

TİBB VƏ ƏCZAÇILIQ ELMLƏRİ MEDICINE AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/34/7-12>

İbadulla Ağayev

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb elmləri doktoru
amuepid@mail.ru

Xatirə Xələfli

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
khalafli@mail.ru

Məhərrəm Niftullayev

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb elmləri doktoru
vaqif606@mail.ru

Xatirə Cəfərova

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
javanshir rahimov@mail.ru

Dəstə Qasımova

Azərbaycan Tibb Universiteti
qasimova dasta@gmail.com

GENETİK ŞƏRTLƏNMİŞ XƏSTƏLİKLƏRİN EPIDEMIOLOJİ XARAKTERİSTİKASI

Xülasə

Məqalədə genetik şərtlənmiş xəstəliklərin epidemiologiyasına dair qısa məlumatlar verilmiş və son illər bu xəstəliklərin öyrənilməsi üzrə əldə edilən uğurlar və təcrübə paylaşılmışdır. Genetik şərtlənmiş xəstəliklər sağlamlığı və ya müxtəlif patoloji vəziyyətlərin inkişafını təmin edən irsi materialın vertikal ötürülməsinin klassik nümunəsini özündə əks etdirir. Təsadüfi deyil, mütləq şəkildə təkamüllə şərtlənmiş vertikal yoluxma mexanizmi anlayışı məhz genetik determinə olunmuş xəstəliklərə ən çox şamil edilir. «Norma» həddində fərdi dəyişiklikləri təyin edən bütün keyfiyyətlər (xüsusiyyətlər) genetik determinə olunmuşdur. Genetik şərtlənmiş xəstəliklərin epidemiologiyası nəinki onların molekulyar səviyyədə öyrənilməsini (spesifik genetik müayinə üsullarından istifadə etməklə), həm də epidemioloji diaqnostika prinsiplərinin bazasında populyasiya tədqiqatlarının aparılmasını tələb edir.

Açar sözlər: genetik şərtlənmiş xəstəliklər, epidemiologiya, profilaktika, qeyri-yoluxucu xəstəliklər, diaqnostika, epidemioloji aspektlər, epidemioloji nəzarət

Ibadulla Aghayev

Azerbaijan Medical University
Doctor of medical sciences
amuepid@mail.ru

Khatira Khalafli

Azerbaijan Medical University
Doctor of philosophy in medicine
khalafli@mail.ru

Maharram Niftullayev
Azerbaijan Medical University
Doctor of medical sciences
vaqif606@mail.ru

Khatira Jafarova
Azerbaijan Medical University
Doctor of philosophy in medicine
khatira.cafarova@mail.ru

Daste Gasimova
Azerbaijan Medical University
qasimova dasta@gmail.com

Epidemiological characteristics of genetic diseases

Abstract

The article provides brief information on the epidemiology of genetically conditioned diseases and shares the achievements and experience gained in the study of these diseases in recent years. Genetically determined diseases represent a classic example of vertical transmission of hereditary material that ensures health or the development of various pathological conditions. The concept of a vertical transmission mechanism, which is not random, but necessarily determined by evolution, is most often applied to genetically determined diseases. All qualities (characteristics) that determine individual changes within the limit of "norm" are genetically determined. The epidemiology of genetically determined diseases requires not only their study at the molecular level (using specific genetic testing methods), but also population studies based on the principles of epidemiological diagnostics.

Keywords: *genetically determined diseases, epidemiology, prevention, non-infectious diseases, diagnostics, epidemiological aspects, epidemiological control*

Giriş

Müasir dövrdə epidemiologiya həm ictimai səhiyyə, həm də kliniki təbabət üçün vacib elm sahəsinə çevrilmişdir. Eyni zamanda epidemiologiya profilaktik təbabətin və sosial-hüquqi baxımdan ictimai qayda-qanunların inkişaf etdirilməsində də çox böyük rola malikdir. Hal-hazırda epidemiologiya laborator tədqiqatlarla birlikdə ətraf mühit və genetik risk faktorlarının müəyyən edilməsində və bunlardan asılı olan müxtəlif xəstəliklərin patogenezinin aydınlaşdırılmasında da çox böyük işlər görür. Son zamanlar bütün dünyada əhali arasında xroniki qeyri-infeksiyon xəstəliklərin intensivliyinin artması, onların müalicəsinin dövlətlərə çox böyük xərc hesabına başa gəlməsi nəzərə alınaraq onların da qarşısının alınması üçün epidemioloji tədqiqat və araşdırmalardan istifadə olunur. Keçən əsrin 90-cı illərindən qeyri-infeksiyon xəstəliklərin epidemiologiyası ayrıca fənn kimi ayrılmış və öyrənilməkdədir. Keçən əsrin ortalarından etibarən infeksiyon xəstəliklərə qarşı dərman vasitələrinin, özəlliklə də antibiotiklərin kəşf olunması, eyni zamanda vaksinlərdən istifadə olunması nəticəsində müxtəlif epidemiyalara, pandemiyalara səbəb olan ağır infeksiyon xəstəliklərin idarə olunmasına baxmayaraq, müasir dövrümüzdə yeni infeksiyon problemlər də (məsələn, QIÇS, Laym xəstəliyi, legionelyoz, quş qripi, SARS, koronavirus və s.) baş qaldırmaqdadır. Nəticədə epidemioloji araşdırmalarsız bu problemlərin öhdəsindən gəlmək qeyri-mümkündür.

Epidemioloji diaqnostika genetik amillərin yayılmasının səbəblərinin və qanunauyğunluqlarının və patologiyanın yaranmasının irsi meyliyyənin öyrənilməsinin əsasını təşkil edir. Bu tədqiqatların predmeti irsi xəstəliklərin və müəyyən bioloji (genetik), həm də təbii və sosial şərtlərdən asılı olan irsi meylik amillərinin yaranmasının səbəblərinin və inkişaf qanunauyğunluqlarının öyrənilməsi sayılır. Epidemioloji metodlar o üsulların məcmuyunu təşkil edir ki, onlar patologiyanın irsi ötürülən formalarını aşkar etməyə və öyrənməyə, onların təsir mexanizmini təyin etməyə, bu və ya

digər xəstəliyin səbəblərini dəyərləndirməyə və aşkar etməyə, profilaktika sistemini işləyib hazırlamağa imkan verir.

İrsi xəstəliklər o patoloji vəziyyətlər hesab edilir ki, onların etiologiyasında genetik komponent aparıcı rol oynayır. Bütün patoloji vəziyyətlərin bu və ya digər dərəcədə irsi zəmini vardır, lakin bu zəminin dərəcəsindən asılı olaraq, *monogen* (monofaktorlu) irsi xəstəliklər (mendelləşən - onlar üçün genetik pozğunluqlar təyinedici amil hesab edilir) və *poligen* (və ya multifaktorial) xəstəliklər (onların etiologiyasında ekzogen mənşəli müxtəlif amillər mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər) ayırd edilir. Genetik amillər populyasiyada patoloji proseslərin və vəziyyətlərin baş verməsində və yayılmasında əsas rollardan birini oynayır, lakin bu və ya digər nozoloji formanın yaranmasında irsi amillərin konkret rolu fərqlidir.

Xəstəliklərin əksəriyyəti irsi meyilli fonunda xarici zədələyici (o cümlədən ekoloji) amillərin təsiri nəticəsində inkişaf edir. Həmçinin xəstəliklərin üçüncü qrupu da mövcuddur ki, onların etiologiyasında müxtəlif ekzogen amillərə (məsələn, infeksiyalar və ya travmalar) həlledici rol məxsusdur. Bu xəstəliklər zamanı genotipin rolu orqanizmin həssaslıq dərəcəsinin tənzimlənməsi, immun cavabın effektivliyi və xarici təsirlərə qarşı adaptasiya-kompensator reaksiyaların imkanları ilə məhdudlaşmışdır (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 115).

Anadangəlmə patoloji proseslər həm genetik determinə olunmuş, həm də bətdaxili qazanılmış ola bilər. Genetik determinə olunmuş anadangəlmə xəstəliklər valideynlərin genetik aparatının zələnməsinin nəticəsində inkişaf edirlər, yüksək irsi xarakter daşıyır və dominant, resessiv və ya qarışıq tip üzrə irsən ötürürlər. Genetik determinə olunmuş xəstəliklər həmçinin «de novo» mutasiyasının – valideynlərin qametlərində yeni əmələ gələn mutasiyaların nəticəsi ola bilər. Bətdaxili qazanılmış xəstəliklər anadangəlmə vəziyyətlər sayılır. Onlar hamiləlik dövründə mutagenlərin təsiri nəticəsində meydana çıxır və ya anada patologiyasının olması və dölün bətdaxili inkişafının xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır (Bhopal, 2003: 129). Mühit risk amillərindən başqa, genetik, irsi amillər insan populyasiyasında xəstəliklərin istənilən formalarının yaranması imkanlarının səviyyəsini müəyyən edirlər. İnsanın xəstəliklərinin təsnifatı - irsi və mühit amillərinin təsir dərəcəsinin öyrənilməsinin əsasında işləyib hazırlanmış - patoloji vəziyyətlərin müxtəlif formalarının inkişafına irsi və mühit risk amillərinin təsirinin ölçüsü haqqında təsəvvür yaradır. Patoloji vəziyyətlərin bütün formalarının 10%-ə qədəri monofaktorlu xəstəliklər sayılır, onların səbəbi isə yalnız genetikdir - gen və ya xromosom səviyyəsində qırılmalardır. İrsiyətin funksional vahidi - *gendir*. Valideynlərin cinsi hüceyrələri vasitəsilə əlamətlər deyil, onlar haqqında məlumat ötürülür (Gordis, 1996: 25). Genlərin birincili təsiri ondan ibarətdir ki, onlar fermentlərin biosintezini «bir gen – bir ferment» prinsipi üzrə proqramlaşdırırlar. Ferment sistemləri genlərin müvafiq kompleksləri ilə nəzarət edilir və gendə baş verən dəyişikliklər (mutasiyalar) proseslər sissiləsini törədir – ferment dəyişilir və ya itir ki, bu da metabolik reaksiyanın müvafiq pilləsinin itməsinə və bunun nəticəsində orqanizmin müxtəlif əlamətlərinin inkişafının dəyişilməsinə və ya pozulmasına gətirib çıxarır, yəni irsi əlamətlərin inkişaf etməsi «gen-ferment-biokimyəvi reaksiya – əlamət» prinsipi üzrə gedir (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 897).

Monogen xəstəliklər üçün əlamətin alternativ formada təzahür etməsi səciyyəvidir: genetik qırılma varsa - xəstəlik var, məsələn, fenilketonuriya (FKU), qırılma yoxdursa (genomun defekti) – xəstəlik də yoxdur. Poligen xəstəliklərdə əlamət kəmiyyətə dəyişə bilər (məsələn, bu əlamət - arterial təzyiq bütün fərdlərdə var, lakin bu əlamətin təzahür səviyyəsi hamı üçün fərddir) (Fischer, Moller, 1998: 296).

Xromosom və gen mutasiyaları orqanizmə müxtəlif təsir göstərirlər. Bir çox hallarda bu mutasiyalar letal nəticələnir, belə ki, inkişafı pozulur; insanda, məsələn, 20%-ə qədər hamiləliklər 12 həftəyə qədər müddətdə təbii düşüklərlə başa çatır və bu halların yarısından çoxunda xromosom anomaliyalarını aşkar etmək olar. Bəzi xromosom mutasiyalarının nəticəsində müəyyən genlər bir yerdə ola bilərlər və onların ümumi təsiri hər hansı bir «əlverişli» əlamətin meydana çıxmasına gətirib çıxara bilər. Bundan başqa, bəzi genlərin bir-biri ilə yaxınlaşması krossinqover nəticəsində onların bölünməsinə daha az əlverişli edir, «əlverişli» genlər zamanı bu, üstünlük verir. Genom mutasiyaları, fenotipin dəyişilməsi ilə yanaşı, çox vaxt özbaşına aborta və ya xromosom

xəstəliklərinə gətirib çıxarır. Yenidəğulmuşlarda və perinatal dövrdə tələf olmuş uşaqlarda xromosom xəstəlikləri 200 nəfərə görə 1 hadisə tezliklə rast gəlir (Murray, Lopez, 1997: 1499).

Monogen (monofaktorlu) irsi (mendelləşən) xəstəliklərin qrupu patogenetik və etioloji olaraq, bir gendə gedən mutasiyalarla şərtlənmişdir ki, onun zədələnməsi xəstəliyin inkişaf effekti üçün müəyyən əhəmiyyət daşıyır. Bu genetik defektin irsən ötürülməsi konkret ailə daxilində patoloji fermentin təkrar əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Belə mutasiyaların nəticəsi adətən fermentin, reseptorun, hüceyrənin struktur zülalının və ya nəqliyyat molekulunun funksional əhəmiyyətli defekti olur. Bu defektlər zədələnmiş genlə xəstəliyin inkişafı arasında qanunauyğun səbəb-nəticə əlaqəsinin yaranmasını müəyyən edir. Monogen xəstəliklərin irsən ötürülməsi Mendel qanunlarına uyğun olaraq baş verir, ona görə də, onlar 1866-cı ildə irsiyyətin başlıca ümumbioloji qanunlarını (mendel qanunları) formalaşdıran görkəmli tədqiqatçı-genetik Qreqor Mendelin şərəfinə mendelləşən xəstəliklər adlandırılır.

Genetik amillərin (monogen xəstəliklərin səbəblərinin) ailə səcərəsi daxilində irsən ötürülməsi ciddi genetik qanunlara tabe olur ki, onlar nəsillər ağacında genetik defektin seqreasiyanın xarakterini əks etdirir (Osipov, 2004: 57). İrsi mendelləşən xəstəliklərdə xəstəliyin etiopatogenezdə əsas genetik lokusun rolu aparıcıdır, lakin mutasiyaların fenotipik ekspressiyası müəyyən dərəcədə digər amillərin (həm endogen, həm də ekzogen mənşəli) təsiri altında modifikasiya edə bilər. Məsələn, yaşayış mühitinin şəraitləri, qidalanma xarakteri, orqanizmin və onun ayrı-ayrı orqan və toxumalarının enerji metabolizminin xüsusiyyətləri, müxtəlif amillərin (o cümlədən mühit xarakterli) təsiri altında baş verə bilər. Bundan başqa, genlərin ekspressiyasının modifikasiyası modifikator genlərin təsiri ilə şərtlənir.

İrsi şərtlənmiş xəstəliklərin yayılmasının tezliyi genetik dəyişilmiş əlamətlərin irsən ötürülməsinin xarakterindən asılı olub bu və ya digər populyasiyada kifayət qədər daimi sayılır. Lakin müasir təbabətin, o cümlədən cərrahi müdaxilələrin imkanları belə qüsurları olan şəxslərə cinsi yetişkənlik yaşına qədər yaşamağa və çox vaxt nəsil artırmağa imkan verir ki, bu da populyasiyada genetik defektləri olan fərdlərin tezliyini artırır (Oxford Textbook of Public Health, 2002: 14).

İrsən ötürülmə tipi istənilən monogen xəstəliyin mühüm və daimi xarakteristikası sayılır. O, müvafiq mutant genin funksional əhəmiyyətini, onun xromosom lokalizasiyasını və hüceyrə səviyyəsində mutasiyanın reallaşması mexanizmlərini əks etdirir. Mendelləşən xəstəliklər autosom-dominant, autosom-recessiv və X-bağlanma tipi üzrə irsən ötürülə bilər (Sandford, Weiz, Pare, 1997: 1382).

Autosom-dominant tip irsi ötürülmə o halda baş verir ki, patoloji gen dominantdır və hətta heteroziqot formada xəstəliyin manifest formasını təmin edir, belə ki, o, 2 homoloji qeyri-cinsi xromosomlardan birində lokalizasiya edir.

Bu tip irsi ötürülmə aşağıdakı əlamətlərlə səciyyələnir:

- Xəstəliyin birbaşa ötürülməsi valideynlərdən birində baş verir ki, bu da genetik əlamətlərin birbaşa vertikal (o cümlədən xəstə atadan) ötürülməsidir;
- Bəzən bir neçə nəsildə xəstəliyin manifestləşməsi nəzərə çarpır.

Dominant genlər müxtəlif *penetrantlığa* – yəni onu daşıyan şəxsədə mutant genin təsirinin təzahür etməsi ehtimalına malikdir. Mutant genlərin natamam penetrantlığı zamanı mutant genə malik, mutasiyanın həqiqi daşıyıcıları olan («obliqat» gəzdircilər adlandırılan) ailənin ayrı-ayrı üzvləri bütün həyatları boyunca klinik sağlam qala bilərlər, lakin eyni zamanda öz mutant genlərini gələcək nəsillərə (uşaqlarına) ötürə bilərlər (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 897).

Autosom-dominant tip irsi ötürülmə bir sıra xəstəliklər, məsələn, Qentington xoreyası, neyrofibromatoz, essensial tremor, torsion distoniya, irsi distoniyanın müxtəlif formaları və s. üçün səciyyəvidir (Van Dijk, Sillence, 2014: 1472).

Qentington xoreyasının yayılması dünyanın əksər populyasiyalarında 100 min əhaliyə 4-10 hadisə təşkil edir. Qentington xoreyası ilə müqayisədə irsi xoreya hiperkinezlərinin digər növləri daha nadir hesab edilir. Neyrofibromatoz - 100 min əhaliyə 28 hadisə tezliklə yayılmışdır. Essensial tremor (əsmə) – insanın daha çox yayılmış ekstrapiramidal xəstəliyi olub, 40 yaşdan gənc şəxslər

arasında 0,4%-dən 6,7% təşkil edir və 80-90 yaşlarda 8-13%-ə çatır. Autosom-dominant tip irsi ötürülən xəstəliklərin yayılmasına digər misal torsion distoniyanın hiperkinetik forması sayılır (Vahle, 2016: 321). Məlumdur ki, o, cühdlərin aşkenazi etnik qrupunda xüsusilə tez-tez rast gəlir – 100 min nəfərə 40-50 hadisə. Distoniyanın bəzi formaları, məsələn, spastik əyriboyunluq, yazı spazmı, spastik disfoniya ümumi populyasiyada 100 min əhaliyə 3,4 hadisə tezliklə rast gəlir (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 898).

Prion xəstəliklərinin 10-15%-ə qədəri irsi-ailəvi xarakter daşıyır (Kreysfeldt-Yakob xəstəliyinin ailə forması, həmçinin Qerstmann-Ştreussler sindromu, fatal ailə insomniyası) – onlar autosom-dominant tipi üzrə irsi ötürülülər. Prion xəstəliklərinin ailə formalarının inkişafı PRNP prion zülalının genində mutasiyaların irsən ötürülməsi ilə bağlıdır - o, 20-ci xromosomun qısa çiyinin distal sahəsində yerləşmişdir və onun dəqiq funksiyası indiyə qədər təyin edilməmişdir (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 897).

Xəstələnmənin strukturu aşağıdakı xüsusiyyətlərə malikdir:

- Xəstə şəxsin nəsində xəstələrin və sağlam şəxslərin nisbəti 50%-ə yaxındır, müvafiq olaraq xəstə valideynin nəsindən olan uşaqlardan hər biri üçün mutant geni «irsən alması», yəni xəstəliyin baş verməsi riski 50%-ə bərabərdir;

- Xəstələnlərin cinsi strukturu yarıbıyarı kişilər və qadınlarla təmsil olunmuşdur, çünki hər iki cins bərabər dərəcədə xəstələnilər, nadir hallarda müəyyən cinsdə (çox vaxt qadınlarda) daha yüksək penetrantlıq və deməli xəstəliyin daha ağır gedişi müşahidə edilə bilər.

Autosom-recessiv tip irsi ötürülmə xəstəliklərin irsi ötürülməsi zamanı həyata keçirilir ki, onların klinik manifestləşməsi üçün mutant genin homoziqot vəziyyətdə, yəni valideynlərdən irsən ötürülmüş hər iki homoloji xromosomlarda olması vacibdir (Vuorimies, 2017: 1336). Çox vaxt autosom-recessiv xəstəliklər zamanı baş verən birincili molekulyar defekt fermentin zədələnməsindən ibarətdir, patoloji effekt isə onun aktivliyinin kritik azalması zamanı – hədd qiyətindən aşağı olduqda özünü büruzə verir. Heteroziqot daşıyıcılar mutasiyanın «bir qat dozasına» malikdirlər, genin ikinci (normal) surəti (kopyası) sayəsində onlarda zülalın fəallığı 50%-ə qədər təşkil edir ki, bu da adətən müvafiq funksiyanın fizioloji səviyyədə saxlanması üçün tamamilə kifayət edir, ona görə də, bu fərdlər klinik sağlam qalırlar (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 896).

Bu irsi ötürülmə tipi aşağıdakı əlamətlərlə səciyyələnir:

- xəstəlik bir nəsildə sibsələr arasında (yəni bir valideyn cütliyünün uşaqları – qardaşlar, bacılar arasında) meydana çıxır;

- xəstə şəxslərin valideynlərində çox vaxt qan qohumluğu niğahları olur (məhz belə niğahda uşağın ümumi genetik mənşəyə malik hər iki valideyndən 2 mutant xromosomları irsən alması ehtimalı daha yüksəkdir).

Autosom-recessiv tip irsi ötürülən patologiyaya misal yuvenil parkinsonizm ola bilər – o, hər yerdə yayılmışdır. Digər misal Fridreyx xəstəliyi ola bilər - o, irsi ataksiyanın ən çox rast gəlinən formasıdır.

Avropa populyasiyalarında xəstəliyin yayılması intensivliyi 100 min nəfərə 2-5 hadisə, mutasiyanın heteroziqot daşıyıcılığının tezliyi isə 100 min nəfərə 1 hadisə təşkil edir. İrsi ataksiyanın digər formasının – Lui-Bar sindromu və ya Boder-Sedjvik sindromunun rastgəlmə tezliyi 100 min nəfərə 1 hadisə təşkil edir. Autosom-recessiv tip irsi ötürülən xəstəliklərə daha bir misal Unferrixt-Lundborq mioklonus-epilepsiyası sayılır – onun yayılması tezliyi 100 min nəfərə orta hesabla 1 hadisə təşkil edir, lakin bəzi populyasiyalarda, məsələn, Finlandiyada, Şimali Amerikada daha da yüksəkdir – 100 min nəfərə 5 hadisə. Miotonik distrofiya böyüklərdə əzələ distrofiyasının ən çox rast gəlinən formasıdır, o da həmçinin autosom-recessiv tip irsi ötürülmə vasitəsilə keçir və 100 min əhaliyə 13 hadisə tezliklə yayılır (Ağayev, Xələfli, Tağıyeva, 2022: 899).

Nəticə

Genetik şərtlənmiş xəstəliklər sağlamlığı və ya müxtəlif patoloji vəziyyətlərin inkişafını təmin edən irsi materialın vertikal ötürülməsinin klassik nümunəsini özündə əks etdirir. Təsadüfi deyil, mütləq şəkildə təkamüllə şərtlənmiş vertikal yoluxma mexanizmi anlayışı məhz genetik determinə olunmuş xəstəliklərə ən çox şamil edilir. «Norma» həddində fərdi dəyişiklikləri təyin edən bütün keyfiyyətlər (xüsusiyyətlər) genetik determinə olunmuşdur. Məsələn, tükənməyən müdafiə amillərinin, immun cavabın təmizləyiciliyi sayəsində infeksiyaya qarşı yaranan davamlılıq buna misal ola bilər. Genetik şərtlənmiş xəstəliklərin epidemiologiyası nəinki onların molekulyar səviyyədə öyrənilməsinə (spesifik genetik müayinə üsullarından istifadə etməklə), həm də epidemioloji diaqnostika prinsiplərinin bazasında populyasiya tədqiqatlarının aparılmasını tələb edir.

Ədəbiyyat

1. Ağayev, İ.Ə., Xələfli, X.N., Tağıyeva, F.Ş. (2022). Epidemiologiya (Milli rəhbərlik). Bakı.
2. Bhopal, R. (2003). Concepts of Epidemiology. NY: Oxford University Press.
3. Gordis, L. (1996). Epidemiology. Philadelphia: Saunders.
4. Ağayev, İ.Ə., Xələfli, X.N., Tağıyeva, F.Ş. (2022). Qeyri-infeksiyon xəstəliklərin epidemiologiyası. Bakı.
5. Fischer, E.P., Moller, G. (1998). The Medical Challenge. The genetic basis of childhood disorders. München: Piper Verlag GmbH.
6. Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by course 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet.
7. Osipov, S.G. (2004). Cooperation between HPH and schools: The Russian experience with Health Promotion for Children and Youth. 12 th International Conference on Health Promoting Hospitals.
8. Oxford Textbook of Public Health (2002). In Detels, J.McEwen, R.Beaglehole, H.Tanaka. Oxford University Press.
9. Sandford, A.J. Weiz, T.D, Pare, P.D. (1997). Genetic risk factors for obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J.
10. Van Dijk, F.S. Sillence, D.O. (2014). Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A.
11. Vahle, J.L. (2016). Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. Toxicol Pathol.
12. Vuorimies, I. (2017). Bisphosphonate Treatment and the Characteristics of Femoral Fractures in Children with Osteogenesis Imperfecta. J Clin Endocr Metab.

Göndərilib: 29.04.2023

Qəbul edilib: 02.07.2023