

UOT 575.224.232:616

*L.S.Hüseynova, P.Ə.Mahmudova*  
Azərbaycan Tibb Universiteti  
royahuseynova2006@gmail.com

## **AZƏRBAYCANIN AYRI-AYRI REGIONLARINDAN MÜXTƏLİF ETNİK QRUPLARA MƏNSUB OLAN YENİDOĞULMUŞ VƏ AZYAŞLILAR ARASINDA APARILMIŞ GALT GENİNİN GENETİK SKRİNİNQİ**

*2018-2021-ci illərdə Azərbaycan Respublikasında ilk dəfə olaraq Azərbaycanın ayrı-ayrı bölgələrində fəaliyyət göstərən doğum evləri və xəstəxanalar, o cümlədən Bakı şəhərinin doğum evlərində yenidoğulmuşlar və Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna müraciət etmiş xəstələr arasında immunoferment analizi ilə Qalaktozemiya irsi mübadilə xəstəliyinin genetik skriningi aparılmışdır. Ayrı-ayrı regionlarından müxtəlif etnik qruplara mənsub olan yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında aparılmış GALT geninin genetik skrininginin nəticələrinə əsasən dörd yenidoğulmuşda bu geninin mutasiyası müəyyən olunmuşdur. Ümumilikdə 630 nəfər skriningə cəlb olunmuş və GALT geninin P325L, H132Q və Q188R mutasiyaları heteroziqot vəziyyətdə müəyyən olunmuşdur.*

*Qalaktozemiya digər irsi xəstəliklərin biokimyəvi diaqnozu problemlərini və heterozigot daşıyıcılarının aşkarlanmasını, xəstəliyin erkən aşkarlanması üçün yeni doğulmuş uşaqların kütləvi müayinəsinin təşkili, effektiv pəhriz müalicəsinin inkişafı və digər məsələləri həll etmək üçün bir növ modeldir. Ümid edirik ki, klassik qalaktozemiyanın skrining proqramı işindəki nailiyyətlər xəstə və yenidoğulmuşların köməyinə çatacaq.*

*Hər bir konkret populyasiyada GAL geninin və bu genin üç heterogen formasının (GAL1, GALE, GALK) mutasiyalarının mexanizmini, tibbi genetik xidmətin ən effektiv təşkili, bu ciddi irsi xəstəliyin erkən diaqnozu, qarşısının alınması yollarını öyrənmək olduqca önəmlidir.*

**Açar sözlər:** *Qalaktozemiya, genetik skrining, immunoferment analizi, xromosom, gen*

*Hər bir konkret populyasiyada GAL geninin və bu genin üç heterogen formasının (GAL1, GALE, GALK) mutasiyalarının mexanizmini, tibbi genetik xidmətin ən effektiv təşkili, bu ciddi irsi xəstəliyin erkən diaqnozu, qarşısının alınması yollarını öyrənmək olduqca önəmlidir.*

*İlk dəfə olaraq Azərbaycanın müxtəlif bölgələrində o cümlədən Bakı şəhərində Azərbaycan Respublikasında Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna müraciət edən*

yenidoğulmuş və azyaşlı uşaqlar arasında Qalaktozemiya irsi metabolik xəstəliyinin immunoferment analizi ilə genetik skriningi aparılıb. Müxtəlif bölgələrdən olan müxtəlif etnik qruplara aid yenidoğulmuşlar və azyaşlı uşaqlar arasında GALT geninin genetik skrininginin nəticələrinə əsasən, dörd yeni doğulmuş körpədə bu gendə mutasiyalar müəyyən edilmişdir. Ümumilikdə 630 nəfər müayinə olunub və heterozigot vəziyyətdə GALT geninin P325L, H132Q və Q188R mutasiyaları aşkar edilmişdir.

*Л.С.Гусейнова, П.А.Махмудова*

### **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ГЕНА GALT У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ИЗ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ АЗЕРБАЙДЖАНА СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП**

**Ключевые слова:** галактоземия, генетический скрининг, иммуноферментный анализ, хромосома, ген

Изучение механизма мутаций в гене GAL и трех гетерогенных форм этого гена (GAL1, GALE, GALK) в каждой конкретной популяции, наиболее эффективная организация медико-генетической службы, ранняя диагностика и профилактика этого тяжелого наследственного заболевания важно.

Впервые проведен генетический скрининг наследственного заболевания обмена веществ Галактоземия методом иммуноферментного анализа среди новорожденных и детей в различных регионах Азербайджана, в том числе новорожденных в Баку и обратившихся в Научно-исследовательский институт Педиатрии Азербайджанской Республики. По результатам генетического скрининга гена GALT среди новорожденных и детей разных этнических групп из разных регионов мутации в этом гене выявлены у четырех новорожденных. Всего было обследовано 630 человек и выявлены мутации гена GALT P325L, H132Q и Q188R в гетерозиготном состоянии.

*L.S.Huseynova, P.A.Mahmudova*

### **GENETIC SCREENING OF THE GALT GENE IN NEWBORNS AND CHILDREN FROM DIFFERENT REGIONS OF AZERBAIJAN AMONG TO DIFFERENT ETHNIC GROUPS**

**Keywords:** Galactosemia, genetic screening, immunoenzyme analysis, chromosome, gene

It is important to study the mechanism of mutations in the GAL gene and three heterogeneous forms of this gene (GAL1, GALE, GALK) in each specific population, the most effective organization of medical genetic services, early diagnosis and prevention of this serious inherited disease.

For the first time genetic screening of Galactosemia hereditary metabolic disease by immunoenzyme analysis was conducted among newborns and children in different

regions of Azerbaijan, including newborns in Baku and those who applied to the Scientific Research Pediatrics Institute in the Republic of Azerbaijan. Based on the results of genetic screening of the GALT gene among newborns and children to different ethnic groups from different regions, mutations in this gene were identified in four newborns. A total of 630 people were screened and mutations of the GALT gene P325L, H132Q and Q188R were detected in a heterozygous state.

2018-2021-ci illərdə Azərbaycan Respublikasında ilk dəfə olaraq Azərbaycanın ayrı-ayrı bölgələrində fəaliyyət göstərən doğum evləri və xəstəxanalar, o cümlədən Bakı şəhərinin doğum evlərində yenidoğulmuşlar və Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna müraciət etmiş xəstələr arasında immunoferment analizi ilə Qalaktozemiya irsi mübadilə xəstəliyinin genetik skriningi aparılmışdır. Azərbaycanın ayrı-ayrı regionlarından müxtəlif etnik qruplara mənsub olan yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında aparılmış GALT geninin genetik skrininginin nəticələrinə əsasən dörd yenidoğulmuşda bu geninin mutasiyası müəyyən olunmuşdur. Ümumilikdə, 630 nəfər skriningə cəlb olunmuş və GALT geninin P325L, H132Q və Q188R mutasiyaları heteroziqot vəziyyətdə müəyyən olunmuşdur.

Qalaktozemiya digər irsi xəstəliklərin biokimyəvi diaqnozu problemlərini və heterozigot daşıyıcılarının aşkarlanmasını, xəstəliyin erkən aşkarlanması üçün yeni doğulmuş uşaqların kütləvi müayinəsinin təşkili, effektiv pəhriz müalicəsinin inkişafı və digər məsələləri həll etmək üçün bir növ modeldir. Ümid edirik ki, klassik qalaktozemiyanın skrining proqramı işindəki nailiyyətlər xəstə və yenidoğulmuşların köməyinə çatacaq.

GAL geninin üç heterogen forması var: GAL1, GALE, GALK. GAL geninin bu heterogen formalarının (GAL1, GALE, GALK) mutasiyalarının mexanizminin öyrənilməsi, xəstəliyin erkən diaqnozunun aparılması tibbi genetik xidmətin effektiv təşkili və xəstəliyin qarşısının alınması baxımından çox vacibdir.

Galaktozemiya geninin (GAL) genetikası heterogen olduğundan müxtəlif formaları fərqli fermentlərin defisiti ilə əlaqələndirilir. Ümumiyyətlə, qalaktozemiya geninin 100-ə yaxın mutasiyası aşkar edilərək identifikasiyası aparılmışdır [4, s.438] Xəstəlik 1, 9 və 17 saylı autosom xromosomlarda yerləşən üç müxtəlif genlərin fəaliyyətinin pozulmasından asılıdır. 9 saylı autosom xromosomun qısa çiyininin p13 hissəsində yerləşən qalaktozo-1-fosfauridiltransferaza fermentinin GAL1 genində baş vermiş mutasiya; 17 saylı autosomun uzun çiyininin q23-q25 hissəsində yerləşən qalaktokinaza fermentinin GALK genində baş vermiş mutasiya və 1 saylı xromosomun qısa çiyininin p35-p36 hissəsində yerləşən UDF-qlyukoza-4-epimeraza fermentinin GALE genində baş vermiş mutasiya. Galaktozemiya irsi mübadilə xəstəliyinin hər üç genetik formasının irsiyyət tipi autosom-resessivdir. Galaktozemiya irsi mübadilə

xəstəliyinin hər üç genetik formasının irsiyyət tipi autosom-resessivdir [1, s.323; 3, s.629; 5, s.162].

Qaktozemiya geninin doqquz mutasiyasının (Q188R, S135L, K285N, T138M, L195D, Y209C, İVS-2-2 (A-G), N314D və L218L) identifikasiyası ayrı-ayrı populyasiyalar üzrə daha geniş aparılmışdır. Bu mutasiyalar əsasən-80% ağ dərili insanlarda təsadüf olunur [6, s.86]. Təxminən 20%-i digər etnik qruplarda müşahidə olunur. Bütün mutasiyaların penetrantlıq dərəcəsi 100%-dir [8, s.103].

Qalaktokinaza fermentinin aktivliyinin azlığı zamanı qanda qalaktotilolun miqdarı artır. Yeganə kliniki təzahürü kataraktadır. Katarakta yenidoğulmuşda erkən özünü biruzə verir və tez bir zamanda progressivləşir. Eritrositlərdə qalaktokinaza fermentinin aktivliyinin azlığı müşahidə olunur [2, s. 516].

Uridindifosfat-qalaktozanı uridindifosfat-qlükoza çevrilməsində əsas iştirak edən ferment uridindifosfat-qalakislotoza-4-epimerazanın rolu tam öyrənilməmişdir. Fermentin defisiti simptomuz keçir və biokimyəvi dəyişiklik təsadüf müayinə zamanı sidikdə və qanda qalaktozanın yüksək miqdarı aşkarlanır [7, s.297].

Xəstəliyin üç tipi aşkar edilmişdir: qalaktozo-1-fosfat-uridiltransferaza fermentinin çatmamazlığı (qalaktokinazanın klassik tipi), qalaktokinaza və qalaktozo-1-fosfat-uridindifosfat-qalaktozo-4-epimeraza fermentinin çatmamazlığı. Qalaktozemiya xəstəliyinin əsasında qalaktozanın qlükoza qədər parçalanmasının pozulması durur. Qida ilə orqanizmə daxil olan şəkər-laktoza fosforlaşmaya məruz qalaraq qalaktozo-1-fosfata çevrilir. Xəstəlik zamanı acar ferment rolunu oynayan qalaktozo-1-fosfat-uridiltransferaza fermenti defisiti qalaktozo-1-fosfat mübadilə prosesinə qoşulmur. Qalaktoza və qalaktozo-1-fosfatın qanda və toxumalarda miqdarlarının artması müşahidə olunur və mərkəzi sinir sisteminə toksiki təsir göstərir. Xəstəliyin genetikası fərqli olduğu kimi klinikasında müxtəlifdir. Qalaktozemiyanın yüngül klinikası orqanizm tərəfindən südün qəbul edilməyərək həzm olunmaması və gözdə kataraktanın əmələ gəlməsilə nəticələnir. Xəstəliyin Dyuart forması simptomuz keçir və insanda qaraciyərin xəstəliklərinə meyillilik müşahidə edilir. Laborator tədqiqatlar zamanı qanda qalaktozanın miqdarı 0,8q/l-ə qədər yüksələ bilər [9, s.194; 12, s.77].

Laborator tədqiqatlarından xromatoqrafiya üsülü ilə qalaktozanın miqdarını sidikdə aşkar etmək mümkündür. Qalaktozo-1-fosfat-uridiltransferaza fermentinin eritrositlərdə aktivliyi təyin olunmur və ya çox aşağı olur. Qalaktozo-1-fosfatın miqdarı normal göstəricisindən 10-20 dəfə yüksək olur [10, s.339].

İrsi xəstəliklərinin əksəriyyəti müalicə olunmur. Onlardan bir qismi-irsi mübadilə xəstəliklərinin profilaktikası yenidoğulmuşlar səviyyəsində genetik skrining səviyyəsində aparılır. Klassik qalaktozemiyanın da profilaktikası yenidoğulmuşlarda doğum evlərində biokimyəvi üsullara əsaslanan ekspress skrining metodlarının köməkliliklə aparılır [11, s.249].

İlk dəfə olaraq tərəfimizdən Azərbaycan əhalisində qalaktozemiya xəstəliyinin tezliyi, həmçinin ayrı-ayrı bölgələrdə patoloji qalaktozemiya xəstəliyinin genlərinin mənşəyi, yayılması mənbələri, genetik heterogenliyi və biokimyəvi polimorfizmi müəyyən edilmişdir. Genetik skriningə ümumilikdə 630 nəfər cəlb edilmiş, onlardan doqquzunda GALT geninin müxtəlif mutasiyaları aşkar edilmişdir. Azərbaycan əhalisində qalaktozemiya xəstələrdə GALT geninin 1, 5, 6 və 10-cu ekzonlarında 3 müxtəlif mutasiya (P325L, H132Q, Q188R mutasiyaları) aşkarlanmışdır. GALT genində aşkarlanan Q188R mutasiyasının gen tezliyi 0,0042-ə, Q188R/L62M, P325L və H132Q mutasiyalarının gen tezlikləri 0,01-ə bərabər olaraq qeydə alınmışdır.

Azərbaycan ərazisində GALT genində tədqiq olunan mutasiyaların tezliyində və spektrində ərazi heterogenliyi müəyyən edilmişdir. Azərbaycan əhalisində GALT geninin rastgəlmə tezliyi Bakı şəhərində 0,0021-ə, respublikanın şimal bölgəsində 0,0063-ə, cənub bölgəsində isə 0,001-ə bərabər olaraq qiymətləndirilmişdir. Molekulyar genetik tədqiqat nəticəsində Azərbaycanda GALT geninin mutant allellərinin ərazi və etnik paylanması haqqında məlumatlar əldə edilmiş məlumatlara əsasən xəstəliyin ən yüksək rastgəlmə tezliyi şimal bölgəsində qeydə alınmışdır.

Azərbaycan əhalisi arasında GALT genində mutasiyaların və mutant genotiplərin paylanmasında etnik spesifikliyi qiymətləndirmək üçün molekulyar genetik üsullarla müxtəlif etnik qrupun (azərbaycanlı, ləzgi, udin, inqiloy) nümayəndəsi olan qalaktozemiya xəstələri aşkar edilmişdir. Nəticələr göstərir ki, qarışıq etnik mənsubiyyətli populyasiyalarda GALT geninin mutant allellərinin müxtəlifliyi artır. Azərbaycanın şimal hissəsində yerləşən rayonlarında GALT mutasiyasının nisbətən yüksək tezliyi tədqiq edilmişdir.

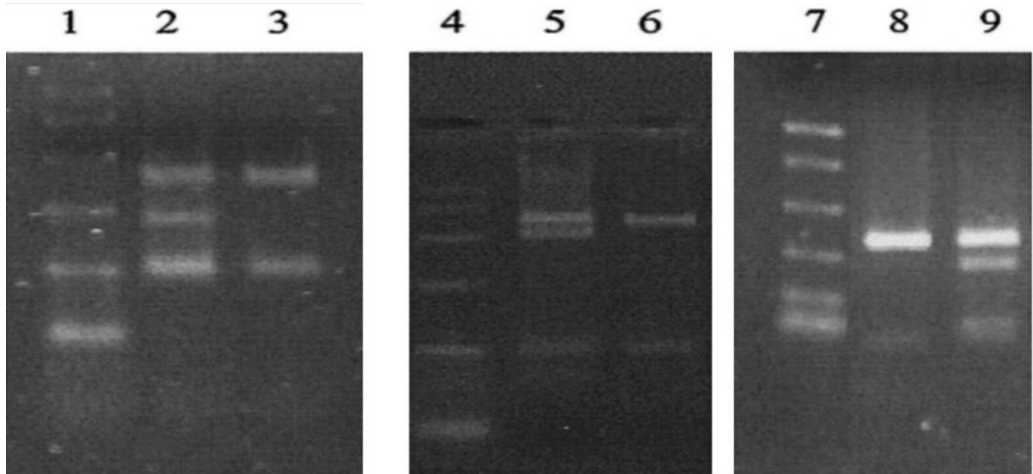
Qalaktozemiya xəstəliyinin kütləvi skriningi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir, çünki xəstəliyin erkən diaqnostikası aparılırsa vaxtında və düzgün terapiyanın tətbiqi xəstələrin fenotipik vəziyyətlərini yaxşılaşdırma bilər. Apardığımız tədqiqat işinin məqsədi erkən molekulyar-genetik diaqnostikanın tətbiq olunması və analizlərin nəticəsinə əsasən gecikmədən terapiyanın tətbiq olunmasıdır.

### **Material və metodika**

2018-2021-cu illərdə respublikanın ayrı-ayrı regionlarından müxtəlif etnik qruplar da daxil olmaqla 218 yenidoğulmuş və 412 azyaşlı arasında GALT geninin genetik skriningi aparılmışdır. Əvvəlki illərdə apardığımız tədqiqatlarda olduğu kimi əvvəlcə biokimyəvi, daha sonra molekulyar-genetik metodlar kompleksindən istifadə olunmuşdur. Tədqiqata ümumilikdə 630 uşaq cəlb olunmuşdur. Tədqiqat üçün analizlər doğum evlərindən 3-4 günlük yenidoğulmuşlardan və sahə poliklinikalarında qeydiyyatda olan azyaşlılardan götürülmüşdür.

Genom DNT-si venoz qandan Almaniyanın QIAGEN firmasının istehsalı olan QIAampgenomic DNA and RNA reaktiv qarışığından (kitindən) istifadə edilərək ayrılmışdır. Ayrılmış genom DNT-nin və amplifikasiya edilmiş DNT fraqmentlərinin intaktlığı 1,7%-li aqaroza gelində ABŞ istehsalı olan PowerPacBasicGelDoc<sup>TM</sup>EZ elektroforez aparatında tədqiq edilmişdir. QALT geninin gel elektroforez görüntüsü şəkil 1-də verilmişdir.

PZR Almaniyanın “Professional Thermocycler Biometra” firmasının istehsalı olan aparatda aparılmışdır. Hər bir genom fraqmenti üçün bir cüt Forward və Reverse praymerlərdən istifadə edilmişdir. PZR aşağıda qeyd olunmuş temperatur şəraitdə aparılmışdır: 96°S-2 dəqiqə (96°S-30<sup>I</sup>, 55°S-30<sup>I</sup>, 75°S-2 dəqiqə. Bu sikl 25 dəfə təkrar olunub), 72°S-10 dəqiqə və 4°S fasilə. Birinci mərhələ PZR uğramış DNT fraqmentləri təmizlənməsi xüsusi maqnitlərin (Agencourt AMPure XP PCR purification» və SPRIplate 96 Super Magnet Plate) üzərində aparılmışdır. Təmizlənmiş DNT fraqmentlərinin ikinci dəfə amplifikasiyası aşağıda qeyd olunmuş şəraitdə aparılmışdır: 95°S-2 dəqiqə, (95°S-30<sup>I</sup>, 55°S- 30<sup>I</sup>, 77°S-2 dəqiqə 25 dövr və 72°S 10 dəqiqə, fasilə 4°S-də. Daha sonra əldə olunmuş fraqmentlər “GENOMELabGeXP<sup>TM</sup> Sequencing” aparatına keçirilib nukleotid ardıcılığı öyrənilmişdir.



**Şəkil. QALT gen mutasiyasının aqaroz gelində elektroforez analizi:** 1-DNT marker; 2-Q188R mutasiyasının heteroziqot forması (415, 273, 175 və 142 cüt baz (bp) fraqmentlər.); 3-normal homoziqot forma (415 və 157 cüt baz (bp) fraqmentlər); 4-DNT marker; 5-P325L mutasiyasının heteroziqot forması (573, 475, 142 və 98 cüt baz (bp) fraqmentlər); 6-normal homoziqot forma; 7- DNT marker; 8-H132Q mutasiyasının heteroziqot forması (404,302, 102, və 46 cüt baz (bp) fraqment; 9- normal homoziqot forma (572, 357 və 215 cüt baz (bp) fraqment).

630 yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında genetik skriningi aparılmış, cəmi dörd yenidoğulmuşda GALT geninin müxtəlif mutasiyaları aşkarlanmışdır (Cədvəl 1). Azyaşlılar arasında qalaktozemiya xəstəliyi aşkarlanmamışdır.

Şəki doğum evindən udin etnik qrupuna mənsub olan ailənin yenidoğulmuş oğlunda (B.E.) GALT geninin 9-cu ekzonunda P325L mutasiyasının heteroziqot forması aşkar edilmişdir. Mutasiya GALT geninin 974-cü nukleotid ardıcılığında sitozin nukleotidinin timin ilə əvəz olunması zülalın 325-ci vəziyyətində prolin amin turşusunun leysinlə əvəz olunmasına səbəb olmuşdur.

Balakən rayonunda inqiloy etnik qrupuna mənsub olan ailənin yenidoğulmuş oğlunda (C.S.) GALT geninin 5-ci ekzonunda H132Q mutasiyasının heteroziqot forması aşkar edilmişdir. Mutasiya GALT geninin 396-cı nukleotid ardıcılığında sitozin nukleotidinin quaninlə əvəz olunması zülalın 132-ci vəziyyətində histidin amin turşusunun leysinlə əvəz olunmasına səbəb olmuşdur

Qəbələdə azərbaycanlı yenidoğulmuş oğlunda (Ə.N.) GALT geninin 6-cı ekzonunda Q188R mutasiyasının heteroziqot forması aşkar edilmişdir. Q188R mutasiyası GALT geninin 563-cü nukleotid ardıcılığında sitozin nukleotidinin quaninlə əvəz olunması zülalın 188-ci vəziyyətində qlutamin amin turşusunun argininlə əvəz olunmasına səbəb olmuşdur. Q188R mutasiyasının heteroziqot forması aşkar edilən digər yenidoğulmuş qız (C.N.) Qusarda yaşayan ləzgi etnik qrupuna mənsub olan ailədə dünyaya gəlmişdir.

#### ***Cədvəl***

*2018-2021-ci illərdə respublikanın ayrı-ayrı regionlarından müxtəlif etnik qruplara mənsub olan yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında aparılmış GALT geninin genetik skrininginin nəticələri*

№	Yenidoğulmuş	Mutasiya	Genotip	Region	Milliyəti	Cinsiyəti
1	B.E.	P325L	heteroziqot	Şəki	udin	Oğlan
2	C.S.	H132Q	heteroziqot	Balakən	inqiloy	Oğlan
3	Ə.N.	Q188R	heteroziqot	Qəbələ	azərbaycanlı	Oğlan
4	C.N.	Q188R	heteroziqot	Qusar	Ləzgi	Qız

Azərbaycanda qalaktozemiya xəstəliyinin molekulyar xarakteristikası, genetik heterogenliyi, biokimyəvi polimorfizmi, prenatal diaqnostikası, rastgəlmə tezliyi bugünədək tədqiq edilməmişdir. Tərəfimizdən 2018-2021-ci illərdə Azərbaycan Respublikasında ilk dəfə olaraq Azərbaycanın ayrı-ayrı bölgələrində fəaliyyət göstərən doğum evləri və xəstəxanalar, o cümlədən Bakı şəhərinin doğum evlərində yenidoğulmuşlar və Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna müraciət etmiş xəstələr arasında immunoferment analizi ilə Qalaktozemiya irsi mübadilə xəstəliyinin genetik skriningi aparılmışdır. Ayrı-ayrı regionlardan müxtəlif etnik qruplara mənsub olan yenidoğulmuş və azyaşlılar arasında aparılmış GALT geninin genetik skrininginin nəticələrinə əsasən dörd yenidoğulmuşda bu geninin

mutasiyası müəyyən olunmuşdur. Ümumilikdə 630 nəfər skriningə cəlb olunmuş və GALT geninin P325L, H132Q və Q188R mutasiyaları heteroziqot vəziyyətdə müəyyən olunmuşdur.

Yenidoğulmuşların qalaktozemiya xəstəliyinin kütləvi skriningi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir, çünki xəstəliyin erkən diaqnostikası ilə yanaşı sistemik tibbi genetik məsləhət tələb edən kontingentlərin formalaşmasına imkan verir. Erkən molekulyar-genetik diaqnostikanın tətbiq olunması və analizlərin nəticələrinə əsasən xəstələrə laktozasız və qalaktozasız pəhriz tətbiq olunmuşdur. Laktozasız və qalaktozasız pəhrizdən 1 ay sonra həm dietaterapiya tətbiq olunan, həm dietaterapiya tətbiq olunmayan, həm də xəstələrlə təxminən eyni vaxtda doğulmuş uşaqlardan qan analizi götürülmüş və qanda qalaktozanın miqdarı biokimyəvi analiz olunmuşdur. Dietaterapiya tətbiq edilən xəstələrin pəhrizə müsbət reaksiya verdikləri müşahidə olunmuşdur.

## ƏDƏBİYYAT

1. *Berry, G. T., Singh, R. H., Mazur, A. T., Guerrero, N., Kennedy, M. J., Chen, J. et al.* Galactose breath testing distinguishes variant and severe galactose-1-phosphate uridylyltransferase genotypes. *Pediatr. Res.* 2000. 48, 323.
2. *Bosch A. M.* Classical galactosaemia revisited. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. 29: 516.
3. *Bosch, A. M., Bakker, H. D., van Gennip, A. H., van Kempen, J. V., Wanders, R. J. A., Wijburg, F. A.* Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002. 25: p.629.
4. *Boutron, A., Marabotti, A., Facchiano, A., Cheillan, D., Zater, M., Oliveira, C. et al.* Mutation spectrum in the French cohort of galactosemic patients and structural simulation of 27 novel missense variations. *Mol. Genet. Metab.* 2012.107, p.438.
5. *Carney, A.E., Sanders, R.D., Garza, K.R., McGaha, L.A., Bean, L.J.H., Coffee, B.W., Thomas, J.W., Cutler, D.J., Kurtkaya, N.L., Fridovich-Keil, J.L.* Origins, distribution and expression of the Duarte-2 (D2) allele of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Hum. Molec. Genet.* 2009. 18: p.162.
6. *Chiarelli, Francesco; Mohn, Angelika* (October 2017). "Early diagnosis of metabolic syndrome in children". Retrieved 17 November 2020. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 1 (2): p.86.
7. *Elsas L.J., Lai K., Saunders C.J. & Langley S.D.* Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridylyltransferasepromotor in Duarte and LA variant galactosemia. *Mol. Genet. Metab.* 2001. 72, 297.
8. *Facchiano, A. & Marabotti, A.* Analysis of galactosemia-linked mutations of GALT enzyme using a computational biology approach. *Protein Eng. Des. Sel.* 2010. 23, 103.



9. *Holzel A., Komrower G.M., Wilson V.K.* Amino-aciduria in galactosemia. *Brit. M. J.* 1952; 1: p.194.
10. *Kuokkanen, M., Kokkonen, J., Enattah, N.S., Ylisaukko-oja, T., Komu, H., Varilo, T., Peltonen, L., Savilahti, E., Jarvela, I.* Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. 2006. *Am. J. Hum. Genet.* 78: p.339.
11. *Krabbi K, Uudelepp ML, Joost K, Zordania R, Ounap K.* (2011). Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control, *Molecular Genetics and Metabolism.* 103(3): p.249.
12. *Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, et al.* Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: p.77.

Redaksiyaya daxil olub 15.03.2022