdırıcı müba-

diləsini seçməyə kömək edir. Bu, uşağın vəziyyətini xeyli yüngülləşdirər, onun fiziki inkişafını yaxşılaşdırar, onda olan müxtəlif xroniki xəstəliklərin getməsinə yüngülləşdirər.

İnsanın müxtəlif populyasiyalarında multifaktorial xəstəliklərin yayılması xeyli variasiya edə bilər ki, bu da genetik və mühit faktorlarının fərqli olması ilə əlaqədardır. İnsan populyasiyalarında (seçmə, mutasiyalar, genlərin dreyfi) baş verən genetik proseslər nəticəsində, irsi meyilliliyi müəyyən edən genlərin tezliyi arta bilər və ya onların azalmasına, hətta tam eliminasiyasına (məhv olmasına) qədər baş verə bilər.

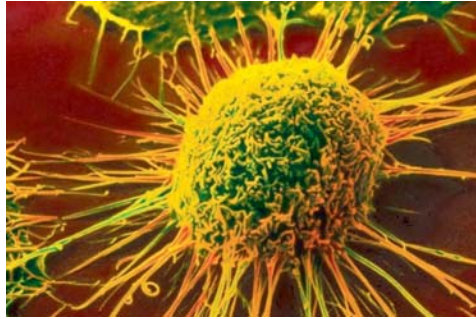


Şəkil 5.77 Kollagenopatiyanın nəticəsində barmaqların əyilməsi

5.6. ONKOGENETİKA

Bədxassəli şişlər hər zaman insanların təcrübələrinin bir hissəsi olmuş, dəfələrlə yazılı mənbələrdə, qədim dövrlərdən başlayaraq təsvir edilmişdir. Bədxassəli şişlərin çoxsaylı təsvir-lərinə baxmayaraq, praktiki olaraq onların əmələgəlmə mexanizmləri və bədən üzrə yayılmaları haqqında XIX əsrin ortalarına qədər heç nə məlum olmamışdır. Bu prosesləri başa düşmək üçün alman həkimi Rudolf Virxovun tədqiqatlarının böyük əhəmiyyəti olmuşdur. Rudolf Virxov göstərmişdir ki, şişlər tamamilə sağlam toxumalar kimi hüceyrələrdən təşkil olunmuşdur və şişlərin bədəndə yayılması (bədən üzrə) bu hüceyrələrin miqrasiyası ilə əlaqədardır.

Bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsi və formalaşması prosesi – **kanserogenez** – hüceyrələrin biologiyasının və tibbin ən çox intensiv tədqiqat sahəsini əks etdirir. Bədxassəli yeni əmələgəlmə xəstəlikdir, nəzarətsiz bölünən hüceyrələrin meydana çıxması ilə xarakterizə olunur. Bu hüceyrələr onlara yanaşı olan toxumalara invaziya (insan, heyvan və bitkilərin parazitli heyvanlardan yoluxucu xəstəlik tutması) etmək və ayrı-ayrı orqanları metastaz (xəstəlik törədicilərinin qan və ya limfalar vasitəsilə bədənin başqa yerlərinə yayılması) qabiliyyətinə malikdir. Xəstəlik



Şəkil 5.78 Kanserogenez nəticəsində əmələ gəlmiş bədxassəli şişlər

genetik pozulmalar nəticəsində hüceyrədə proliferasiya (toxumaların artması) və diferensiasiyasının pozulması ilə əlaqədardır. Bu sahə çox böyük nəzəri və praktiki əhəmiyyətə malikdir.

Hüceyrələrin bədxassəli (yaxud neoplastik – yeni törəməyə aid) transformasiyaları – aliqnizasiyaları tamamilə müxtəlif faktorlar törədə bilər: kimyəvi, fiziki, bioloji. Lakin müxtəlifliklərinə baxmayaraq, bütün kanserogen faktorlar (yaxud kanserogenlər) müəy-

yən qaydada hüceyrələrin genetik sisteminə təsir göstərir. Buna görə qeyd etmək lazımdır ki, kanserogenez genetik təbiətə malikdir.

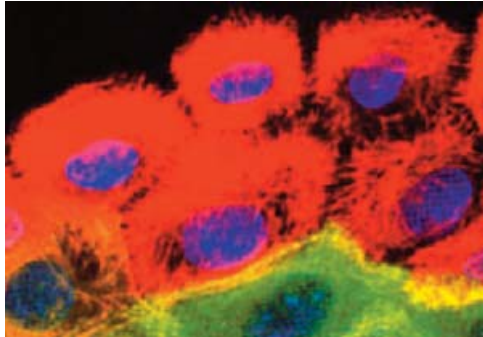
Normal hüceyrələr maliqnizasiya prosesində hansı xassə qazanırlar?

I. Şiş hüceyrələrinin xassəsini müəyyən edən nəzarətsiz avtonom bölünmə. Belə hüceyrələrin bölünməsi normal hüceyrələr üçün xarakter olan əks əlaqə prinsipi üzrə tənzimlənməyə meyilli deyildir.

II. Şiş hüceyrələri, kapilyarların artmasını stimülə etməklə, yəni onların proliferasiyasını – metastazlaşdırılmasını təmin etməklə başqa toxumalarda artma qabiliyyətinə malikdir.

III. Şiş hüceyrələrinə normal hüceyrələrə nisbətən xeyli dərəcədə az boy amilləri tələb olunur. Boy amillərinin, hüceyrə autokrin sisteminin qoşulması yolu ilə onların özlərini sintez etmək qabiliyyətinin olması mümkündür.

IV. Şiş hüceyrələri normal hüceyrələrdən fərqli olaraq uzun müddət qeyri-məhdud dərəcədə bölünmək qabiliyyətinə malikdirlər. Normal hüceyrələrin müəyyən sayda bölünmədən sonra məhv olmaları proqramlaşdırılmışdır.



Şəkil 5.79 Dəri xərçəngi zamanı hüceyrələr

Şiş hüceyrələri bir sıra başqa sitomorfoloji və sitofizioloji xüsusiyyətlərə malikdir. Beləliklə, maliqnizasiyalı (bədxassəli şişə çevrilmə) hüceyrələr orqanizmin çoxlu sayda tənzimləyici sistemlərinin nəzarəti altından çıxırlar.

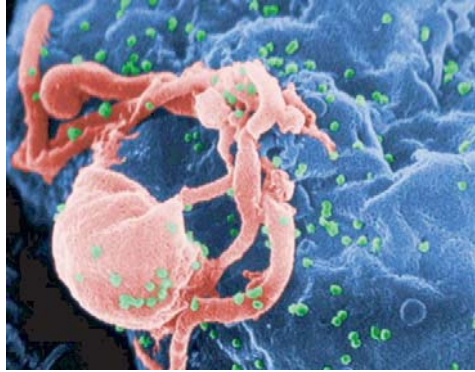
Kanserogenezin öyrənilməsi prosesində fundamental məlumatlar onkogen (şiş törədən) virusları tədqiq edən zaman alınmışdır. Onkogen viruslar 4 qrup virus arasında müşahidə edilmişdir. Bunlar papovaviruslar, adenoviruslar, herpesviruslar (DNT-yə malik) və retroviruslardır (RNT-yə malik). Bütün onko-

gen virusları özünün genetik materialını, hüceyrə genomunun bir hissəsi olmaqla xromosom DNT-də yerləşdirirlər. Retroviruslar əks transkripsiya prosesində DNT-nin sürətini yaradırlar.

Belə viruslarda xüsusi genlərin – onkogenlərin kəşfi böyük əhəmiyyətə malik olmuşdur. Bu onkogenlər maliqnezasiyaya cavabdeh olurlar. DNT-yə malik virusların onkogenləri adətən «üstün gələn genlər» (örtücü) qrupuna daxil olurlar ki, buna görə də onların öyrənilməsi çətinlik törədir. Retrovirusların onkogenləri xeyli dərəcədə yaxşı öyrənilmişdir.

Bir çox orqanizmlərin, insan da daxil olmaqla normal hüceyrələrinin genomunda, retrovirusların – protoonkogenlərin homoloji onkogenlərə ardıcılıq müşahidə edilmişdir. Təsəvvür edilir ki, virus onkogenləri viruslar tərəfindən hüceyrə protoonkogenlərin «tutulması» yolu ilə təkamül prosesində (1-2 milyard il əvvəl) meydana çıxmışdır. Protoonkogenlər ən müxtəlif orqanizmlərdə, hətta uzaq filogenetik münasibətdə olduqca oxşardır. Bu genlərin bu qədər, olduqca yüksək konservatizmi onların çox vacib funksiyasına işarədir.

Protoonkogenlərin, mitotik aktivlik prosesini və hüceyrə diferensiasiyasını tənzimləməklə embriogenesin ilkin mərhələlərində aktiv ekspressiya olunması mümkündür. Hüceyrə metabolizminin orqanizmin ümumi nəzarəti altına tədrici keçdikdən sonra onların ekspressiyası kəskin dərəcədə azalır. Normal hüceyrələrin protoonkogenləri xromosom dəyişilmələri zamanı, kimyəvi və fiziki kanserogenlərlə törədilən müxtəlif mutasiyalar zamanı, dəfələrlə onların ekspressiyasını yüksəldən virus tənzimləyici elementlərin təsiri altında aktivləşə bilər. Son zamanlar onkogenlərin aktivləşməsində mühüm rol DNT-nin ifrat dərəcədə metilləşməsinə verilir. Bütün bu hallarda, maliqnezasiyanı protoonko-



Şəkil 5.80 Bədxassəli xərçəng zamanı hüceyrələrin transformasiyası

aktiv ekspressiya olunması mümkündür. Hüceyrə metabolizminin orqanizmin ümumi nəzarəti altına tədrici keçdikdən sonra onların ekspressiyası kəskin dərəcədə azalır. Normal hüceyrələrin protoonkogenləri xromosom dəyişilmələri zamanı, kimyəvi və fiziki kanserogenlərlə törədilən müxtəlif mutasiyalar zamanı, dəfələrlə onların ekspressiyasını yüksəldən virus tənzimləyici elementlərin təsiri altında aktivləşə bilər. Son zamanlar onkogenlərin aktivləşməsində mühüm rol DNT-nin ifrat dərəcədə metilləşməsinə verilir. Bütün bu hallarda, maliqnezasiyanı protoonko-

genin anomal ekspressiyası kimi təsəvvür etmək olar.

Əlbəttə, hər bir mutasiya hüceyrədə heç də kanserogeneza gətirib çıxarmır. İnsanın həyatı müddətində onun somatik hüceyrələrində çox böyük sayda mutasiyalar baş verir, hansısa tənzimləyici faktorların nəzarəti altından çıxan hüceyrələr meydana gəlir. Lakin kanserogeneza müqayisəli dərəcədə nadir hallarda baş verir. Onun meydana çıxması üçün çox ehtimal ki, bir neçə şəraitin, ola bilsin ki, bir hüceyrədə bir neçə spesifik mutasiyaların eyni vaxtda uyğun gəlməsi tələb olunur. Müasir dövrdə 100-dən çox onkogenlər müşahidə edilmişdir. Bundan başqa genomda hüceyrələrin bölünməsinə ləngidən və şişin əmələ gəlməsinin qarşısını alan və nəhayət antionkogenlər adlanan genlər mövcuddur.

Kanserogenezin bilavasitə səbəbkarı olmayan bəzi faktorlar prosesin gedişinə təsir göstərir. Belə ki, hormonlar DNT-nin ilkin strukturunu dəyişmir, lakin onlardan bəziləri hüceyrələrin mitotik aktivliyinə təsir göstərir, şişlərin meydana gəlməsi ehtimalını yüksəldir (bu mənada estrogenləri göstərmək olar). Bədxassəli transformasiyaların ehtimallığını yüksəldən faktorların immunitet və reperasiyalar sistemində qüsurlar ola bilər.

Bir sıra tədqiqatçılar təklif irəli sürürlər ki, xərçəngin bəzi formaları onkogenlərlə əlaqədar deyildir. Məsələn, hüceyrənin müəyyən sahəsinə virusun yeridilməsi ətraf genlərin funksiya yerinə yetirməsini dəyişər və bədxassəli pozulmaya gətirib çıxara bilər. Bədxassəli şişlərin sona qədər diaqnostikası üçün biopsiyadan – analiz üçün toxumalardan nümunənin götürülməsindən istifadə edilir.

Xərçəngin profilaktikasının məqsədi – bədxassəli şişlərin meydana gəlməsinin tezliyini və ağırlığını azaltmaqdır. Onun vasitələri: kanserogenlərlə təmasın qarşısının alınması, onların metabolizminin korreksiyası, pəhrizlərin və həyat tərzinin dəyişdirilməsi, yaxud müvafiq məhsulların və preparatların (kimyəvi profilaktika) istifadə edilməsi, şüalanmanın dozasının aşağı salınması, həmçinin profilaktiki müayinələrin keçirilməsi.

Bəzi bədxassəli şişlər pis öyrəniləndir və əksər hallarda xəstənin ölümünə gətirib çıxarır. Lakin bir çox hallarda müalicə mümkün olur. Müalicənin müvəffəqiyyətini müəyyən edən ciddi fakt ilkin

diaqnostika hesab edilir. Yüksək dərəcədə müalicənin nəticəsi şiş prosesinin inkişaf dərəcəsi və onun mərhələləri ilə müəyyən ol-
unur. İlk mərhələlərdə

şans (imkan) olduqca yüksək olur, buna görə də insan daima özünün sağlamlığının vəziyyətinə diqqət yetirməli, bunun üçün professional həkimlərin xidmətindən istifadə etməlidir. Bu zaman müasir müalicə metodlarından imtina edərək qeyri-ənənəvi təbabətin köməyi ilə müalicə olunmağa vaxt sərf etmək olmaz. Bununla yalnız xəstə öz vəziyyətini dərinləşdirə və sonrakı müalicəni çətinləşdirə bilər.



Şəkil 5.81 Xərçəngin profilaktikasında məsləhət görülən qidalar

Müasir dövrdə aşağıdakı müalicə növləri tətbiq olunur: şişlərin çıxarılması, kimyəvi terapiya (hüceyrələrin sürətlə bölünməsinə qarşı yönəldilmiş dərmanlardan istifadə), radioterapiya (şüalanma bədxassəli hüceyrələri,

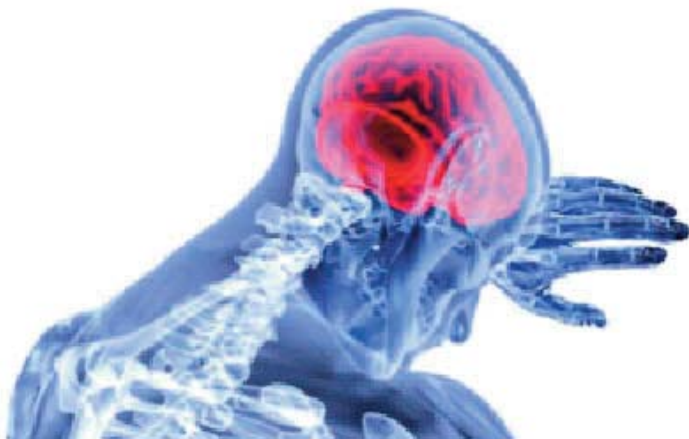
onların genetik aparatını zədələməklə məhv edir, eyni zamanda sağlam hüceyrələr kimi az ziyanə düşürlər), karioterapiya, fotodinamik terapiya (müəyyən dalğa uzunluqlu işıq axınının təsiri altında bədxassəli şiş hüceyrələrini dağıda bilən preparatlarla müalicə), hormonal terapiya



Şəkil 5.82 Xərçəngin müalicəsində istifadə edilən kimya terapiyası

(palliativ (yüngülləşdirici) müalicədir: o, özü-özünə şişi ləğv edə bilməz, lakin xəstənin həyatını uzada bilər, yaxud başqa üsullarla müvafiq (uyğun) olaraq müalicə şansını xeyli yüksəldər), im-

munoterapiya (şişlə mübarizə aparmaqda immun sistemi kömək edir, daha doğrusu, onu şişə hücum etməyə məcbur edir).



VI FƏSİL

İNSANIN XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİ

Son onilliklərdə genetikanın intensiv inkişafı xromosom patologiyalarının müxtəlif istiqamətlərdə inkişafına imkan vermişdir və nəticə etibarlı ilə bu tədricən daha çox əhəmiyyət kəsb etmişdir. Bu sahəyə yalnız xromosom xəstəlikləri deyil, həmçinin bətin-daxili inkişaf dövründə (misal kimi uşaqsalmalar) müxtəlif pozulmalar da aiddir. Müasir dövrdə anomaliyaların sayı artıq 1000-ə yaxınlaşır və onların yüzdən artıq forması ümumi kliniki şəkildə təsvir edilmiş və *sindrom* adlanır.

Xromosom xəstəlikləri – bu, anadangəlmə irsi xəstəliklərin böyük qrupudur. Bu xəstəliklər çoxlu sayda inkişaf qüsurlarının mövcudluğu ilə xarakterizə olunur və etioloji əsas kimi sayca xromosomların struktur anomaliyalarına malikdir. Xromosom xəstəlikləri zamanı genlərin dəstinin balanslaşması pozulur və orqanizmin normal inkişafından kənarlanmalar müşahidə edilir. Bu bətin-daxili embrionların və rüşeymlərin məhvinə, anadangəlmə inkişaf qüsurlarına və digər kliniki təzahürlərə gətirib çıxarır. Xromosom xəstəliklərinin yayılması bütün milli və etnik qruplarda eynidir və hər 1000 yeni doğulmuşlardan 7-8 nəfəri xəstə olur.

6.1. İNSANDA XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİNİN SƏBƏBLƏRİ VƏ NƏTİCƏLƏRİ

Müasir dövrə qədər xromosom xəstəliklərinin meydana gəlmə səbəbləri kifayət qədər öyrənilməmişdir. Mutasiya prosesinə, ionlaşdırıcı şüaların, kimyəvi maddələrin, virusların, ətraf mühitin ekoloji vəziyyəti və s. kimi faktorların təsiri haqqında eksperimental məlumatlar mövcuddur. Xromosomların ayrılmamasının digər səbəbləri ola bilər: mövsümlilik, ata və ananın yaşı, uşaqların doğulma qaydaları, hamiləlik dövründə dərmanların qəbul edilməsi, hormonal pozulmalar, alkoqolizm və başqaları. Xromosomların ayrılmamasının müəyyən dərəcəyə qədər genetik determinasiya

olunması istisnalıq təşkil etmir. Təkrar edək ki, rüşeymin inkişafının ilkin mərhələlərində genom və xromosom mutasiyalarının əmələ gəlməsinin səbəbləri indiyə kimi tam öyrənilməmişdir.

Hüceyrələrin nüvəsində normal xromosom kompleksi mürəkkəb tənzimədi sistemlər rolunu yerinə yetirir – yalnız orqanizmin düzgün inkişafını təmin etmir, həm də onun orqan və toxumalarının düzgün funksiya yerinə yetirmələrini təmin edir. Xromosomun bu və ya digər qüsurlarının meydana gəlməsi zamanı xromosom sisteminin yerləşməsi dəyişir, xromosomun genetik strukturunun aberrasiyası baş verir, nəticə etibarlı ilə irsi faktorların disbalansı, orqanizmin bütövlükdə quruluşu və həyat fəaliyyəti pozulur, daha doğrusu, xəstəlik baş verir.

Xromosom xəstəliklərinin meydana çıxmasının əsas səbəbi valideynlərdən birində qametogenez zamanı meyozda xromosomların ayrılmamasıdır. Onlar sağlam valideynlərdən birinin qametlərində baş verən mutasiya nəticəsində yaxud ziqotda xırtdalanmanın ilk mərhələsində meydana çıxır. Əgər mutasiya qametlərdə meydana çıxmışdırsa, onda bu tam xəstəlik formasıdır, əgər ziqotun xırtdalanması mərhələsində meydana çıxmışdırsa, onda bu, xəstəliyin mozaik formasıdır. Gen mutasiyalarından fərqli olaraq, xromosom mutasiyaları genetik materialın xeyli böyük həcmi əhatə edir və çoxsaylı zədələnmələrlə xarakterizə olunur. Məhz onlar implantasiyalardan sonra rüşeymin 45 % məhvini və 60-70 % 2-4 həftəlik uşaqsalmaları törədir. Xromosom xəstəliyi olan şəxslər dünya pasiyentlərinin demək olar ki, 25 %-ni əhatə edir.

İnsan orqanizmi mürəkkəb sistem olub, onun fəaliyyəti müxtəlif səviyyələrdə tənzim olunur. Bu zaman müəyyən maddələr, bütün hüceyrələrin, orqanların və bütöv sistemlərin düzgün funksiya yerinə yetirməsi üçün dəqiq biokimyəvi proseslərdə iştirak etməlidir. Bunun üçün düzgün əsasın qoyulması tələb olunur. Buna bənzər odur ki, çoxmərtəbəli evin bünövrəsi müvafiq qaydada hazırlanmazsa, o necə möhkəm dayana bilər, insan bədəninin «binası» irsi materialın ədəblə ötürülməsini tələb edir. Məhz onda qoyulmuş genetik material (kod) rüşeymin inkişafını idarə edir, insanın bütün qarşılıqlı təsirlərlə formalaşmasına imkan yaradır və normal mövcudluğunu şərtləndirir.

Yumurta hüceyrədə mayalanma getdikdən sonra xromosom materialının xeyli çox yaxud az miqdarda olması baş verə bilər. Disbalans nəticəsində rüşeymin inkişafı prosesi pozulur ki, bu da hamiləliyin özbaşına kəsilməsinə gətirib çıxarar, ölü uşağın doğulmasına, ya da irsi xromosom xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər. Xromosom materialı nə qədər çox mutasiyaya tutulursa, onda xəstəlik bir o qədər tez meydana çıxır və fərdin fiziki və psixoloji inkişafında xeyli çox pozulmalar yarana bilər.

Ayrı-ayrı vəziyyətlərdə problem tamamilə bütün xromosomlara, daha doğrusu, hüceyrənin struktur vahidinə aid olur. Müvafiq olaraq, onları xromosom mutasiyaları adlandırırlar. Xromosom dəstinin yaxud xromosomun quruluşunun pozulması nəticəsində inkişaf edən irsi xəstəliklər xromosom xəstəlikləri adını almışdır.

6.2. XROMOSOM ANOMALİYALARININ TIPLƏRİ

Xromosom anomaliyaları (mutasiyalar) nisbətən iri olduğu kimi, kiçik də ola bilər. Ölçülərindən asılı olaraq onların tədqiqat üsulları da dəyişir. Misal üçün, yüzlərlə nukleotid uzunluğunda olan sahələrə aid olan nöqtəvi mutasiyaları, delesiyaları və duplikasiyaları mikroskopun köməyi ilə müşahidə etmək mümkün deyil. Xromosom pozulmalarını diferensial rəngləmə metodunun köməyi ilə müəyyən etmək yalnız o halda mümkündür ki, mutasiyaya tutulmuş sahə milyonlarla nukleotidlərdən ibarət olsun. Kiçik mutasiyaları nukleotid ardıcılıqlarının müəyyən edilməsinin köməyi ilə üzə çıxarmaq olar. Bir qayda olaraq, ölçüsünə görə böyük olan pozulma (misal üçün, mikroskopda görünən) orqanizmin funksiya yerinə yetirməsinə daha çox nəzərə çarpan təsirə gətirib çıxarır. Bu ondan başqa, anomaliya yalnız geni deyil, həm də indiyə qədər funksiyası tədqiq olunmayan irsi materialın sahələrini də tuta bilər.

Monosomiya xromosomlardan birinin iştirak etməməsi ilə ifadə olunan anomaliya, əks hal isə *trisomiya* adlanır və 23 cüt standart xromosom dəstinə bir xromosomun əlavə olunmasıdır. Müvafiq olaraq, normal halda iki nüsxədən ibarət olan genlərin

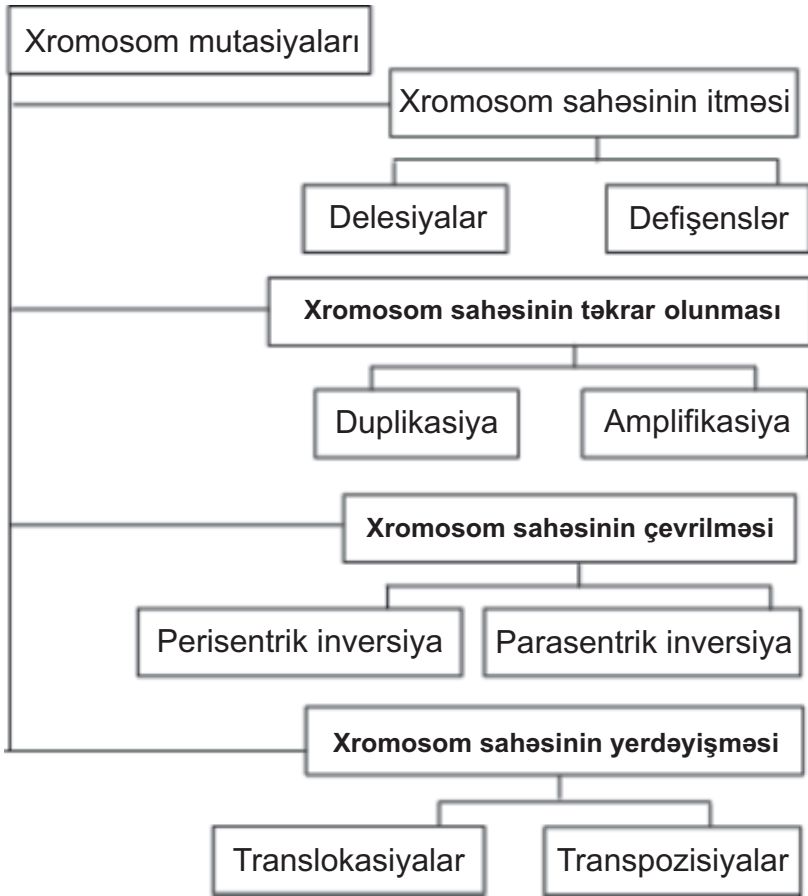
surətləri dəyişilir. Monosomiya zamanı gen çatışmazlığı, trisomiya zamanı isə onun artıqlığı qeyd olunur. Əgər xromosom anomaliyası ayrı-ayrı sahələrin sayının dəyişilməsinə gətirib çıxarırsa, onda qismən trisomiyalar yaxud monosomiyalar haqqında (misal üçün, 13 q çiyini üzrə) danışılır.

Birvalideynli disomiyalar halı da məlumdur. Bu zaman homoloji xromosom cütü (yaxud biri və ona homoloji olan hissə) valideynlərin birindən orqanizmə düşür. Bunun səbəbi öyrənilməmiş mexanizmdir, təsəvvür edildiyi kimi, iki fazadan ibarət olan, yəni trisomiyaların əmələ gəlməsi və üç xromosomdan birinin kənar edilməsindən ibarətdir. Birvalideynli disomiyanın təsiri həm cüzi ola bilər, həm də nəzərə çarpan. Məsələn ondadır ki, əgər eyni cür xromosomlarda resessiv mutant allel olarsa, onda o avtomatik olaraq təzahür edir. Elə həmin vaxt, mutasiyalı xromosomun daşıyıcısı olan valideyn, genə görə heteroziqotluğunun sağlamlığına heç bir problem yarada bilməz.

Orqanizmin inkişafının bütün mərhələləri üçün genetik materialın yüksək əhəmiyyəti (vacibliyi) üzündən hətta çox da böyük olmayan anomaliyalar genlərin əlaqələndirilməsinin fəaliyyətində ciddi dəyişkənlik törədə bilər. Axı onların birgə işi təkamülün milyonlarla illəri ərzində hamarlanmışdır. Heç də təəccüblü deyildir ki, belə mutasiyaların əmələ gəlməsinin nəticəsində, hər şeydən əvvəl, artıq qamet səviyyəsində təzahür etməyə başlayır. Xüsusilə onlar kişilərə güclü surətdə təsir göstərir. Rüşeym müəyyən anda qadının inkişafı yolundan kişinin inkişaf yoluna keçməlidir. Əgər müvafiq genlərin fəallığı kifayət etmirsə, onda hermafrodizmin əmələ gəlməsinə qədər müxtəlif kənarlanmalar meydana çıxır.

Xromosom mutasiyaları (aberrasiyalar) - bu, xromosomun strukturunun dəyişilməsidir: xromosomların qırılması zamanı meydana gələn xromosom daxili yaxud xromosomlararası dəyişkənlikdir. Xromosom dəyişkənliklərini adətən müxtəlif fenotipik təzahürlərə aid edirlər. Aberrasiyaların aşağıda verilən növləri ayırd edilir (Səkil 6.1.).

Defişenslər xromosomlardan birində çiyinlərdən birinin qırılma sına nəticəsində əmələ gəlir. Çiyinlərdən birinin uc hissəsi itir, onda



Şəkil 6.1. Xromosom mutasiyaları (aberrasiyalar)

verilmiş bu çiyin qısalır. Qırılıb ayrılmış fraqment onda yerləşən genlərlə birlikdə yaxın vaxtlarda nüvənin bölünməsi zamanı itir, bir halda ki, o sentromerdən məhrum olmuşdur. Bu cür çatışmazlıqları terminal (yaxud ucluq) adlandırırlar.

Qırılmalar bəzən xromosomun iki çiyində eyni vaxtda baş verir, bunun da nəticəsində onun hər iki ucluğu eliminasiya olunur. Bu zaman açıq qalmış uclar, mitozda halqəşəkilli xromosom əmələ gətirməklə birləşə bilərlər.

Delesiyalar xromosomların daxili sahələrinin itməsi zamanı meydana gəlir, bu bilavasitə eyni vaxtda ilk qırılmanın baş verməsi nəticəsində olur, daha doğrusu, kənar hissələrin deyil, məhz xromosomların orta hissələrinin qırılması zamanı əmələ gəlir. Qırılma yerləri birləşir və xromosom qısalmış olur, bu zaman daxili sahə eliminasiya olunur. Əgər qırılıb düşmüş fraqment kifayət qədər böyükdürsə, onda onun açıq ucları birləşə bilər və metafazada asentrik halqa əmələ gəlir. Nüvə bölünən zaman ekvator lövhəsində səmtləşmir və sonra eliminasiya olunur.

Duplikasiya (xromosomların təkrarlanan sahəsi) – xromosom dəyişilmələrinin növ müxtəlifliyidir. Bu zaman xromosomların sahələri ikiləşmiş olur. Bu, homoloji rekombinasiyalar, retrotranspozisiyalar zamanı səhvlərlə qeyri-bərabər krossinqover nəticəsində baş verə bilər.

Amplifikasiya (xromosomların sahələrinin dəfələrlə təkrarlanması) – xromosom DNT-nin bir qayda olaraq, müəyyən genlərə malik olan ya da struktur heteroxromatin seqmentlərinin sahələrinin əlavə surətlərinin əmələ gəlməsi prosesidir.

Genetik materialın təkrarları orqanizmə delesiyalar və defisenslər kimi mənfi təsir göstərmir. Genomun təkamülündə duplikasiyaların xeyli rolu göstərilmişdir, bir halda ki, onlar genetik materialın əlavə sahələrini əmələ gətirir, yəni mutasiyaya uğrama, genlərin funksiyalarının dəyişilməsi və təbii seçmə üçün əlverişlilik yaradır.

Amplifikasiya hadisəsini müxtəlif zədələyici amillərlə hüceyrələri kulturada yerləşdirən zaman müşahidə etmək mümkündür. Ona təbiətdə ontogenezin qanunauyğun prosesi kimi rast gəlinir. Hansısa bir genin ekspressiyası kəskin dərəcədə yüksəlməsi zəruri olan zaman bu baş verir. Hansısa bir genin ekspressiyasının yüksəldilməsi halında iki variant mümkündür: ya amplifikasiya olunmuş DNT xromosomla əlaqədə qalır və bu zaman çoxsaylı replikativ çəngəllər əmələ gətirir (məsələn, drozofilin follikulyar hüceyrələrində); ya da sintez olunmuş DNT ana DNT-dən ayrılır və bir neçə dəfə replikasiya olunur (amfibilərin oositlərinin r-RNT genlərinə malik DNT kimi).

İnversiya – xromosom sahəsinin 180° çevrilməsidir. İnversiya

genlərin xətti ardıcılığının dəyişilməsinə gətirib çıxarır. Ona iki variantda rast gəlinir: *perisentrik* inversiya (sentromer inversiya olunmuş sahəyə düşür) və *parasentrik* inversiya (sentromer inversiya olunmuş sahəyə düşür). İversiyanın neqativ effekti qırılma nöqtəsinin lokuslaşma yerindən, onların həyat əhəmiyyətli genlərə yaxınlığından asılıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, inversiyalara təbii populyasiyalarda digər xromosom dəyişilmələrindən daha çox rast gəlinir. Onlar növ hüdudlarında yeni forma kimi təcrid və divergensiya faktoru olmaqla təkamüldə genetik materialın yenidən əmələ gəlməsində geniş yayılmış yol kimi təqdim olunur.

Translokasiya - xromosom mutasiyasının növüdür, hansı ki, onlara əsaslanaraq xromosom sahəsinin homoloji olmayan xromosomlara keçidi baş verir. Misal olaraq resiprok və Robertson translokasiyalarını qeyd etmək olar. Translokasiyalar, digər xromosom yenidənqurulmaları kimi, növün meydana gəlməsində, fertilləşmə səviyyəsinin enməsində, anadangəlmə irsi və onkoloji xəstəliklərdə böyük rol oynayır. Somatik hüceyrələrdə müxtəlif translokasiyalar leykozların, sarkom və limfomaların inkişafına gətirib çıxarır.

Resiprok translokasiyalar – qeyri-homoloji xromosomlar arasında xromosom sahələrinin mübadiləsidir. Bu cür translokasiyalar nəticəsində genlərin ilişkililik xarakteri dəyişilir, yəni müxtəlif xromosomlara aid olan genlər bir ilişikli qrup kimi nəslə ötürülə bilər. Translokasiyalar zamanı konyuqasiyaların xarakteri dəyişir – bivalentlik əvəzinə «xaç fiquru» şəklində kvadivalentlər əmələ gəlir (Şəkil 6.2.).

Resiprok translokasiyalara görə heterozioqotlar aşağı məhsuldarlığa malikdir, yəni, qüsurlu qamətləri artırır. Altı mümkün olan qamətdən yalnız iki növ qamet xromosomların müxtəlif ayrılma üsulları zamanı tam gen kompleksinə malik olur. Yerdə qalanlar duplikasiyaları və çatışmazlıqları daşıyır və həyat qabiliyyətli nəsillər verə bilmir. Heyvanlarda resiprok translokasiyalara nadir hallarda rast gəlinir, lakin onlar bitkilərdə geniş yayılmışdır. İlişkililik mexanizminə əsasən translokasiyaların təcridinin yeni formalarlı təmin olunur.

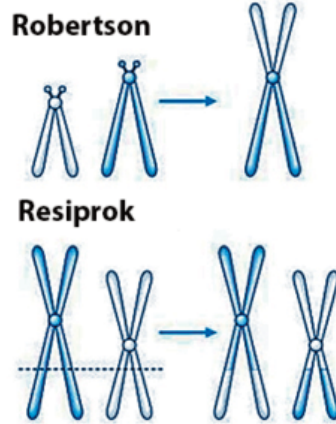
Robertson translokasiyaları insanda anadangəlmə xromosom anomaliyalarının növlərinin yayılmasında böyük rol oynayır. Bəzi göstəricilərə görə onların tezliyi yeni doğulan körpələrdə 1:1000 nisbətini təşkil edir. Onların daşıyıcıları fenotipik cəhətdən normaldır, lakin onlarda öz-özünə dölün düşməsi və qeyri balanslı kariotipli uşaqların doğulması riski vardır. Bunlar qovuşmaya cəlb edilmiş xromosomlardan, həmçinin daşıyıcının cinsindən asılı olaraq variasiya edir (dəyişir).

Robertson translokasiyalarının çoxu 13 və 14-cü xromosomlara aid edilir. Onlar insan populyasiyasının xromosom anomaliyasının yayılmasında mühüm yer tutur: daşıyıcı tezlik 1:1300 - 1:700 arasında dəyişir. Şəkil 6.2-də Robertson və resiprok translokasiyalarının sxematik təsviri verilmişdir.

Xromosomların sahələri öz vəziyyətini resiprok (qarşılıqlı) mübadilə olmadan da, elə həmin xromosomda qalmaqla yaxud digərinə qoşulmaqla dəyişə bilər. Bu cür hadisə transpozisiyalar adlanır. DNT ardıcılıqlarını, əgər onlar doğrudan da öz genom lokallığını dəyişməyə qadirdirsə, *mobil elementlər* və ya *transpozision elementlər* adlandırılırlar.

Ehtimal olunur ki, xromosom dəyişilmələrinin bütün tipləri vahid mexanizmə malikdir və genlərin labilliyi ilə şərtlənmişdir.

Müxtəlif xromosom dəyişilmələri zamanı fenotipin dəyişilməsinin səbəbi əksər hallarda genin yerləşməsinin (vəziyyətinin) dəyişilməsidir. Bu fenomen genin vəziyyət effekti adını almışdır. O, çoxlu genlər üçün göstərilmişdir və adətən onların tənzimləyici sistemə təsir edir. Məsələn, genin euxromatindən heteroxromatin sahəsinə yerini dəyişən zaman onun fəallığı itir, lakin bu zaman genin özü dəyişilməz qalır.



Şək. 6.2 Resiprok və Robertson translokasiyaları

Müasir dövrdə insanda xromosomların sayının yaxud strukturunun dəyişilməsi ilə törəyən 700-dən çox xəstəlik məlumdur. 25 faizə qədəri autosom trisomiyaların payına, 46 faizi isə cinsiyyət xromosomlarının patologiyasının payına düşür. Struktur dəyişilmələr 10,4% təşkil edir. Xromosom dəyişilmələri arasında ən çox tez-tez translokasiyalara və delesiyalara rast gəlinir.

6.3. XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİ

Artıq yuxarıda qeyd edildiyi kimi, xromosom xəstəlikləri böyük anadangəlmə irsiyyətli xəstəliklər qrupudur, hansı ki, çoxsaylı inkişaf qüsurlarının olması ilə kliniki xarakterizə olunur, amma etioloji əsas kimi xromosomların sayı və struktur anomaliyaları durur. Xromosom xəstəliklərinin yayılması bütün milli və etnik qruplarda eynidir və orta hesabla hər 1000 yeni doğulmuş uşaqdan 7-8-i xəstə olur.

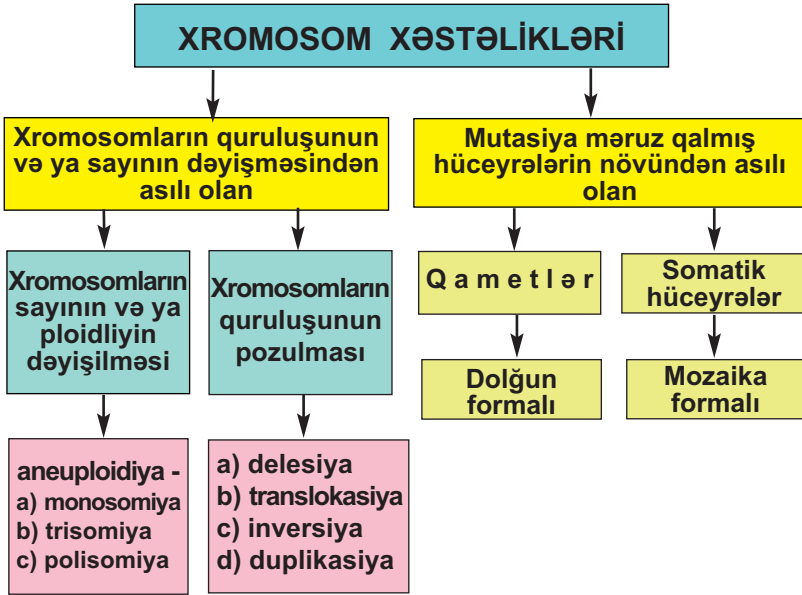
Normal halda orqanizmin hər bir hüceyrəsi, eyni cür genlərlə cütlər şəklində birləşmiş bir və elə həmin sayda xromosoma maldır. Genlər xromosomlar üzrə təsadüfi paylanmamışdır, məhz müəyyən qaydada və ciddi şəkildə paylanmışdır. Bu zaman xətti ardıcillıq bütün adamlar üçün eyni cür saxlanılır.

Bəzi hallarda irsiyyətli informasiyalarda səhvlər meydana çıxır. Onlar ayrı-ayrı genlər səviyyəsində əmələ gəlir, yaxud onların böyük birləşmələrinə toxunur. Ayrı-ayrı situasiyalarda problem bütün xromosomlara, daha doğrusu, hüceyrələrin struktur vahidlərinə aid olur. Müvafiq olaraq, onları xromosom mutasiyaları adlandırırlar.

Mutasiyalar nəticəsində xromosomların sayı yaxud onların strukturu dəyişilir. Bu səbəbdən də mayalanmadan sonra yumurta hüceyrəsində artıq, yaxud, əksinə, kifayət qədər az xromosom materialı ola bilər. Xromosom dəstinin və ya xromosomların quruluşunda baş verən pozulmaların nəticəsində inkişaf edən irsi xəstəliklər xromosom xəstəlikləri adını almışdır.

Rüşeymin inkişafı prosesi disbalans üzündən pozulur ki, bu da hamiləliyin öz-özünə kəsilməsinə, ölü uşağın doğulmasına ya da irsiyyətli xromosom xəstəliklərinin inkişafına gətirib çıxara bilər.

Aşağıdakı şəkildə xromosom xəstəliklərinin anomaliyalarının qrafiki təsviri verilmişdir.



Şəkil 6.3 İnsan xromosom xəstəlikləri

6.4. XROMOSOM PATOLOGİYALARININ TƏSNİFATI

Xromosom patologiyalarının təsnifatının əsasında üç baza prinsipi durur. Onlara əməl edilməsi tədqiq olunan fərddə və onun variantında xromosom patologiyalarını dəqiq şəkildə xarakterizə etməyə imkan verir.

Birinci prinsip – bu, xromosomu dəqiq nəzərə almaqla xromosom yaxud genom mutasiyalarının xarakteristikasıdır. Onu etioloji prinsip adlandırmaq olar. Birinci prinsipə əsasən, gen yaxud xromosom mutasiyalarının xarakterinin müəyyən edilməsi zəruridir, bununla belə, konkret xromosomu dəqiq göstərmək tələb olunur. Məsələn kimi, buna 21-ci xromosoma görə sadə trisomiya yaxud triploidiyanı göstərmək olar. Fərdi xromosomların və mutasiya-

ların tipinin uyğunluğu xromosom patologiyalarının formalarını müəyyən edir. Bu prinsipin gözlənilməsi (saxlanması) əsasında hansı struktur vahiddə dəyişkənliyin olduğunu dəqiq müəyyən etmək, həmçinin xromosom materialının artıqlığını, yaxud çatışmazlığının fiksə edildiyini aydınlaşdırmaq olar. Bu cür yanaşma, kliniki əlamətlərə görə təsnifləşdirmədən daha effektivdir, çünki bir çox kənarlanmalar orqanizmin inkişafında oxşar pozulmalar törədir.

İkinci prinsipə əsasən, mutasiya baş verən hüceyrələrin tipini – ziqotda yaxud qamətdə müəyyən etmək lazımdır. Qamətlərdə baş verən mutasiyalar xromosom xəstəliklərinin tam meydana çıxma-sına gətirib çıxarır. Orqanizmin hər bir hüceyrəsində xromosom anomaliyaları ilə genetik materialın sürəti olacaqdır. Əgər pozulma sonrakı mərhələlərdə, yəni ziqot yaxud xırdalanma mərhələsində baş verirsə, onda mutasiya somatik mutasiya kimi təsnifləşdirilir. Bu halda hüceyrələrin bir hissəsi başlanğıc genetik materialı, lakin digər hissəsi isə genetik materialı dəyişilmiş xromosom dəsti ilə alır. Orqanizmdə eyni vaxtda iki və daha çox xromosom yığımlı tipi iştirak edə bilər. Onların uyğunluğu mozaikliyi xatırladır, buna görə bu cür xəstəlik forması mozaik xəstəlik adlanır. Əgər orqanizmdə 10% hüceyrə dəyişilmiş xromosom dəsti ilə iştirak edirsə, onda kliniki forma tam formanı təkrar edir.

Üçüncü prinsipə əsasən mutasiyanın birinci dəfə üzə çıxdığı nəsiləri aydınlaşdırırlar. Əgər dəyişkənlik sağlam valideynlərin qamətlərində qeyd olunmuşdursa, onda təsadüfən baş verən hadisə haqqında danışılır. Əgər dəyişkənlik artıq ana yaxud ata orqanizmində olmuşdursa, onda söhbət irsiyyətli formadan gedir. Valideynlərdən alınmış xromosom xəstəliklərinin xeyli hissəsi Robertson translokasiyaları ilə, inversiyalarla və balanslaşmış resiprok translokasiyalarla törədilir. Meyoz prosesində onlar patoloji kombinasiyaların əmələ gəlməsinə gətirib çıxara bilər.

Beləliklə, xromosom xəstəliklərinin dəqiq diaqnostikası üçün aşağıdakıları müəyyən etmək zəruridir:

- 1) mutasiyaların tiplərini;
- 2) xromosoma daxil edilmiş geni;
- 3) bu tam və yaxud mozaik formadır;

4) bu hadisə təsadüfən olandır, yaxud nəslə ötürülən formadır. Bu cür diaqnostika pasientin yalnız sitogenetik tədqiqi zamanı mümkündür Bəzi hallarda onu valideynlərin və sibsələrin tədqiqi zamanı aşkarlamaq olur.

6.5. XROMOSOM KƏNARLANMALARININ TƏDQIQI

Xromosom pozulmaları haqqında ilk effektiv tədqiqatları, bəzi xəstəliklərin xromosom xarakterli olması müəyyən edildikdən sonra, yəni XX əsrin 60-cı illərində aparılmağa başlandı. Effektiv əlaqə-dar iki böyük qrupu şərti ayırmaq olar: anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqları və letal nəticə törədən dəyişkənlik. Müasir elm, xromosom anomaliyalarının artıq ziqot mərhələsində üzə çıxması haqqında olan məlumatlara əsaslanır. Bu zaman letallıq effekti dölün ana bətnində ölməsinin səbəblərindən biridir (bu göstərici insanda kifayət qədər yüksəkdir).

Xromosom aberrasiyaları – bu, xromosom materialının strukturunun dəyişilməsidir. Onlar hərdən bir meydana gəlir, ya da irsiliklə nəsilərə ötürülə bilər. Niyə görə onların dəqiq başvermə səbəbi müəyyən edilməmişdir. Alimlər təsəvvür edirlər ki, bu cür mutasiyaların bəzi hissəsinə ətraf mühitin müxtəlif amilləri cavab verir (məsələn, kimyəvi fəal maddələr), hansı ki, bu maddələr embriona, yaxud hətta ziqota təsir göstərir. Xromosom aberrasiyalarının əksər hissəsinin rüşeyminin atadan alındığı xromosomlarla əlaqədar olması faktı maraqlıdır.

Xromosom aberrasiyalarının xeyli hissəsinə olduqca nadir hallarda rast gəlinir və bir dəfə müşahidə edilmişdir. Elə o zaman bir sıra başqalarına kifayət qədər tez-tez rast gəlinir, hətta qohumluq düyünləri ilə əlaqədar olmayanlarda rast gəlinir. Məsələn kimi, sentromerli translokasiyaları yaxud onlara yaxın olan sahələrdə 13 və 14-cü xromosomları göstərmək olar. Qısa çiyinləri qeyri-fəal xromatinin itirilməsi praktiki olaraq sağlamlığın vəziyyətinə təsir etmir. Analoji robertson translokasiyaları zamanı kariotipə 45 xromosom düşür.

Yeni doğulmuşların təxminən bütün üçdə iki hissəsində

müşahidə edilən xromosom aberrasiyaları digər genlərin surətləri hesabına kompensasiya olunur. Bu səbəbdən onlar uşağın normal inkişafı üçün elə bir ciddi təhlükə törətmir. Əgər pozulmaların kompensasiyası mümkün olursa, onda inkişafda çatışmazlıq (qüsurlar) meydana gəlir. Tez-tez bu cür balanslaşmamış anomaliya xəstələrdə əqli geriliklə və digər anadangəlmə qüsurlarla, həmçinin, öz-özünə baş verən uşaqsalmalardan sonra döldə üzə çıxır.

Kompensasiya olunmuş anomaliyalar məlumdur, hansı ki, xəstəliklər meydana çıxmadan nəsildən-nəslə ötürülmək qabiliyyətinə malikdir. Bir sıra hallarda bu cür anomaliya balanslaşmamış formaya keçə bilər. Belə ki, əgər 21-ci xromosomda translokasiya mövcuddursa, onda ona görə trisomiya riski yüksəlir. Statistika görə, belə translokasiyalar hər 20-ci uşaqda olur, hansılarda ki, 21-ci xromosomda trisomiya fiksə edilmişdir, həm də hər beşinci hadisədə (haldə) anaoloji pozulma valideynlərdən birində olur. Belə ki, 21-ci xromosomda translokasiya mövcuddursa, trisomik uşaqların böyük hissəsi cavan analar (30 yaşdan az) dünyaya gəlir. Onda uşaqda bu xəstəlik müşahidə olunan zaman gənc valideynlərdə diaqnostik tədqiqat (müayinə) aparılması zəruridir.

Kompensasiya olunmayan pozulmaların riski translokasiyalardan güclü dərəcədə asılıdır, elə buna görə nəzəri hesablamalar çətinləşir. Bununla belə, müvafiq patologiyaların təxmini ehtimallığının təyin edilməsi statistik məlumatlara əsasən mümkündür. Bu cür informasiya yayılmış translokasiyalar üçün toplanmışdır. Əsasən, Robertson translokasiyası 14-cü və 21-ci xromosomlar arasında, anada 2% ehtimallıqla uşaqda 21-ci xromosomun trisomiyasına gətirib çıxarır. Elə bu translokasiya 10% ehtimallıqla atadan irsən nəslə ötürülür.

6.6. XROMOSOM ANOMALİYALARININ YAYILMASI

Tədqiqatların nəticələri göstərir ki, mayalanmadan sonra yumurta hüceyrələrinin minimum onuncu hissəsi və döllərin 5-6 faizə yaxını müxtəlif xromosom anomaliyalarına malikdir. Bir qayda olaraq, bu halda 8-11-ci həftədə hamiləliyin öz-özünə

dayanması (kəsilməsi) baş verir. Bir sıra hallarda onlar bir qədər çox gec uşaqsalmalar törədir yaxud ölü uşağın doğulmasına gətirib çıxarır.

Yeni doğulmuşlarda (65 mindən çox uşağın müayinəsinin nəticələrinə görə) dəyişilmiş xromosomların sayı və ya xeyli xromosom aberrasiyaları ümumi miqdarın 0,5 faizində rast gəlinir. Minimum kimi hər 700 nəfərdən biri 13,18 yaxud 21-ci xromosomun trisomiyasına malikdir; 350 oğlan uşağından biri 47 vahidə qədər xromosom dəstinə (kariotiplər 47, XYY və 47, XXY) malikdir. X-xromosomuna görə monosomiyaya daha seyrək rast gəlinir, bir neçə mindən birində. 0,2 % kompensasiya olunmuş xromosom aberrasiyalarına malikdir.

Yaşlılarda hərdən nəsle ötürülən kənarlanmalar (bir qayda olaraq kompensasiya olunmuş), bəzi hallarda isə cinsiyyət xromosomlarına görə trisomiyalar üzə çıxırlar. Tədqiqat, həmçinin, göstərir ki, əqli cəhətdən geri qalanların ümumi sayından təxminən 10-15 faizi xromosom anomaliyalarının olması ilə izah edilir. Bu göstərici, əgər əqli inkişafın pozulması ilə birlikdə anatomik qüsurlar da müşahidə edilərsə xeyli yüksəlir. Əlbəttə, dölsüzlük də artıq cinsiyyət xromosomu olduqda tez-tez baş verir (kişilərdə) və monosomiya (aberrasiyaları X-xromosomuna görə (qadınlarda) yaranır.

Xromosom materialının disbalansını müşayiət edən patologiya, daşıyıcılarda müxtəlif inkişaf anomaliyaları törədir və ola bilsin ki, çoxsaylı anadangəlmə inkişaf çatışmazlığı ilə, həm də əqli və fiziki geriliklə, cinsiyyətin inkişafının pozulması, dölsüzlük və və hamiləliklə əlaqəlidir.

6.7. XROMOSOM ANOMALIYALARI VƏ BƏDXASSƏLİ TÖRƏMƏLƏRİN ƏLAQƏSİ

Bir qayda olaraq, bədxassəli törəmə olan hüceyrələrin tədqiqi mikroskopda görünən xromosom anomaliyalarını müşahidə etməyə gətirib çıxarır. Oxşar nəticələri leykoz, limfom və bir sıra başqa xəstəliklər zamanı yoxlamağa imkan verir.

Əsasən, limfom üçün qeyri-nadir hadisə, yəni daxildə yaxud

immunoqlobulinin ağır zəncirinin lokusu ilə yanaşı (14-cü xromosom) qırılma ilə müşayiət olunan translokasiyaların izlənməsidir. Bu zaman MYC geni 8-ci xromosomdan 14-cü xromosoma yerini dəyişir.

Mieloleykoz üçün əksər hallarda (95 %-dən çox) 22 və 9-cu xromosomlar arasında translokasiya fiksə edilir. Bunun sayəsində «filodelfiya» xromosomuna xarakter olan üzə çıxma törəyir.

Blast krizi (böhran) inkişaf prosesində kariotipdə ardıcıl xromosom anomaliyalarının meydana çıxması ilə müşayiət olunur.

Mikroskopda sonrakı müşahidələrlə diferensial rəngləmə metodları, həmçinin molekulyar-genetik testləşdirmə üsullarının köməyi ilə, müxtəlif leykozlar zamanı xromosom anomaliyalarını vaxtında üzə çıxarmaq olar. Bu informasiya inkişaf proqnozunu verməyə kömək edir, ona əsasən diaqnoz aydınlaşdırılır və terapiya düzəldilir.

Əsaslı şişlərin yayılması üçün, daha doğrusu, yoğun bağırsağın xərçəngi, süd vəzilərinin xərçəngi və s. adi sitogenetik metodlar bəzi məhdudiyyətlərlə tətbiq olunandır. Bununla belə, onlar üçün xarakter olan xromosom anomaliyaları da üzə çıxarılmışdır. Şişlərdə olan kənarlanmalar, tez-tez hüceyrənin normal böyüməsi prosesinə cavabdeh olan genlərlə əlaqədardır. Genin amplifikasiyası (çoxsaylı surətlərin əmələ gəlməsi) üzündən bəzən yeni əmələgələn (törəyən) hüceyrələrdə xırda mini-xromosomların formalaşması qeyd olunur.

Bir sıra hallarda bədxassəli törəmənin üzə çıxması genin itməsini törədir ki, bu gen proliferasiyanı (toxumaların artması) yatırtmalı idi. Bunun bir neçə səbəbi ola bilər: delesiyalar və transloka-siyalar zamanı qırılma ən çox tez-tez baş verəndir. Bu qəbildən olan mutasiyaları resessiv hesab etmək qəbul edilmişdir, bir halda ki, hətta bir ədəd normal allelin olması adətən böyümənin kifayət qədər nəzarətini təmin edir. Pozulmalar üzə çıxma bilər, yaxud sonrakı nəsllə ötürülər. Əgər genomda genin normal surəti yoxdursa, onda proliferasiyanın tənzimləyici faktorlardan asılılığı kəsilir.

Beləliklə, bədxassəli törəmələrin əmələ gəlməsinə və artmasına təsir edən ən çox vacib xromosom anomaliyalarının aşağıdakı

tipləri vardır: translokasiyalar, delesiyalar, resessiv mutasiyalar və amplifikasiyalar. Bunların üzə çıxarılması genetik diaqnostikanın gedişində bədxassəli törəmələrin inkişafının yüksək riskini göstərir.

6.8. GENİŞ YAYILMIŞ XROMOSOM TƏBİƏTLİ XƏSTƏLİKLƏR

İnsanın xromosomlarının və xromosom xəstəliklərinin 35-40 il ərzində intensiv öyrənilməsi sayəsində, müasir tibbdə hazırda böyük əhəmiyyəti olan xromosom patologiyaları haqqında təlim yaranmışdır. Tibbdə verilmiş bu istiqamət yalnız xromosom xəstəliklərini deyil, həm də bətdaxili dövrün patologiyası (spontan uşaqlaşmalar), eləcə də özbaşına patologiyaları da (leykozlar, şüa xəstəlikləri) özündə birləşdirir. Təsvir olunmuş xromosom tipli anomaliyaların sayı təxminən 1000-ə yaxınlaşır, onlardan 100-dən çox forma kliniki cəhətdən ümumi şəkildə təsvir edilmişdir və sindrom adlanır. Xromosom anomaliyalarının diaqnostikası praktikada müxtəlif ixtisaslı həkimlər üçün zəruridir (genetik, mama-ginekoloq, pediatr, nevropatoloq, endokrinoloq və b.). Bütün çoxprofilli müasir xəstəxanalarda (1000 çarpayıdan artıq) inkişaf etmiş ölkələrdə sitogenetik laboratoriyalar fəaliyyət göstərir.

Xromosom xəstəlikləri anadangəlmə irsiyyətli xəstəliklərin böyük qrupu olub, çoxlu anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqları ilə kliniki xarakterizə olunur. Onların əsasında xromosom, yaxud genom mutasiyası durur. Bu iki müxtəlif xromosom tipinin qısa olması üçün xromosom anomaliyaları ümumi terminlə adlandırılır.

Tibb praktikasında sitogenetik analizdən istifadə edilməsi kəşflərə gətirib çıxardı, bir sıra anadangəlmə xəstəliklərin təbiəti haqqında təsəvvürləri kökündən dəyişdi. Anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqlarının böyük qrupunda xəstəliklərin ayrı-ayrı formaları diferensiasiya edilmişdir.

Əksər hallarda xromosom sayının pozulmasına gətirib çıxaran xromosom xəstəlikləri tam şəkildə monosomiyalar və trisomiyalar

meydana çıxarır. Trisomiyalar zamanı bütün üç nukleoproteid strukturlar homoloqdurlar. Birinci anomaliya zamanı dəstdə olan iki xromosomdan biri normal qalır. Tam monosomiya X-xromosomuna görə olur, bir halda ki, digər xromosom dəstinə malik embrionlar olduqca tez – hələ bətn daxili inkişafın başlanğıc mərhələlərində məhv olur.

X-xromosomla ilişkililik, yaxud cinsiyyətlə ilişkililiklə pozulma qüsurlu genlə müəyyən edilir Bu gen X-xromosomda yerləşmişdir. Bir halda ki, qadınlar normal halda iki X-xromosoma malikdir, ana qüsurlu, X-xromosomla ilişikli resessiv genin daşıyıcısı ola bilər və elə o zaman o sağlam ola bilər. Kişidə yalnız bir ədəd X-xromosom olur və ikinci X-xromosomun iştirak etməməsi demək olar ki, hər zaman qüsurlu genin təsiri ilə meydana çıxır. Hər bir uşaqda, daşıyıcı anadan qüsurlu geni alma şansı 50 faiz hesab edilir. Belə geni nəslə ötürməkdə qadınlar daşıyıcı olurlar, amma kişilərdə xəstəlik tədricən inkişaf edir. Xəstə ata oğlanlarına qüsurlu geni ötürə bilmir, belə ki, Y-xromosomunu irsən alırlar Bu zaman qızlar X-xromosomunun daşıyıcı olacaqlar.

İnsanda xromosom patologiyaları ilə əlaqədar olan bəzi irsi xəstəliklərə baxaq:

Daltonizm. Görmə orqanının xəstəliyidir, hər şeydən əvvəl irsi xarakter daşıyır, rəngləri seçmək qabiliyyətinin zəifləməsi ilə xarakterizə olunur, əlbəttə, başlıca olaraq yaşıl və qırmızı rəngləri. Daltonizm xəstəliyi olan adam yalnız bir rəngi seçə bilməz yaxud ümumiyyətlə, rəng görmədən məhrum ola bilər. Bunun səbəbi anadan alınan «qüsurlu» X-xromosomundadır. Güclü cinsin nümayəndələrində verilmiş kənarlanmaya daha tez-tez rast gəlinir, ona görə ki, kişilərdə X-xromosom yalnız bir dənədir və «qüsurun düzəlməsi» - qadın orqanizmi ilə baş verir – kişilərin hüceyrələri bunu bacarmır. Nadir hallarda daltonizmin qazanılmış formasına rast gəlinir, bunun səbəbi zədələnmə, görmə sinirinin patologiyaları, orqanizmin qocalmasının təbii prosesi ola bilər.

Miqren. Başda güclü ağrılarla meydana çıxan xəstəlikdir. Miqren, daha doğrusu, ona meyillilik genetik yolla nəslə ötürülür. Əksər tədqiqatçılar hesab edirlər ki, bu xəstəlik dominant tipli irsilikdir, belə ki, o ana xətti ilə ötürülür. Miqrenlə xəstələnən kişilər

arasında beş hadisədən dördündə bu xəstəlikdən analar əziyyət çəkir. Miqren zamanı baş ağrısı adətən başın bir yarısında lokuslaşır (amma başın bütün hissəsini əhatə edə bilər), gözlərdə, üst çənədə, boyunda yayıla bilər, daimi pulsiya etmək xarakterinə malikdir, istənilən qıcıqlanma (səs, işıq, qoxu) zamanı güclənə bilər. Miqrenin inkişaf etməsinin səbəbi tamamilə müəyyən edilməmişdir. Lakin bu xəstəliyin inkişaf ehtimalını yüksəldən təsəvvüredici faktorları ayırd edirlər: çətinliyə düşmüş, irsilik, əgər ailədə hər iki valideyn xəstələnmişsə, onda uşağın miqrenlə xəstələnmə şansının tezliyi 60 % olur; ətraf mühitin qeyri-əlverişli faktorları və orqanizmin vəziyyəti. Hesab edilir ki, valideynlərdən xəstəliyin özünün geni ötürülmür, amma damar sisteminin reaksiya vermə xassəsinin geni ötürülür.

Miopiya və yaxud **yaxından görmə** genetik kənarlanmadır, buna görə xəyal lazım olan yerdə deyil, məhz gözün torlu qişasında, ondan qabaqda formalaşır. Miopiyanın inkişafında irsi faktor



Şəkil 6.4. Miopiya və yaxud yaxından görmə

böyük rol oynayır. Statistika qeyd edir ki, yaxından görmədən əziyyət çəkən uşaqların 50 faizi elə bu refraksiya patologiyalı valideynlərdən doğulurlar. Və yalnız, bu görmə patologiyasından əziyyət çəkməyən valideynlərin uşaqlarının 8 faizində miopiya diaqnozu qoyulur. İrsi səbəbi kollagen zülalının sintezinin anomaliyaları ilə şərtlənir, hansı ki, kollagen zülalı göz qişasının tikilməsi üçün zəruridir. Bu problemin başlıca səbəbi – göz almasının uzununa böyüməsidir. Hər şeydən əvvəl yaxındangörmə 8 yaşdan 20 yaşadək inkişaf edir, yəni görmə orqanına həddindən yüksək yük təsir etdikcə inkişaf edir. Müasir dövrdə, yaxındangörmənin inkişaf etməsinin son səbəbi tam açıqlanmamış qalmışdır. Buna görə ikikomponentli fərziyyə dominantlıq edir. Bu nəzəriyyənin əsas həlqəsi aşağıdakılardan ibarətdir: görmə orqanının yaxın məsafə-

dən işləməsi, hansı ki, gözün müxtəlif məsafələrdə olan şeyləri aydın görməyə uyğunlaşdırma qabiliyyətinin səhv uyğunlaşması (xüsusilə oxuma və 30 sm.- dən az məsafədən yazma); yaxından görməyə görə gücə salınma irsiliyi (yaxındangörmə hazırkı dövrdə birləşdirici toxumanın displazmiyası sindromu anlayışına daxildir ki, bu da irsilik təbiətinə malikdir).

6.8.1. TRİSOMİYA SİNDROMU (XXX)

Meyoz bölünmə zamanı mitotik iy tellərinin işinin pozulması nəticəsində cinsiyyət xromosomlarının ayrılmaması səbəbindən kariotipdə 47 xromosom olur. Bu aneuploidyanın xüsusi halıdır. Əksər hallarda əlavə X-xromosomu daşıyan qadınlarda nəzərə çarpan patoloji əlamətlər olmur, buna görə tibbi tədqiqatlarda X-xromosomuna görə trisomiklərin 90 faizi üzə çıxarılmamış qalır. Plasentanın qabarıq ayrılmaması; yeni doğulmuş çox da böyük olmayan, geniş arxa əmgəyə, kəllənin inkişaf etməmiş peysər və əmgək sümüyünə malik olur. 6-7 aylıqda inkişafda gerilik baş verir. Qulaq seyvanı deformasiyaya uğramış halda aşağı yerləşmiş olur. Əl barmaqları sindaktiliya (barmaqların bitişməsi), dodaqlar və damaq yarıq, hidrosefaliya olur. Bir çox qadın normal inkişaf edir, intellekt orta vəziyyətdən aşağı olur. Şizofreniyaya bənzər psixozların inkişafının tezliyi üç dəfə yüksəlir və təxminən qızlarda 1:1000 nisbətində olur.



Şəkil 6.5. Trisomiya sindromu daşıyıcısı

Genetik materialda anomaliyaların olması səbəbindən baş verən ən məşhur xəstəliklərdən biri **Daun sindromudur**. Bu xəstəlik 21-ci xromosomun trisomiyası ilə şərtlənir. Bu sindrom hələ 1866-cı ildə təsvir olunmuşdur, lakin onun xromosom təbiətli

olması J.Lejen tərəfindən 1959-cu ildə müəyyən edilmişdir. Ağır kliniki təzahürünə, əqli cəhətdən geri qalmaya, immun sisteminin aşağı düşməyə malik olması nəticəsində erkən ölümə baxmayaraq Daun sinromuna nisbətən yüksək tezliklə – 1:700 nisbətində rast gəlinir, daha doğrusu, demək olar ki, autosom aneuploidiyaların digər formalarından daha tez-tez rast gəlinir. Bu xəstəliyin xarakter əlaməti inkişafda gerilikdir. Uşaqlar məktəbdə oxuduqları vaxtda ciddi problemlərlə üzləşməli olurlar, əksər hallarda materialın tədrisində alternativ metodikadan istifadə edilməsi tələb olunur.



Şəkil 6.6. Daun sindromu

Xəstəliyin diaqnozunu müəyyən etməyə imkan verən əlamətlər, tipik hallarda uşağın həyatının ilkin mərhələlərində üzə çıxır. Uşağın kiçik boyu, sıxılmış peysərlə kiçik yumru başı, özünəməxsus sifət – yazıq mimika, daxili bucaqda qırıqlarla çəpinə yarıqlı gözlər, üst hissəsi geniş yastı burun, kiçik deformasiya olunmuş qulaq seyvanı olur. Ağız adətən yarıaçıq, dil qalın olub, dönə bilmir, alt çənə adətən irəliyə çıxmış olur. Tez-tez yanaqlarda quru ekzema (dəri xəstəliyi) qeyd olunur. Ətrafların xüsusilə distal (periferik) şöbələrdə qısalması müşahidə olunur. Əlləri yastı, əldə barmaqlar geniş və qısa olur. Fiziki inkişafdan geri qalırlar, lakin bu kəskin şəkildə baş vermir, sinir-psixi inkişaf ləngiməmiş olur (nitq zəif inkişaf edir).

Yaşa dolduqda xəstəliyin bir sıra yeni cizgiləri üzə çıxır. Səs kobudlaşır, yaxındangörmə, çəpgözlülük, konyuktivit, dişlərin qeyri-düzgün böyüməsi, karies qeyd olunur. İmmun sistemi zəif inkişaf edir, infeksiya xəstəlikləri olduqca ağır keçirir və başqa uşaqlardan fərqli olaraq 15 dəfə tez yoluxur. Bu və bir sıra başqa səbəblər həyatın davam etmə müddətini qısaldır. Antibiotiklərin qəbul edilməsi Daun sindromlu adamların ömrünün uzanmasına

imkan yaradır. Yenidoğulmuş uşaqlarda ananın yaşı ilə bu patolojiyaların tezliyi arasında korrelyasiya göstərilmişdir, belə ki, Daun sindromlu uşaqların analarının 1/3-inin yaşı 40-dan yuxarı olmuşdur. Daun sindromlu qadınların özlərinin şəxsi uşaqlarının olması halı təsvir edilmişdir.

Trisomiyalara **Patau sindrom** da aid edilir, yalnız bu halda 13-cü xromosomun üç surəti vardır. Xəstəlik üçün çoxlu sayda

inkişafın çatışmazlıqları xarakterikdir, daha tez-tez xarakter olan polidaktiyalardır. Əksər hallarda mərkəzi sinir sisteminin fəaliyyətinin pozulmaları, hətta onun inkişafdan qalması qeyd olunur. Tez-tez (təxminən 80 faiz) xəstələr ürəyin inkişafında çatışmazlıqlara malik olurlar. Alçaq boy, bədən quruluşunun qeyri-mütənasibliyi, qanadşəkilli dəri qırışları ilə tam qısa boyun, geniş döş qəfəsi,



Şək. 6.7. Patau sindromu

dizlərin X-şəklində əyriliyi xəstələr üçün xarakterikdir. Qulaqlar deformasiya olunub, aşağıda yerləşmişdir. Dişlərin qeyri-düzgün inkişafı qeyd olunmuşdur. Cinsiyyətin infantilizmi (inkişafın ləngiməsi) baş verir. Əqli inkişafın zəifləməsi qeydə alınmışdır. Ağır pozulma yüksək ölüm hallarına gətirib çıxarır – həyatın birinci ilində bu diaqnozlu uşaqların 95 faizə qədəri ölür. Xəstəlik yaxud korreksiya müalicə olunmayandır, bir qayda olaraq, insanın vəziyyətinə kifayət qədər daimi nəzarəti təmin etmək olar.

Edwards sindromu (18-ci cüt xromosomlara görə trisomiya) – qamet (bəzən ziqot) mərhələsində autosom xromosomların ayrılmaması. Kariotip 47, E18+ olur. Xəstə uşaqların doğulmasında valideynlərin yaşından asılılıq tezliyi ifadə edilmişdir və çoxsaylı pozulmalarla xarakterizə olunur. Sümüklər deformasiyaya uğrayır, tez-tez kəllənin formasının dəyişilməsi müşahidə edilir. Ürək-damar sistemində adətən inkişaf çatışmazlığı müşahidə olunur, həmçinin problemlər tənəffüs orqanları ilə, doğuşdan əvvəlki (bətndaxili) inkişafda gerilik, dölün zəif aktivliyi, üz quruluşunun

pozulması (kiçik göz yarığı, kiçik üst çənə) və sümük-əzələ sistemi praktiki olaraq daimidir. Qulaq seyvanı deformasiyaya uğramış və əksər hallarda aşağıda yerləşir. Döş sümüyü qısa, sümükləşmə



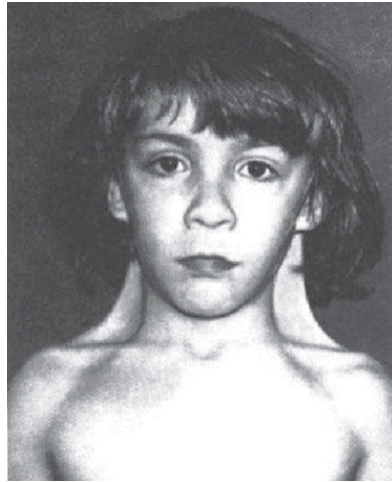
Şək.6.8. Edvards sindromu

nüvəsi düz yerləşməmişdir və az miqdarda olur. Onurğa-beyin qrijası və dodaqların yarılməsi qeydə alınmışdır. Nəticədə 60 %-ə qədər uşaqlar 3 aya dək yaşaya bilmir, 1 yaşda bu diaqnozla uşaqların 95% -i ölür.

Yeni doğulmuş uşaqlarda başqa xromosomlara görə trisomi-yaya praktiki olaraq rast gəlinmir, demək olar ki, həmişə hamiləliyin vaxtından əvvəl kə-

silməsinə gətirib çıxarır. Bir sıra hallarda uşaqlar ölü doğulur. Cinsiyyət xromosomlarının sayının pozulması ilə həm də **Şereşevski-Terner sindromu** əlaqədardır. Y-xromosomunun iştirak etməməsi inkişafı qadın fenotipi tərəfə istiqamətləndirir. Qısa boy, bədənin qeyri-mütənasib quruluşu, qanadşəkilli dəri büküşləri ilə

tam qısa boyun, geniş döş qəfəsi, dizlərin X-formada ayrılığı – bu xəstəlik üçün xarakterikdir. Qulaqları deformasiya olunmuş və aşağıda yerləşir. Dişlərin qeyri-düzgün böyüməsi, cinsiyyətin infanlizmi (inkişafda gerilik), əqli inkişafın aşağı düşməsi qeyd olunur. Xromosomların aralanması prosesində pozulma üzündən qadın orqanizmində X-xromosom itir. Nəticədə orqanizm lazım olan miqdarda hormon ala bilmir, buna görə onun inkişafı pozulur. Birinci növbədə bu cinsiyyət orqanlarına, hansı ki, yalnız qismən inkişaf edir,



Şəkil 6.9. Şereşevski-Terner sindromu

qadının əksər ikinci qadın əlamətlərinin iştirak etməməsi aiddir. Praktiki olaraq həmişə qadınlar üçün bu, uşağın olmaması ilə izah edilir. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:5000-ə nisbətindədir.

Kişilərdə Y yaxud X-xromosoma görə polisomiya *Klaynfelter sindromunu* əmələ gətirir. Bu xəstəlik üçün kişilik əlamətlərinin zəif ifadə olunması xarakterikdir. Uca boy, alında dazlığın olmaması, saqqalın pis inkişafı, qinekomastiya, osteohondroz, dölsüzlük, əzələlərin zəif inkişafı, dişlərin və sümük sisteminin anomaliyaları bu sindrom üçün xarakterikdir. Kişi cinsinin qeyri-müənasib uzun ətrafları və fenotipdə qadın cizgilərinin ifadə olunması xarakterikdir. Homoseksualizmə, alkoqolizmə və



Şəkil 6.10. Klaynfelter sindromu

asosial davranışa meyillilik qeyd olunur. Xəstələr aşağı intellekt nümayiş etdirə bilər. X-xromosomun artması ilə əqli cəhətdən gerilik tam idiotluğa qədər yüksəlir, Y-xromosomun artması ilə – aqressivlik yüksəlir. İntellektual çatışmazlığın daha dərin dərəcəsinə qədər olan xəstələrdə bir sıra psixopatoloji əlamətləri müşahidə etmək olar: onlar bədgüman olurlar, alkoqolizmə meyilli olurlar və müxtəlif hüquq pozulmaları etməyə qadirdirlər. Əksər hallarda əvvəldən potensiya və dölsüzlük problemləri müşahidə edilir. Bu halda, Şereşevski-Terner sindromundakı kimi çıxış yolu ekstrakorporal mayalanma ilə həll ola bilər. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:500 nisbətindədir.

Volf-Xirşxor sindromu – bu xəstəlikdən əziyyət çəkənlərin 80 faizində, yəni yeni doğulmuşlarda verilmiş sindromun sitoloji əsasını 4-cü xromosomun qısa çiyininin bölünməsi durur. Delesiyaların ölçüləri çox da böyük olmayan terminal hissədən qısa çiyinin distal hissəsinin yarısına qədər variasiya edir. Qeyd olunur ki, valideynlərdə baş verən translokasiyalar nəticəsində delesiyalar yenidən meydana çıxır. Xəstələrin genomunda, translokasiyalar-



Şəkil 6.11. Volf-Xirşxor sindromu

dikşəkilli burun, epikantus-göz yarığının medial bucağını örtən şaquli dəri büküşü, gözün antimonqoloid yarığı (göz yarığının xarici bucağının sallanması), anomal qulaq seyvanı, üst dodaq və damağın yarılması, kiçik ağız, ayağın deformasiyası və b. qeyd olunur. Volf-Xirşxor sindromlu uşaqlar zəif həyatilik qabiliyyətinə malik olurlar, bir qayda olaraq, bir yaşa qədər ölürlər.

“Pişik çığırtısı” sindromu – 5-ci cüt xromosomun qısa çiyininin delesiyasıdır. Kariotipi 46,5 p-dən ibarətdir. Səs bağlarının (tellərinin) patoloji quruluşu – daralma, qıgırdaqların yumşaqlığı, şişmiş halda olan və seliyyin qeyri-adi qatlanması, pişik miyoldaması, inkişaf etməmiş nitq, mikrosefaliya, ayşəkilli sifət, gözlərin monqoloid yarığı, çəpgözlülük, katarakt, görmə sinirlərinin atrofiyası, burunun yastı söykənəcəyi, hündür damaq, deformasiya olunmuş qulaq

dan başqa halqaşəkilli xromosomlar da olur. Xromosomların bölünməsi ilə yanaşı, yeni doğulmuşlarda patologiya inversiyalar, duplikasiyalar və izoxromosomlarla da şərtlənə bilər.

Xəstəlik çoxsaylı anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqları ilə, əqli və psixomor inkişafda geriliklə xarakterizə olunur. Yeni doğulmuş uşaqlarda hamiləliyin normal keçməsi zamanı çəki bir o qədər də çox olmur.

Həmçinin, mikrosefaliya, dimdikşəkilli burun, epikantus-göz yarığının medial bucağını örtən şaquli dəri büküşü, gözün antimonqoloid yarığı (göz yarığının xarici bucağının sallanması), anomal qulaq seyvanı, üst dodaq və damağın yarılması, kiçik ağız, ayağın deformasiyası və b. qeyd olunur. Volf-Xirşxor sindromlu uşaqlar zəif həyatilik qabiliyyətinə malik olurlar, bir qayda olaraq, bir yaşa qədər ölürlər.



Şəkil 6.12. “Pişik çığırtısı” sindromu

seyvanı, ayaqda əyrilik, əqli və fiziki inkişafda gerilik xəstəliyin xarakter əlamətləridir. Həyatın davam etmə müddəti xeyli azalmışdır, xəstələrin yalnız 14 faizi 10 yaşadək yaşayır.

Orbeli sindromu – 13-cü autosom xromosomun uzun çiyininin bölünməsidir. Praktiki olaraq bütün orqan və sistemlərin anomal inkişafı; mikrocefaliya; anadangəlmə ürək çatışmazlığı və düz bağırsağın anomaliyası. Alın, burun kəsiyi əmələ gətirmədən buruna keçir. Gözlər arasında böyük məsafə, burunun geniş sۆykənəcəyi, hündür damaq, aşağıda yerləşən displastik qulaq seyvanı, gözlərin inkişafının çatışmazlığı (çəpgözlülük, katarakt), dayaq-hərəkət aparatının çatışmazlıqları – qeyri-spesifik anomaliyalar (yastı-ayaqlılıq, bud-çanaq oynaq-larının çıxığı), boyun və psixomotor inkişafın ləngiməsi; dərin oliqofreniya (anadangəlmə ağıl zəifliyi) xarakterikdir. Sindromun ətraflı kliniki formasına malik olan xəstələr həyatlarının birinci ilində ölürlər.



Şəkil 6.13. Orbeli sindromu

Moris sindromu – normal zülal-reseptorun əmələ gəlməsini pozan genin mutasiyasıdır. Onların inkişafını kişi tipi üzrə istiqamətləndirən (cinsiyyət orqanlarının inkişafdan qalması) hormonuna meyilli olmayan toxuma – müəyyən edir. Bu, hermafrodi tizmin elə bir növ müxtəlifliyidir ki, bu zaman insan genetik kişi cinsiyyəti ilə androgenlərə həssas olmur. Kişi fərdi bütün qadın cizgilərinə və hətta bəzi qadın cinsiyyət orqanlarına malik olur. Ontogenezin müəyyən mərhələlərində belə bir imkandan istifadə etməməklə orqanizm qadın tipinin inkişafını həyata keçirir. XY-kariotipli fərd meydana gəlir, lakin xarici görünüşcə qadınla çox oxşar olur. Bu cür subyektlər nəsil törətmək qabiliyyətindən

məhrum olurlar, belə ki, onların cinsiyyət vəziləri (toxumluq-lar) inkişaf etməmiş olur, amma onların çıxarıcı kanalı (axarı) əksərən qadın tipi üzrə (inkişaf etməmiş uşaqlıq, uşaqlıq yolu) formalaşır.



Şəkil 6.14. Moris sindromu

müəyyən profilaktika metodlarına hazırlaşmağa, yaxud müalicəyə imkan verir. Moris xəstəliyi 10-65 min kişidən birində diaqnoz qoyulur. Bu ona görədir ki, xəstəliyin bir çox halları dərk edilməmiş qalmışdır.

Biz ən çox yayılmış və məşhur xromosom patologiyalı xəstəliklərə baxdıq. Müasir dövrdə insanda xromosomların sayının və strukturunun dəyişilməsi ilə törədilən xəstəliklərin sayı 700-dən çoxdur. Onlardan 25% -ə yaxını autosom trisomiyaların, 46 faizi cinsiyyət xromosomlarının patologiyalarının payına düşür. Struktur dəyişilmələr 10,4% təşkil edir. Xromosom dəyişilmələri arasında ən çox tez rast gəlinən translokasiyalar və delesiyalardır.



Şəkil 6.15. Moris sindromu



Şəkil 6.16. İnsan xromosomları

VII FƏSİL

İNSANIN ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİ

Bütün dünyada alimlər ekoloji vəziyyətin sürətlə pisləşməsi barədə həyəcan təbili çalırlar, çünki bunun nəticələrini hər an və daha çox özümüzdə hiss edirik. Xüsusilə çoxsaylı zərərli maddələrə qarşı gələcək ana həssasdır, axı onun bətnində artıq yeni həyat əmələ gəlib və inkişaf etməkdədir. Təəssüf ki, hamilə qadının orqanizminə qeyri-əlverişli ekoloji təsir daha çox anadangəlmə inkişaf çatışmazlığı ilə doğulan uşaqların meydana gəlməsinə səbəb olur. Buradan belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, anadangəlmə xəstəliklər müxtəlif zərərli faktorlarla törəyir, axı onlar gələcək anaya hamiləlik dövründə təsir göstərir.

Patoloji vəziyyətlərin ümumi adı – anadangəlmə xəstəlik bətdaxili inkişafın pozulması ilə şərtlənir. Onların adından ola göründüyü kimi, uşaqda anadangəlmə xəstəlik onun dünyaya gəldiyi zaman iştirak edir. Doğrudur, onların hamısı aydın ifadə olunan, yəni nəzərəçarpan simptomlarla müşayiət olunmur. Başqa cür desək, anadangəlmə xəstəlik hamiləliyin davam etdiyi dövrdə pozulma nəticəsində formalaşır, yəni alkoqolun, nikotinin, bəzi dərmanların və xəstəliklərin (məxmərək, virus hepatiti, su çiçəyi) təsiri ilə formalaşır. Bu zaman döl ilk əvvəl sağlam olur.

Uşaqlarda anadangəlmə xəstəliklər arasında daxili orqanların anomaliyaları, hormon pozulmaları, dayaq-hərəkət aparatının çatışmazlıqları, metabolizmin pozulması, qanın laxtalanmasının pozulması və başqalarına rast gəlinir. Anadangəlmə ağır xəstəliklərə, çox vaxt həyatla uyğunlaşmayan xəstəliklərə - ürək-damar yaxud mərkəzi sinir sisteminin kombinə olunmuş çatışmazlıqları aiddir.

Dölün anadangəlmə inkişaf çatışmazlığını iki böyük qrupa ayırmaq olar – irsiyyətlə şərtlənən (daha doğrusu, genlərdə və xromosomlarda yerləşmiş, irsən nəslə ötürülən) və xüsusi anadangəlmə (bətdaxili inkişafın gedişi dövründə qazanılmış). Bu cür bölgü əlbəttə, kifayət qədər şərtidir, belə ki, əksər inkişaf çatışmazlıqları irsi meyilliyin uyğunluğu ilə və ətraf mühitin qeyri-əlverişli

təsiri ilə törəyir, bu isə özünü multifaktorial anomaliyalarla əks etdirir.

Dölnün anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqlarının problemi olduqca müxtəlifdir, bu məsələnin öyrənilməsi ilə mütəxəssislər – genetiklər, neonatoloqlar, embrioloqlar, doğuşa qədər (prenatal) diaqnostika üzrə müxtəlif mütəxəssislər məşğul olurlar. Xəstəliyin səbəblərini aydınlaşdırmaq heç vaxt asan olmur.

7.1. ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRƏ TARİXİ BAXIŞ

Tarixə qədərki incəsənət təsdiq edir ki, anadangəlmə çatışmazlıqlar hələ qədim dövrlərdən məlum olmuşdur. Onların meydana çıxması ciddiyyətli vahimə törədirdi və çoxlu sayda miflər (əfsanələr) ortaya çıxarırdı. Qədim Vavilonun mixi xətlə cədvəlləri məlumat verir ki, anadangəlmə eybəcərlik dövlətin vacib bəd əlaməti hesab edilirdi və bunu qəzəblənmiş allahların xəbərdarlıqları kimi açıqlayırdılar.

O dövrdə geniş yayılmış xurafat mövcud olmuşdur və bildirilirdi ki, hamiləlik dövründə ananın təəssüratı uşağın formalaşmasına təsir göstərir; fikirləşirdilər ki, yazılmış (daha doğrusu «dovşandodaqlıq») dodaq – bu dovşandan qorxmanın nəticəsidir, amma ayaqların deformasiyası şikəst adamla rastlaşmadan sonra meydana çıxır. Başqa xurafatlar əziyyət çəkənin, ana və uşağın ölümünün səbəbi olmuşdur, belə ki, sübut edirdilər ki, məsələn, qorxunc nəsil, heyvanlarla cismani əlaqə nəticəsində meydana çıxır.

Anadangəlmə qüsurların təbiətini aydınlaşdıran müşahidələrdən biri 1651-ci ilə aid olub, ingilis həkimi Uilyam Qarveyə məxsusdur. O, qeyd etmişdir ki, qüsurlardan bəziləri normal rüşeym üçün (və ya döl) adətən doğum anında yox olan əlamətin saxlanması nəticəsidir. Bununla belə, yalnız XIX əsrdə inkişaf qüsurları dəqiq öyrənilmişdir, amma XX əsrdə genetik tədqiqatların inkişafı qeyd edilmişdir və əldə edilmiş biliklər fantastik fikirləri, keçmişin çox pis düşüncələrini dəyişdirdi; ilk dəfə olaraq bu ağır pozulmalardan bəzilərinin xəbərdarlıq və müalicə metodları meydana çıxdı.

7.1.1. ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİN SƏBƏBLƏRİ

Anadangəlmə xəstəliklər arasında irsiyyətli xəstəliklərin monofaktorlu qruplarını – nəsil-dən-nəslə ötürülən spesifik genlərdə mutasiyaları ayırd edirlər. Onlara məsələn, talassemiya, mukovisidoz, (mədəaltı vəzinin anadangəlmə ailəvi kistofibrozu), miopatiyaların bəzi formaları aid edilir. Anadangəlmə xəstəliklərin digər kateqoriyası xromosom mutasiyaları ilə şərtlənmişdir: xromosomların strukturunun yaxud sayının dəyişilməsi. Xromosom mutasiyası uşaqlara valideynlərdən birindən ötürülə bilər, yaxud embrional inkişafın ilkin mərhələsində spontan yolla meydana çıxır. Misal kimi Daun xəstəliyini, retinoblastomanı, pişik çıxırtısı sindromunu göstərmək olar.

Qeyd olunduğu kimi, dölün inkişafının pozulması xarici amillərin təsiri ilə, qadının hamiləlik dövründə keçirdiyi xəstəliklə, alkoqolun qəbul edilməsi, yaxud teratogen dərman preparatları ilə, qeyri-əlvərişli ekoloji şəraitlə (ionlaşdırıcı şüalar, çirklənmiş hava və b.) törəyə bilər.

Bəzi anadangəlmə qüsurlar (çatışmazlıqlar) başqa əlamətlər kimi nəslə ötürülür. Bir çox irsiyyətli əlamətlər və onların pozulmaları qabaqcadan deyilən statistik irsilik tipinə uyğun gəlir ki, bunu da Mendel qanunlarına uyğun kimi əsaslandırırırlar. Belə adın verilməsi genetikanın ilk əsasını qoyan Qreqor Mendelin şərafinə idi. Mendel irsiliyi – anadangəlmə qüsurların genetik ötürülməsinin ən çox aydın üsuludur. Anadangəlmə qüsurlar ya dominantlıq tipi üzrə, ya da resessivlik tipi üzrə irsiliklə nəslə ötürülə bilər.

Genetik cəhətdən şərtlənən anadangəlmə qüsurlar gen mutasiyaları nəticəsində təsadüfən ya yumurta hüceyrələrin, ya da spermatozoidlərin yetişməsi prosesində meydana çıxır. Mutasiyaların birbaşa nəticəsi molekulyar, keyfiyyət və kəmiyyətə gen məhsulunun dəyişilməsidir. Nadir hallarda faydalı mutasiyalar olur, amma onların əksəriyyəti zərərli. X-ilişikli və dominant xəstəliklər çoxsaylı hallarda yeni mutasiyalar nəticəsində meydana çıxır. Mutasiyaların iki məşhur mənbəyi – ionlaşdırıcı şüalar və bir sıra kimyəvi maddələrdir. Spermatozoidlərin və yumurta hü-

ceyrələrinin inkişafı zamanı xromosomlar olduqca dəqiq duplikasiya (ikiləşmə) olunmalıdır və sonra elə bir qaydada paylanmalıdır ki, hər bir yetişmiş hüceyrə normal xromosom dəstəsinin yalnız yarısını ala bilsin.

Lakin aydın olmayan səbəbə görə, xromosomların ayrılması zamanı hərdən səhvlər baş verir. Bunun nəticəsində yetişmiş irsiyyət hüceyrəsində xromosomlar ya çatışmaz, ya da artıq ola bilər. Ondən başqa, xromosomlar dəqiq duplikasiya olunmaya, yaxud da qırıla bilər. Çoxlu xromosom anomaliyaları adətən xeyli miqdarda pozulmalara gətirib çıxara bilər. bu da embrion, döl və yenidoğulmuşun ölümünə gətirib çıxara bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, təxminən 50% hallarda bu vəziyyət uşaqsalmaya səbəb olur. Xromosom anomaliyasının əsasında ən çox yayılan anadangəlmə çatışmazlıqlardan biri, məhz Daun sindromudur. Artıq yuxarıda qeyd edildiyi kimi, Daun sindromu 21-ci xromosomun artıqlığı ilə, əqli və fiziki cəhətdən geriləmə və bir sıra başqa əlamətlərlə şərtlənir.

Anadangəlmə əqli cəhətdən geri qalmanın ikinci səbəbinin tezliyinə görə – bu, X-xromosomunun qırılması kimi məlum olan xromosom anomaliyasıdır. Bu cür X-xromosomların quruluşunda qüsür uzun çiyinin uc hissəsində müşahidə edilir, yoğunlaşma ilə damcışəkilli gövdə şəklini alır. Mikroskopda baxmaq üçün hazırlananda nazik gövdə tez-tez qırılır (sınır) və buna görə də onu qeyri-stabil sahə, vəya sayt adlandırırlar Lakin xromosomun özü sınırdır. Qırılan xromosomun patoloji inkişafında hansı qaydada iştirak etməsi məlum deyil, lakin göstərilmişdir ki, onun qeyri-stabil sahəsində yüksək tezliklə DNT-nin əsaslarının müəyyən ardıcılığı təkrar olunur (sitozin – qvanin – qvanin). Bu cür təkrarların əhəmiyyəti aydın deyil.

Kövrək X-xromosom sindromu resessiv əlamət kimi nəslə ötürülür, daha doğrusu, onun effekti bloklanar, yaxud normal X-xromosomun iştirakı ilə gizli qala bilər. Bir halda ki, kişilərdə cəmi bir X-xromosom olur, onda kövrək X-xromosom sindromu bütövlüklə, yəni əqli cəhətdən geriliklə, irəliyə çıxan çənə ilə təzahür edir. Qadınlarda, onların iki X-xromosomu ilə, bir kövrək xromosomun iştirakı özünü göstərməlidir, amma, təəccüblü odur ki, təx-

minən qüsurlu xromosom daşıyıcısı olan qadınların üçdə birində bəzi əqli gerilik təzahür edir. Lakin, hətta əgər onlarda normal intellekt olsa da, onda daşıyıcı qadınların qüsurlu xromosomu öz uşaqlarının hər birinə ötürməsi ehtimalı 50 % ehtimallığa malikdir.

Elə hallara da rast gəlinir ki, embrion hüceyrələrində yalnız bir X-xromosom olur və Y-xromosom iştirak etmir; onda bunun nəticəsində Turner sindromu ilə qadın cinsiyyətli uşaq doğulur. Başqa hallarda mayalanmış yumurta hüceyrə (ziqot) X-xromosomu ilə yanaşı bir (və ya çox) ədəd artıq X-xromosomuna malik olur; bu Klaynfelter sindromu ilə kişi cinsiyyətli uşağın doğulmasına gətirib çıxarır. Bu cür xromosom anomaliyaları üçün cinsiyyətə yetişməyən, steril, inkişaf və boy proseslərinin pozulması, bəzən əqli gerilik xarakterikdir.

Nadir hallarda artıq xromosom spermatozoiddə, yaxud yumurta hüceyrədə deyil məhz embrionda, onun ilkin inkişaf mərhələsində, yəni hansısa xromosom cütünün hüceyrənin bölünməsi prosesində qeyri-düzgün ayrılması nəticəsində meydana çıxır. Qüsurlu hüceyrədən meydana çıxaraq baş verən bütün hüceyrələr artıq (əlavə) xromosoma malik olacaqdır və fərddə bu verilmiş pozulmanın təsir dərəcəsi inkişafın gedişinin ilkin mərhələsinin hansı dövründə səhvin baş verməsindən asılıdır. Bu cür normadan kənarlanma, yəni hüceyrənin müxtəlif miqdarda xromosoma malik olduğu hal *mozaiklik* adlanır. Qadınlarda mozaikliyə tez-tez Turner sindromu ilə, çox nadir hallarda isə Klaynfelter sindromunun üzə çıxması rast gəlinir.

Əksər anadangəlmə ürək-damar çatışmazlıqlarının (qüsurların) səbəbləri qeyri-məlum şəkildə qalmaqdadır. Ailədə ürək çatışmazlığı ilə bir uşağın olması zamanı, bu cür çatışmazlıqla başqa uşaqların da doğulması riski bir neçə dəfə artır, amma hər halda 1-5 % arasında qalır.

Anadangəlmə çatışmazlıqların əksəriyyətini hansısa bir genetik səbəblə, yaxud ətraf mühitin bir faktoru ilə izah etmək olmaz. Təsəvvür edilir ki, onlar bir çox genlərin (poligen səbəblilik) nəticəsi, yaxud qarşılıqlı təsiri ilə, yaxud da genlərin və ətraf mühitin (polifaktorial səbəblilik) birgə təsirinin nəticəsi kimi özünü əks etdirir.

7.1.2. İNSANIN BƏZİ ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİ

Angelman sindromu – genetik anomaliyaların anadangəlmə patologiyası ilə şərtlənən, psixi inkişafda gerilik, yuxunun pozulması, özündənəgetmə, xaoslu hərəkət (xüsusilə əllər), tez-tez gülüş, yaxud təbəssüm kimi əlamətlərlə xarakterizə olunur. Bu xəstəlik, həmçinin «Oyuncaq sindromu» yaxud «*xoşbəxt kukla sindromu*»-da adlandırılır.



Şəkil 7.1. Angelman sindromu

Angelman sindromu zamanı 15-ci xromosomun uzun çiyininin bəzi genləri olmur (əksər hallarda qismən delesiya ya da 15-ci xromosomun digər mutasiyası müşahidə edilir), belə ki, ananın xromosomu əziyyət çəkir, onda atanın xromosomunun zədələndiyi halda Prader-Villi

sindromu meydana gəlir.

Angelman sindromu üçün xarakterikdir:

• 75 % hallarda – qidalanma

ilə problemlər, xüsusilə ana südü ilə qidalanmada, bu cür körpələrin çəkilişi çox pis artır;

• ümumi hərəkətlilik vərdişlərinin inkişafında ləngimə (oturmada, yerimə bacarıqlarında);

• nitqin inkişafında ləngimə, nitqin inkişaf etməməsi (bütün uşaqlarda);

• uşaqlar deməkdən, yaxud ifadə etməkdən fərqli olaraq xeyli çox başa düşürlər;



Şəkil 7.2. Angelman sindromu

- diqqətin və hiperaktivliyin çatışmazlığı;
- oxuma (öyrənmə) ilə mürəkkəblik.

Angelman sindromlu uşaqlar demək istədiklərindən daha çox başa düşürlər. Bəzi hallarda onlarda, ümumiyyətlə, nitq olmur; 5-10 söz ehtiyatı olan uşaqlar təsvir edilmişdir. Bu zaman Angelman sindromlu uşaqlar başqa adamlarla ünsiyyətdə olmağı, oynamağı sevirlər, bir qayda olaraq, onlar dostpərəstdirlər. Angelman sindromunun profilaktikası, hamiləliyin planlaşdırılması mərhələsində genetik tədqiqatlardan ibarətdir.

Anadangəlmə əyriayaqlılıq - yeni doğulmuşlarda daha bir xəstəlikdir, bu zaman ortopedin (təbabətin insan bədəninin anadangəlmə və qazanılmış deformasiyasını öyrənən bölməsi) köməyi həyatın elə ilk günündən lazım gəlir. Uşaq deformasiya olunmuş pəncə (yaxud pəncələrlə) ilə doğulur. Şəkildən göründüyü kimi, anadangəlmə əyriayaqlılıqla doğulan uşaqlarda xarici kənarlar sallaqdır, daxili hissə qalxmış şəkildədir, amma barmaqlar daxili tərəfə baxır, baldırla pəncəni birləşdirən damarların hərəkəti məhdudlaşmışdır. Əyriayaqlılıq həm anadangəlmə və həm də qazanılmış tipik və antitipik olur.



Şəkil 7.3. Anadangəlmə əyriayaqlılıq

Dərəcəsinə görə asan, orta və ağır formalara bölünür. Anadangəlmə əyriayaqlılığı hamiləliyin 3 aylığında USM-lə görmək olar. Deformasiyanın ağırlığından (ağır formasından) asılı olaraq ortoped tərəfindən müalicə planı müəyyən edilir. Anadangəlmə əyriayaqlılıq inkişafın mürəkkəb çatışmazlığı hesab edilir, bu zaman pəncənin xarici formasının dəyişilməsi aşağı ətrafların sümük, oynaq, sinir və damar sisteminin meydana gəlmə formalarıdır. Əyriayaqlılıq, artıq məlum olduğu kimi, anadangəlmə və qazanılmış olur.

Anadangəlmə əyriayaqlılığı iki kliniki formaya ayırmaq olar:

1) **tipik əyriayaqlılıq** - (anadangəlmə tipik əyriayaqlılıq bütün aşağıda verilmiş komponentlərlə xarakterizə olunur: ekvinus pəncə ayağın altı istiqamətində əyilmiş, daban yuxarıya yerini

dəyişmişdir, varis daban içəri tərəfə əyilmiş, adduksiya pəncənin ön şöbəsi çerilmişdir, supinasiya pəncənin daxili kənarının yuxarısı çevrilmişdir).

2) *atipik əyriayaqlılıq* – anadangəlmə əyriayaqlılıq forması olub, tipik formadan fərqlənən, aydın ifadə olunan əlamətlərin olmasıdır: dabanda köndələn dərin qırıqlar; pəncə qısa və yumrudur; ayaq darağının bütün sümükləri nəzərə çarpan dərəcədə regid kavus törətməklə əyilmişdir. Atipik əyriayaqlılıq zamanı müalicə protokolu dəyişdirilir.

Yeni doğulmuş uşaqlarda anadangəlmə əzələ əyriboyunluluq. Doğuşdan 2-3 həftə sonra ana görür ki, körpədə baş həmişə bir çiyin tərəfə əyilmiş, sifət başqa tərəfə çevrilmiş, çənəaltı qalxmış formadadır və boynunun hərəkəti məhdudlaşmışdır. Qarnı üstə uzanmış uşaq başını yastıqda həmişə bir və elə həmin yanaq tərəfə qoyur, amma başın vəziyyətini çevirməyə cəhd göstərən ana həmişə müqavimət hiss edir. Bu cür patologiyaya yeni doğulmuş uşaqların təxminən 5 faizində rast



Şəkil 7.4. Yeni doğulmuş uşaqlarda anadangəlmə əzələ əyriboyunluluqu

gəlinir. Anadangəlmə əyriboyunluluğun səbəbi kimi əksər hallarda hamiləlik dövründə dölə xoşa gəlməyən faktorların təsirini, həmçinin doğuş prosesində boyun sağrı əzələlərinin (dartılma, yüngülcə cırılma) zədələnməsini göstərir. Uşaqlarda anadangəlmə əyriboyunluluğun vaxtında müşahidə edilməsi onların müalicəyə yaxşı cəlb olunmasına səbəb ola və tədricən aradan qaldırıla bilər. Əgər patologiya özbaşına buraxılırsa, onda spazma olunmuş əzələ qısalır və dönmənin güclənməsinə, sifətin (üzün) və başın asimmetriyasına gətirib çıxarar. Yenidoğulmuş uşaqlarda anadangəlmə əyriboyunluluq üzə çıxarılan zaman boynun düzləşdirilməsinin müalicəsi başlanır. Belə uşaqlar müşahidə edilir və həkim-nevropatoloq tərəfindən müvəffəqiyyətlə müalicə olunur

və nəhayət patologiya həyatın birinci ilində yox olur.

Yenidoğulmuş uşaqlarda budun anadangəlmə çıxığı. Bəzi körpələr inkişaf etməmiş çanaq-bud oynaqlarının qüsuri ilə doğulur. Bu çanaq-bud oynaqlarına bud sümüklərinin başı daxil olmalıdır, amma formalaşmamış, çox da dərin olmayan formada qalır və bud sümüyünün başlığını lazım olan yerdə saxlaya bilmir, buna görə onlar yuxarıya və geriyə yerini dəyişir. Bəzən bu anadangəlmə xəstəlik uşaqlarda artıq doğum evində üzə çıxarılır və uşağa bir yaxud hər iki budun anadangəlmə burxulma diaqnozu qoyulur. Digər hallarda budun anadangəlmə çıxığını yeni doğulmuş uşaqlarda elə ananın özü, yaxud cərrah-ortoped müşahidə edir. Bu xəstəliyin müşahidə edilməsi, bütün əlamətləri görmək bir o qədər də çətin deyildir.



Şəkil 7.5 Yenidoğulmuş uşaqlarda budun anadangəlmə çıxığı.

Anadangəlmə bud çıxığının səbəbi, bütün digər anadangəlmə çatışmazlıqlar kimi qeyri-əlverişli ekoloji vəziyyətlə, ananın xəstəliyi və hamiləlik dövründə az hərəkətli həyat tərzi ilə, doğuş zamanı dölün düzgün yerləşdirilməməsi və başqaları ilə əlaqələndirilir.

Hidrocefaliya – anadangəlmə xəstəlikdir. Bu xəstəlik beyin və onurğa beyninə aid mayenin baş beyinin mədəcik sistemində həddindən çox toplanması ilə xarakterizə olunur ki, nəticədə onun sekresiya yerindən baş beyinin mədəcikləri yerindən qan-damar sistemində absorbsiya yerinə, yerini dəyişməsi çətinləşir [sub-araxnoidal (hörümçəyəbənzər qişa altında yerləşən) fəza] – oklüzion hidrocefaliya, ya absorbsiyanın pozulması nəticəsində – apezorbtiv hidrocefaliya.

Yenidoğulmuş uşaqlarda hidrocefaliya doğuş zamanı kəllə-beyin zədələnməsi ilə, yəni ana hamiləlik dövründə yoluxucu xəstəlik (sitomeqalovirus yoluxması) keçirməsilə şərtlənə bilər.

Bu isə öz növbəsində döldə baş



Şəkil 7.6. Hidrosefaliya – anadangəlmə xəstəlikdir

beynin mədəciklər sisteminə pozulmalara gətirib çıxarır. Beyin və onurğa beyini mayesinin dövr etməsinin pozulması kəllədaxili təzyiğin yüksəlməsinə, daha doğrusu, hipertenzion – hidrosefal sindroma səbəb olur. Beyin sahəsinə göstərilən təzyiq nəticəsində görmə qabiliyyətinin zəifləməsi başlayır, qıcolmalar əmələ gəlir, baş beynin gövdəsinin sıxılması, göz hərəkətlərinin pozulması üzə çıxır, (çəpgözlülük, baxış parezi («batmaqda olan günəş simptomu»)), yuxarı və aşağı ətraflarda zəiflik əmələ gəlir. Bu ölümə, kobud nevroloji pozulmalara, intellektual qabiliyyətin zəifləməsinə səbəb ola bilər.

Anadangəlmə hipotireoz (qalxanvari vəzinin aktivliyinin azalması) – qalxanvari vəzin xəstəliyi olub, hər 4000-5000 yeni doğulmuşdan birində rast gəlinir. Qız uşaqlarında bu xəstəlik oğlan uşaqlarına nisbətən 2-2,5 dəfə tez-tez üzə çıxır. Xəstəliyin əsasında qalxanvari vəzi tərəfindən sintez olunan tireoid hormonların tam, yaxud qismən çatışmazlığı durur. Bu hormonun çatışmazlığı nəticəsində bütün orqan və sistemlərin inkişafında ləngimə baş verir. Qalxanvari vəzinin hormonlarının çatışmazlığından birinci növbədə mərkəzi sinir sistemi əziyyət çəkir. Müalicənin baş-



Şəkil 7.7. Anadangəlmə hipotireoz

landığı yaş ilə uşağın gələcək intellektual inkişaf əmsalı arasında birbaşa əlaqə müəyyən edilmişdir. Əlverişli (adekvat) ağılın inkişafını o zaman gözləmək olar ki, əvəzləyici terapiya uşağın birinci ayında başlansın.

Anadangəlmə hipotireoz – xəstəliklər qrupunun etiologiyasına görə kifayət qədər heterogendir ki, bu da hipotalam-hipofizar sistemin morfofunksional yetişməməsi ilə, qalxanvari vəzinin yaxud bətin daxili dövrədə onların anatomik zədələnməsi ilə şərtlənir.

Anadangəlmə qlaukoma – bu qlaukomanın nadir tipidir. Bu xəstəlik körpələrdə və kiçikyaşlı uşaqlarda inkişaf edir, irsi xarakterlidir və genetik əsası vardır.

Anadangəlmə katarakt. Katarakt adətən qoca yaşlarında meydana gəlir və göz büllurunun tutqunlaşması ilə əks olunur. Lakin kataraktın anadangəlmə hallarında, o genetik səbəblər üzündən artıq uşaq doğulan zaman mövcud olur. Bu xəstəlik irsiyyətli ola bilər, bir və ya hər iki gözdə inkişaf edə bilər.

Anadangəlmə ürək çatışmazlığı. Anadangəlmə ürək və qan damarlarının çatışmazlıqlarının çoxlu növləri yalnız tək-tək deyil, çox müxtəlif nisbətlərdə, təxminən hər 200 yenidoğulmuşlardan birində rast gəlinir. Anadangəlmə ürək çatışmazlıqlarının tezliyi kifayət qədər böyükdür. Müxtəlif müəlliflərdə xəstəliyin rastgəlmə tezliyinin qiyməti variasiya edir, amma, orta hesabla, o bütün yenidoğulmuşların 0,8-1,2 faizini təşkil edir. Bütün rast gəlinən inkişaf çatışmazlıqlarının sayından bu xəstəlik 30 faiz təşkil edir. Uşaqların əksər hissəsi həyatlarının birinci ilində (70-90%-ə qədər) ölür, amma onlardan bəziləri birinci ayda ölür. Həyatlarının birinci ilindən sonra ölüm halları kəskin dərəcədə azalır və 1 ildən 15 yaşa qədər uşaqların 5%-i ölür. Aydın olur ki, bu böyük və ciddi problemdir.



VIII FƏSİL

ANADANGƏLMƏ VƏ İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN DİAQNOSTİKA METODLARI, PROFİLAKTİKALARI VƏ MÜALİCƏSİ

İnsanların sağlamlıq problemi və genetika sıx qarşılıqlı əlaqədədir. Nə üçün bəzi adamlar müxtəlif xəstəliklərə tutulduğu halda, digərləri isə bu şəraitdə, və yaxud hətta ən pis şəraitdə belə sağlam qalırlar. Bu suala genetika ilə məşqul olan alimlər cavab verməyə cəhd göstərirlər. Bu, əsasən hər bir adamın irsiyyəti ilə, daha doğrusu, xromosomlarda yerləşən genlərin xüsusiyyətləri ilə əlaqədədir.

İnsan mühitin yeni faktorları ilə qarşılaşır, hansı ki, o, heç vaxt, bütün ömrü boyu onun təkamülü ilə rastlaşmamışdır, sosial və ekoloji xarakterli daima artan yükü hiss edir, bununla əlaqədar olaraq insanların əvvəllər daha çox aydın şəkildə gizlədilmiş genetik dəyişkənlik, yəni patologiyaların yeni forması şəklində, qeyri-yoluxucu etiologiyaların geniş yayılmış patologiyaları meydana gəlir. Radio və telekommunikasiyaların inkişafı, insanın qidalanma yerinin infrastrukturunun yaxşılaşması (məsələn, yolların şəbəkələrinin inkişafı), elmi-texniki proqreslə əlaqədar, niğah praktikalarının dəyişilməsinə, əvvəllər təcrid olunmuş populyasiyaların parçalanmasına, millətin miqrasiya etmək ənənəsinin dəyişilməsinə gətirib çıxarır ki, bu da genlərin xeyli paylanmasını şərtləndirir (o cümlədən, patoloji genlərin) və nəticə etibarilə əhəmiyyətli dərəcədə irsiyyətli və qeyri-irsiyyətli xəstəliklərin insan populyasiyalarında artmasına səbəb olur.

Çoxdandır ki, həkimlər, ekoloqlar, psixoloqlar həyəcan signalı çalırlar ki, son zamanlar dünyada tam sağlam uşaqların sayı durmadan azalmaqdadır. Bunun səbəbləri çoxdur – pis ekologiya, qeyri-sağlam qidalanma, külli miqdarda streslərlə müasir həyatın ritmi və qismən bütün yuxarıda göstərilənlərin – genetik determinə olunmuş xəstəliklərin sayının sürətləndirilməsi – insan orqanizmində irsiyyət materialının «qırılmasıdır». Son illərdə insan gene-

tikası və tibbi genetikanın inkişafının sürətli tempi qeyd olunur. Bu, bir çox səbəblərlə, hər şeydən əvvəl xəstəliklərin strukturunda və əhalinin ölüm hallarında irsi patologiyaların payının kəskin dərəcədə artması ilə izah edilir. Statistika göstərir ki, 1000 nəfər yeni doğulmuş uşaqdan 35-40 nəfərində irsiyyətli xəstəliklərin müxtəlif tipləri üzə çıxarılır, amma 5 yaşa qədər olan uşaqların ölümündə xromosom xəstəlikləri 2-3 % təşkil edir, gen xəstəlikləri 8-10 %, multifaktorial xəstəliklər isə 35-40 % təşkil edir.

Qeyd etmək lazımdır ki, insanda irsiyyətli xəstəliklərin sayı ilbəil artır, irsiyyətli patologiyaların yeni formaları qeyd olunur. 1956-cı ildə irsiyyətli xəstəliklərin 700 forması məlum idi, amma 1986-cı ildə onların sayı 2000-ə qədər artmışdır. 1992-ci ildə irsiyyətli xəstəliklərin miqdarı və əlamətləri 5710-a qədər artmışdır.

Müasir dövrdə irsiyyətli xəstəliklərin ümumi sayı artıq 6000-dən çoxdur və onlardan təxminən 1000-i bu gün uşağın doğulmasına qədər aşkarlana (üzə çıxarıla) bilir. Genetik xəstəliklərin müalicəsi – bu məsələ fəvqəladə dərəcədə mürəkkəbdir. Onlardan çoxu nöqtəvi mutasiyalar törədir. Bu, rüşeym hüceyrələrində, yaxud ziqotda nukleotidlərin tək-tək əvəz olunmasıdır. Buna görə xəstəliyin embrion mərhələsində aydın seçilməsi mümkün deyil. O özünü yalnız yaşlı adamda bürüzə verir. Yalnız ayrı-ayrı xəstəliyin mikroskop altında xromosom dəstini tədqiq etməklə diaqnozunu qoymaq olar. Buna görə uşaq genetik qüsurlu olsa da ilk baxışda tamamilə sağlam doğulur. Və yalnız illər keçdikdən sonra aydın olur ki, o, sağalmaz xəstədir.

Bəzi xəstəliklər genetik mina kimi xarakterizə olunur. Məsələn, Latın Amerikasında dominant mutasiya mövcuddur. Bu xəstəlik yalnız 30-40 yaşlarında fenotipik təzahür edir. Bu müddətə kimi xəstə artıq ailə qurur və uşaqları olur. Demək olar ki, bir neçə ay ərzində xarici görünüşcə normal və bir o qədər də qocalmayan adam sürətlə üzülməyə düçar olur. Mutasiya dominant olduğu halda, onun uşaqlarının yarısı məhvə labüd qalır.

Müasir dövrdə genetikanın nailiyyətlərinə əsasən bütövlükdə nəzəri və kliniki tibbin inkişafına görə dəqiq təsdiq etmək olar ki, bir çox irsiyyətli xəstəliklər müvəffəqiyyətlə müalicə olunur.

8.1. İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN DİAQNOSTİKASI

Yüz il əvvəl bir çox irsiyyətli xəstəliklər özlüyündə hökmran idi. Lakin müasir genetikaya əsasən bu tipdən olan bir çox xəstəliklər bu gün müalicə edilir, daha doğrusu, onlar həkimin ciddi nəzarəti altında kompleks terapiyanın qarşısında dura bilmir. İrsiyyətli patologiyaların diaqnostikası mürəkkəbdir, zəhmətli prosesdir və kliniki, genealoji və parakliniki tədqiqatlara əsaslanır.

İrsiyyətli xəstəliklər qeyri-irsiyyətli xəstəliklərlə oxşar şəkildə baş verər. Bəzi hallarda irsiyyətli patologiya əsas, qeyri-irsiyyətli xəstəliklə bərabər gedə bilər. Buna görə diaqnozun qoyulması zamanı xəstənin (dəqiq irsiyyətli xəstəlikdən şübhələnən zaman) ümumi kliniki müayinəsi və ixtisaslaşdırılmış tibbi-genetik müayinəsi birləşdirilir. Xəstələri müayinə və tibbi genetikada irsiyyətli xəstəliklərin patogenezinin suallarını həll etməkdə ümumi kliniki metodlardan geniş istifadə olunur: elektrokardiografiya, elektroensefaloqrafiya, elektromiografiya, məhlulların biokimyəvi analizləri, toxumaların biopsiyası və s.

Lakin tam bir sıra spesifik metodlar da vardır ki, bunların köməyi ilə irsiyyətli xəstəliklərin əmələgəlmə suallarını, inkişafını, yayılmasını, irsiyyətli xəstəliklərin nəsil-dən-nəslə ötürülməsinin mexanizmini və onların üzə çıxmasında genotipin və mühit faktorlarının rolu kimi suallar öyrənilir: *əkizlər metodu, biokimyəvi metodlar, molekulyar-genetik metodlar, nuklein turşularının hibridləşdirilməsi metodları, somatik hüceyrələrin genetikası metodları, irsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikasının kliniki-genealoji metodları, diaqnostikanın sitogenetik metodu, dermatoloqika, ekspres-diaqnostikanın mikrobioloji metodları, genlərin ilişikliyi metodu, ekspres-metodlar.*

Əkizlər metodu insan genetikasının öyrənilməsində genotipin və mühitin əlamətlərin təzahür etməsində rolunu müəyyən etməyə imkan verir. İrsiyyətli patologiyaların öyrənilməsi zamanı əkizlər metodunun istifadə olunması imkanları ilə əkizlərin mənşəyi haqqında təsəvvürlər müəyyən edilir: birziqotlu partnyorlar (monoziqot), cüt əkizlər genetik eynilik təşkil edir, axı onlar bir

ziqotdan əmələ gəlirlər; ikiziqotlu partnyorlar yüzilliklər müddətində izlənilmişdir: cüt əkizlər (diziqot) iki müxtəlif ziqotdan əmələ gəlir, ona görə də onların fenotipik oxşarlıqları müxtəlif vaxtlarda doğulmuş bacı və qardaşlardan bir o qədər də çox olmur;



Şəkil 8.1. Əkiz bacılar

müxtəlif cinsiyyətli əkiz cütlər həmişə iki ziqotdan əmələ gəlir. Cütlərdaxili fərqlər birziqotlu əkizlərdə müşahidə edilən hansısa normal yaxud patoloji xüsusiyyətlərin, mühit faktorları ilə şərtlənən fərqləri hesabına baş verə bilər.

Əkizlər metodu dəqiq xəstəliklərə (multifaktorlu

xəstəliklər və kompleks əlamətlər) irsiyyətli meyilliliyini sübut etmək üçün xüsusilə effektiv sayılır. Bu halda iki variantda müqayisə qəbul edilir: monoziqot və diziqotəkizlərin konkordantlığının (fenotiplərin uyğunluğu, oxşarlığı) müqayisəsi; birlikdə və müxtəlif yerdə böyümüş monoziqot əkizlərin konkordantlığının müqayisəsi.

Biokimyəvi metodlar. Bu metodlar fermentlər sisteminin aktivliyinin öyrənilməsinə, ya fermentin özünün aktivliyinə görə, ya da reaksiyaların fermentlə katalizə olunan son məhsullarının miqdarına görə öyrənilməsinə əsaslanmışdır. Biokimyəvi yüklənmiş testlərin köməyi ilə patoloji genlərin heteroziqot daşıyıcılarını üzə çıxarmaq olar, məsələn, fenilketonuriyanı. Biokimyəvi metodlar orqanizmin biokimyəvi fenotipini genin ilkin məhsulundan (polipeptid zəncirin) sidikdə, yaxud tərdə son metabolitlərə qədər üzə çıxarmağa istiqamətlənmişdir. Buna görə metodların çoxlu miqdarda müxtəlifliyi mövcuddur.

Lakin irsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikası üçün özünü doğruldan iki biokimyəvi strategiya mövcuddur, hansı ki, tədqiqatın sonrakı gedişini müəyyən etməyə, müvafiq biokimyəvi metodların və testlərin seçilməsinə imkan yaradır: irsiyyətli xəstəliklərin ilkin biokimyəvi diaqnostikasının kütləvi və seçici proqramlarını.

Kütləvi şəkildə ələkdən keçirilmiş proqramlar fenilketonuriyanın, anadangəlmə hipotireozun, adre nogenital sindromun, sinir borucuqlarının anadangəlmə anomaliyaları və Daun xəstəliyinin diaqnostikasında tətbiq olunur. Seçici diaqnostik proqramlar yoxlanmanı nəzərdə tutur, pasiyent üçün mübadilənin biokimyəvi anomaliyalarını dəqiqləşdirməlidir, hansı ki, onlarda gen xəstəliklərinin olduğu do-



Şəkil 8.2. Diaqnostika tədqiqatları

ğudur, sadə keyfiyyətli reaksiyalardan, yaxud daha çox dəqiq metodlardan (süd və qanın nazıqatlı xromatoqrafiya, qazlı xromatoqrafiya, flyorometrik metodikalar və s.) istifadə etməklə baxılır.

Molekulyar-genetik metodlar. Bu, tədqiq olunan DNT sahəsinin strukturunda (allelləri, geni, xromosomların sahələrini) nukleotid əsaslarının ilkin ardıcılıqlarının şifrini açılmasına qədər variasiyaları üzə çıxarmaq üçün təyin edilmiş metodların böyük və müxtəlif qrupudur. Genlərin, yaxud DNT-nin müəyyən fraqmentlərini identifikasiya üçün bütün müxtəlif yanaşmalar və onların variasiyasının iki əsas metodu işlənmişdir: blot hibridləşmələrinə (ingiliscədən blot – islanmaq) və DNT-nin ayrı-ayrı sahələrinin amplifikasiyalarının texnologiyaları.

Amplifikasiya metodunun əsasında polimeraza zəncirvari reaksiya (PZR), hansı ki, bir neçə saat müddətində ayırmağa və DNT-nin müəyyən fraqmentini, ilkin miqdardan 109 dəfə artıq çoxaltmağa imkan verir. Bu cür istiqamətləndirilmiş zənginləşmənin yüksək dərəcəsi DNT-nümunələrinin minimal miqdarı ilə işi xeyli sadələşdirir. Reaksiya yüksək spesifikdir və həssasdır, başlanğıc materialda genin vahid surətini tədqiq etməyə imkan verir.

Nuklein turşularının hibridləşdirilməsi metodları. Bu metodlar homoloji ardıcılığı tamlıqla və qismən fərqləndirməyə imkan verir. Nuklein turşularının hibridləşdirilməsinin spesifikliyi fraq-

siyalara ayrılması ilə, yaxud amplifikasiyaları ilə tez-tez uyğunluğu on minlərlə gen arasında vacib olan genin yaxud nuklein



Şəkil 8.3. Nuklein turşularının hibridləşdirilməsi

turşusunun infeksiya törədiciyini hətta o zaman ki, onun yeganə surəti insanın birneçə hüceyrəsinə düşdükdə üzə çıxarılmasına imkan verir. Hibridləşdirici zondların üzə çıxarılması üçün radioaktiv nişandan yaxud qeyri-radioaktiv metodlardan istifadə olunur.

Somatik hüceyrələrin genetik metodu. Bu metoq somatik hüceyrələrin süni şəraitdə çoxalmasına əsaslanır və ayrı-ayrı hüceyrələrdə genetik prosesləri analiz etməyə və orqanizmin genetik qanunauyğunluqların tam öyrənməyə imkan verir. Somatik hüceyrələrin qidalı mühitdə sürətlə çoxalmasına əsasən, analiz üçün zəruri miqdarda hüceyrə alınır. Onlar, genetik cəhətdən identik nəsilə verməklə müvəffəqiyyətlə klonlaşdırılır. Müxtəlif hüceyrələr birləşməklə hibrid klonlar əmələ gətirə bilər. Onlar xüsusi qidalı mühitdə asanlıqla seleksiyaya məruz qalırlar. Bütün bunlar insanın genetik tədqiqatı üçün biopsiya materialından (qan, dəri, şiş toxuması, embrion toxuması) alınan somatik hüceyrələr kulturasından istifadə etməyə imkan verir. Bu zaman aşağıdakı yanaşmalardan istifadə olunur: becərmə (yetidirmə), klonlaşdırma, seleksiya, hibridləşdirmə. Klonlaşdırma sitogenetik, biokimyəvi, immunoloji və digər tədqiqatlar üçün kifayət qədər hüceyrə materialı almağa imkan verir.

Somatik hüceyrələrin seleksiyası süni mühitin köməyi ilə müəyyən mutant xassələrlə, yaxud başqa xarakteristikalarla hüceyrələri seçmək üçün istifadə olunur. Somatik hüceyrələrin hibridləşdirilməsi müxtəlif tip kulturalaşdırılmış hüceyrələrin, hər iki valideyn formalarının xassələri ilə əmələ gələn hibrid hüceyrələrin birləşməsini əks etdirir. Hibridləşdirmə üçün müxtəlif fərd-

lərin, həmçinin heyvan hüceyrələri də istifadə oluna bilər. İki genoma malik olan hibrid hüceyrələr, bölünmə zamanı növlərdən birinin xromosomlarını itirə bilər.

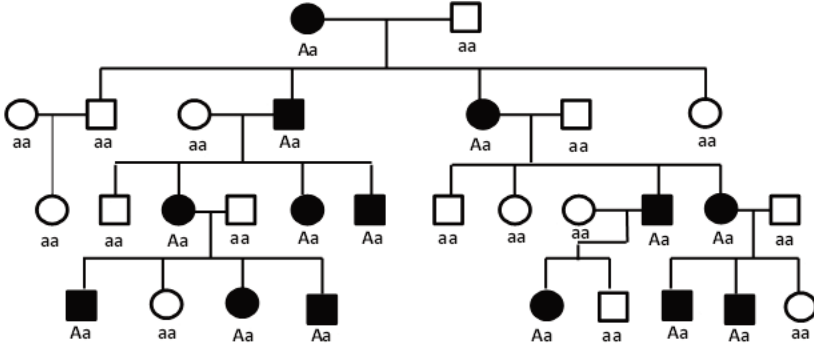
Beləliklə, arzu olunan xromosom dəstinə malik hüceyrələr almaq olar ki, bu da xüsusi genləri və onların müəyyən xromosomlarda lokuslaşmasını öyrənməyə imkan verir. Somatik hüceyrələrin genetik metodları ilkin təsir mexanizmini və genlərin qarşılıqlı təsirini, gen aktivliyinin tənzimlənməsini öyrənməyə, biokimyəvi və hüceyrə səviyyəsində patogenezi yaxşı təqdim etməyə imkan verir. Bu metodların inkişafı dövlətimizin dövründə irsiyyətli xəstəliklərin dəqiq diaqnozunun mümkünlüyünü müəyyən edir.

İrsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikasının genealoji metodu – genetikada ən əhəmiyyətli və vacib metodlardan biridir, o, müvafiq nəsil şəcərəsi qurmaqla nəsildə xəstələnmələrin öyrənilməsi sistemini əks etdirir. Düzgün qurulmuş nəsil şəcərəsi, ailəvi əlaqələri, qadın və kişi cinsli şəxslər arasında münasibəti, xəstələnmə və müxtəlif nəsilərdə ailənin ayrı-ayrı üzvlərinin ölümünün səbəblərini izləməyə imkan verir. Genealoji tədqiqatlar zamanı nəsil şəcərəsi yalnız sorğu əsasında deyil, bilavasitə qohumların maksimum mümkün olan sayının tədqiq edilməsilə qurulur.

Genealoji metodun köməyi ilə xəstəliyin irsiliyinin dominant tipini müəyyən etmək olar (kimdə o daha tez-tez təzahür edir – bəzi hallarda hətta resessiv tipi üzrə). Bu halda valideynlərdən biri verilmiş xəstəlikdən əziyyət çəkəcəkdir və qeyd olunacaqdır ki, elə bu xəstəlik onun daha uzaq əcdadlarında da olmuşdur. Əgər valideynlərdən biri dominant tipi zamanı irsilik verilmiş əlamətə görə homoziqot olmuşdursa, onda onun bütün uşaqları xəstə olacaqdır; əgər valideynlər heteroziqotlardırsa, hansı ki, bu hala daha tez-tez rast gəlinir, onda xəstə uşağın doğulma riski 2 dəfə aşağı düşür. Müxtəlif qohumlarda xəstəliyin əlamətlərinin əks olunması müxtəlif ola bilər. Ayrı-ayrı şəxslərdə genin dominant dəyişilmə-sinin olması zamanı xəstəlik demək olar ki, təzahür etmir. Genin bu cür daşıyıcıları praktiki olaraq sağlam qalırlar ki, bu da genin qeyri-tam yayılması ilə əlaqədardır. Genin ifadə olunması və təzahür etmə tezliyi başqa genlərin təsirindən asılıdır,

hansı ki, bu genlər dəyişilmiş sahənin keyfiyyətsiz informasiya-sının qarşısını alır.

Şəkil 8.4 -də irsiyyətin autosom-dominant tipinin nəsil şəcərə-sinin təxmini sxemi verilmişdir



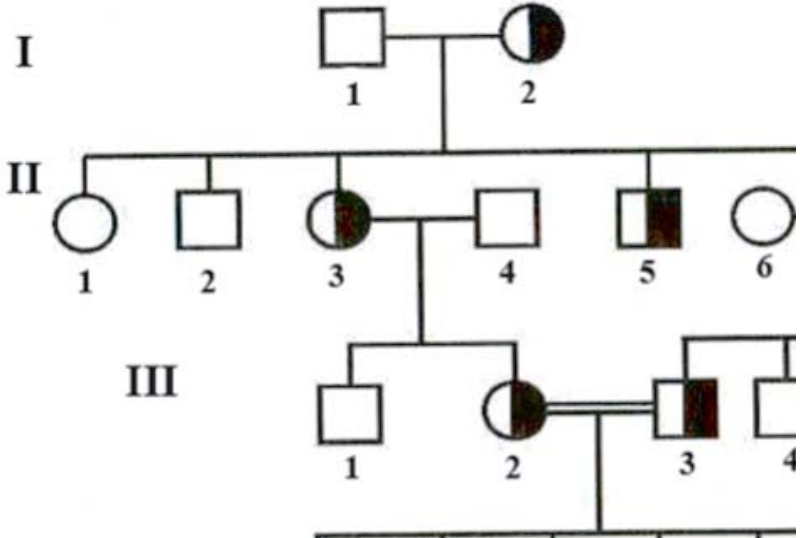
Şəkil 8.4. İrsiyyətin autosom-dominant tipinin nəsil şəcərəsi

Autosom-dominant tipi üzrə aşağıdakı çatışmazlıqlar irsiyyətə keçir: polidaktiliya (altıbarmaqlıq), braxidaktiliya (qısabarmaqlıq), axondroplaziya (cırtndanboyluq), Marfan sindromu (hörümçək barmaqlıq), torşəkilli örtüyün anqiomatozu, methemoqlobinemiya (Boston, Çikaqo hemoqlobini), aniridiya, qlakuoma, Van der Heve sindromu, çanağın anadangəlmə yerindən çıxması, hiperholisterinemiya, lal-karlıq (bəzi növləri), neyrofibromatoz, podaqra, oraşşəkilli hüceyrə anemiyası, ahondroplaziya və b.

Xəstəliyin irsiliyinin resessiv tipi zamanı nəsil şəcərəsində görmək olar ki, bir və elə həmin xəstəlik yalnız xəstənin bacı və qardaşlarında müşahidə edilir. Amma nəsil şəcərəsinin başqa nümayəndələrində belə xəstəlik qeyd olunmur. Valideynlər, bir qayda olaraq, sağlamdır, lakin onlar dəyişilmiş genin daşıyıcıları, daha doğrusu, heteroziqot olurlar. Bəzən belə hallarda nəsil şəcərəsini quran zaman valideynlərin qan qohumluğunu müəyyən etmək olur. Yaxın qohumlar arasında niğah zamanı (doğma bacı, qardaş) xüsusilə tez-tez dəyişilmiş gizli genlərə rast gəlinir. Bu genlərin uşaqda birləşməsi irsiyyətli xəstəliyin inkişafını şərtləndirir.

Şəkil 8.5 -də andrenoqenital sindrom xəstəliyinin autosom-re-

sersiv irsi tipinin nəsil şəcərəsi göstərilmişdir. Boş xanələr - sağlam adamdır, yarımboş xanələr - xəstəlik daşıyıcıları, tam qaralmış xanələr isə - xəstə insanlardır.



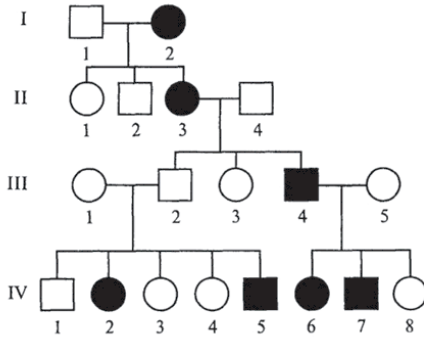
Şəkil 8.5. İrsiyyətin autosom-resessiv tipinin nəsil şəcərəsi (adrenogenital sindromu)

Nəsil şəcərəsini tədqiq edən zaman görmək olar ki, kişi cinsli uşağın əziyyət çəkdiyi xəstəlik müxtəlif nəsillərdə və yalnız kişilərdə müşahidə edilir, daha doğrusu, xəstəliyin dəqiq olaraq kişi cinsli şəxslərə ötürülməsi ortaya çıxır. Bu cür irsilik hemofiliya (qan xəstəliyi, hansı ki, onun laxtalanması pozulur), rəng korluğu (daltonizm) və başqaları üçün xarakterikdir.

Autosom-resessiv tipli irsi xəstəliklərdə maddələr mübadiləsi ilə əlaqəli çoxlu xəstəliklər vardır. Onların içərisində fenilketonuriya (FKU), qalaktozemiya, alkantonuriya, hidrosefaliya, Vilson xəstəliyi (hepato-serebral tsefaliya), Duşenin əzələ distrofiyası (miopatiya), tsistinuriya, Tey-Saks xəstəliyi və s.

Müasir dövrdə cinsiyyətlə bağlı 50-dən çox irsiyyətli xəstəlik məlumdur. Cinsiyyət bir qayda olaraq cinsiyyət xromosomları ilə müəyyən olunur: qadınlar – XX xromosomları ilə, kişilər – XY xromosomları ilə. Əgər dəyişilmiş gen X-xromosomunda yerləşir-

sə, onda digər normal gen, elə bu əlamətə cavabdeh olan gen – qadında, bu cür X – xromosomunda fermentin dəyişilmiş sahədən informasiyanın oxunması zaman əmələ gələn fermentin yoxluğu-

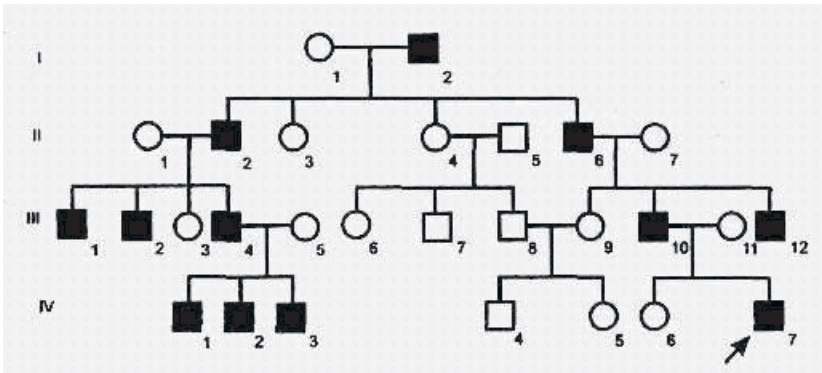


Şəkil 8.6. İrsiyyətin X-bağlı tipinin nəsil şəcərəsi

nu, yaxud aşağı aktivliyini kompensasiya edir. Buna görə qadın cinsiyyətli şəxslərdə xəstəlik təzahür etmir. Lakin belə ailənin 50% qadınları patoloji genin daşıyıcıları və bu qadınlar öz oğlanlarının yarısına bu geni ötürəcəklər. Dəyişilmiş genlə X-xromosomunu anadan alan kişi cinsli şəxslərdə qüsür əvəz olunmur və on-

larda xəstəlik inkişaf edir.

Şəkil 8.7 -də irsiyyətin Y-bağlı tipinin nəsil şəcərəsinin sxemi verilmişdir



Şəkil 8.7. İrsiyyətin Y-bağlı tipinin nəsil şəcərəsi

Çox nadir hallarda ata və ya hollandrik irsilik tipi müşahidə edilir. Bu da Y-xromosom genində mutasiyanın olması ilə izah olunur. Bu zaman gəndə Y-xromosomlu mutasiyanın olması ilə bağlı olaraq yalnız kişilər xəstələnir və öz xəstəliyini oğullarına

ötürürlər. Autosom və X-xromosomlardan fərqli olaraq Y-xromosomlar müqayisə ediləcək dərəcədə az gen daşıyırlar.

İrsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikasının biokimyəvi – genetik metodları. Maddələr mübadiləsi və başqa formaların irsiyyətli xəstəliklərinin diaqnostikasında tədqiqat işləri geniş tətbiq edilir. Maddələr mübadiləsi xəstəliklərinin tədqiqində biokimyəvi metodlar iki proqram üzrə tətbiq olunur. Birinci proqram “ələkdən keçirmə” (skanerə aid) adlanır. Sadə yolla və sürətli yerinə yetirilən testlərlə bütün müayinə olunan uşaqları seçməklə sağlamlara və ehtimal ki, xəstələrə ayırırlar. Bu proqramları kütləvi tədqiqatlar üçün tətbiq edirlər, məsələn, bütün yeni doğulmuşları belə irsiyyətli maddələr mübadiləsi xəstəlikləri, qalaktozemiya, fenilketonuriyanı, eləcə də xüsusi qrup uşaqları, yəni yardımçı məktəblərdə məşğul olan uşaqları müayinə etmək üçün tətbiq edirlər.

İkinci mərhələdə irsiyyətli xəstəliklərdə şübhə altına alınmış uşaqlarda daha məqsədyönlü tədqiqatlar aparılır. Bu zaman anomal zülalın kəmiyyət və keyfiyyət məzmununu, yaxud qanda və sidikdə mübadilənin aralıq məhsullarını müəyyən edirlər. İkinci mərhələnin tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən yekun diaqnoz qoyurlar. Bu mərhələnin biokimyəvi analizləri tez-tez yüksək mürəkkəbliyinə görə fərqlənir, onları xüsusi genetik laboratoriyalarda yerinə yetirirlər. Biokimyəvi metodların irsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikasında başlıca rolu vardır.

İrsiyyətli xəstəliklərin diaqnostikasının sitogenetik metodu kariotipin makroskopik tədqiqinə əsaslanır və hüceyrələrin nüvəsində xromosomların kəmiyyət tərkibini və onların bəzi morfoloji xüsusiyyətlərini (xarici formaları) müəyyən etməyə imkan verir ki, bu da xromosom xəstəliklərinin diaqnostikasında həlledici rol oynayır. Metod, hər cüt xromosomun özünün xüsusiyyətlərinin olmasına əsaslanmışdır, bunu bölünmə mərhələsində hüceyrələri mikroskopda tədqiq edən zaman müşahidə etmək olar. Qanın qoruyucu hüceyrə kulturası və dəri hüceyrələrinin bir qədər aktivlik dövründə, yəni hüceyrələrin çoxalması baş verən dövrdə fiksə edilir. Onları rəngləyirlər, mikroskop altında böyük böyüdücü ilə tədqiq edirlər, hüceyrələrin xromosomlarının şəkli çəkilir,

bölmə mərhələsində olan nüvəni kəşib ayırır və təsnif edirlər. Sonrakı analizlə xromosomun strukturunda və miqdarında mümkün olan kənarlanmaları müəyyən edirlər. Xromosom analizi zəruridir:

- uşaqda anlaşılmaz xromosom xəstəlikləri üçün xarakterik olan kliniki əlamətlərin olması zamanı diaqnozu aydınlaşdırmaq (Daun xəstəliyi, Şereşevski-Terner sindromu, Klaynfeller sindromu və b.);

- məlum sindromlara aid edilməyən, aydın olmayan səbəbdən təzahür etməsi ilə anadangəlmə xəstəliklər zamanı;

- ilkin vaxtlarda təkrar spontan uşaqsalmalar zamanı, ölü uşaq doğulmalarında və artıq əgər ailədə anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqları varsa,

Sitoloji tədqiqat metoduna cinsiyyət xromatininin tədqiqi aiddir, məhz bundan, yəni bu xromatindən xromosomlar əmələ gəlir. Bunun üçün ağızın selikli boşluğunun üst qatından tibbdə dili basmaq üçün istifadə olunan qaşığı ilə götürülən yaxmadan istifadə olunur və bu yaxma sonra aseto-orseinlə rənglənir. İki X-xromosomu olan normal qadında xromosomlardan biri bir çox hüceyrələrdə passiv funksional vəziyyət alır və hüceyrə nüvəsindən əsas rəngləyicilərlə intensiv rənglənən formada ləkə (Bar cisimciyi) müşahidə edilir. Bunlar cinsiyyət xromatinləri adlanır. Oğlanlarda normal halda cinsiyyət xromatini 5 faizə qədər hüceyrədə rast gəlinir, onda qızlarda xromatin 20-70 % hüceyrədə olur.

Dermatoqlifika – barmaqların, əlin içinin və ayağın altının, yaxud bilavasitə dəri qırışlarının izlərini tədqiq edən metoddur. Bu zaman yeni doğulma dövründə əlin içinin köndələn qırışları asanlıqla seçilə bilər, çəçələ barmaqda bir bükücü qırışı (qatı) da aydın görmək olar. Şübhə yoxdur ki, bunların olması bəzi xromosom xəstəlikləri üçün xarakterikdir. İnsanda dermatoqlifiyanın 30-dan çox nadir əlamətləri vardır, hansı ki, informativ morfoqenetik variantlar kimi istifadə olunurlar. Bu da xromosom disbalansının mümkünlüyünü, probandda teratogen effekti, yaxud mendelləşən mutasiyaları göstərir. Dermatoqlifik əlamətlər bəzi xromosom xəstəliklərini və anadangəlmə anomaliyaları müəyyənləşdirir. Klaynfelter sindromu, Neyceli-Françesketti-Ydasson sindromu,

Patau sindromu, Edvards sindromu, Daun sindromu, Turner sindromu və b.

Ekspress-diaqnostikanın mikrobioloji metodları uşaqların profilaktiki müayinəsi üçün, həmçinin yeni doğulmuşlarda irsiyyətli xəstəlikləri üzə çıxarmaq üçün tətbiq olunur. Mikrobioloji ekspress-metodların əlverişli olması ondadır ki, onlar adi laboratoriyalarda işə tətbiq oluna bilir və sağlam və xəstə qrupları müayinə etməyə imkan verir. Onların köməyi ilə yeni doğulmuşların tədqiqi maddələr mübadiləsinin çoxlu xəstəliklərinin əvvəlcədən diaqnozunu qoymağa imkan verir. Bu xəstəliklərin yayılma tezliyi 1:20000 və daha çox təşkil edir.

Genlərin ilişikliyi metodu ona əsaslanmışdır ki, bir xromosomda bir-birinə yaxın yerləşən genlər cinsiyyət hüceyrələri bölünən zaman paylanmır, amma onlar ilişikli vəziyyətdə nəsil-dən-nəslə (ilişikli qruplar) ötürülür. Belə halda irsiyyətli xəstəliklər pozulmuş formalar zamanı dəyişilməmiş gen, mutant genin olmasının böyük ehtimalı haqqında şəhadət verə bilər. Uşaqlarda qana aid olanların qrupla tədqiqi əlavə vacib diaqnostika faktoru ola bilər. Genlərin ilişikliyi metodundan, həmçinin hemofiliya, Düşən miopatiyaları (əzələlərin zədələnməsi) və başqa xəstəliklərin diaqnozunu qoyan zaman istifadə edilir.

Ekspress-metodları – bu, uşağın genetikasının öyrənilməsində əvvəlcədən sürətlə aparılan metodlardır. Tez-tez skrining – metodlar kimi irsiyyətli patologiyaları üzə çıxarmaq məqsədilə istifadə olunur. Məsələn, yeni doğulmuşların fenilketonuriyaya, hipotireoza, alfa-fetoproteinə hamiləlik skriningi, bunun köməyi zamanı döldə bəzi inkişaf çatışmazlıqlarını (məsələn, anensefaliya, onurğa beyini yırtığının açıq forması, Daun sindromu və s. məhz dölqabağı dövrdə müəyyən etmək olar. Yenidoğulmuşun dabanından bir damla qan süzgəc kağızının diskinə (lövhəsinə) götürülür, aqar kulturasına B.sabtilisə yerləşdirilir. Bunu antimetabolitə tələb olunan amin turşuları olan (məsələn, fenilalanini) minimal qida mühitində becərirlər. Antimetabolit eyni vaxtda mikrobların artmasının qarşısını almalı, onu dayandırmalıdır. Körpənin qanında çoxlu miqdarda fenilalaninin antimetabolitə parçalanır və mikroblar intensiv artmağa başlayır. Bu testin köməyi ilə antime-

tabolitləri dəyişməklə qanda müəyyən amin turşularını və karbohidratların (leysinin, histidinin, fruktozaları, qalaktozaları və b.) diaqnozunu qoymaq olar.

Beləliklə, yeni DNT-testləşdirmə metodlarından istifadə edilməsi sayəsində klassik irsiyyətli xəstəliklər haqqında, eləcə də, şəkərli diabet, ürəyin işemik xəstəliyi, onkoloji xəstəliklər və başqaları kimi xəstəliklərin inkişafına genetik meyillilik haqqında informasiyanın alınması mümkün olmuşdur ki, nəticədə xəstəliklərin inkişafının profilaktikasının fərdi proqramını işləyib hazırlamağa imkan yaranmışdır, həmçinin orqanizmin müxtəlif dərman preparatlarına, metabolizmin xüsusiyyətlərinə və fiziki məşqlərin insan orqanizminə təsiri və bir çox başqa reaksiyalar müəyyən edilmişdir. DNT-testləşdirmənin başlıca üstünlüklərindən biri tibbin personallaşdırılması (şəxsiyyətləndirmək) hesab edilir ki, bu, həkimlərə, daha doğrusu, hər bir ayrıca pasiyent üçün ən çox optimal olan fərdi müalicə təyin etməyə imkan verir.

8.1.1. İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN BƏTNDAXİLİ DİAQNOSTİKASININ METODLARI

Ümumdünya səhiyyə təşkilatının məlumatlarına görə, yeni doğulmuşların 2,5 faizə qədəri inkişafın müxtəlif çatışmazlıqları ilə dünyaya gəlirlər. Bu zaman onlardan 1,5-2 %-i qeyri-əlverişli ekzogen faktorlarla (teratogen adlanan) böyük üstünlüklə şərtlənir, amma qalanları genetik təbiətə malikdir. İnkişaf çatışmazlıqlarının ekzogen səbəbləri arasında bioloji (yoluxucu xəstəlikləri: məxmərəyi, herpesi, dəmrovu, toksoplazmoz, xlamidiya yoluxucusunu, sitomeqalovirus yoluxmasını), fiziki (ionlaşdırıcı şüaların bütün növlərini, radionuklidləri), kimyəvi (bütün şiş əleyhinə preparatları, hormonal preparatları, narkotik maddələri) faktorları yada salmaq lazımdır.

Bətdaxili diaqnostika uşağın doğulmasına qədər bir sıra bioloji və etik problemlərin həlli ilə əlaqədardır, belə ki, bu zaman söhbət xəstəliyin müalicəsindən deyil, məhz müalicəsi mümkün olmayan (adətən qadınların razılığı ilə hamiləliyin dayandırılması yolu ilə uşağın patologiyalarla doğulacağını xəbər verməkdən

ibarətdir. Bətdaxili diaqnostikanın müasir dövrdəki inkişaf səviyyəsində bütün xromosom xəstəliklərinin, o cümlədən anadangəlmə inkişaf çatışmazlıqlarının, enzimopatiyaların diaqnozunu qoymaq olar. Bətdaxili diaqnostikanın başlıca məqsədi ağır irsiyyətli və anadangəlmə xəstəliklərlə doğulan uşaqların profilaktikası və irsiyyətli qüsurlarla doğulma riskli olan hamilə qadınların seçilməsi və qeydiyyatdan keçirilməsidir.

Bətdaxili diaqnostika, maddələr mübadiləsinin irsiyyətli xəstəlikləri ilə, yaxud xromosom dəyişilmələri ilə şərtlənən xəstə

uşaqların böyük ehtimallıqla doğulması zamanı hamiləlik dövründə həyata keçirilir. Belə hallarda hamiləliyin birinci 20 həftəliyində döldə irsiyyətli xəstəliyin olub-olmamasını müəyyən etmək məqsədi ilə tədqiqat aparılır. Bunun üçün ultrasəs skanərləşdirmə (ultrasonoqrafiya), kontrast



Şəkil 8.8. Dölnün bətdaxili görünüşü

rentgenoqrafiya və b. istifadə oluna bilər. Son zamanlar praktikaya amniosentez metodu aktiv tətbiq edilir. Buna görə hamiləliyin 13-20-ci həftələrində ultrasəsin köməyi ilə plasentanın yerləşdiyi vəziyyəti müəyyən etdikdən sonra aminosentez edilir, yəni tərkibində dölnün dəri hüceyrələri olan dölətrafi mayenin porsiyalarını xaric edirlər. Bu mayeni yetişdirdikdən sonra hüceyrə materialında cinsiyyət xromatinin kariotipi müəyyən edilir.

Onların bir hissəsini hamiləliyin istənilən vaxtında (xromosom xəstəliklərini) müəyyən etmək olar, bir hissəsini 12-ci həftədən sonra (ətrafların reduksion qüsurları, atreziyaları - təbii çıxıntının və ya dəliyin anadangəlmə olmaması, anensefaliyaları), bir hissəni isə yalnız hamiləliyin ikinci yarısında (ürək, böyrək çatışmazlıqlarını) müəyyən etmək olar. Bətdaxili diaqnostikalar üçün göstərişlər: ailədə dəqiq müəyyən edilmiş irsiyyətli xəstəliyin olması, ananın yaşının 37-dən yuxarı olması, ananın X-xromosomla ilişikli resessiv xəstəlik geninin daşıyıcısı olması, hər iki

valideynin autosom-resektiv tipli irsilikdə bir cüt allelə görə patologiyalar zamanı heteroziotluq və b.

Bu gün bətdaxili (BD) diaqnostika, özünün məsələləri, metodları və tədqiqat obyektləri ilə müstəqil elmi istiqamətin ümumi təsəvvürünü qazanmaqdadır (əldə etməkdədir). BD-da tətbiq olunan metodların iki yerə bölünməsi (ayrılması) məqsəduyğundur: *qeyri-düzünə* – bu zaman tədqiqat obyektini hamilə qadın olur; *düzünə* – bu zaman dölün özü tədqiq olunur. Düzünə metod invaziv (operativ, cəld) və qeyri-invaziv ola bilər.

Qeyri-düzünə metodun əsas təyinatı yüksək risk qruplu qadınların gələcəkdə dərindən müşahidə üçün seçilməsidir. Bu zaman artıq qadın məsləhəti səviyyəsində gələcək ana, xəstə uşağın doğulmasına görə yüksək risk qrupuna aid olub-olmaması haqqında informasiya ala bilər.

Ən çox yayılmış və ən çox effektiv düzünə invaziv olmayan, dölü tədqiq edən metod ultrasəs müayinəsidir (skanirləmə) – ultrasəs diaqnostikasıdır (USD).

İnvaziyadan əvvəl diaqnostikanın qeyri-invaziv metodun başlıca üstünlüyü, beləliklə, uşaqsalmanın minimum riskinin həttə olmadığı halda, yaxud hamiləliyin çətinləşməsində belə cərrahi əməliyyatın aparılmamasındadır. Prosedur tamamilə təhlükəsizdir və istər ana üçün, istərsə də körpə üçün ağrısızdır. Bətdaxili DNT diaqnostikanın qeyri-invaziv metodu ananın qanına görə aneploidiyanın diaqnostikasını aparmağa imkan verir.

Son illərdə texnologiyanın inkişafında əldə edilmiş xeyli müvəffəqiyyətlər, ananın qan axını ilə dövr edən DNT-ni tədqiq edən zaman ən çox xüsusi aneploidiyanı üzə çıxarmağa imkan verir. Məhz dölün hüceyrədənkənar DNT-nin xaric edilməsi və analizi ilə döldə genetik xəstəliklərin bətdaxili qeyri-invaziv diaqnostika metodlarının inkişafı ya atadan alınmış qüsurlu genlərlə, ya da xromosom anomaliyaları ilə, əsasən, aneploidiya ilə şərtlənir.

Aneploidiyaların qeyri-invaziv bətdaxili diaqnostikasının bir neçə tipi mövcuddur:

- *Nullisomiya* – bu, orqanizmin hüceyrələrinin xromosom dəstində hansısa homoloji xromosom cütünün olmaması ilə

xarakterizə olunan aneuploidiyadır. Nullisomiya diri bala doğma ilə uyğun gəlmir: belə anomaliyaya malik olan embrionlar birinci üçaylıqda bətn daxilində ölürlər (hamiləlikdə reqres, yaxud özbaşına uşaqlaşma baş verir).

- *Monosomiya* – cüt xromosomlardan yalnız birinin olduğu vəziyyətdir. Bu cür patologiyaya insan orqanizmində olduqca nadir hallarda təsadüf edilir. Əksər embrionlar bu xəstəliklə doğuşa qədər yaşamır və ana bətnində məhv olurlar.

- *Bətn daxili sitogenetik diaqnostika* - bu diaqnostikanın əsas məqsədi dölün xromosom statusu (vəziyyəti) haqqında gələcək valideynlərə informasiya verməkdən ibarətdir. Xromosom preparatları almaq üçün, bir qayda olaraq, dölün epitel hüceyrələrində olan 10-15 ml maye, yaxud dölün göbəyinin 0,8-1 ml qanı tələb olunur. İrsiyyətli xəstəliyin diaqnozunun dəqiq müəyyən edilməsi hamiləliyin dayandırılması (kəsilməsi) üçün əsas hesab edilir.

8.2. İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN PROFİLAKTİKASI

İrsiyyətli xəstəliklərin müalicəsinin məhdud imkanları və genlərin nəsil-dən-nəslə ötürülməsinin qabaqcadan deyilən xarakteri, bu xəstəliklərin qarşısının alınmasının etibarlı və effektiv üsulu kimi diqqəti profilaktikaya cəmləşdirməyi tələb edir.

Demək olar ki, bütün xəstəliklər insanın irsiyyətli meyilliyindən asılıdır. Başqa sözlə, insanın valideynlərdən hansı əlamətləri alma-sından asılı olaraq onun hansı xəstəliklərlə xəstələnməsi şansı fərqlənə bilər. Başqa xəstəliklər arasında bilavasitə irsiyyət faktorlarından tamamilə asılı olan (yaxud tamlıqla) xəstəlikləri ayır-ırlar. İrsiyyətli xəstəliklərin qarşısını almaq, yaxud onların meydana çıxması ehtimalını azaltmaq olar. Şübhə yoxdur ki, buna müasir və xüsusi tədbirləri qəbul etməklə nail olmaq mümkündür.

Profilaktika – irsiyyətli və anadangəlmə xəstəliklərin əmələ gəlməsini və inkişafını xəbərdarlıq etməyə yönəldilmiş kompleks tədbirdir. İrsiyyətli xəstəliklərin müalicə imkanlarının

məhdudlaşması və genlərin nəsildən nəslə ötürülməsi xarakterinin qabaqcadan xəbər verilməsi profilaktikada diqqəti bir yerə toplamağa, necə bir etibarlı və effektiv üsul kimi bu xəstəliklərin qarşısını almağa məcbur etmişdir. Profilaktik metodlara – genetik müayinə, tibbi-genetik məsləhət və bətdaxili diaqnostika aiddir.

İnkişaf etmiş ölkələrdə ailənin planlaşdırılmasının geniş yayılması hər bir hamiləliyin nəticəsi haqqında fəvqəladə dərəcədə vacib sual yaradır. Bununla əlaqədar olaraq irsiyyətli xəstəliklərin profilaktikası səhiyyə sistemində aparıcı yer tutmalıdır. İrsiyətli patologiyaların profilaktikasının aşağıdakı növləri müəyyən edilir: ilkin, ikinci və üçüncü profilaktika.

İlkin profilaktika növü altında elə hərəkət başa düşülür ki, məhz bu, xəstə uşağın doğulmasını xəbərdar etsin. Bu ailənin planlaşdırılması ilə (uşağın anadangəlmə və xromosom xəstəlikləri ilə doğulma ehtimalı), irsiyyətli və anadangəlmə patologiyaların yüksək riski olduğu hallarda uşaq doğmaqdan imtina (o cümlədən patoloji genin heteroziqot daşıyıcıları ilə nığah zamanı) edilməsilə tənzimlənir.

Əgər bəşəriyyət tarixində görkəmli mədəniyyət, elm, texnika, incəsənət və siyasi xadimlərin tərcümeyi halına baxsaq, onda biz görürük ki, istedadlı adamların təxminən 80 faizinin atasının yaşı 30 ildən yuxarı olmuşdur.

Uşaqdoğmanın planlaşdırılmasına aşağıdakı əsas vəziyyətlər daxil edilir:

1. Valideynlərin optimal reproduktiv yaşının seçilməsi, hansı ki, qadınlar üçün bu 30-35 yaş həddlərində olmağı məqsədə uyqundur. Qeyd etmək lazımdır ki, daha çox kiçik yaşlarda, yaxud daha gec yaşlarda hamiləlik nəticəsində irsiyyətli patologiya ilə doğulan uşaqların ehtimalı xeyli yüksəlir). Alimlər aydınlaşdırmışlar ki, otuz beş yaşdan yuxarı olan analarda anomaliyalı dölün miqdarı, daha gənc analara nisbətən 14 dəfə çox olur. Qadın ilk uşağını 25 yaşa qədər, amma sonuncu uşağını isə yalnız sağlamlığı yaxşı olduqda və özünü yaxşı hiss etdikdə 40 yaşdan gec olmayaraq dünyaya gətirməlidir.

Cədvəl 8.1-də istedadlı insanların doğulma vaxtında vali-

deynlərinin yaşı göstərilmişdir.

Cədvəl 8.1

İstedadlı insanların doğulma vaxtında valideynlərinin yaşı

| Ataların yaşa görə qrupları | Soyadları | Uşağın doğum günündə valideynlərin yaşı | | Ataların yaşa görə qrupları | Soyadları | Uşağın doğum günündə valideynlərin yaşı | | |
|-----------------------------|--------------|---|--------|-----------------------------|---------------|---|--------|---|
| | | atının | ananın | | | atının | ananın | |
| 20-24 | A.Makedonski | 23 | - | 35-39 | Çexov | 36 | 32 | |
| | S. Yesenin | 23 | 20 | | 40-44 | Bax | 40 | - |
| | B.Napoleon | 23 | 19 | | | Qalileo Qaliley | 44 | - |
| 25-29 | V. Qyuqo | 28 | - | Darvin | | 43 | 44 | |
| | Deni Didro | 28 | - | Dyuma (ata) | 43 | - | | |
| | Y. Lermontov | 27 | 17 | I-ci Pyotr | 43 | 19 | | |
| | A. Puşkin | 29 | 24 | Zolya | 44 | - | | |
| | S. Turgenev | 25 | 30 | Edison | 43 | - | | |
| 30-34 | Bayron | 33 | 23 | 45-49 | Gertsen | 45 | - | |
| | Qoqol | 32 | 18 | | Çaykovski | 45 | - | |
| | Dostoyevski | 32 | 21 | | Qumbolt | 49 | - | |
| | Rezerford | 33 | - | | Volter | 45 | - | |
| | Lev Tolstoy | 33 | - | | Balzak | 53 | 21 | |
| 35-39 | C. Vaşinqton | 38 | - | 50-54 | İ. Qrozni | 51 | - | |
| | Qöte | 39 | 17 | | Küvye | 52 | - | |
| | Mosart | 37 | - | | Frensis Bekon | 51 | - | |
| | 55-59 | Nyuton | 37 | - | Borodin | 59 | 24 | |
| | | Eyler | 38 | - | Jolio Kyuri | 57 | 42 | |
| | | Mark Tven | 36 | 32 | Qonçarov | 58 | 27 | |

2. Qan qohumları ilə nigaha girdikdə uşaqdoğmadan imtina. Genealoji cəhətdən bir-birindən uzaq olan adamlar arasındakı nigah elə bir yüksək ehtimallıq yaradır ki, valideynlərdən birinin əlverişli əlaməti dominant olur. Nəticədə uşaq daha çox ehtimallıqla sağlam doğulacaqdır, yəni insan genlərinin yığılmasına görə daha yüksək, mükəmməl uşaq dünyaya gələcəkdir.

3. Qidalanma mühitinin yaxşılaşdırılması başlıca olaraq yeni əmələ gələcək mutasiyalar haqqında xəbərdarlığa yönəldilir, xüsusilə, bilavasitə mayalanmada iştirak edəcək cinsiyyət hüceyrələrinin yetişməsi üçün optimal şəraitin təmin edilməlidir.

Hər nəsilə bütün irsiyyətli xəstəliklərin 20 faizə yaxını yeni baş verən mutasiyalarla şərtlənən xəstəliklərdir. Bununla əlaqədar olaraq profilaktikanın mühüm elementi, mutagenlərin və teratoqenlərin ətraf mühitdə olmasına qarşı kəskin nəzarətdir.

İkinci profilaktika dölnü yüksək ehtimallıqla xəstəliyə tutulduğu, yaxud xəstəliyin bətn daxilində diaqnozu qoyulduğu hallarda hamiləliyin dayandırılması (kəsilməsi) yolu ilə həyata keçirilir. Hamiləliyin dayandırılması yalnız qadının razılığı ilə və müəyyən edilmiş müddətə qədər həyata keçirilir. Hamiləliyin dayandırılması o qədər də yaxşı qərar hesab edilmir, təəssüf ki, müasir dövrdə o, əksər ağır və öldürücü genetik qüsurlar zamanı yeganə praktiki əlverişli yanaşmadır.

İrsiyyətli patologiyaların üçüncü profilaktikasında patoloji genotiplərin üzə çıxmasının korreksiyası nəzərdə tutulur. Onun köməyi ilə patoloji prosesin tam normallaşmasına, yaxud əks olunmasının azalmasına nail olmaq olar. İrsiyyətli xəstəliklərin inkişafının qarşısının alınması kompleks müalicə tədbirlərini özünə birləşdirir, hansı ki, bunları bətdaxili, yaxud doğuşdan sonra həyata keçirmək olar. Verilmiş bu halda profilaktiki tədbir irsiyyətli xəstəliklərin müalicəsi ilə sıx əlaqədardır və onlar arasında aydın sərhəd yoxdur.

Tibbi genetik məsləhətləşmə tibbi yardımın ixtisaslaşdırılmış növüdür – irsiyyətli xəstəliklərin profilaktikasının ən çox yayılmış növlərindən biri hesab edilir. Onun mahiyyəti, uşağın irsiyyətli patologiya ilə doğulmasının proqnozunun təyin edilməsindən, bu vəziyyətin ehtimallığını məsləhət alanlara izah etməkdən və

gələcəkdə uşaq doğmaq haqqında qərar qəbul edən ailələrə köməkdən ibarətdir. Tibbi-genetik məsləhətxanalarda xəstəyə baxış keçirilir və ailənin nəsil şəcərəsi tərtib edilir. Əldə edilmiş məlumatlara əsasən verilmiş xəstəliyin irsiliyi tipi təsəvvür edilir. Sonralar diaqnoz xromosom dəstinin tədqiqi zamanı (sitogenetik laboratoriyada), yaxud xüsusi biokimyəvi tədqiqatların köməyi ilə (biokimyəvi laboratoriyada) dəqiqləşdirilir.

Xəstəliyin tipindən asılı olaraq (monogen, poligen, yaxud xromosom) və diaqnozun həqiqiliyinin etibarlılığı sonrakı nəsillərdə xəstəliyin inkişafının ehtimalılığının müəyyən edilməsi təxminiləkdən demək olar ki, dəqiqliyə qədər variasiya edir. Diaqnozun doğruluğu, bu xəstəlik üçün çoxsaylı etiologiyanın xarakter olması və onun üçün xüsusi diaqnostik metodlar işlənilib hazırlanmışdır kimi məsələlərdən asılıdır.

ABŞ-da tibbi-genetik məsləhətləşmələr (kabinetlər) XX əsrin 40-cı illərində təşkil olunmuşdur. Bu cür yardımın müxtəlif ölkələrdə inkişafı (o cümlədən Rusiya və Almaniyada) 60-70-ci illərdən başlanmışdır. Artıq bu dövrdə xromosom patologiyaları və maddələr mübadiləsinin irsiyyətli xəstəliklərin öyrənilməsində yüksək inkişafı qeydə alınmışdır.

Tibbi-genetik məsləhət» termini iki anlayışı müəyyən edir:

1. Həkim genetikin məsləhəti həkim qərarı kimi;
2. Səhiyyənin hansısa bir hissəsində struktur bölgü (xəstəxanada, təşkilatda, poliklinikada və b.).

Tibbi-genetik məsləhətləşmələr üçün olan göstəricilər:

1. Uşağın anadangəlmə inkişaf çatışmazlığı ilə doğulması;
2. Sözü geniş mənasında ailədə müəyyən edilmiş və ya şübhəli hesab edilmiş irsiyyətli xəstəlik;
3. Uşaqda fiziki inkişafda ləngimə və ya əqli gerilik;
4. Təkrar spontan abortlar, uşaqsalmalar, ölüdoğma;
5. Yaxın qohum evlənmələri;
6. Teratogenliyə və ya hamiləliyin birinci 3 aylığında məlum teratogenlərə şübhələrin təsiri;
7. Hamiləliyin qeyri-əlvərişli gedişi (keçməsi).

Prinsip etibarı ilə hər bir ər-arvad cütlükləri uşaqdoğmanı (proqramla) planlaşdırana qədər tibbi-genetik məsləhətləşmədən və

şübhəsiz ki, xəstə uşağın doğulmasından sonra (keçmişə aid) keçməlidirlər.

Monogen xəstəliyi üzə çıxaran zaman həkim xəstəyə və ya onun ailəsinə müvafiq genetik informasiyanı çatdırmalıdır və tibbi genetik məsləhətləşmə aparmalıdır. Bütün hər şeyin əsası – mütləq biokimyəvi və molekulyar-genetik metodlardan istifadə etməklə düzgün diaqnozun qoyulmasıdır. Diaqnoz irsiyyətli əlamətlərin ötürülməsi xarakterini izah etmək və qohumlarda xəstəlik riskinin hesablanması üçün həlledici rol oynayır. Yeni mutasiyaların imkanlarının, qeyri-tam penetrantlığı, dəyişkən ekspressivliyin və genotiplə fenotip arasındakı uyğunluğu nəzərə almaq vacibdir. Ailə üzvlərinə bətdaxili və ilkin diaqnostikanın imkanları haqqında, həmçinin heteroziqotluğun üzə çıxarılması haqqında danışmaq lazımdır. Xəstəliklərin inkişafında genlərin rolunun dərk edilməsilə tibbi-genetik məsləhətlərə tələbat xeyli artmışdır. Əgər adamı maraqlandırırırsa ki, irsiyyətli xəstəliklərin onun özündə və ya onun uşaqlarında inkişaf etməsi ehtimallığı necədir, onda o, bu haqda müalicə həkimindən soruşur. Buna görə də bütün həkimlər tibbi genetikanın prinsiplərini bilməlidir. Birinci məsləhəti tez-tez tibbi genetika sahəsinin mütəxəssisləri aparır, bundan sonra, onların zəmanətini müalicə həkimi təsdiq edir və tamamlayır, irsiyyətli xəstəliklərlə uşağı olma riski yüksəlmişdir, - valideynlərdə artıq xəstə uşaq vardır və ya yaxın qohumlardan biri xəstədir; - valideynlərdən biri və ya hər ikisi risk qrupuna daxildir, məsələn, mutant genə görə heteroziqotluq üzündən; - ananın 35 yaşı, yaxud ondan çox olduqda autosom trisomiyaların riski yüksəlir.

Genodiyagnostikanın texnologiyası insanın genomunun şifrinin açılmasında dünya nailiyyətlərinə əsaslanır. Genodiyagnostikanın texnologiyası, irsiyyətli və somatik xəstəliklərə, həmçinin bətdaxili və kliniki diaqnozaqədərki diaqnostika metodologiyalarına cavabdeh olan, insan genomunda genlərin dəqiq lokuslaşması üsullarının işlənilməsini özündə birləşdirir. Onların vacib tərkibini, normada və patologiyalarda genomun strukturunun müqayisəli analizi təşkil edir.

Genodiyagnostika metodları bəzi monogen xəstəliklər üçün birbaşa və birmənalı şəkildə valideynlərin genotipini müəyyən edir, gələcək nəsillərdə xəstəlik riskini qabaqcadan deməyə imkan verir. Bu metodlar həm də bətdaxili diaqnostikada istifadə edilir. Əsas biokimyəvi pozulmaları üzə çıxarılan autosom-resessiv və X-xromosomla ilişikli xəstəliklər müvafiq zülalın funksional aktivliyinin analizinin köməyi ilə etibarlı dərəcədə üzə çıxarılır. Məsələn, fermentin aktivliyinin təyin edilməsi.

Çoxlu autosom-dominant xəstəliklər üçün əsas biokimyəvi pozulmalar üzə çıxarılmamışdır və ekspressivliyin dəyişilməsinə görə valideynlərin müayinəsi dəqiq nəticə vermir. Bu xəstəliklər zamanı etibarlı (inandırıcı) və dəqiq məsləhətləşmə ilişikli molekulyar markerlərin (məsələn, restriksion fraqmentlərin uzunluq polimorfizmi) olmasını və xəstəliyə cavabdeh olan genlərin üzə çıxarılmasını olduqca əlverişli edir. Çox yayılmış poligen xəstəliklər zamanı məsləhətləşmə (şəkərli diabet, arterial hipertoniya, ateroskleroz, inkişafın çatışmazlığı və psixi xəstəlik) mükəmməllikdən uzaqdır. Bu genlərin və mühit faktorlarının onların patogenezdə qarşılıqlı təsirləri haqqında bizim təsəvvürlərimizin dərinləşməsi ilə yaxşılaşa bilər.

Bəzi ailələrdə xəstəliyin səbəbi bir mutant gendir, amma digərlərində – bir sıra mutant genin və mühit faktorlarının məcmusudur. Birinci halda xəstəliyin ehtimallığı monogen model nöqtəyi-nəzərindən əvvəlcədən deyilir. İkinci halda sadə modellər mövcud deyil və məsləhətçi çoxlu sayda müxtəlif ailələrin müayinəsinin orta məlumatların retrospektiv seçilməsinə hesablanmış ehtimallığın empirik qiymətinə əsaslanmalıdır. Məsləhətləşmə zamanı xəstə ilə xəstəliyin müalicəsi və proqnozun ehtimallığı müzakirə edilməli, ona bətdaxili diaqnostikanın mümkünüyü, həmçinin daşıyıcılığına görə müayinə haqqında xəbər verilməlidir.

Məsləhətçi xəstənin emosional reaksiyalarına qarşı diqqətli olmalıdır. İnformasiyaların qəbul edilməsi məsləhətçinin məsələnin mahiyyətini hansı tərzdə çatdırmasından asılıdır. Əksər hallarda xəstənin özü ilə apara biləcəyi qeydlər və sxemlər ona kömək edə bilər. Konspekt xarakterli qeydlər və sonrakı görüşlər zamanı təkrar müayinə səhv təsəvvürləri düzəltməyə kömək edir və yadda

qalmasını əlverişli edir. Nəhayət, məsləhətləşmənin nəticələrinin izah edilməsində mühüm rol müalicə həkiminin üzərinə düşür – axı məsləhətçi xəstəni cəmi bir və ya iki dəfə görür.

Mübadilənin bir sıra irsiyyətli xəstəlikləri (MİX) üçün müalicə metodları, daha doğrusu, onların ilkin diaqnostikası zamanı effektiv olanı işlənib hazırlanmışdır. Maddələr mübadiləsinin irsiyyətli xəstəlikləri insanın irsiyyətli patologiyasında nəzərə çarpan yer tutur və bütün populyasiyalarda rast gəlinir. MİX, bir qayda olaraq, ağır və bir çox hallarda labüd təzahürə malikdir. Yeni doğulmuşların bətdaxili diaqnostika və tibbi-genetik məsləhətləşmələrlə yanaşı kütləvi müayinəsi populyasiyalarda irsiyyətli xəstəliklərin əsas profilaktikasıdır.

Yeni doğulmuşların MİX-də kütləvi skriningq proqramında əsas məqsəd xəstəliyin kliniki mərhələdə (simptomatikliyə qədər) üzə çıxarılmasıdır, çünki bu zaman müalicə mümkün olur. İlkin diaqnostikadan asılı olmayaraq və xəstəliyin vaxtında müalicəsinin başlanması bətdaxili skriningqi mutant genin heterozioqot daşıyıcısını üzə çıxarmağa, sistemik olaraq tibbi genetik məsləhətləşmə tələb edən kontingenti formalaşdırmağa və bətdaxili diaqnostika aparmağa imkan verir.

Bədxassəli şişlərin diaqnostikasında laboratoriyalarda aparılan tədqiqatların böyük əhəmiyyəti vardır. Nəcisdə, bəlgəmdə, sidikdə qanın olması çox vaxt xərçəngin əlamətidir. Hemoqlobinin azalması və ROE-nin yüksəlməsi mədə şişində axiliya (mədə şişində xlorid turşusu və fermentlərin olmaması) və süd turşusunun meydana çıxması, diqqətli olmağı tələb edir. Onkoloji xəstələr üçün daima simptomların artması xarakterikdir. Xərçəng xəstəliyinin diaqnostikasında rentgenoqrafiyalardan başqa müasir dövrdə tomoqrafik tədqiqat geniş tətbiq edilir. Bu daha xırda detalları müəyyən etməyə, həmçinin orqanın təzadlı olması ilə rentgenoloji tədqiqinə də imkan verir.

Endoskopiya metodları da az əhəmiyyətə malik deyildir (qastrokopiya, bronxoskopiya, ezofaqoskopiya, rektoskopiya), hansı ki, şişə gözlə baxmağa, yaxma götürməyə, yuyulma və ya biopsiya etməyə imkan verir. Biopsiya – canlı ikən diaqnostika məqsədi ilə ayrılmış toxuma tikəsinin, yaxud orqanın mikroskopik tədqiqidir.

Geniş yayılmış bədxassəli şişlərin diaqnostikasının başqa metodu da mövcuddur: şişlərin punktatinın, yaxud limfa düyünlərinin sitoloji tədqiqi. Diaqnostik punksiya olduqca sadədir və poliklinikə şəraitində asan yerinə yetiriləndir. Punksiyanı bütün aseptika qaydalarına riayət etməklə həyata keçirirlər.

8.3. İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN MÜALİCƏSİ

Hələ yaxın vaxtlara qədər irsiyyətli xəstəliklərin müalicəsi perspektivsiz kimi qəbul edilirdi və praktiki olaraq aparılmırdı. Xəstəliyin irsiyyətli təbiətinin müəyyən edilməsi onu durmadan tərəqqi edən və medikamentoz, fiziki və terapiyanın başqa metodları kimi, eləcə də müalicənin cərrahi metodlarından istifadə zamanı effektin olmaması kimi təsəvvür edilirdi.

Son illərdə xeyli sayda monogen və multifaktorial irsiyyətli xəstəliklərin etiopatogenetik mexanizmlərinin şifrinin açılması ilə əlaqədar olaraq onların effektiv müalicə üsullarının işlənilməsi və təkmilləşdirilməsi üçün imkanlar yarandı.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatlarına görə, yeni doğulmuş uşaqların 2,5 faizə yaxını inkişafın müxtəlif qüsurları ilə dünyaya gəlir. Bu zaman onların 1,5-2 faizi qeyri-əlvərişli ekzogen faktorlarla şərtlənir (teratogen adlanan faktorlar nəzərdə tutulur), amma yerdə qalan digər xəstəliklər üstünlüklə genetik təbiətlidir. İnkişaf qüsurlarının ekzogen səbəbləri arasında bioloji (yoluxucu xəstəliklər: məxmərək, dəmrov, toksiplazmoz, xlamidiya infeksiyası, sitomeqalovirus infeksiyası), fiziki (ionlaşdırıcı şüaların bütün növləri, radionuklidlər, kimyəvi (bütün şişlərə qarşı preparatlar, hormonal preparatlar, narkotik maddələr) səbəbləri yada salmaq lazımdır.

İnkişaf çatışmazlıqlarının genetik faktorları populyasiyaların ümumi genetik yükünü əks etdirir, hansı ki, planetin əhalisinin 5 faizindən çoxunda təzahür edir. Genetik yükün təxminən 1 faizi gen mutasiyalarının payına, 0,5% xromosom mutasiyalarının payına düşür, 3-3,5 faiz irsiyyət komponentləri kimi ifadə olunan xəstəliklərə uyğun gəlir (şəkərli diabet, ateroskleroz, ürəyin işemik xəstəliyi, Daun sindromu, epilepsiya, şizofreniya, bəzi şişlər və s.).

İrsiyyətli xəstəliklərin müalicəsinə ümumi yanaşmalar istənilən başqa etioloji xəstəliklərin müalicəsinə olan yanaşmalarla oxşardır. Bu xəstəliklərin müalicəsi zamanı fərdiyyətçilik müalicələri haqqında olan prinsiplər tamamilə saxlanılır - axı həkim irsiyyətli patologiyalar zamanı yalnız xəstəliyi müalicə etmir, konkret adamdakı xəstəliyi müalicə edir. Hətta irsiyyətli patologiyalar zamanı fərdiləşdirilmiş müalicə prinsipinə daha ciddi riayət edilməlidir, ona görə ki, irsiyyətli xəstəliklərin heterogenliyinin şifri çox da ətraflı açılmamışdır, amma, demək olar ki, bir və ehtimal ki, kliniki forma ilə müxtəlif irsiyyətli xəstəliklər müxtəlif patogenezlə gedə bilər. Bətdaxili və doğuşdan sonrakı ontogenez şəraitdən, həmçinin fərdin bütün genotipindən əsli olaraq konkret fərddə mutasiyaların fenotipik təzahürü bu və ya digər tərəfə modifikasiya oluna bilər. Buna görə də müxtəlif şəxslərdə irsiyyətli xəstəliklərin müxtəlif korreksiyası zəruridir.

İrsiyyətli xəstəliklər mutasiya tiplərinə, mübadilə pozulmalarının həlqəsinə görə, orqan və sistemlərin patoloji proseslərə cəlb olunmasına və gedişinin xarakterinə görə o qədər müxtəlifdir ki, bütün irsiyyətli xəstəliklərin müalicəsinə ətraflı təsvir etmək mümkün deyildir. İrsiyyətli patologiyaların müalicəsinin ümumi prinsiplərini və yeni metodlarının işlənilməsinə hazırlanmasını aşağıda şərh edəcəyik.

Digər yaxşı öyrənilmiş xəstəliklərin müalicəsində olduğu kimi (məsələn, yoluxucu), irsiyyətli və irsiyyətli meyilli xəstəliklərin müalicəsinə üç yanaşmanı ayırmaq olar: *simptomatik*, *patogenetik*, *etiotrop*. Bu cür müalicənin seçilməsi hər şeydən əvvəl xəstəliyin təbiəti haqqında bilikdən və onun inkişafının patogenetik mexanizmləri haqqındakı bilikdən asılıdır. İrsiyyətli xəstəliklərə uyğun olaraq ayrı-ayrı qruplara cərrahi metodları ayırmaq olar, bir halda ki, bəzən onlar simptomatik terapiya funksiyasını, bəzən - patogenetik, bəzən - onu və başqasını yerinə yetirir.

Simptomatik və patogenetik yanaşmalar zamanı bütün müasir müalicə metodları istifadə olunur (dərman, pəhriz, rentgen - radioloji, fizioterapevtik, iqlim şəraiti və s.). Xəstənin irsiyyəti haqqında genetik diaqnoz, kliniki məlumatlar və xəstəliyin bütün dinamikası həkimin davranışını bütün müalicə dövründə daimi və ciddi

surətdə hippokrat prinsipinə «zərər vermədən» riayət etməsin müəyyənləşdirir. İrsiyyətli xəstəlikləri müalicə edən zaman etik və deontoloji (həkimlik etikası) normalara riayət edilməsində xüsusilə diqqətli olmaq lazımdır: belə xəstələr tez-tez hələ uşaq yaşla-rından ağır xroniki patologiyaya malik olurlar.

8.3.1. SİMPATOMATİK MÜALİCƏ

Doğrudur, qeyri-spesifik müalicə başlıca müalicə hesab edilmir, o faktiki olaraq həmişə, o cümlədən pasiyentləri irsiyyətli xəstəliklə müalicə edəndə istifadə olunur. Simptomatik müalicə bütün irsiyyətli xəstəliklər zamanı, həkim patogenetik terapiya metoduna malik olduqda belə tətbiq olunur. İrsiyyətli patologiyaların bir çox formaları üçün simptomatik müalicə yeganə olaraq qalır.

Simptomatik dərman terapiyası çox müxtəlifdir və irsiyyətli xəstəliklərin formasından asılıdır. Simptomatik terapiyanın bizim günlərə qədər qalmış qədim misallarından biri - podaqrik artritın kəskin tutmaları zamanı kolxitsinin tətbiq edilməsidir. Bu cür müalicədən hələ antik dövrdə yunanlar istifadə etmişlər. Simptomatik müalicənin başqa misalları miqrenin (başağrısı) irsiyyətli formaları zamanı analgetiklərin (ağrıkəsən) dərman preparatlarının tətbiqi, irsiyyətli xəstəliklərin psixi təzahürü zamanı spesifik trankvilizatorların (sakitləşdirici), qıcolma simptomları zamanı qıcolmalara qarşı preparatların və s. tətbiqi ola bilər. Terapiyanın bu bölməsinin nailiyyəti, daha geniş dərman seçimini təmin edən farmakologiyanın tərəqqisi ilə əlaqədardır. Bununla belə, hər bir xəstəliyin patogenezinin şifrinin açılması simptomun meydana gəlməsinin səbəbini başa düşməyə imkan verir, bunun əsasında əgər ilkin patogenetik terapiya hələ mümkün deyildirsə, onda simptomların incə dərman korreksiyası mümkün olur.

Misal kimi çoxkomponentli simptomatik mukovissidozun (mədəaltı vəzinin anadangəlmə ailəvi kistofibrozu) müalicəsinin ümumi sxemini göstərmək olar. Patogenezin ilkin həlqəsində (hissəsi) (natrium və xlor ionlarının daşınmasının pozulması) bu xəstəlik zamanı hələlik dəyişiklik etmək mümkün olmamışdır.

Elə onunla əlaqədardır ki, xəstələrdə tər vasitəsilə çoxlu natrium xlorid ifraz olunur, mukovissidozlu uşaqlara isti, quru iqlimdə qidaya əlavə xörək duzu daxil etmək məsləhət görülür. Əks halda, bəzən istilik vurması ilə kollaps (kəskin zəiflik) baş verə bilər.

Xəstələrdə mədəaltı vəzinin funksiyası kifayət qədər olmadıqda (gec yaxud tez bu baş verir) heyvanların mədəaltı vəzisinin quru ekstraktlarının preparatları ilə, yaxud kapsullarda fermentlərlə (pankreatin, panzinorm, festal) və ödqovucu vasitələrlə yeri doldurulur. Klinik əlamətlər zamanı qaraciyərin funksiyasının pozulmasında müvafiq terapiya kursu yerinə yetirilir (metionin, xolin və b.).

Müalicə üçün ən çox ciddi və çətin olan tənəffüs yollarının pozulmasıdır. Kiçik bronxların işıq zolağının qatı seliklə tıxanması ağciyər toxumalarında infeksiyanın inkişafını şərtləndirir. Bronxların tıxanmasına və infeksiyaya simptomatik (demək olar ki, patogenetik) terapiya yönəldilmişdir. Obstruksiyanı azaltmaq üçün bronxospazmolitik və bəlgəmgətirici qatışıqlar (izoprenalin, eufillin, atropin, efedrin və b.), mukolitik təsirli preparatlar, əsasən tiollar tətbiq edilir. Preparatın daxil edilməsi (inhalyasiyalarla, nəfəs alma, daxilə, əzələdaxili) üsulu klinik formanın ifadə olunmasından asılıdır. Hüceyrədaxili selik məhsulunu azaldan dərman qəbul edilir, məsələn, mukodin (karbosistein). Mukovissidoz zamanı ağciyərlərdə iltihablaşma fəsadlarının müalicəsi çətin məsələni əks etdirir, hansı ki, bu fəsadlar bir sıra bakteriya növü ilə, hərdən də göbələklərlə şərtlənir.

Bu məqsədlə intensiv mikrobioloji nəzarət olunan antibiotikoterapiya keçirilir (üçüncü nəsil sefalosporinləri və b.), həmçinin piosianik infeksiyalarla mübarizə üçün ftorxinolonla müalicə aparılır. Antibiotikləri mikrofloranın həssaslığından asılı olaraq seçirlər. Antibiotiklərin inhalyasiyalara və parenteral (həzm kanalından kənar) daxil edilməsi ən çox effekt verir. Mukovissidozun dərmanla müalicə misalından görüldüyü kimi, çoxsimptomlu xəstəliklər farmakokinetik uyğun dərmanların tətbiqini tələb edir.

Simptomatik müalicə yalnız dərmanla olmur. Müalicənin fiziki

metodlarının bir çox növü (iqlim terapiyası, balneomüalicə, elektroterapiyanın müxtəlif növləri, istiliklə müalicə) sinir sisteminin irsiyyətli xəstəlikləri zamanı, maddələr mübadiləsinin irsiyyətli xəstəliklərində, skeletin xəstələnməsində tətbiq edilir. Bu cür müalicə kursundan sonra xəstələr özlərini xeyli yaxşı hiss edirlər, onların həyatlarının davam etmə müddəti uzanır.

Praktiki olaraq elə irsiyyətli xəstəliklər yoxdur ki, onlara fizioterapik müalicə göstərilməmiş olsun. Məsələn, mukovissidozun dərmanla müalicəsi daima fizioterapevtiki proseduralarla (üsullarla) möhkəmləndirilir.

Simptomatik terapiya bir qayda olaraq qısamüddətli effekt verir və təkrar müalicə kursunun aparılmasını tələb edir, bunun nəticəsində xəstəliyin progressivliyi zəifləyir. Ümumiləşdirilmiş şəkildə misal kimi simptomatik müalicəni aşağıdakı kimi aparmaq olar:

1. Analgetiklərdən istifadə olunan ağrılı sindromda istifadə;
2. Epilepsiyaların müxtəlif formaları zamanı qıcolmalara qarşı preparatların təyin edilməsi;
3. Arterial hipertenziyaların müxtəlif formalarında angiotenziv maddələrin istifadə edilməsi;
4. Allergik xəstəliklər zamanı antihistamin maddələrin təyini;
5. Mukovissidoz və bronxial astma zamanı mukolitik və bronxolitik maddələrin təyini;
6. Mitohondriəl xəstəliklər zamanı, əzələ distrofiyasını progressivləşdirən, spinal (bel, onurğa) əzələ atrofiyası zamanı toxuma tənəffüsü prosesini yaxşılaşdıran preparatların istifadəsi;
7. Oliqofreniyalar (anadangəlmə ağıl zəifliyi) və demensiyaların (ağıl zəifliyi) müxtəlif formaları zamanı nootrop preparatlardan istifadə;
8. Fizioterapevtik metodların irsiyyətli skelet displaziyalar, mukopolisaxaridozlar, miopatiyaların müalicəsində (dərman preparatları ilə elektroforez, diadinamik tok, palçıq aplikasiya və b.) tətbiqi;
9. İrsiyyətli hərəki-sensor neyropatiyaları və mukopolisaxaridozların bəzi variantları zamanı oynaqların deformasiyalarının cərrahi müalicəsi, həmçinin X-xromosomla ilişikli hidrosefaliyalarda ventrikulomeqaliyaların korreksiyası.

Bu siyahını davam etdirmək də olar. Praktiki olaraq hər bir irsiyyətli xəstəliklərin qrupları üçün simptomatik müalicənin spesifik üsulları işlənib hazırlanmışdır. Bu, xəstənin vəziyyətini yüngülləşdirir, eyni zamanda bir sıra hallarda xəstənin tez ölməsinin qarşısını alır. Bu üsulların təkmilləşməsi xəstəliklərin təbiəti haqqında biliklərin toplanması dairəsində, farmakoloji preparatların dəstinin artırılması və fizioterapevtiki və cərrahi korreksiyalarla qüsurların üzə çıxarılması həyata keçirilir.

Simptomatik müalicəyə rentgen-radioloji müalicəni irsiyyətlə şərtlənən şişlər zamanı cərrahi müdaxilədən əvvəl və sonra aid etmək olar. Çoxlu xəstəliklər zamanı simptomatik müalicənin imkanları hələ qurtarmamışdır. Bu xüsusilə dərman və pəhriz terapiyasına aiddir. Qeyd, etmək lazımdır ki, simptomatik müalicə böyük həcmdə və gələcəkdə ən mükəmməl patogenetik müalicə ilə yanaşı, eləcə də irsiyyətli xəstəliklərin etiotrop müalicəsində istifadə olunacaqdır.

8.3.2. PATOGENETİK MÜALİCƏ

İstənilən xəstəliyin patogenezin müdaxiləsi ilə müalicəsi həmişə simptomatik müalicədən effektivdir. İrsiyyət xəstəlikləri zamanı patogenetik metodlar daha çox əsaslandırılmışdır, doğrudur, bu zaman həmin metodlar simptomatik müalicəyə əks qoyulmur. Hər bir xəstəliyin patogenezinin öyrənilmə dairəsinə görə bu prosesə müdaxilə edilməsinə, xəstəliyin gedişində və ya sağalmasında müxtəlif imkanlar meydana çıxır. Kliniki təbabət patoloji proseslər haqqındakı nəzəri təsəvvürlər əsasında inkişaf etmişdir. Kliniki genetika müalicə metodlarının işlənib hazırlanması da bu yolla gedir.

Patogenetik müalicə mutant genin zülal məhsulunun qatılığının dəyişilməsi nəticəsində pozulmuş bioloji və fizioloji proseslərin korreksiyasına yönəldilmişdir. Müalicənin bu metodu mübadilənin irsiyyətli xəstəlikləri zamanı daha effektivdir. Əsas patogenetik mexanizm substratın istifadə edilməsinin pozulmasıdır.

Mübadilə çevrilmələri proseslərinə təsir bir neçə yolla həyata keçirilə bilər və hər şeydən əvvəl xəstəliyin patoloji simptomları

substratın istifadə edilməsinin pozulmasının nəticəsi olub-olmasından asılıdır, (xaricdən daxil edilmiş və ya orqanizmdə sintez olunmuş), yaxud xəstənin orqanizmində onun metabolizminin məhsullarının kifayət qədər olmaması ilə şərtlənmişdir.

Substratın (qidalandırıcı mühit) istifadə edilməsi proseslərinin korreksiyası bir neçə üsulla həyata keçirilə bilər. Onların seçilməsi aşağıdakılardan asılıdır:

- klinik simptomlar blokun sələfi olan məhsulun toplanmasının nəticəsidir;

- yaxud onlar mübadilə çevrilmələrinin son məhsulunun çatışmazlığının nəticəsi olmasından asılıdır.

Birinci halda terapiya taktikası planlaşdırılan zaman aşağıda verilənləri nəzərə almaq lazımdır:

- 1) qidaverici mühit orqanizmdə sintez olunurmu, yaxud qida ilə daxil olur;

- 2) patogeneza fermentativ parçalanmanın pozulması ilə əmələ gələn xəstəliklə, yaxud selikli mədə-bağırsağın həzm yolundan və böyrəklərdən substratın daşınması prosesi ilə şərtlənir.

İrsiyyətli xəstəliklərin patogenetik müalicəsi üçün son illərdə, molekulyar və biokimyəvi genetikanın nailiyyətlərinə əsaslanan prinsipial yeni yanaşmalar tətbiq edilir. Gen xəstəliklərini təsvir edən zaman mübadilə həlqəsinin şifri, açılmış pozulmaları misal gətirmişlər. Bütün biokimyəvi proseslərin, hansı ki, buna görə anomal gen məhsulundan xəstəliyin klinik formasına qədər irsiyyətli şərtlənmiş patoloji proses inkişaf edir. Təbiidir ki, bunun əsasında xəstəliyin patogenezinə məqsədyönlü müdaxilə etmək olar, amma belə müalicə faktiki olaraq etiotrop xəstəliklə eyni mənalıdır. Doğrudur, ilk səbəb (daha doğrusu mutant gen) kənar edilmir, lakin patoloji prosesin zənciri qırılır və patoloji fenotip (xəstəlik) inkişaf etmir (daha doğrusu, normal sürət çıxarma baş verir).

Patogenetik müalicə genetikanın inkişafının tərəqqisi dairəsinə görə genişlənir. İrsiyyətli patologiyaların müalicə metodlarının işlənilməsində onun əhəmiyyəti xeyli azdır. Doğrudur, son illərdə onun müvəffəqiyyətləri şübhə doğurmur. Müasir dövrdə müalicə ayrı-ayrı pozulmuş həlqələrin korreksiyasına

əsaslanır, əgər sistemli reaksiyalar səviyyəsinin patoloji prosesinə qarışmış (müdaxilə) olsaydılar daha effektiv olardı.

İrsiyyətli xəstəliklərin müalicəsinə patogenetik yanaşmalar zamanı ona əsaslanırlar ki, xəstədə ya anomal zülal (ferment) əmələ gəlir, ya da normal zülal kifayət qədər sintez olunmur (tam olmayana qədər). Bu hadisələrin ardınca substratın və ya onun məhsulunun çevrilmə zəncirinin dəyişilməsi baş verir. Bu prinsiplərin və genin təsirinin tənzimlənməsinin konkret yollarını bilmək müalicə sxemini düzgün işləyib hazırlamağa və hətta terapevtika strategiyasına kömək edir. Bunu xüsusilə maddələr mübadiləsinin irsiyyətli xəstəlikləri misalında dəqiq müşahidə etmək olar. Qüsurlu zülalın funksiyasının pozulması aşağıda verilən səbəblər üzündən xəstəlik törədir:

- substratın toksiki qatılıqlarının toplanması;
- alternativ metabioloji yolların ifrat aktivliyi;
- reaksiyaların və ya onun metabolitin məhsulunun çatışmazlığı;
- göstərilən səbəblərin uyğunluğu.

Doğrudur, bu variantları fermentlərin misalında nümayiş etdirmək hər şeydən asandır, onlar bütün zülallər üçün praktiki olaraq düzgündür.

Metabolizmin pozulması – qüsurlu zülalın sintez olduğu ayrı-ayrı hüceyrədə və yaxud toxumada yerli ola bilər, yaxud hüceyrədənkənar mayədə metabolitlərin qatılığının pozulması ilə törəyən sistemli biokimyəvi effektləri birləşdirir. Məsələn, Tey-Saks xəstəliyinin nevroloji meydana çıxması heksozaminidaza A-nın yerli çatışmazlığı üzündən neyronların dağılması ilə şərtlənir, amma müalicə olunmayan fenilketonuriyalar zamanı əqli cəhətdən gerilik fenilalaninin sistemik olaraq yığılmasının uzaq nəticəsidir, bu isə öz növbəsində böyrəklərdə fenilalanin hidrosilazanın kifayət qədər olması üzündən törəyir.

Pəhrizdə məhdudiyət, karbohidratların mübadiləsinin bir çox irsiyyətli xəstəlikləri və amin turşularını (qalaktozemiya, fruktoza və laktozaların irsiyyətlə köçürülməməsi, argininemiya, sitrullinemiya, sistinuriya, histidinemiya, metilmalonlu asidemiya, tirozinemiya, propionlu asidemiya) və ilkin qüsurla məlum

olan başqa xəstəliklərin müalicəsi zamanı tətbiq edilir. Hər bir xəstəlik üçün spesifik olan pəhrizlər tətbiq edilir.

Pəhrizdə müəyyən maddələri məhdudlaşdırmaqla, genin ilkin məhsulunun qüsurunun şifri hələ də açılmayan xəstəlikləri müalicə etmək olar. Empirik olaraq müəyyən edilmişdir ki, məsələn, seliaksiya zamanı (uşaqlarda gərgin ishal) daimi dispepsiyalı hadisə qlyuteni süni surətdə törədir. Bu xəstəliyin müalicəsi üçün qidadan öz (yapışqanlıq xassəsi verən zülali maddə) məhsulunu çıxarmaq kifayətdir.

Baxmayaraq ki, qidada müəyyən maddələr seçiciliklə məhdudlaşdırılmışdır, bəzi irsiyyətli maddələr mübadiləsi, xəstəliklərinin müalicəsinin effektivliyini yüksəltmək üçün geniş istifadə olunur. Baxmayaraq ki bir çox məsələlər hələ də həll edilməmiş qalmışdır. Məsələn, fenilketonuriyanın müalicə təcrübəsindən 50 il keçməsinə baxmayaraq, pəhrizin optimal sərhəddi, uşaqlar üçün müalicə kursunun davam etmə müddəti, ferment çatışmazlığının bir qədər az ağır formaları zamanı məhdudlaşmanın zəruriliyi, pəhrizlərin fərdiləşdirilmə prinsipləri hələ tam müəyyən edilməmişdir. Pəhrizin məhdudlaşması maddələr mübadiləsinin ciddi biokimyəvi nəzarətilə həyata keçirilməlidir.

8.3.3. ETİOTROP MÜALİCƏ: HÜCEYRƏ VƏ GEN TERAPİYASI

İstənilən xəstəliyin etiotrop müalicəsi optimaldır, bir halda ki, o xəstəliyin ilkin səbəbini kənarlaşdırır və nəticədə onu tam müalicə edir. İrsiyətli xəstəliklərin simptomatik və patogenetik terapiya-sının nailiyyətinə baxmayaraq, onların etiotrop müalicəsi haqqın-dakı sual aradan götürülmür. Nəzəri biologiya sahəsində bilik nə qədər dərin olursa, irsiyyətli xəstəliklərin radikal müalicəsi haqq-qında sual daha tez-tez qaldırılacaqdır.

Lakin irsiyyətli xəstəliklərin səbəblərinin kənar edilməsi insanda genetik informasiya ilə belə ciddi manipulyasiyanı, normal genin hüceyrəyə gətirildiyini, mutant genin kənar edilməsini, patoloji allelin geri dönmə (əks) mutasiyasını göstərir. Bu məsələlər hətta ibtidai orqanizmlərdə müdaxilə edən zaman kifayət qədər

çətin olur. Elə ona görə də hansısa bir irsiyyətli xəstəliyin etiotrop müalicəsini keçirməkdən ötrü DNT-nin strukturunu bir hüceyrədə deyil, məhz funksiya yerinə yetirən bir çox hüceyrədə (və yalnız funksiya yerinə yetirən!) dəyişdirmək lazımdır. Hər şeydən əvvəl, bunun üçün mutasiya nəticəsində gendə hansı dəyişilmənin baş verdiyini bilmək lazımdır, daha doğrusu, irsiyyətli xəstəlik kimyəvi formulalarda təsvir edilməlidir.

İrsiyyətli xəstəliklərin etiotrop müalicəsinin mürəkkəbliyi aydındır, lakin artıq onların qarşısının alınması üçün, insan genomunun şifrinin müvəffəqiyyətlə açılmasının və molekulyar tibbin tərəqqisi ilə çoxsaylı imkanlar vardır.

Genetikada və molekulyar biologiyada bir neçə prinsiplial kəşflər, irsiyyətli xəstəliklərin (gen və hüceyrə terapiyası) etiotrop müalicə metodlarının işlənilib hazırlanması və klinik yoxlanması üçün zəmin (ilkin şərait) yaratmışdır.

RNT- və DNT-yə malik olan viruslarla aparılan eksperimentlərdə şişlər (1970-ci illərin əvvəli) virusların transformasiya olunan hüceyrələr genləri keçirmə qabiliyyəti üzə çıxarıldı və viruslardan gen daşıyıcıları kimi istifadə olunması konsepsiyası formalaşdırıldı, başqa sözlə, vektor sistemi (rekombinant DNT) konsepsiyasının yaradılması kimi qeyd olundu.

Rekombinant DNT ilə aparılan eksperimentlərdən əldə edilmiş müvəffəqiyyət artıq 1970-ci illərin ortalarında eukariotların (o cümlədən insanların) genlərinin təcrid olunmasında qeyri-məhdud imkanlar açdı. 1980-ci illərin əvvəllərində vektor sistemi əsasında məməlilərin hüceyrələrinə *in vitro* və *in vivo*-da genlərin daşınmasının yüksək effektivliyi sübut edilmişdir.

İnsanda gen terapiyasının prinsiplial məsələləri həll edilmişdir. Birincisi, genləri cinahlandırıcı (sərhədləndirən) sahələrlə birlikdə təcrid etmək (ayırmaq) olar. Bu sahələrdə vacib tənzimləyici ardıcılıqlar olur. İkincisi, təcrid olunmuş (ayrılmış) genləri yad hüceyrələrə birləşdirmək (qoşmaq) çətin deyil. Genlərin «cərrahi» transplantasiyası çox müxtəlifdir.

Gen terapiyasına şərait təəccüblü dərəcədə tez işlənilib hazırlandı. İnsanda gen terapiyasının birinci protokolu 1987-ci ildə tərtib edilmişdir və 1989-cu ildə yoxlanmışdır, amma 1990-cı ildən eti-

barən isə artıq xəstələrdə gen terapiyasına başlanmışdır.

İrsiyyətli xəstəliklərin etiotrop müalicəsi hüceyrələr və genlər səviyyəsində həyata keçirilə bilər. Xəstənin orqanizmi, irsiyyətli qüsurları allogən hüceyrələrin genomu ilə və ya xüsusi yaradılmış gen mühəndisliyi konstruksiyası şəklində bərpa etmək qabiliyyətinə malik əlavə genetik informasiya almalıdır.

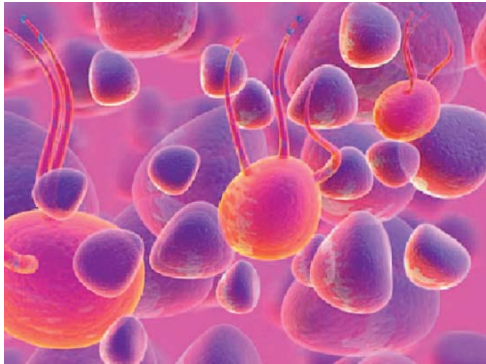
Müasir dövrdə bütövlükdə, etiotrop müalicənin dörd istiqaməti müəyyən edilmişdir:

- allogən hüceyrələrin transplantasiyası (hüceyrə terapiyası);
- xəstənin toxumalarına gen-mühəndis konstruksiyasının daxil edilməsi (gen terapiyası);
- transgen hüceyrələrin gen-mühəndislik konstruksiyası ilə məqsədli transplantasiyası (kombinə edilmiş terapiya);
- genlərin ekspressiyalarının dəyişdirilməsi (gen terapiyası).

8.3.3.1. HÜCEYRƏ TERAPİYASI

«Hüceyrə terapiyası» termini altında hüceyrələrin transplantasiyası yolu ilə müalicə üsulu başa düşülür. Başqa yerə köçürülmüş hüceyrələr donorun genotipini saxlayır, buna görə başqa yerdə əkilməyə (köçürülmə) genoterapiya forması kimi baxmaq olar, bir halda ki, o somatik genomun dəyişilməsinə gətirib çıxarır.

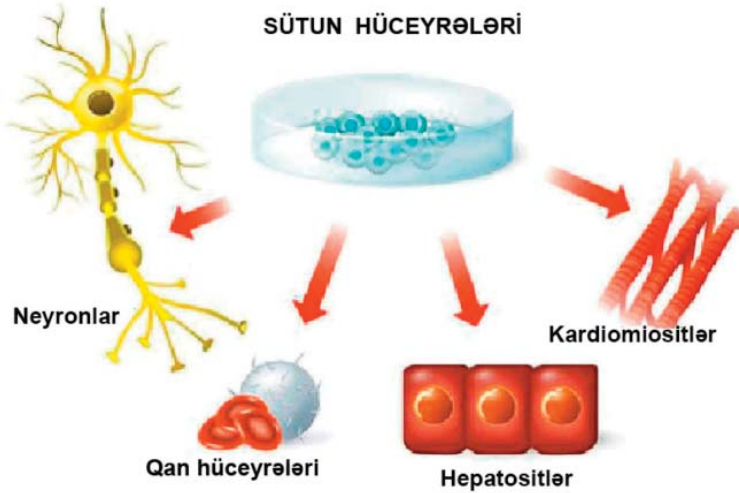
Hüceyrə terapiyasına ən aydın və ən məşhur misal kimi donorun sütun hüceyrələrindən sümük iliynin transplantasiyası üçün istifadə edilməsidir. Müasir dövrdə sütun hüceyrələri ilə müalicə əsas ümumi qəbul edilmiş imkanlıdır. Bu hüceyrələrin köməyi ilə artıq çoxlu xəstəlikləri müalicə etmək olar – bunlar kəskin və xroniki leykozlardır, mielodisplazik sindromlar, sütun hüceyrələrinin pozulması, mieloproliferativ və limfoproliferativ pozulma, maddələr mübadiləsinin



anadangəlmə pozulması, eritrositlərin, immun sisteminin, xərçəngin müxtəlif formalarıdır.

Sütun hüceyrələrinin köməyi ilə müalicəsi mümkün olan xəstəliklərin siyahısı yeni indikasiyalarla (müalicə üçün göstəriş) tamamlanır. Bu, infarkt miokard, yaşa dolduqca əmələ gələn degenerativ xəstəlik, sümüklərin və qığırdağın sağalmayan qüsurları, hepatit, şəkərli diabet, yanıqlar və başqa ağır xəstəliklərdir. Yuxarıda göstərilən xəstəliklərin müalicə metodları hələlik eksperimental vəziyyət halındadır.

Sütun hüceyrələri ilə müalicənin effektivliyi, bir qayda olaraq, yüksək deyil, terapevtik effekt yalnız birinci 6 ayda saxlanır, buna görə də hüceyrə terapiyasına əsas müalicə metodu kimi yox, əlavə metod kimi baxılmalıdır. Şəkil 8.9-da sütun hüceyrələrinin tərkib hissələri göstərilmişdir.



Şəkil 8.9. Sütun hüceyrələrinin tərkib hissələri

Müalicənin vacib metodu hüceyrə terapiyası ilə dərman terapiyasının uyğunluğu (nisbəti), xüsusilə mübadilənin irsiyyətli xəstəliyi üçün fermentativ metod hesab edilir. Qarşıda hələ çoxlu ilkin

nəticələri effektiv və təhlükəsiz müalicə metodlarına qədər çatdıran işlər vardır. Çoxlu kliniki tədqiqatlara baxmayaraq hüceyrə terapiyaları, yəni təsdiq edilmiş müalicə protokolu dəqiq nozoloji forma üçün hələ ki, yoxdur (hüceyrələrin tipləri, miqdarı, hüceyrələrin daxil edilməsi üsulu, təkrar daxil edilmə müddətləri).

8.3.3.2. GEN TERAPİYASI

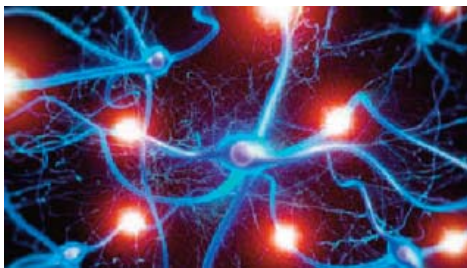
Gen terapiyası – DNT və ya RNT səviyyəsində fərdin hüceyrələrinə əlavə genetik informasiyaların daxil edilməsi yolu ilə (gen-mühəndislik konstruksiyası), yaxud genlərin ekspressiyasının dəyişdirilməsi yolu ilə müalicə üsuludur.

Gen terapiyasının iki metodu mövcuddur:

1. Birinci metod ona əsaslanmışdır ki, burada alimlər lazım olan informasiyanı DNT-nin həlqə şəkilli molekuluna yerləşdirirlər. Bundan sonra onu orqanizmin hüceyrələrinə yerləşdirirlər. Metodların kifayət qədər olmaması proseduranı təkrar etmək lazım olduğunu bildirir, belə ki, hüceyrələr daima yenilənir.

2. Viruslardan gen informasiyalarının daşıyıcıları kimi istifadə edilməsi. Tibbi genetiklər virusdan zülal kənar edirlər, hansı ki, onun xəstəlik törətmək qabiliyyətinə cavabdehdir. Onun DNT-də, orqanizmin hüceyrəsinə necə daxil olmaq haqqında informasiya qalır.

Virusun üstünlüyü ondadır ki, özü orqanizmdə ona lazım olan hüceyrəni tapır. Hepatit virusu qaraciyərə herpes virusu isə neyronlara daxil olur. Lakin prosesə nəzarət etmək mümkün deyildir, buna görə xərcəng



xəstəliklərinin inkişaf etmə riski olur. Zərərsiz və effektiv olaraq genetik materialı daşıyan virusların yaradılması üzərində Şarite (Almaniya) klinikasının alimləri işləyirlər. Eksperimentlərdə onlar rekombinant adenoassosiasiya olunmuş viruslardan istifadə edirlər. Metodika hazırda laboratoriya tədqiqatları mərhələsin-

dədir. Lakin gələcəkdə o epilepsiyaları, Parkinson xəstəliyini və Alzheymer xəstəliyini müalicə etməyə kömək edəcəkdir. Tədqiqat genoterapiyanın aşağıda verilən xəstəliklər qrupuna qarşı effektivliyini sübut edir:

- irsiyyətli (hemofiliya, immun çatışmazlıqları, toplanma xəstəlikləri, ferment çatışmazlıqları);

- onkoloji;
- kardioloji;
- sinir xəstəlikləri;
- yoluxma xəstəliklər (o cümlədən VİÇ).

Genodiyagnostika və genoterapiya texnologiyaları yeni tibbi-bioloji strategiyaların tənzimləyici alətləridir, son məqsəd, hansı ki, - bəşəriyyəti genetik və qazanılmış xəstəliklərdən qorumaqdan ibarətdir. İnsan üçün genoterapiyanın aktuallığı onunla əlaqədardır ki, 5000-dən çox irsiyyətli və qazanılmış xəstəliklər genetik çatışmazlıqlarla əlaqədardır. Genoterapiya yalnız müalicə üçün istifadə edilmir, o həmçinin irsiyyətli və qazanılmış xəstəliklərin profilaktikası üçün də istifadə oluna bilər. Beləliklə, verilmiş bu



texnologiya yüksək sosial və xalq təsərrüfatı əhəmiyyətinə malikdir.

Genodiyagnostika ilə kompleksdə və bazada inkişaf etməkdə olan genoterapiyanın əsasında hüceyrələrin genetik materialının «bərpayə» gətirib çıxaran, yalnız irsiyyətli deyil, həm də son vaxtlar

da canlı orqanizmlərin qazanılmış genetik qüsurlarını da bərpa edir. Müasir mərhələdə gen terapiyasına yalnız irsiyyətli xəstəlikləri deyil, həm də multifaktorial xəstəlikləri müalicə edən kimi baxmaq olar. Pasiyentlərin hüceyrələrinə daxil etməklə gen qüsurlarının istiqamətli dəyişdirilməsi məqsədilə və ya hüceyrələrə yeni funksiyalar verməklə müalicə mümkündür.

Geniş başa düşülən mənada gen terapiyası özündə aşağıdakıları

birləşdirir:

1) hüceyrəyə xəstəliyin inkişafına gətirib çıxaran özünün şəxsi geninin kifayət qədər olmayan funksiyasını bərpa etmək üçün genin daxil edilməsi;

2) molekulyar-genetik texnologiyaların köməyi ilə, özünün xəstəlik törədən şəxsi geninin ifrat (artıq) funksiyalarının təsirinin azaldılması;

3) patoloji hüceyrələrin immunogenliyini və məhvini sürətləndirən, həmçinin orqanizmin immun cavabını yüksəldən genlərin daxil edilməsi.

Beləliklə, irsiyyətli qüsurun genokorreksiyalarının standart sxemi silsilə ardıcıl mərhələləri birləşdirir. Dəqiq məsələdən asılı olaraq, genetik elementlər hüceyrəyə daimilik əsasında daxil edilə bilər və onun genomuna qoşular, tək genomdan kənarında mövcud olsun və müvəqqəti ekspressiya olunsun. Genlərin daxil edilməsi orqanizmdən kənarında həyata keçirilə bilər. Bunun üçün nişanlanmış hüceyrələri pasiyentdən alırlar, onlara lazım olan geni yerləşdirirlər və hüceyrələri pasiyentə qaytarırlar. Alternativ olaraq, genləri bilavasitə orqanizmə daxil edirlər. Genetik elementləri hüceyrələrə effektiv daxil etmək üçün xüsusi ünvana çatdırma sistemi tətbiq edilir. Genoterapiya texnologiyaları arasında müasir dövrdə aşağıdakılar aktualdır: somatik hüceyrələrin genoterapiyası, ribozimlərdən və antisens-DNT-dən istifadə etməklə genoterapiya. Genoterapiya və genodiagnostika – bu fundamental və tətbiqi biotibbin perspektivli texnologiyaları olub, irsiyyətli (genetik) və qazanılmış xəstəliklərin, o cümlədən də onkoloji xəstəliklərin müalicəsinə və profilaktikasına yönəldilmişdir.

Gen terapiyasının bir çox metodları hələlik laboratoriyalarda işlənib hazırlanma və tədqiqat mərhələsindədir. Onkologiya ilə mübarizədə gen metodları üzərində Xadassa (İsrail) klinikasında tədqiqat institutunun alimləri işləyir. Buna bənzər tədqiqatları Samsunq (Cənubi Koreya) klinikasının mütəxəssisləri aparırlar. Mütəxəssislərin fikrinə görə, gen terapiyası effektiv dərman ola bilər. Cinsiyyətli çoxalmada iştirak edən hüceyrələr üçün gen terapiyasının tətbiq edilməsi təhlükəlidir. Süni genlər genofondu çirkləndirər və bəşəriyyət ağıla sığmayan mutasiyalarla rastlaşa bilər.

8.3.4. İRSİYYƏTLİ XƏSTƏLİKLƏRİN CƏRRAHİ MÜALİCƏSİ

İrsiyyətli xəstəliklərin cərrahi yolla müalicəsi xəstələrə göstərilən tibbi yardım sistemində mühüm yer tutur. Bu onunla əlaqədardır ki, birincisi, irsiyyətli patologiyanın bir çox formaları, inkişafın çatışmazlıqlarını da daxil etməklə morfoloji kənarlanmalarla müşayiət olunur. İkincisi, cərrahiyyə texnikasının imkanlarının genişlənməsi bir çox çətin əməliyyatları asan etmişdir. Üçüncüsü, reanimasiya və intensiv terapiya irsiyyətli xəstəlikli yeni doğulmuşların həyatını saxlayır, həmçinin pasiyentlər sonrakı cərrahi yardıma ehtiyac duyurlar.



İrsiyyətli patologiyalı xəstələrə cərrahi yardım, ümumi şəkildə kəsib götürülməni, korreksiyanı, transplantasiyanı özündə birləşdirir. Əməliyyat əksər hallarda xəstəliyin simptomlarının aradan götürülməsinə yönəldilmişdir. Lakin

bəzi hallarda cərrahi yardım simptomatik müalicə çərçivəsindən kənara çıxır və effektivə görə patoloji müalicəyə yaxınlaşır. Məsələn, substratların patoloji reaksiyalarının patoloji çevrilmə yolunu dəyişmək üçün cərrahi şuntlamadan istifadə etmək lazımdır.

Müalicənin ümumcərrahi növlərinə misal kimi yoğun bağırsağın irsiyyətli polipozunun (onun kəsilib götürülməsi) əməliyyatı, hemoqlobinopatiyalar zamanı dalağın çıxarılması, retinoblastoma (tor qişa şişi zamanı gözün çıxarılması), Vilms şişi zamanı böyrəklərin çıxarılması və b. ola bilər. Bir sıra hallarda cərrahi müalicə kompleks terapiyanın bir hissəsi hesab edilir. Məsələn, mukovissidoz zamanı yeni doğulmuşlarda bağırsağ keçməzliyində ilk nəcisin, xəstəliyin inkişafı prosesində plevra boşluğunda havanın və ya qazın toplanmasına rast gəlinir. Həm o və həm də digəri cərrahi yolla kənar edilir.

İrsiyyətli xəstəliklərin müalicə edilməsində yüksək yeri rekonstruktiv cərrahiyyə tutur: üst dodağın bitişməməsi zamanı, anadangəlmə ürək çatışmazlığı, MKT şöbələrində təbii çıxıntının və ya dəliyin anadangəlmə olmaması, sidik kanalının anadangəlmə tam inkişaf etməməsi, sümük-əzələ sisteminin korreksiyası üçün və b. Orqan və toxumaların transplantasiyası irsiyyətli xəstəliklərin müalicə metodu kimi daha çox praktikaya çıxış edir. Allotransplantasiyaya, pasiyentə maddələr mübadiləsinin pozulması ilə normal genetik informasiyanın ötürülməsi kimi baxmaq olar. Bu cür yanaşma, normal DNT-yə malik olan, aktiv fermentlərin məhsulu və ya resipientdə genin başqa məhsulları üçün hüceyrələrin, toxumaların və orqanların köçürülməsini təsəvvür edir. O, xüsusilə o zaman effektiv olur ki, patoloji proses, köçürülən bir orqan və ya toxuma ilə məhduddur.

Allotransplantasiya artıq müxtəlif irsiyyətli xəstəliklərdə yerinə yetirilir və fasiləsiz olaraq fermentin, hormonun, immun funksiyaların çatışmazlığını tamamlayır, yaxud struktur genin mutasiyası ilə şərtlənən orqanı funksional pozulmadan effektiv şəkildə qorumağa imkan verir.

Müasir transplantologiya böyük imkanlara malikdir, və onun müvəffəqiyyətindən irsiyyətli xəstəliklərin müalicəsində istifadə etmək olar. Orqanların müvəffəqiyyətlə köçürülməsi haqqında çoxsaylı məlumatlar mövcuddur: sümük iliyinin, çəngələbənzər vəzini, dölün qaraciyərini, donor qaraciyərini, mədəaltı vəzini, dalağı və xüsusilə böyrəkləri. Transplantasiya irsiyyətli pozulmaların patoloji mexanizmini düzəldir.

Orqanların köçürülməsi ilə yanaşı həm də hüceyrələrin köçürülməsi metodları işlənib hazırlanır. Bu, mübadilənin irsiyyətli pozulmasının patogenezinə açar yeri tutur. Sütun hüceyrələrlə müalicəyə aşağıda baxılacaqdır.

Yekunda irsiyyətli xəstəliklərin cərrahi müalicəsinin böyük imkanlarına diqqət yetirmək lazımdır, nəzərə alınmalıdır ki, bundan hələ tam istifadə olunmur. Bu mənada mikrocərrahiyyə və endoskopik cərrahiyyə olduqca perspektivlidir.

8.3.5. TRANSGEN HÜCEYRƏLƏRLƏ MÜALİCƏ

Müasir molekulyar genetikada çoxlu sayda başqa elmlərlə sıx əlaqəlidir. DNT molekulunun nukleotid ardıcılığının təyini metodunun inkişafı dəqiq diaqnostika və bir sıra xəstəliklərin müalicəsi üçün yeni metodlar, kriminalistikanın inkişafı və orqanizmlərin seleksiyası üçün təkan verdi.

Gen – mühəndislik konstruksiya məqsədli transgen hüceyrələrlə müalicə kombinə olunmuş terapiya adlandırılıla bilər. Hüceyrə – gen terapiyanın bu tipini həyata keçirmək üçün hüceyrəyə məqsədli genin daxil edilməsinin həyata keçirilməsi zəruridir. Bu cür kombinasiya hüceyrə vektorunun xassəsini, gen funksiyalarını və hüceyrə terapiyasını uyğunlaşdırır.

Transgenoz (genetik materialın daşınması) in vitro əvvəlcədən orqanizmdən çıxarılmış (məsələn, kəsilməmiş qaraciyər, limfositlərin kulturası, sümük ilişi, fibroblastların kulturası, şiş hüceyrələri) nişan-hüceyrələrə yönəldilmişdir. Məməlilərin hüceyrələrinə DNT-ni daxil etmək üçün artıq çoxlu yanaşmalar yoxlanmışdır: kimyəvi, hüceyrələrin birləşməsi, fiziki, virusla. Əksər qeyri-virus metodları az effektivdir (elektroporasiyalar və lazer mikroinjeksiyalar istisna olmaqla). DNT-nin hüceyrələrə ən çox effektiv daşıyıcısı «təbii şprisler» - viruslardır.

Hüceyrələrin transgenozda prosedurası onun müvəffəqiyyətinin yoxlanması ilə qurtarmalıdır. Transgenozu o zaman müvəffəqiyyətli hesab etmək olar ki, bütün işlənmiş hüceyrələrin 5 faizindən az olmayaraq onlara genetik material daxil edilmiş olsun.

Gen terapiyasının son prosedurası somatik hüceyrələrin in vitro transgenozundan – bu transgen nişan-hüceyrələrin yenidən transplantasiyasıdır. O orqanotrop (qaraciyər hüceyrələrini qarın venasından daxil edirlər), yaxud ektopik (sümük ilişi hüceyrələrini periferik venadan daxil edirlər) ola bilər.

Hüceyrə – gen terapiyası kliniki praktikada gözlənilmədən, daha tez qəbul edilmişdir.

8.3.6. GENLƏRİN EKSPRESSİYASININ MÜALİCƏ METODU KİMİ DƏYİŞİLMƏSİ

Gen terapiyasının bu istiqamətinin elm üçün işlənib hazırlanması funksional genomikanın insan genomunun bir hissəsi kimi inkişafı ilə əlaqədar, başqa sözlə, əsas və genlərin patoloji ekspressiyası haqqında biliyin artması ilə kəşf edilmişdir. Genlərin ekspressiyasının dəyişilməsinə farmokoloji modulyasiya, yaxud RNT interferensiya yolu ilə nail olmaq olar. Bu gen irsiyyətli xəstəliklərin müalicə metodlarının işlənib hazırlanmasının genlərin ekspressiyasının dəyişilməsi yolunun üç istiqaməti haqqında danışmaq olar:

- xəstəliyi müəyyən edən gendə ekspressiyanın yüksəlməsi;
- xəstəliyə aid olmayan gendə ekspressiyanın yüksəlməsi;
- anomal dominant genin məhsulunun ekspressiyasının azalması.

Xəstələrdə irsiyyətli angionevrotomik şişmə zamanı (autosom-dominant tipli xəstəlik) gözlənilmədən selikalıtı və dərialtı nevroitik şiş inkişaf edir. Bu, esteraza komponenti komplement C1 ingibitorunun kifayət qədər hazırlanmaması ilə şərtlənir.

Şişin həmləsinin təbiətinin sürəti üzündən profilaktiki olaraq sintetik antrogenlərlə (danazolla) müalicəyə başlayırlar. Antrogenlər ingibitor C1-in mRNT-nin miqdarını xeyli yüksəldir (yəqin ki, normal və mutant lokuslarda). Xəstələrdə ciddi tutmaların tezliyi kəskin dərəcədə azalır.

Farmakoloji modulyasiya (bir tondan başqasına keçmə) yolu ilə terapiya genin ekspressiyası normal genin, başqa gendə mutasiya effektinin kompensasiyası məqsədilə ekspressiyasının yüksəldilməsinə yönəldilə bilər. DNT-nin hipometilləşməsi yaşlılarda dölə aid hemoqlobinin miqdarını yüksəldir. Dölə aid hemoqlobinin ($\alpha_2\gamma_2$) səviyyəsinin yüksəlməsi oraqvari hüceyrə anemiyalı pasiyent üçün olduqca adekvatdır. Bir halda ki, hemoqlobin F (dölə aid) oksigenin normal daşıyıcısıdır, deməli, o, hemoqlobin S-in polimerizasiyasının qarşısını alır. Modulyasiyanın mahiyyəti aşağıdakılardan ibarətdir – promotorun metilləşməsi sitidinin analoqu hansı ki, sitidinin yerinə (5-aza-2'-doeksisitidin)

qəbulu ilə tormozlanır. Metilləşmənin bloklanması γ -qlobin geninin ekspressiyasının yüksəlməsinə və qanda hemoqlobin F-in payının yüksəlməsinə (artmasına) gətirib çıxarır. Görünür ki, bu cür kombinasiya β --talassemianın müalicəsi üçün faydalı ola bilər.

Dominant genin ekspressiyasının azalmasına RNT-interferensiya yolu ilə nail olmaq olar. Çoxlu irsiyyətli xəstəliklər zamanı patoloji dəyişkənliklər toksiki məhsullarla (qeyri-stabil təkrarların həcmnin böyüməsi (genəlməsi) xəstəliyi zamanı zülallar), yaxud normal zülalın əmanətinin azalması ilə (qeyri-mükəmməl osteogenez zamanı anomal kollagen) törəmişdir. Patogenetik olaraq aydındır ki, mutant zülalın sintezinin həcmi, normal alleldən zülalın pozulması sintezini azaltmaq lazımdır. Bu məqsədə RNT-interferensiya ilə nail olmaq olar. Zəncirləri qısa olan RNT məqsədli RNT ilə əlaqəyə girir və onların parçalanmasını törədir. Kiçik RTN-lərin (kiçik interferensiyaedici RNT) öyrənilməsində sürətli inkişafa istiqamətlənməklə irsiyyətli xəstəliklərin müalicəsi üçün bu texnologiyaların böyük potensialına inanmaq olar, amma o da doğrudur ki, RNT interferensiyası terapiya hələ də inkişafın ilkin mərhələsindədir.

8.3.6.1. HÜCEYRƏ VƏ GEN TERAPİYASI RİSKİ

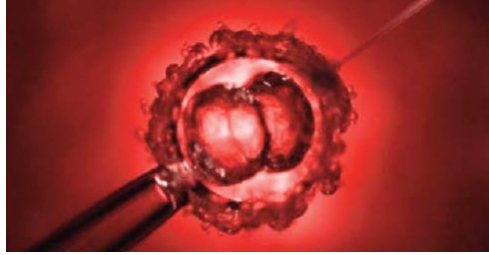
Yuxarıda göstərilən misallardan görüldüyü kimi, insanın genoterapiya erası artıq başlanmışdır. Genoterapiyanın prinsipləri və metodiki yanaşmaları müəyyən edilmiş, bu müalicəyə potensial aid olan xəstəliklər seçilmişdir. Bu sahədə işlər eyni zamanda müxtəlif ölkələrdə və müxtəlif istiqamətlərdə davam etdirilir. Artıq görünür ki, genoterapiya yalnız irsiyyətli və ürək-damar xəstəliklərinin müalicəsi üçün deyil, həm də bədxassəli şişlər və xroniki virus yoluxmalarının müalicəsi üçün tətbiq olunacaqdır.

Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, bu metodlardan olduqca ehtiyatla istifadə edilməlidir (bu məhz onun tətbiqinə aid edilir, işlənilib hazırlanmasına aid edilmir). Bu, xüsusilə irsiyyətli xəstəlikləri müalicə edən zaman, hətta əgər nişan – hüceyrələrə genlərin çatdırılması üsullarında daha çox həlledici dağılma (sınma) olsa

belə vacibdir. Müalicənin ayrı-ayrı nəticələrinin diqqətlə müşahidə edilməsi zəruridir və etik, həmçinin deontoloji prinsiplərə ciddi riayət etmək lazımdır.

Hüceyrə və gen terapiyasının üç risk tipi artıq qeyd edilmişdir:

√ Vektora qeyri-əlvə-rişli, yaxud vektor/-xəstəlik kombinasiyasına cavab. Hər halda, bir pasiyent, adenovirus vektoru ilə daxil edilmiş genə patoloji immun cavab üzündən ölmüşdür. Bu vəziyyətdən çıxış yolu artıq müəyyən edilmişdir, yeni



Şəkil 8.10. Qüsurdan azad olmuş insan embrionu

vektoru seçən zaman irsiyyətli xəstəliyin patofizioloji xarakteristikasının nəzərə alınması zəruridir.

√ Bədxassəli yenitörəməyə gətirib çıxaran inversion mutageniz. Belə bir ehtimal mövcuddur ki, ötürülən hüceyrə, yaxud gen (vacib deyil – təmiz halda, yaxud transgen hüceyrə ilə) protoonkogenləri aktivləşdirir, yaxud şişin böyüməsinin supressorlarını poza bilər. Əvvəlcədən gözlənilməyən onkogenizin mexanizmi bəzi pasiyentlərdə X-ilişikli kombinasiya olunmuş immunçatışmazlığının genoterapiyasından sonra müşahidə edilmişdir. Bu xəstələrə genin ötürülməsi (köçürülməsi) limfoproliferativ xəstəliyin inkişafına təsir edir.

√ Hüceyrə terapiyası zamanı hüceyrə transplantatların genetik qeyri-stabilliyi ilə əlaqədar onkoloji risk, kulturada bəzən anomal xromosom klonları meydana çıxır.

Risqlərin bütün tipləri, təhlükəsizlik metodlarının düzgün yoxlanılması zamanı minimuma endirilə bilər.

Biliyin müasir səviyyəsi gen qüsurlarının korreksiyasını cinsiyyət hüceyrələri səviyyəsində aparmağa imkan vermir. İnsanın implantasiyasına qədər rüşeym hüceyrələrini real çirklənmə təhlükəsi ilə genofondun arzuolunmaz süni gen konstruksiyaları ilə və ya gələcək bəşəriyyət üçün gözlənilməyən nəticələrlə mutasiyaların daxil edilməsi imkan vermir. Bununla belə, elmi ədəbiyyat

tez-tez və inadkarlıqla insanın rüşeymi və cinsiyyət hüceyrələrinin genokorreksiyasının məqsədəuyğunluğu haqqında müzakirəni yenidən təzələməyə çağırışlar edir.

Aşağıda verilən bəzi suallar, hansı ki, genetiklər tərəfindən təklif edilən gen terapiyası üzrə geniş müzakirə ilə həll edilməlidir:

1. Gen terapiyası gələcəkdə bu qədər tam dəyərli nəsil üçün təhlükə yaratmayan genokorreksiyasını təmin edə biləcəkdirmi?

2. Ər-arvad cütlüklərindən biri üçün genterapevtik proseduralar bütün bəşəriyyət üçün bu cür müdaxilə riskinin tükənməsi nə dərəcədə faydalıdır və zəruridir?

3. Planetin gələcəkdə əhali artıqlığı fonunda bu proseduralar özünü nə qədər doğrulda bilər?

4. Gen mühəndisliyi tədbirləri insana, homeostaz problemləri ilə cəmiyyət və biosferə necə münasibət bəsləyəcəkdir?

Beləliklə, apofeozu (ən yüksək şöhrət dərəcəsi) genoterapiya olan genetik inqilab, yalnız ağır irsiyyətli və qeyri-irsiyyətli xəstəliyin real müalicə yolunu təklif etmir, o, həmçinin özünün cəld inkişafını cəmiyyət qarşısında yeni problemlər qoyur ki, onun da həlli artıq yaxın gələcəkdə çox zəruri olacaqdır (V.S.Baranov. XXI əsrin təbabətinin gen terapiyası).

8.4. İNSANDA ANADANGƏLMƏ XƏSTƏLİKLƏRİN MÜALİCƏSİ

Çox az anadangəlmə çatışmazlıqları (qüsurlar) tam müalicə etmək olur, lakin terapiya nəticəsində həmin çatışmazlıqlardan əksəriyyətinin inkişafı ləngidilə, yaxud dayandırıla bilər, amma meydana gələn qüsurlar bəzən hətta qismən bərpa olunandır. «Dovşan dodaqlılıq» və damaq yarılması (patatosxiziz) struktur çatışmazlıqlar, əyripəncəlik, ürəyin müxtəlif çatışmazlıqları və həzm traktının çatışmazlıqları kimi struktur çatışmazlıqları cərrahi yolla sağaldırlar (bərpa edirlər). Müasir dövrdə müxtəlif orqanların: böyrəklər, qaraciyər, buynuz qişa və immun çatışmazlığının müalicəsi, sümük iliynin köçürülməsi mümkündür. Protezləşdirmənin, yəni ətrafların tam əhəmiyyətli, yaxud onların olmadığı zaman daha effektiv metodlar işlənilib hazırlanır. Reabilitasiya və

xüsusi yaradıcı metodlar əqli və fiziki anomali-yaları və hiss orqanlarının çatışmazlıqlarını kompensasiya edə bilər. Bəzi anadangəlmə maddələr mübadiləsi pozulmalarını pəhriz, yaxud dərmanlarla müalicə etmək olar.

Uşaqlar anadangəlmə hipotireozla normal inkişaf edir, əlbəttə əgər onlara vaxtında qalxanabənzər vəzinin hormonunu daxil etməyə başlasalar. Əksər uşaqları, fenilketonuriya, maddələr mübadiləsinin ağır çatışmazlıqları, beyinin dağıdıcı zədələnmələri kimi xəstəliklərdən xüsusi pəhriz xilas edə bilər. İrsiyyətli raxit zamanı D vitamini və fosfat əlavələri müvəffəqiyyətlə tətbiq edilir.

Həddindən artıq mayenin toplanması üzündən, xüsusilə hidrosəfaliya və sidik traktının blokadası xəstəliklərini cərrahi yolla, yəni ayrı-ayrı hallarda hələ doğuşa qədər müalicə etmək olar.

Bətdaxili dövrdə və qeyri-cərrahi metodlarla müalicə sahəsində xeyli müvəffəqiyyətlər əldə edilmişdir. Ürəyin işində pozulma ananın qəbul etdiyi dərman vasitəsilə düzəldilir. Maddələr mübadiləsinin pozulması zamanı, hansı ki, vitamin çatışmazlığı ilə əlaqədardır, anaya lazım olan vitaminin yüksək dozası təyin edilir. Müasir dövrdə anadangəlmə məxmərək və rezus-uyğunsuzluq nəticəsində meydana çıxan qüsurlara qarşı vaksinlər yaradılmışdır. Belə ki, ananın rezus-mənfi antitelləri, rezus-müsbət qırmızı qan hüceyrələrini dağıdır.



İSTİFADƏ EDİLMİŞ ƏDƏBİYYAT

1. *Айала Ф.* Современная генетика: в 3 т. / Ф. Айала, Дж. Кайгер. – М., 1988. 336 с.
2. *Александрова А.А.* Профилактика наследственных болезней: Учебное пособие. - Ростов-на-Дону, 2008. - 67 с.. 2008
3. *Алексеев В. П.* Становление человечества – М., Политиздат, 1984, 462 с.
4. *Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф.* Энциклопедический словарь терминов генетики и эволюционного учения. - Баку, 2018., 408 с.
5. *Бочков Н. П.* Медицинская генетика / Н. П. Бочков, А. Ф. Захаров, В. И. Иванов. – М., 1984. 366 с.
6. *Бочков, Н. П.* Клиническая генетика [Текст] : Учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; Под ред. Н. П. Бочкова. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 592 с.
7. *Бочков, Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев* Наследственные болезни / гл. ред. Н. П.; АСМОК. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 936 с.
8. *Гайсинович А. Е.* Зарождение и развитие генетики / А. Е. Гайсинович. – М., 1988, 424 с.
9. *Гершензон С. М.* Основы современной генетики. – Киев, 1983, 558 с.
10. *Гринева В. В.* Генетика человека / . - Минск, 2006., 131 с.
11. *Голубовский М. Д.* Век генетики: эволюция идей и понятий. Научно-исторические очерки. - СПб.: Борей Арт, 2000. - 262 с.
12. *Дубинин Н. П.* Генетика – страницы истории. – Кишинев, 1990, 398 с.
13. *Жимухев И. Ф.* Общая и молекулярная генетика . – Новосибирск, 2007, 479 с.
14. *Захаров И. А.* Краткие очерки по истории генетики. – М., 1999, 72 с.
24. *Иванов В.И. и др.* Генетика. Учебник для вузов.- М.:

«Академкнига», 2006, 638 с.

25. *Инге-Вечтомов С.Т.* Генетика с основами селекции. - М.: Высшая школа, 1989, 592 с.

15. *Коряков Д. Е., Жимулев И. Ф.* Хромосомы. Структура и функции. - Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. - 258 с.

16. *Курчанов Н.А.* Генетика человека с основами общей генетики. Учебное пособие»: СпецЛит; Санкт-Петербург; 2009, 191 с.

28. *Наследственные болезни и их классификация*
[Электронный ресурс] <https://studfiles.net/preview/6065863/page:2/> <https://rg.ru/2004/06/09/genetika.html>

17. *Оно С.* Генетические механизмы прогрессивной эволюции. – М., 1973, 227 с.

18. *Ратнер В. А.* Генетика, молекулярная кибернетика. – Новосибирск, 2002, 272 с.

19. *Рэфф Р.* Эмбрионы, гены, эволюция / Р. Рэфф, Т. Кофмен. – М., Мир, 1986, 404 с.

20. *Сингер М.* Гены и геномы: в 2 т. / М. Сингер, П. Берг. – М., Мир, 1998, 373 с.

21. *Тарантул В. З.* Геном человека. – М., 2003, 510 с.

22. *Фогель Ф.* Генетика человека: в 3 т. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М., 1989–1990.

23. *Юткина О.С., А.Ф. Бабцева* Диагностика наследственных заболеваний. - Благовещенск, 2012, 29 с.

26. *Хандогин Е. К.* [и др.] Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 192 с.

27. *Шевченко В.А., Топорнина Н.А. и др.* Генетика человека: учебник. для студентов высших учебных заведений. - М.: «ВЛАДОС», 2002, 240 с.

29. *Успехи современной генетики в медицине и здравоохранении* [Электронный ресурс] https://otherreferats.allbest.ru/biology/00754317_0.html

30. *Marshall E:* Gene therapy's growing pains. Science 269:1050, 1995 (Генная терапия-медицина XXI века)

**Бабаев Меджнун Шыхбаба оглы
Мамедова Рена Фирудин кызы**

Генетические болезни, признаки и профилактика