

DOI: 10.34921/amj.2026.2.022

AZƏRBAYCAN POPULYASIYASINDA α -QLOBİN GEN MUTASIYALARI VƏ ONLARIN FENOTİPİK TƏZAHÜRÜ

T.Ə.Məmmədova, X.X.Cəfərova, G.Z.Əliyeva, A.R.Ağayev, S.N.Qafarova, Ü.M.Abbasova
Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə α -talassemiya mutasiyalarının Azərbaycan üçün xarakterik olan genotiplərinin müəyyən edilməsi və onların fenotipik xüsusiyyətlərinin aşkarlanması məqsədilə aparılmış tədqiqat işinin nəticələri təqdim edilmişdir.

Tədqiqat qrupuna 307 xəstə daxil edilmişdir (166 nəfərdə α -talassemianın HbH forması, 133 nəfərdə α -talassemiya daşıyıcılığı, 8 nəfərdə α - və β -talassemiya gen mutasiyalarının kompoundluğu olmuşdur). Bu şəxslərdə dot-blot hibriditəsi və sekvenləşmə metodları ilə 16 α -talassemik mutasiya aşkarlanmışdır ki, bunların da əsas hissəsi (81%) delesiya tipli olmuşdur.

Xəstələrdə delesion və qeyri-delesion allellər və onların β -gen mutasiyalarla kombinasiyası nəticəsində törənən müxtəlif genotiplər aşkar edilmişdir. HbH xəstələrində 20 fərqli genotip müəyyən edilmişdir ki, bunların arasında ən çox rast gəlinən delesion mutasiyalar ($--/\alpha$) olmuşdur və bu, 110 xəstədə müşahidə edilmişdir. Bu səbəbdən xəstəlik çox vaxt yüngül klinik gedişlə təzahür etmişdir. α - və β -talassemiya mutasiyalarının yanaşı ötürülməsi hallarında həm laborator göstəricilərdə, həm də xəstəliyin klinik gedişində dəyişikliklər müşahidə edilmişdir ki, bu da diaqnozun düzgün qoyulmasını çətinləşdirir.

Açar sözlər: talassemiya, mutasiya, genotip, fenotip

Ключевые слова: талассемия, мутация, генотип, фенотип

Keywords: thalassemia, mutation, genotype, phenotype

Alfa-talassemiyalar insanın irsi xəstəliklərinin ən geniş yayılmış formalarından biridir və hemoqlobinin α -zəncirlərinin sintezinin azalması və ya tam pozulması nəticəsində inkişaf edir. Hemoqlobinin tərkibini təşkil edən zəncirlər arasında kəmiyyət nisbətinin pozulması talassemiya sindromlarının patofizioloji mexanizminin əsasını təşkil edir və xəstəliyin ağırlıq dərəcəsini müəyyənləşdirir. Molekulyar səviyyədə isə bu heterogenlik xəstəliyin inkişafına səbəb olan mutasiyaların HBA və ya HBB geninin müxtəlif nahiyyələrində yerləşməsindən asılı olaraq onun funksiyasına fərqli təsir göstərməsi ilə izah edilir [1-3].

İnsanın α -qlobin genləri 16-cı xromosomun qısa qolunda yerləşir və təkrarlanır. Bu səbəbdən β -qlobin zəncirindən fərqli olaraq α -qlobin zənciri 2 cüt genlə (α_2 və α_1) kodlaşır və bununla əlaqədar olaraq α -talassemianın genotip-fenotip korreksiyası daha mürəkkəbdir. Dörd α -genindən biri pozularsa α^+ (genotip- α/α), ikisinin pozulması α^0 ($--/\alpha$) daşıyıcılığı, üç gen mutant olarsa HbH xəstəliyi($--/\alpha$), genlərin dördü də inaktiv olarsa, HbBart's sindromu (genotip $--/--$) meydana gəlir ki, bu da ölümlə

nəticələnir. Bundan başqa α^+ - talassemianın homoziqot forması da (genotip $-\alpha/-\alpha$) vardır ki, buna trans α^0 -deyilir.

α -Talassemiyalar əsasən bir və ya iki α -geni daşıyan iri DNT fraqmentlərinin delesiyası (tək gen delesiyaları və ya ikili gen delesiyaları) nəticəsində inkişaf edir. Bir allel üzərində tək α -genini əhatə edən (-3,7 və- 4,2 kb) delesiyalar səssiz α^+ - talassemiya daşıyıcılığı şəklində ifadə edilir. Eyni alleldə α_2 və α_1 genlərinin hər ikisinin müxtəlif uzunluqlu delesiyalar nəticəsində silinməsi α^0 -talassemiya daşıyıcısı kimi meydana çıxır. Alfa-talassemiyaya nöqtəvi mutasiyalar da səbəb ola bilər, lakin bunlara α -delesiyalara nisbətən daha az rast gəlinir və daha ağır fenotipə malik olurlar. Hb H xəstəliyi ikili gen delesiyalarının tək gen delesiyaları və ya nöqtəvi mutasiyalarla birləşməsi nəticəsində, eləcə də nöqtəvi mutasiyaların kompound-heteroziqot və homoziqot vəziyyətində inkişaf edir [4-7].

Azərbaycan irsi hemoqlobinopatiyaların, xüsusilə β - və α -talassemiyaların geniş yayıldığı ölkələr sırasındadır. Ölkəmizdə S, D, E, C hemoqlobin varinatlarına da müxtəlif tezliklə rast

gəlinir [8-12]. Bu səbəbdən Azərbaycanda həm müxtəlif α -genlərinin öz aralarında fərqli kombinasiyaları, eləcə də yerli populyasiyanın yüksək genetik heterogenliyə malik olması nəticəsində onların β -talassemiyalar və ya α -və β -zəncirlərinin digər struktur variantları ilə birləşmələri olduqca geniş genotip strukturunun yaranmasına gətirib çıxara bilər ki, bu da öz növbəsində xəstəliyin klinik polimorfizminə səbəb olur, diaqnostikanın və düzgün terapiya taktikasının seçilməsini çətinləşdirir. Beləliklə, ölkəmizdə talassemiya sindromlarının düzgün diaqnostikası və identifikasiyası üçün xəstəliyin molekulyar əsaslarının tədqiqi olduqca vacibdir. Azərbaycanda β -talassemiya mutasiyalarının öyrənilməsinə hələ keçən əsrin 80-ci illərindən müxtəlif müəlliflər qrupları tərəfindən başlanılmışdır və hal-hazırda yerli populyasiyada 40-dan yuxarı β -talassemiya mutasiyası və 4 β -globin variantı (HbS, D, E, C) müəyyən edilmişdir. Alfa-talassemiyaların molekulyar əsaslarının tədqiqi isə bir çox səbəblər üzündən yalnız son illərdə mümkün olmuşdur [13-19].

Tədqiqatın məqsədi Azərbaycan populyasiyası üçün xarakterik olan α -talassemik mutasiyaların və genotiplərin müəyyən edilməsindən və onların fenotipik xüsusiyyətlərinin aşkarlanmasından ibarətdir.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat işinə Səhiyyə Nazirliyi Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində dispanser qeydiyyatda olan 574 nəfər HbH diaqnozlu xəstənin arasından seçilmiş müxtəlif klinik gedişli şəxslər daxil edilmişdir. Ümumilikdə tədqiqatda 307 nəfər iştirak etmiş və onlar 4 qrupa bölünmüşdür:

I qrup – 166 nəfər HbH xəstələri – bu qrupa müxtəlif klinik gedişə malik olan HbH diaqnozlu xəstələr daxil edilmişdir.

II və III qrupa 133 nəfər α -talassemiya daşıyıcısı olan şəxslər daxil edilmişdir. Bu şəxslər əsasən HbH xəstələrinin valideynlərindən yaxın qohumlarından, sibsələrindən ibarət olmuşdur: II qrupa – 64 nəfər α^+ -talassemiya, III qrup – 69 nəfər α^0 -talassemiya şəxslər daxil idi.

IV tədqiqat qrupunu β -və α -gen mutasiyalarının yanaşı ötürülməsi ehtimalı olan (yəni kompaund α -və β -talassemiya şübhəli olan) 8 pasiyent təşkil etmişdir.

Xəstələrdən alınmış nümunələrin eritrositar indekslərinin təyini Sysmex XT-2000i hematoloji analizatorunda, Hb fraksiyalarının təyini asetat-sellüloza (Hospitex) və yüksək performans maye xromatografiya (BioRAD VARIANT II Haemoglobin Testing System), kapilyar elektroforez (Sebia

CAPILLARYS 2) metodları ilə aparılmışdır. Mutasiyaların təyini kommersiya test sistemlərinin tətbiqi ilə dot-blot hibridizasiya (β -Globin Strip Assay AZE1, AZE2 REF 4-170; α -globin Strip Assay. REF 4-170 ViennaLab Diagnostics GmbH) və gen sekvenləşmə metodları ilə aparılmışdır.

Statistik təhlil üçün SPSS-16 proqramının köməyi ilə variasion statistika üsulunun ümumi qəbul edilmiş metodlarından və əlavə olaraq Fişer və Uilkokson Mann-Uitni meyarlarından istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri. Tədqiqat 2 mərhələdə yerinə yetirilmişdir. Tədqiqatın 1-ci mərhələsinə 113 nəfər (82 - HbH xəstəsi, 25 nəfər α -talassemiya daşıyıcısı, 6 nəfər α -və β -gen mutasiyalarının kompaundları) daxil edilmişdir və yerli populyasiyada 9 α -talassemik mutasiya aşkarlanmışdır.

2-ci mərhələdə cəmi 194 α -talassemiya şəxs (84 nəfər HbH-xəstəsi, 108 nəfər α -talassemiya daşıyıcısı və 2 nəfər α -və β -gen mutasiyalarının qarışıq forması) yoxlanılmış və 15 mutasiya müəyyən edilmişdir ki, bunlardan biri dünyada ilk dəfə (başlangıç kodonunda müxtəlif dəyişikliklər göstərilə də, bu dəyişiklik ilk dəfə) aşkar edilmişdir.

Beləliklə, tədqiqat nəticəsində yerli populyasiyada cəmi 16 α -talassemiya mutasiyası aşkarlanmışdır (cədvəl 1). Hər iki mərhələdə aşkar edilmiş mutasiyaların əsas hissəsi delesiya tipli olub, müvafiq olaraq spektrin 81,5% və 80,9 %-ni təşkil etmişdir. Ən çox rast gəlinən 20,5 kb (38% və 39,3 %) ikili gen delesiyası və 3,7 kb (36,0 % və 29,7%) tək gen delesiyası olmuşdur. Nöqtəvi mutasiyalar azlıq təşkil etmişdir (18,5% və 19,1%) və əsasən α_2 genində müşahidə edilmişdir.

Molekulyar-genetik müayinələr nəticəsində 133 nəfərdə α -talassemiyanın heteroziqot forması təsdiqlənmişdir. Bunların əksəriyyətini HbH xəstələrinin valideynləri və sibsələr təşkil etmişdir. Bu qrupdan olan xəstələrdən 64 nəfərdə α^+ -talassemiya, 69-da α^0 -talassemiya müəyyən edilmişdir. α^0 -Talassemiya diaqnozu qoyulmuş şəxslərdən 7 nəfərdə 3,7 kb DEL tək gen mutasiyası trans vəziyyətdə ($\alpha^{-3,7} / \alpha^{-3,7}$), 1 nəfərdə isə $\alpha^{-4,2} / \alpha\alpha\alpha$ anti 3,7 kombinasiyası aşkarlanmışdır.

1-ci cədvəldən göründüyü kimi, yerli populyasiyada aşkar edilmiş α -talassemiya mutasiyaları müxtəlif mənşəli olmuşdur və spektrin əsas hissəsini Aralıq dənizi, Türkiyə, İran, Ərəb və Cənubi-Şərqi Asiya mənşəli mutasiyalar təşkil etmişdir.

Cədvəl 1. Azərbaycanda α -talassemiya mutasiyalarının spektri

	Mutasiyalar	HGVS nomenklaturası	Mənşəyi	n	%	n	%
1	20.5kb DEL	NG_000006.1:g.15164_37864de122701	Aralıq dənizi	76	38	102	39.3
2	3.7 kb DEL	NG_000006.1:g.34247_38050del	Dünya üzrə yayılmış, Afrika, Aralıq dənizi	72	36	77	29.7
3	MED DEL	NG_000006.1:g.24664_41064de116401	Aralıq dənizi	11	5.5	26	10
4	4.2 kb DEL	NC_000016.10:g.169818_174075del	Asiya, Aralıq dənizi Dünya üzrə yayılmış	4	2	5	1.93
5	α 2PolyA1-[AATAAA>AATAAG]	HBA2:c.*94A>G	Yunanıstan, Ərəb, Orta Şərq, Aralıq dənizi	13	6.5	10	3.86
6	A2IVS-I 5nt DEL	HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG	Dünya üzrə yayılmış, Nadir, Aralıq dənizi, Orta Şərq	9	4.5	8	3.08
7	α 2PolyA-2[AATAAA>AATGAA]	HBA2:c.*92A>G	Yunanıstan, Aralıq dənizi, Türkiyə, Kipr, Ərəb, İran	7	3.5	6	2.31
8	α 2Codon 142 [T>C]	HBA2:c.427T>C	Cənub-Şərqi Asiya	7	3.5	15	5.79
9	α 2Codon 19 [-G]	HBA2:c.56del G Iranian	İran	1	0.5	-	-
10	CD 59 GGC>GAC [Gly>Asp]	HBA1:c.179G>A	Türkiyə	-	-	1	0.38
11	α 2Codon 389 [T>C]	HBA2:c.389T>C	Niderland	-	-	1	0.38
12	Triplicated α (anti-3.7)	NG_000006.1:g.34247_38050dup	Afrika, Aralıq dənizi	-	-	3	1.15
13	CD 44 +C	HBA1:c.134_135insC	Dünya üzrə yayılmış, Nadir	-	-	1	0.38
14	N/A	NC_000016.10:g.149863_183312del	Tayland	-	-	1	0.38
15	p1:p.?	HBA2:c.3G>A	Azərbaycan (yeni mutasiya)	-	-	2	0.77
16	CD 14 TGG>TGA	NM_000558.5(HBA1):c.45G>A	Dünya üzrə yayılmış, Nadir	-	-	1	0.38

Tədqiqata daxil edilmiş 166 HbH xəstəsində delesiya və qeyri-delesiya allellərin birləşməsi nəticəsində müxtəlif genotiplər aşkar edilmişdir.

Ən çox rast gəlinən tək və ikili delesiya mutasiyaların kombinasiyası (genotip --/ α) olmuşdur (cədvəl 2) və 110 xəstədə müşahidə edilmişdir.

Cədvəl 2. --/ α genotipli HbH xəstələrinin hematoloji göstəriciləri

N	Genotip	n	Hb(q/dl)	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA2(%)	HbF(%)	HbH(%)
1	$\alpha^{-3,7}/--^{20,5}$	90	9,2 $\pm$ 0,91	5,35 $\pm$ 0,88	58 $\pm$ 5,96	17,5 $\pm$ 1,51	0,81 $\pm$ 0,15	0,91 $\pm$ 0,41	2,9 $\pm$ 1,14
2	$\alpha^{-3,7}/--^{MED}$	13	9,13 $\pm$ 0,91	5,15 $\pm$ 1,52	59,0 $\pm$ 0,75	19,9 $\pm$ 0,91	0,84 $\pm$ 0,15	0,74 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,67
3	$\alpha^{-4,2}/--^{20,5}$	6	7,29 $\pm$ 1,23	5,24 $\pm$ 0,80	57,4 $\pm$ 4,20	16,8 $\pm$ 1,10	0,9 $\pm$ 0,12	0,73 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 1,3
4	$\alpha^{-4,2}/--^{MED}$	1	8,9	5,45	55,4	16,3	1,6	0,1	2,1

Cəmi 110

Qeyd: Hb – hemoglobin, RBC – eritrositlər, MCV – eritrositlərin orta həcmi (Mean Corpuscular Volume), MCH – eritrositlərdə hemoglobinin orta miqdarı (Mean Corpuscular Hemoglobin)

Delesion və qeyri-delesion mutasiyaların birləşməsi ($\alpha\alpha^T/--$) 43 xəstədə aşkarlanmışdır (cədvəl 3).

Qeyri-delesion mutasiyaların birləşmələri ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$) 13 xəstədə müşahidə edilmişdir (cədvəl 4).

HbH xəstələrində aşkar edilmiş genetik heterogenlik onların hematoloji göstəricilərində variabilliyə səbəb olmuşdur.

2-ci cədvəldən göründüyü kimi, $--/\alpha$ genotipli HbH xəstələrdə hemoqlobin, eritrositlərin orta həcmi və eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı göstəriciləri kontrol qrupa nisbətən

statistik etibarlı azalmış eritrosit göstəricisi isə yüksəlmişdir və beləliklə, delesion mutasiyaların kompaundluğu mikrositar eritrositozla müşayiət edilmişdir. Hb A₂ və Hb F-in səviyyəsi normadan fərqlənməmişdir.

Nöqtəvi mutasiyaların homoziqotluğu (cədvəl 4) və delesion mutasiyalarla kompaundluğu (cədvəl 3) nəticəsində inkişaf edən HbH xəstəliyində hemoqlobin, eritrositlərin orta həcmi və eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı göstəriciləri hematoloji göstəriciləri kontrol qrupa nisbətən azalmışdır, eritrosit göstəricisi isə kontrol qrupdan fərqlənməmişdir.

Cədvəl 3. $\alpha\alpha^T/--$ genotipli HbH xəstələrinin hematoloji göstəriciləri

N	Genotip	n	Hb(q/dl)	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA ₂ (%)	HbF(%)	HbH(%)
1	$\alpha\alpha^{IVS-1\ 5nt/--20,5}$	7	8,9 $\pm$ 0,99	4,93 $\pm$ 0,85	62,1 $\pm$ 0,5	18,0 $\pm$ 1,34	0,73 $\pm$ 0,29	0,81 $\pm$ 0,33	3,8 $\pm$ 0,99
2	$\alpha\alpha^{Poly-A2/--20,5}$	13	9,05 $\pm$ 1,20	4,89 $\pm$ 0,18	64,9 $\pm$ 0,81	17,8 $\pm$ 0,32	0,65 $\pm$ 0,21	0,71 $\pm$ 0,35	5,1 $\pm$ 1,89
3	$\alpha\alpha^{CS/--20,5}$	13	7,8 $\pm$ 0,83	4,4 $\pm$ 0,79	66,9 $\pm$ 0,76	18,2 $\pm$ 1,35	0,73 $\pm$ 0,22	1,2 $\pm$ 0,43	4,1 $\pm$ 0,55
4	$\alpha\alpha^{poly-A1/--20,5}$	2	5,9	3,06	55,6	14,9	1,0	0,1	4,21
5	$\alpha\alpha^{IVS-1\ 5nt/--MED}$	1	9,0	4,99	55,4	16, 4	1,0	0,1	14,9
6	$\alpha\alpha^{Cd\ 44+ C/--20,5}$	1	11,3	6,76	57,4	16,7	0,9	0,1	8,5
7	$\alpha\alpha^{CS/--MED}$	3	8,8	6,0	49,3	14,7	2,6	6,8	6,4
8	$\alpha\alpha^{Adana/--20,5}$	1	5,5	2,92	67,1	18,0	1,3	12,6	6,7
9	$\alpha\alpha^{c.3\ G>A/--20,5}$	1	8,0	4,21	69,4	19,0	0,6	0,3	27,6
10	$\alpha\alpha^{Cd\ 19/--20,5}$	1	7,6	4,83	61,0	17,4	0,9	0,87	3,2
Cəmi		43							

Cədvəl 4. $\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$ genotipli HbH xəstələrinin hematoloji göstəriciləri

N	Genotip	n	Hb (q/dl)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	MCV (fl)	MCH (pg)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbH (%)
1	$\alpha\alpha^{poly-A1/\alpha\alpha^{poly-A1}}$	5	8,3 $\pm$ 1,04	4,33 $\pm$ 0,51	66,3 $\pm$ 1,20	21,0 $\pm$ 2,15	0,72 $\pm$ 0,2	1,89 $\pm$ 0,5	6,3 $\pm$ 0,9
2	$\alpha\alpha^{CS/\alpha\alpha^{CS}}$	4	10,0	4,6	69,9	21,7	1,4	0,36	5,4 (HbCS)
3	$\alpha\alpha^{Cd14/\alpha\alpha^{Cd14}}$	1	6,1	0,8	94,4		1,3	0,2	6,0
4	$\alpha\alpha^{IVS1-5/\alpha\alpha^{IVS1-5}}$	2	8,3	4,8	59,5	17,2	1,0	1,2	4,9
5	$\alpha\alpha^{CS/\alpha\alpha^{polyA1}}$	1	8,8	4,21	74,1	20,9	1,2	0,1	0,6
Cəmi		13							

Cədvəl 5. α və β -gen mutasiyalarının yanaşı ötürüldüyü xəstələr

N	Genotip		Forma	Hb(q/dl)	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA2 %	HbF %	HbS %
	HBB	HBA								
1	$\beta^{Cd8[-AA]}$	$\alpha\alpha/--^{20,5}$	β^0/α^0	8,7	4,31	58,0	20,2	4,2	72,4	-
2	$\beta^{Cd8[-AA]}/\beta$	$\alpha\alpha/--^{3,7}$	β^A/α^+	14,0	6,36	72,5	22,0	2,4	2,8	-
3	$\beta^{Cd6[A>T]}/\beta$	$\alpha\alpha/--^{20,5}$	β^S/α^0	10,1	6,151	50,2	15,5	3,2	0,21	18,4
4	$\beta^{Cd6[A>T]}/\beta$	$\alpha\alpha/--^{20,5}$	β^S/α^0	10,9	5,19	67,1	21,0	3,4	1,9	25,0
5	$\beta^{Cd6[A>T]}/\beta$	$\alpha\alpha/--^{MED}$	β^S/α^0	10,6	6,40	52,2	16,6	3,0	1,7	21,3
6	$\beta^{Cd6[A>T]}/\beta$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha^{PA1}$	β^S/α^+	10,3	5,94	54,5	17,3	3,4	0,32	19,3
7	$\beta^{Cd6[A>T]}/\beta$	$\alpha^{-3,7}/--^{20,5}$	β^S/HbH	9,2	5,9	45,8	15,6	3,4	2,2	20,3
8	$\beta^{IVS2,1}/\beta$	$\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha^{PA2}$	β^A/HbH	12,3	5,49	72,5	22,4	1,8	0,1	-

Hər 3 qrupa daxil edilmiş HbH xəstələrinin hematoloji göstəricilərinin genotipə görə müqayisəli analizi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, delesion kompaundlarda hemoqlobin, eritrositlərin orta həcmi və eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı göstəriciləri nöqtəvi mutasiyaların homoziqot və, və ya delesiya ilə kompaund ötürüldüyü genotiplərə nisbətən daha aşağı olmuşdur. Həmçinin eritrosit göstəricisi delesion kompaundlarda kontrol qrupa nisbətən yüksək olduğu halda nöqtəvi mutasiyaların daxil olduğu genotiplərdə eritrositlərin sayı normadan fərqlənməmişdir. Eyni zamanda qeyri-delesion kompaundlarda HbA₂-nin miqdarı daha aşağı, HbH-in miqdarı isə daha yüksək olmuşdur.

HbH xəstəliyinin klinik gedişində də genotipik dəyişikliklərlə bağlı heterogenlik müşahidə edilmişdir. H-hemoqlobinopatiyanın klinik təzahürü əksər hallarda talassemiyanın aralıq formasına uyğun olsa da, delesion genotiplərdə xəstəliyin klinik gedişi daha yumşaq olmuşdur, çox vaxt təsadüfən və daha yetkin yaşlarda meydana çıxmışdır. Nöqtəvi mutasiyalardan ibarət olan genotiplərdə isə xəstəlik daha erkən yaşlarda və daha dərin anemiya, yüksək retikulositoz, tez-tez baş verən hemolitik krizlər, dalağın ölçülərinin xeyli böyüməsi ilə xarakterizə olunan şəkildə inkişaf etmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, müşahidə etdiyimiz xəstələrin əksəriyyəti transfuziyadan asılı olmamışdır, eritrosit kütləsinin köçürülməsi yalnız infeksiyalar, hamiləlik və s. hallarda periodik olaraq həyata keçirilmişdir. Ümumilikdə isə yerli populyasiyada delesion kompaundlar üstünlük təşkil etdiyi üçün xəstəliyin ağır klinik formalarına az təsadüf edilmişdir.

8 xəstədə α -talassemiyanın β -gen mutasiyaları ilə yanaşı ötürülməsi müəyyən edilmişdir (cədvəl 5). Bunlardan 4-ü HbS-in heteroziqot forması ilə (2 nəfərdə HbAS+20,5 ikili delesiya, 1 nəfərdə HbAS+MED ikili delesiya, 1-də HbAS+ Poly A-1 nöqtəvi mutasiya), 1-i homoziqot β -talassemiya ilə 20,5 ikili delesiya (β^0/α^0), 1-i heteroziqot β -talassemiya ilə -3,7 tək delesiya (β^A/α^+) yanaşı ötürülmüşdür.

Tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, HbS daşıyıcılığının α -talassemiya ilə yanaşı ötürülməsi hematoloji göstəricilərin dəyişməsinə anizositoz və mikrositozun yaranmasına və anomal Hb-nin produksiyasının enməsinə səbəb olmuşdur. β -Talassemiya daşıyıcılarının α -talassemik mutasiyalarla kompaundluğu isə HbA₂-nin miqdarının azalması ilə nəticələnmişdir. Homoziqot β -talassemiya ilə α -talassemiyanın birləşməsi nəticəsində xəstənin klinik gedişinin yüngülləşməsi müşahidə edilmişdir. Qeyd edilən xəstələrin birində S hemoqlobinin heteroziqot formasının delesion HbH xəstəliyi ilə yanaşı getməsi müəyyən edilmişdir (β^S/HbH). Xəstəliyin klinik gedişində əhəmiyyətli dəyişiklik nəzərə çarpmamışdır. HPLC analizində HbS-in səviyyəsinin enməsi və Hb F-in azca yüksəlməsi müşahidə edilmişdir. Eritrositlərin orta həcmi və eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı göstəriciləri HbH xəstələrinin göstəricilərindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir. Digər xəstədə isə qeyri-delesion HbH xəstəliyinin (β^A/HbH) heteroziqot β -talassemiya ilə kompaundluğu aşkarlanmışdır. Bu xəstədə HbH xəstəliyinin yüngül gedişi müşahidə edilmişdir. Beləliklə, α -talassemiyaların β -talassemiyalarla və digər hemoqlobin variant-

ları ilə yanaşı ötürülməsi xəstəliyin klinik gedişinin və laborator göstəricilərin dəyişmə-

sinə səbəb olur və diaqnostikanı çətinləşdirir.

ƏDƏBİYYAT

1. Modell B., Darlison M., Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators //Bull World Health Organ, 2008 Jun.; 86(No6), 480-7. doi: 10.2471/blt.06.036673.
2. Taher A.T., Weatherall D.J., Cappellini M.D., Thalassaemia // Lancet, 2018, Jan 13;391(10116): 155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6.
3. Weatherall D.J., The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood, 2010 Jun. 3;115(№22):4331-6. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348.
4. Piel F. B., Weatherall D. J., The α -Thalassemias // N.Engl. J.Med, 2014 Nov. 13;371(№20): 1908-16. doi: 10.1056/NEJMra1404415.
5. Higg D.R., The molecular basis of α - thalassemia // Cold Spring Harb Pespect Med, 2013 Jan. 1;3(№1):a011718. doi: 10.1101/cshperspect.a011718.
6. Farashi S., Harteved. C. L., Molekular basis of α - thalassemia // Blood Cell Mol. Dis, 2018 May;70:43-53. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.09.004.
7. Vichinsky E.P., Klinikal manifestations of α - thalassemia // Cold Spring Harb. Perspect. Med, 2013 May 1;3(№5):a011742. doi: 10.1101/cshperspect.a011742.
8. Hamidova G. E., Azizova G. I., Shahverdiyeva I. J., Islam-zada F. I., İnteractions between calcium–phosphorus and iron metabolism in patients with β -thalassemia major // Azerbaijan Medical Journal, 2025, No4, 39-42. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.006>
9. Askerova T.A., Hasanzade N.Ch., Qafarov İ.A., Evaluation of ferritin levels during iron overload in children with transfusion-dependent β -thalassemia // Azerbaijan Medical Journal, 2022, N1, 32–37. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.005>.
10. Panakhova M.S., Askerova H. E., Diagnostic value of liver elastography in children with β -thalassaemia // Azerbaijan Medical Journal, 2025, N3, 85–88 <https://doi.org/10.34921/amj.2025.3.15>
11. Rustamov R.Sh., Gaibov N.T., Akhmedova A.L., Kulieva N.M., Incidence of hereditary hemoglobinopathies in Azerbaijan // Probl Gematol Pereliv Krovi, 1981;26(№9):12-6.
12. Газиєв Д., α -Талассемия в Азербайджане // Гематология и трансфузиология, 1985;10: 8-10. [Gaziev D. α -Thalassemia in Azerbaijan // Gematologiya i Transfuziologiya, 1985;10:8-10. (in Russian)]
13. Dadashova A.R. The impact of hyperhomocysteinemia on the immune system in β 0-talassemia patients // Azerbaijan Medical Journal, 2025, No1, 94–99 <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.016>
14. Shchemeleva E., Salomashkina V.V., Selivanova D., Tsvetaeva N., Melikian A., Doronina L., Surin V.L. Active spread of β -thalassemia beyond the thalassemia belt; A study on a Russian population // Clinical Genetics, 2025 Jan;107(№1):23-33. doi: 10.1111/cge.14606.
15. Aliyeva G., Asadov Ch., Mammadova T. et al., Molekular, Ethnic and Geographical Heterogeneity of Hemoglobinopathies in Azerbaijanian Population // Annal of Human Genetics, 2020 May;84(3):249-258. doi: 10.1111/ahg.12367.
16. Aliyeva G., Asadov Ch., Mammadova T., et al. First Report of α -Thalassemia Genotypes from Transcaucasia November //Blood, 2020 May;84(№3):249-258. doi: 10.1111/ahg.12367.
17. Asadov Ch., Aliyeva G., Mikayilzadeh A., et al. Thalassemia prevention in Azerbaijan: what have we achieved so far? // Leukemia Research, October 2018, 73(S1):S70, p 534-535.
18. Aliyeva G., Asadov Ch., Mammadova T., et al. Update on Prevention of Hemoglobinopathies in Azerbaijan // Hemoglobin, 2024, Sep;48(№5):353-356. doi: 10.1080/03630269.2024.2427189.
19. Winger B.A., Ajayi A., Vichinsky E. Diagnosis and treatment of alpha thalassemia major // Hemoglobin, 2025 Jan;49(№1):3-9. doi: 10.1080/03630269.2024.2432899.

МУТАЦИИ ГЕНА α -ГЛОБИНА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Т.Э.Мамедова, Х.Х.Джафарова, Г.З.Алиева, А.Р.Агаев, С.Н.Гафарова, У.М.Аббасова
Национальный Центр Гематологии И Трансфузиологии, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью выявления α -талассемических мутаций и генотипов, характерных для азербайджанской популяции, а также определения их фенотипических проявлений.

В исследовательскую группу было включено 307 пациентов (166 пациентов с заболеванием HbH, 133 носителя α -талассемии и 8 человек с компаундными мутациями генов α и β). У этих лиц с помощью методов dot-blot гибридизации и секвенирования было выявлено 16 α -талассемических

мутаций, из которых основная часть (81%) относилась к делеционному типу.

У пациентов были обнаружены различные генотипы, сформированные в результате сочетаний делеционных и недеletionных аллелей, а также их комбинаций с мутациями β -гена. Среди пациентов с HbH-болезнью было выявлено 20 различных генотипов, среди которых наиболее часто встречались делеционные мутации ($--/\alpha$), наблюдавшиеся у 110 пациентов.

В связи с этим заболевание в большинстве случаев проявлялось лёгким клиническим течением. В случаях совместного наследования мутаций α - и β -талассемии наблюдались изменения как в лабораторных показателях, так и в клиническом течении заболевания, что может затруднять постановку точного диагноза.

α -GLOBIN GENE MUTATIONS IN THE AZERBAIJANI POPULATION AND THEIR PHENOTYPIC MANIFESTATIONS

T.E.Mammadova, Kh.Kh.Jafarova, G.Z.Aliyeva, A.R.Agayev, S.N.Gafarova, U.M.Abbasova
National Hematology and Transfusiology Center, Baku, Azerbaijan

Summary. This article presents the results of a study conducted to identify α -thalassemic mutations and genotypes characteristic of the Azerbaijani population and to determine their phenotypic manifestations.

The study group consisted of 307 individuals, including 166 patients with HbH disease, 133 carriers of α -thalassemia, and 8 individuals with compound mutations of α - and β -globin genes. In these individuals, 16 α -thalassemic mutations were detected using dot-blot hybridization and sequencing methods, the majority of which (81%) were deletion-type mutations.

Various genotypes were identified as a result of combinations of deletional and non-deletional alleles, as well as their interaction with β -gene mutations. Among patients with HbH disease, 20 different genotypes were identified. The most common were deletional mutations ($--/\alpha$), which were observed in 110 patients.

As a result, the disease most frequently manifested with a mild clinical course. In cases of co-inheritance of α - and β -thalassemia mutations, changes were observed both in laboratory parameters and in the clinical course of the disease, which complicates establishing an accurate diagnosis.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Cəfərova Xuraman Xudayar qızı, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

E-mail: xuramanjafarova87@gmail.com

ORCID-0000-0002-2210-0120

Təqdim edilmişdir: 02.12.2025

Qəbul edilmişdir: 26.03.2026