

844561

TIBBIY GENETIKANING TEKSHIRISH USULLARI



O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TIBBIY TA'LIMNI RIVOJLANTIRISH MARKAZI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

TIBBIY GENETIKANING TEKSHIRISH USULLARI

O'quv qo'llanma

ILMIY-TIBBIY
ADABIYOTLAR

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI NIZOMONASI
№ 42117

TOSHKENT – «ILM ZIYO» – 2015

Tuzuvchilar:

**Alimxodjayeva P.R., Abduvaliyev A.A., Tuychibayeva N.M.,
Gildiyeva M.S.**

O'quv qo'llanma O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi hamda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan tasdiqlangan magistratura ta'lim yo'nalishi – *tashxisning instrumental va funksional usullari (Tibbiy genetika)* – 5A510113 dasturi asosida tayyorlangan. Qo'llanma 10 bobdan iborat bo'lib, tibbiy genetikaning asosiy tekshirish usullari: sitogenetik, genealogik, populatsion-statistik, egizaklar, dermatoglifika, biokimyoviy, immunogenetik, molekular-genetik, tibbiy genetika maslahati va fenotipning xaritasini o'z ichiga olgan.

Har bir bob bitta tekshirish usuliga bag'ishlangan bo'lib, mavzuning qisqa yoritilishi, amaliy mashg'ulotni o'tkazish tartibi, o'quv asboblari, talabalar uchun mustaqil amaliy ko'rsatmalar, vaziyat masalalari hamda test topshiriqlar keltirilgan.

O'quv qo'llanma magistratura ta'lim yo'nalishi «Tibbiy genetika» mutaxassisligi bo'yicha ta'lim olayotgan talabalar uchun mo'ljallangan, lekin undan tibbiyot institutlari talabalari va shifokor-genetiklar ham foydalanishlari mumkin.

Taqrizchilar: **Boboyev Q.T.** – Gematologiya va qon quyish ilmiy tekshirish instituti professori, tibbiyot fanlari doktori;

Xoliqov P.X. – TTA professori, biologiya fanlari doktori.

MUNDARIJA

MUQADDIMA.....	4
AMALIY MASHG'ULOTLARNI O'TKAZISH TARTIBI	6
1-BOB. SITOGENETIK TEKSHIRUV USHLUBLARI.....	8
1.1. Kariotiplash.....	12
1.2. Xromosoma mutatsiyalari	22
2-BOB. KLINIK-GENEALOGIK USUL	53
3-BOB. POPULATSION-STATISTIK USUL.....	75
4-BOB. EGIZAKLAR USULI	89
5-BOB. DERMATOGLIFIKA USULI	107
6-BOB. BIOKIMYOVIY USUL.....	130
7-BOB. IMMUNOGENETIK USUL.....	142
8-BOB. MOLEKULAR-GENETIK USUL.....	156
9-BOB. TIBBIY-GENETIK MASLAHAT BERISH.....	178
10-BOB. KLINIK-MORFOLOGIK KO'RIK (FENOTIP XARITASI)	198
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR	226

MUQADDIMA

Tibbiy genetika – bu odam populatsiyalarida hayot tashkil qilinishidagi populatsion va molekular-genetik bosqichlarda irsiy omillarning ahamiyatini o'rganishga qaratilgan fandir.

Tibbiy genetikaning asosiy bo'limini klinik genetika tashkil etadi, u irsiy kasalliklarning etiologiyasi, patogenezi, irsiylikka moyillik bilan tavsiflanuvchi irsiy patologiyalar va kasalliklar klinik ko'rinishlari o'zgaruvchanligini hamda kechishini genetik omillar va atrof-muhit omillariga bog'liq holda o'rganadi, shuningdek, ushbu kasalliklarni tashxislash, davolash va oldini olish uslublarini ishlab chiqadi. Klinik genetika o'z ichiga neyrogenetika, dermatogenetika (teri irsiy kasalliklari – genodermatozlarni o'rganuvchi fan), oftalmogenetika, farmakogenetika (organizmning dori vositalariga nisbatan irsiy reaksiyalarini o'rganuvchi fan)ni qamrab oladi. Tibbiy genetika zamonaviy klinik tibbiyotning barcha bo'limlari, tibbiyot va sog'liqni saqlash tizimining boshqa sohalari, shuningdek, biokimyo, fiziologiya, morfologiya, umumiy patologiya, immunologiya bilan uzviy bog'liq.

Tibbiy genetika uslublari – ushbu fanning dinamik rivojlanayotgan bo'limidir, u oxirgi o'n yillikda jiddiy o'zgarishlarni boshidan kechirdi. Klinik amaliyotga genomni sekvenirlash, genlarning polimorfizmini aniqlashning yangi texnologiyalari, genlar mutatsiyalarini tekshirishda biochiplar, xromosom aberratsiyalarni aniqlashda «in situ» gibrizatsiyasi uslublarining jadallik bilan qo'llanilayotganligi ushbu innovatsion uslublarning shifokor-genetiklar tayyorlash amaliyotiga joriy etilish masalasining dolzarbligini ko'rsatadi.

Oliy o'quv yurtlari «Tibbiyot genetikasi» mutaxassisligi magistrilariga mo'ljallangan ushbu o'quv qo'llanma shifokor-genetik klinik amaliyotida paydo bo'lgan yangi va modernizastiyalangan uslublar hamda texnologiyalarni hisobga olgan holda tayyorlandi va irsiy bog'liq bo'lgan patologiyalari mavjud bemorlarga hozirgi vaqtda

o'z vaqtida va yuqori texnologik yordam ko'rsatish uchun zarur bo'lgan tibbiy genetikaning barcha uslublarini o'z ichiga olgan.

O'quv qo'llanmada 10 ta mavzuga oid qisqacha tafsilot va mashg'ulotni o'tkazishning rejasi keltirilgan. Har bir mavzu bo'yicha qisqa nazariy material o'rganilayotgan uslubning nazariy negizlari va tamoyillarini, shu bilan birga mazkur bo'limni mustaqil tarzda o'zlashtirishga yordam beradi.

Har bir mavzuda mashg'ulot maqsadi shakllantirilgan, mustaqil tayyorlanish uchun masalalar, o'rganilayotgan mavzularning hal qiluvchi savollarini o'zlashtirishga bag'ishlangan vaziyatli masalalar va testlar to'plami mavjud, shuningdek, kerakli o'quv jihozlari, ko'rgazma materiallar va amaliy ko'nikmalarni o'zlashtirish rejasi keltirilgan.

Mualliflar o'quv qo'llanmaning mazmunini yaxshilashga qaratilgan barcha taklif va tanqidiy fikrlar uchun o'z minnatdorchiligini bildiradi.

AMALIY MASHG'ULOTLARNI O'TKAZISH TARTIBI

Tibbiy genetika fundamental fanlar qatoriga kiradi va shifokorlarning dunyoqarashi shakllanishida katta ahamiyatga ega. Inson barcha tirik organizmlardan o'zining bioijtimoiy mohiyati bilan farq qiladi. Amaliy tibbiyotda umumbiologik qonuniyatlar haqidagi tushunchalarga ega bo'lmasdan samarali natijalarga erishish mumkin emas.

Talabalar genetika tibbiyotning nazariy negizi ekanligini tushunib olishlari kerak. Genetik informatsiyaning nasldan naslga o'tish qonuniyatlari va xususiyatlari haqidagi bilimga ega bo'lmasdan odam organizmidagi kechayotgan normal va patologik jarayonlarni tushunish mumkin emas.

Bilim sifatini oshirish va talabalarning o'zlashtirish qobiliyatini kuchaytirish maqsadida o'qituvchi amaliy mashg'ulotlarni o'tkazish jarayoniga ijodiy yondashishi lozim. Mavzu mazmunini muhokama qilishda interfaol o'qitish uslublarini qo'llash tavsiya etiladi. Mantiqiy strukturalar grafasi, o'quv videofilmlari, slaydlar kabi ko'rgazma materiallar mazmuni yanada yaxshiroq tushunishga yordam beradi, test savollari va vaziyatli masalalarni yechish esa o'tilgan materialning mustahkamlanishiga va analitik fikrlash qobiliyatining rivojlanishiga ijobiy ta'sir qiladi. Inson hayoti va faoliyatining barcha sohalariga kompyuterlashtirishning kirib kelishi o'rgatuvchi va nazorat qiluvchi kompyuter dasturlarini o'zlashtirish zaruratini yuzaga keltirdi.

Amaliy mashg'ulotni o'tkazishdan avval o'qituvchining diqqati talabalarga asbob-uskuna va reaktivlar bilan ishlash qoidalarini tushuntirishga, sterillik yoki apirogenlik sharoitlarida «toza xonalarda» ishlash ko'nikmalarini shakllantirishga qaratilgan bo'lishi kerak.

Amaliy mashg'ulotlarni o'zlashtirish maqsadida talabalar rasm chizishga mo'ljallangan albom va daftarlar, mustaqil tayyorlanish, vaziyatli masalalarni yechish va test savollarini bajarish uchun daftarlardan foydalanishlari lozim.

Talabalar albomlarga o'rganilayotgan mavzuga oid preparatlar rasmlarini chizishadi, genetikaga doir masalalar yechimini, mavzu bo'yicha asosiy tushunchalar va mantiqiy strukturalar grafalarini yozishadi. Amaliy mashg'ulotlarda bu tartibdagi ish faoliyatiga bir necha yillardan buyon amal qilinadi.

Preparatlarni namoyish qilganda talabalardan obyekt rasmlarining chiroyli bo'lishi emas, balki ko'proq ishonarliligi va to'g'riligi talab qilinadi.

Amaliy mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi talabalarning nazariy tayyorgarligini (ularning mavzuni muhokama qilishdagi faolligini inobatga olgan holda), albom va konspektda masalalar bajarilganlik darajasini, vaziyatiy masalalar, testlar yechilishini, mustaqil tayyorlanishga oid savollarga javoblarini baholaydi.

Xotimada o'qituvchi kelgusi mavzuga doir masalalarni yoritadi, eng murakkab mavzularni tushuntirib beradi va mustaqil tayyorlanish uchun kerak bo'ladigan adabiyotlarni ko'rsatadi.

I-BOB. SITOGENETIK TEKSHIRUV USLUBLARI

Sitogenetik tekshiruv (kariotip tuzish) uslubi – bu genetik ma'lumotni tashuvchi xromosomalarni tekshirishga yo'naltirilgan instrumental usuldir, bunda xromosomalar sonini sanash, ular strukturasi, hujayraning bo'linish vaqtida o'zini tutishini, shuningdek, xromosomalar strukturasi o'zgarishining belgilar o'zgaruvchanligi bilan bog'liqligini o'rganish amalga oshiriladi.

Material xususiyatlaridan kelib chiqqan holda xromosoma preparatlarini tayyorlash uslublari ikki toifaga ajratiladi:

1. *Bevosita uslublari* – yuqori mitotik faollikka ega to'qimalar (suyak iligi, limfatik tugunlar, erta rivojlanish davridagi embrionning har qanday to'qimalari va homiladorlikning 20-haftasigacha xorion-yo'ldosh)ni o'rganishda, shuningdek, meyotik xromosomalarni tekshirishda qo'llaniladi.

2. *Bilvosita uslublari* – *in vitro* sharoitida hujayralar proliferatsiyasi kuchaytirilganidan keyin turli to'qimalardan olingan xromosomalar preparatlarini tayyorlashni o'z ichiga oladi. Kultura turi (monoqavat yoki suspenziya) va o'stirish davomiyligi (bir nechta soatdan bir necha kun va haftagacha) hujayra turi bilan belgilanadi.

Hujayra sikliga bog'liq holda quyidagi tekshiruvlar bajariladi:

1. Interfazali yadrolarda alohida xromosomalar va ularning qismlarini o'rganish:

– luj epiteliysi hujayralarida jins xromatinini tahlil etish faol bo'lmagan X-xromosoma (X-xromatin)ni yoki Y-xromosomaning heteroxromatinli qismi (Y-xromatin)ni qayd qilishga asoslangan; jinsiy xromosomalar tizimidagi buzilishlarni tashxislash uchun taxminiy test sifatida qo'llaniladi;

– FISH uslubi yordamida xromosomalarning muayyan (belgili) qismlariga ta'sir qilgan miqdoriy va struktur anomaliyalarini tahlil etish; muayyan kariotipga tegishli ma'lumotlar olishga, shuningdek, miqdoriy anomaliyalar qurama variantlarida an'anaviy sitogenetik tahlil unumdorligini oshirishga imkon beradi.

2. Profazadagi xromosomalarni (paxitena bosqichidagi spermatotsitlar)ni tekshirish erkaklardagi bepushtlik sababini aniqlash uchun qo'llaniladi.

3. Prometafazadagi xromosomalarni tekshirish (yuqori darajali aniqlash) – xromosomalarni mikroqayta qurilishi hisobiga yuzaga kelgan sindromlarni sitogenetik jihatdan tashxislash uchun zarur.

4. Bevosita va bilvosita uslublar yordamida olingan metafazali xromosomalarni tekshirish (stimulatsiyalangan limfotsitlar, suyak iligi hujayralari, teri fibroblastlari, embrional va ekstraembrional to'qimalar FGAsi) – klinik va prenatal sitogenetikada bemorning xromosom statusini aniqlash uchun ishlatiladi.

5. Anafaza-telofaza bosqichlarini tekshirish – har xil mutagenlarning spetsifik ta'sirlarini qayd qilish uchun ishlatiladi.

Preparatlarni tekshirish uchun xromosomalarni to'plamini, shuningdek, individual xromosomalarni yoki ularning alohida bo'limlarini bo'yashning turli usullari qo'llaniladi. Differensial bo'yash usullari va, asosan, molekular-sitogenetik uslublar (*in situ* sharoitida gibrizatsiya variantlari) rivojlanishning turli bosqichlarida, turli to'qimalarda va mitozning turli bosqichlarida odam xromosomasini identifikatsiyalash, xromosomalarni qayta qurilishlar tabiatini, markerli xromosomalarni belgilash va boshqalarni amalga oshirish imkoniyatini beradi. Xromosomalarning chiziqli geterogenligini aniqlashga imkon beruvchi ko'p sonli uslublarni shartli ravishda uchta guruhga ajratish mumkin – DNK molekulalarining ma'lum nukleotidlarini tanlab bog'lanadigan usul (fluoroxrom); nospetsifik bo'y (odatda, Gimza bo'yog'i) bilan bo'yash oldidan xromosoma preparatlarini qayta ishlash usullari; xromosomalarni alohida qismlarining replikatsiyasi asinxronligiga asoslangan tekshirishlar. Alohida guruhni xromosomalarning ma'lum qismlarini spetsifik tarzda aniqlash uchun qo'llaniladigan tanlov bo'yash usublari hosil qiladi. Bo'yash uslubini belgilash maqsadida segmentatsiyaning ma'lum tipini olish va vizualizatsiya qilishga qaratilgan uch harfli tizim ishlatiladi (1-jadval). Hozirgi vaqtda nafaqat xromosomalarning alohida bo'limlarining nozik strukturasi batafsil o'rganishga imkon beruvchi, balki ularning funksional faolligi haqida ma'lumot olishga yordam beruvchi ko'p sonli uslublar ishlab chiqilgan. Masalan, azot kislotali kumush qo'llanilgan holda amalga oshiriladigan NOR-bo'yash uslubi r-genlarning transkripsion faolligi va ularning funksionallik darajasini baholash, *in situ* nik-translatsiya

uslubi va spetsifik antitanachalarni qo'llash genlarning ba'zi bloklari funksional faolligini baholash imkonini beradi.

1-jadval

Odam sitogenetikasida ko'p qo'llaniladigan xromosomalarni differentsial bo'yash usullarining tavsifi

Xromosomalarni bo'yash usulining harfli kodi*	Segmentatsiya turi va aniqlash usuli		Mikroskopiya xususiyatlari
	Kod ma'nosi	Tafsilot	
QFQ	Q-bands by Fluorescence using Quinacrine	Akrixin va uning hosilalari (akrixin-iprit, akrixin-propil va boshq.) bilan bo'yalganda aniqlangan Q-segmentatsiya.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun mo'ljallangan filtrlarning spektral tavsifi (nm): 400-440/500-700
QFH	Q-bands by Fluorescence using Hoechst 33258	Q-segmentatsiya. Kamdan kam hollarda och rangli segmentlarni H-segment sifatida belgilashadi. Akrixin bilan bo'yalganda olinadigan an'anaviy Q-suratdan farqi - 1 gh, 9 gh, 15 cenh, 16 gh, 22 cenh tumanlarining och rangli fluoressensiyasi.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun ultrabinafsha filtr. Filtrlarning spektral tavsifi (nm): 340-370, 425-500 (optimallari 359, 461)
QFH/AcD	Q-bands by Fluorescence using Hoechst 33258 counterstained by Actinomycin D	Modifikatsiyalangan QFH-surat. DNK ning AT-juftlariga (Hoechst 33258) va CG-juftlariga (D aktinomitsin) affinn bo'lgan ligandlarni birgalikda ishlatish Q-pozitiv va Q-negativ segmentlar orasida kontrast kuchayishiga olib keladi.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun ultrabinafsha filtr. Filtrlarning spektral tavsifi (nm): 340-370/425-500 (optimallari 359/461)

QFH/MG	Modified Q-bands by Fluorescence using Hoechst 33258 counterstained by methyl green	Q-pozitiv va Q-negativ segmentlar va och rangli 1 gh, 9 gh, 15 cenh, 16 gh, 22 cenh tumanlari orasida kuchsiz kontrastli modifitsirlangan QFH-surat.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun ultrabinafsha filtr. Filtrlarning spektral tavsifi (nm): 340-370/425-500 (optimallari 359/461)
DAPI	Q-like bands by Fluorescence using DAPI	QFHga o'xshash Q-simon rasm.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun ultrabinafsha filtr. Filtrlarning spektral tavsifi (nm): 340-370/425-500 (optimallari 359/461)
DA/DAPI	Modified Q-bands by Fluorescence using DAPI counterstained by Distamycin A	Q-pozitiv va Q-negativ segmentlar va och rangli 1 gh, 9 gh, 15 cenh, 16 gh, 22 cenh tumanlari orasida kuchsiz kontrastli modifitsirlangan QFH-surat.	Fluoressensiyani tahlil qilish uchun ultrabinafsha filtr. Filtrlarning spektral tavsifi (nm): 340-370/425-500 (optimallari 359/461)
GTG	G-bands by Trypsin using Giemsa	G-segmentatsiya. Xromosomalarni oldindan tripsin bilan qayta ishlashdan keyin Gimza bo'yog'i bilan bo'yash.	O'tuvchi nur
CBG	C-bands Barium hydroxide using Giemsa	Oldin bariy gidroksidi bilan qayta ishlashdan so'ng Gimza bo'yog'i bilan bo'yalganda aniqlangan C-segmentatsiya.	O'tuvchi nur
RBG	R-bands by BrdU using Giemsa	Xromosomalarni 5'bromdezoksiuridin (BDU) bilan qayta ishlashdan keyin Gimza bo'yog'i bilan bo'yalganda olingan R-segmentatsiya (replikatsion R-segmentatsiya).	O'tuvchi nur

RBA	R-bands by BrdU using Acridine orange	Xromosomalarni 5'bromdezoksiuridin (BDU) bilan qayta ishlashdan keyin to'q sariq rangli akridin bilan bo'yalganda olingan R-segmentatsiya (replikatsion R-segmentatsiya) RR.	Fluoressensiyani tahlil qilishga mo'ljallangan filtrlarning spektral tavsifi (nm): 400-440/500-700
RHG	R-bands by Heating using Giemsa	Issiqlik bilan qayta ishlashdan keyin Gimza bo'yog'i bilan bo'yalgandan olingan R-segmentatsiya.	O'tuvchi nur
RFA	R-bands by Fluorescence using Acridine orange	To'q sariq rangli akridin bilan bo'yalganda olingan R-segmentatsiya.	Fluoressensiyani tahlil etish uchun filtrlarning spektral xususiyatlari (nm): 400-440/500-700

* – uch harfli kodlar Xalqaro nomenklaturaga mos keladi.

1.1. Kariotiplash

Kariotipni tavsiflash uchun barcha xromosoma to'plamining ma'lum bir tarzda tizimlashtirilgan gomologik xromosomalarning video tasviri – kariogramma (1-rasm) yoki har bir gomolog xromosomaning chizma tasviri – ideogramma qo'llaniladi (2-rasm).

Kariotiplashda, odatda, sitogenetik tadqiqotlarni standartlash bo'yicha Xalqaro qo'mita tomonidan belgilangan mezonlar va qoidalarga rioya qilinadi, uning oxirgi versiyasi 2005-yilda chop etilgan. Xromosomalarning tahlil natijasi – bu xromosomalar soni, jins xromosomalarning to'plami va xromosom aberratsiyalarni (agar ular aniqlangan bo'lsa) ko'rsatgan holda formula tarzida kariotipni tavsiflashdir. Odam sitogenetikasida qabul qilingan belgi va qisqartmalar 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

Xromosomalar va xromosom anomaliyalarni ta'riflashda qo'llaniladigan qisqartmalar

AI	birinchi meyoz bo'linishning anafazasi
AII	ikkinchi meyoz bo'linishning anafazasi
ace	markaziy fragment

add	noma'lum kelib chiqish xususiyatiga ega qo'shimcha material
~	xromosoma segmentining taxminiy intervallari va chegaralari belgisi
→ yoki →	xromosom qayta qurilishini batafsil bayon etish tizimida xromosomadagi «dan» «gacha» bo'lgan intervalni belgilash
<>	ploidlik darajasini belgilovchi raqamlarni o'rab turadi
 	ma'lum xarakteristikaga ega tekshirilgan hujayralar soni ko'rsatiladigan kvadrat qavslar
c	konstitutsial anomaliya, ya'ni organizmning xromosom konstitutsiyasini aks ettiruvchi anomaliya
cen	sentromera
chi	ximera
chr	xromosoma
cht	xromatida
: (ikki nuqta)	xromosom qayta qurilishni to'la bayon qilish tizimida uzilish nuqtasini belgilaydi
:: (qo'sh ikki nuqta)	xromosom qayta qurilishni to'la bayon qilish tizimida uzilish va qo'shilish nuqtalarini belgilaydi
, (vergul)	xromosomalar, jinsiy xromosomalar va xromosom anomaliyalar sonini ajratib turadi
. (nuqta)	subsegmentni ajratib turuvchi belgi
cp	kompozit kariotip (malignizatsiyalangan qatorlar kariotipini tavsiflashda barcha miqdoriy va tuzilmaning anomaliyalarni o'z ichiga oladi)
cx	murakkab xromatid almashinuv
del	deletsiya
de novo	naslga o'tmagan xromosom anomaliyani belgilaydi
der	hosil qilingan xromosoma
dia	diakinez
dic	ditsentrik
dip	diplotena
dir	to'g'ri tartib
dis	distal
dit	diktotena
dmin	juft fragmentlar (DM xromosomalar)
dup	duplikatsiya
e	almashinuv
end	endoreduplikatsiya
=	xiazmlar soni
fem	ayol jinsi
fis	sentromer tumandagi bo'inish
fra	sinuvchan sayt

g	oraliq
h	konstitutiv geteroxromatin
hsr	gomogen bo'yaladigan tuman
i	izoxromosoma
idem	subklondagi o'zak tartib kariotipi belgisi
ider	hosila izoxromosoma
idic	izoditsentrik xromosoma
inc	noto'liq kariotip
ins	inersiya
inv	inversiya
lep	leptotena
MI	birinchi meiotik bo'linish metafazasi
MII	ikkinchi meiotik bo'linish metafazasi
mal	erkak jins
mar	marker xromosoma
mat	xromosomaning kelib chiqishi onaga tegishli
med	o'rtacha
min	kalta asentrik fragment
- («ayirish» belgisi)	yo'qotish
ml	asosiy tartib
mn	modal son
mos	mozaik
× («ko'paytirish» belgisi)	qayta hosil bo'lgan xromosomalarning ko'p sonli nusxalari
oom	oogoniya metafazasi
or	alternativ sharhlash
p	xromosomaning kalta yelkasi
PI	birinchi meiotik bo'linish profazasi
pac	paxitena
()	uzilish nuqtalari ko'rsatilgan holda aberrant xromosomalarni ajratish
pat	xromosomaning kelib chiqishi otaga tegishli
Ph	Filadelfiya xromosomasi
pcc	xromosomalarning vaqtdan ilgari kondensatsiyasi
pcd	sentromeralarning vaqtdan ilgari ajralishi
+ («qo'shish» belgisi)	qo'shimcha xromosomani yoki xromosoma yelkasi uzunligi oshganligini belgilash uchun qo'llanadi
prx	xromosomaning proksimal qismi
psu	psevdo-
pvz	pulverizatsiya
? («so'roq» belgisi)	xromosoma yoki xromosoma strukturasi shubhali identifikatsiyasi
q	xromosomaning uzun yelkasi

qdp	kvadriplikatsiya
qr	kvadiradial
r	halqali xromosoma
rcp	retsiprok (ikki taraflama)
rea	xromosomaning qayta tuzilishi
rec	rekombinant xromosoma
rob	Robertson translokatsiyasi
I-IV (rim harflari)	univalentli, bivalentli, uchvalentli va tetravalentli strukturalar belgilanadi
s	yo'ldoshlar belgisi
sce	opa-singilli xromatidalar almashinuvi
set	ikkilamchi belbog'
:	(nuqta vergul) xromosomalarda qayta tuzilishlarda uzilish nuqtalari bilan birga aberrant xromosomalarni ajratish belgisi
/	(qiyshiq chiziq) klonlarni ajratuvchi belgi
stk	yo'ldosh ipi
t	translokatsiya
tas	telomerali assotsiatsiya
tel	telomera
ter	terminal
trc	uch markazli xromosoma
trp	triplikatsiya
-	gomologik xromosomalarni farqlaydigan chiziq
upd	bir ota-onalik disomiya
v	variant yoki variabel tumanlar
xma	xiazma
zyg	zigotena

Me'yorda odam kariotipi 46 ta xromosomadan iborat. Bunday diploid (qo'shaloq) son har biri 23 taga teng yarim miqdordagi gaploid xromosomalarni tutgan ota-ona gametalari qo'shilishi hisobiga hosil bo'ladi. Shunday qilib, zigota bosqichidagi odam embrioni 23 juft xromosomalarga ega, ularning 22 jufti autosoma, bitta jufti esa – jinsiy xromosoma, yoki gonosoma (X va Y) hisoblanadi. Ikkita X-xromosoma (46, XX kariotipi) mavjudligi ayol jinsiga, X va Y xromosomalari (46, XY kariotipi) esa erkak jinsiga mos keladi.

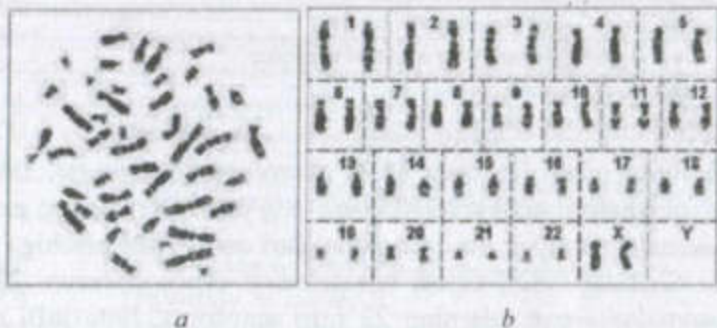
Xromosomalalar bir-biridan o'lichamlari, shakli va har bir xromosoma uchun xos bo'lgan jiddiy individual differensial belgilari bilan farq qiladi.

Xromosoma shakli bo'linish o'qi mikronaychalari birikadigan kinetoxor tarkibiga kiruvchi, xromosomaning bir qismi bo'lgan markaziy belbog' (birlamchi belbog') joylashishi bilan aniqlanadi.

Markaziy belbog' indeksiga, ya'ni kalta yelkaning xromosomaning butun uzunligiga nisbatiga bog'liq holda odam xromosomalari uchta guruhga ajratiladi – metatsentrik (kalta (r) va uzun (q) yelkalar o'Ichamlari teng), submetatsentrik (markaziy belbog' indeksi 26–46%) va akrotsentrik (markaziy belbog' indeksi 15–30%). Barcha odam akrotsentrik autosomalarning kalta yelkalar o'ziga xos xususiyatlari bo'lib yo'ldosh tolalar va yo'ldoshlar mavjudligi hisoblanadi.

Xalqaro odam xromosomalari nomenklaturasiga (ISCN) binoan, odam autosomalari ularning o'Ichamlari kamayishi tartibida raqamlangan (1 dan 22 gacha) va 7 ta guruhga (A dan G gacha) ajratilgan (1-rasm):

- A guruh (1–3) – 1–3 katta metatsentrik xromosomalar va 2 submetatsentrik xromosoma;
- B guruh (4 va 5) – katta submetatsentrik xromosomalar;
- C guruh (6–12 autosomalar va jinsiy X-xromosoma) – o'rtamiyona submetatsentrik xromosomalar;
- D guruh (13–15) – katta akrotsentrik xromosomalar;
- E guruh (16–18) – kichik submetatsentrik xromosomalar;
- F guruh (19–20) – kichik metatsentrik xromosomalar;
- G guruh (21–22) – kichik akrotsentrik xromosomalar.



1-rasm. Odam periferik qonidagi FGA-stimullangan limfotsitdan olingan metafazali plastinka (a) va xromosomalari kariogrammasi (b).

Gimza bo'yog'i va tripsin qo'llangan holda xromosomalarni differensial G-bo'yash (GTG usuli).

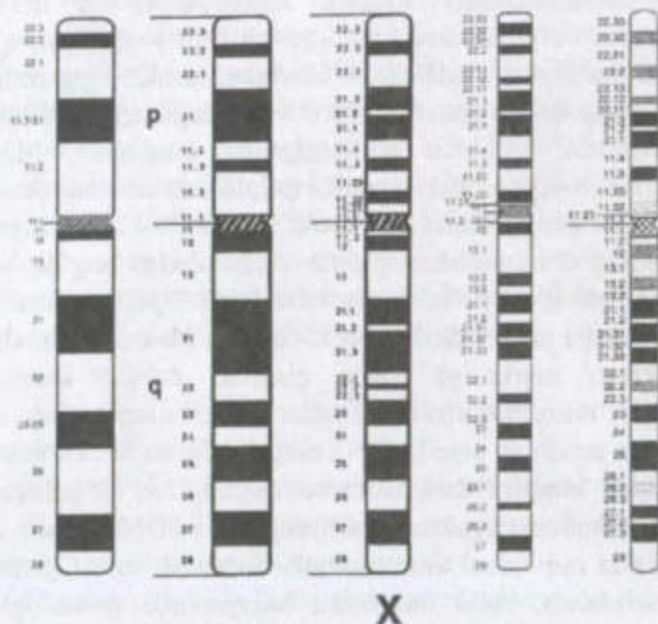
Y-xromosoma akrotsentrik xromosomalar toifasiga kiradi, lekin akrotsentrik autosomaning 5 juftidan farqli uning kalta yelkasi yo'ldosh tolalarni va yo'ldoshlarni tutmaydi, uzun yelkaning o'Ichamlari esa G guruh xromosomalardan D guruhgacha o'zgarib turadi.

Odam xromosomalari struktur xususiyatlari va molekular kompozitsiyasi bo'yicha farq qiladigan chiziqli joylashgan qismlar (segmentlar, bo'limlar, inglizcha – *band*)dan tashkil topgan. Barcha xromosomalarga xos bo'lgan bo'lim ko'rinishidagi tuzilish differensial bo'yashning turli uslublari qo'llanilganda aniqlanadi. Markaziy belbog' joylari (S-segmentlar) odam kariotipida har xil xromosomaning doimiy struktur komponenti hisoblanadi. Ammo, S-bloklar qiymatiga qarab markaziy chek joylarining turli o'lchamlariga bog'liq bo'lgan ifodalangan individual polimorfizm kuzatiladi. S-polimorfizm 1-, 9-, 16-xromosomal uzun yelkalari va 15- hamda 22-xromosomalarning kalta yelkalari markaziga yaqin qismlari uchun, shuningdek, o'zgaruvchan Y-xromosoma uzun yelkasi distal qismi uchun xosdir. S-segmentlar tarkibiga satellit DNKning oddiy va ancha murakkab qaytalanmalari kiradi. Odam xromosomasining har bir juftiga faqat ungagina xos tandem qaytalanish turiga ega alfoid DNK xosdir. Alfoid DNK negizida individual xromosomalarni sanash va sitogenetikada nafaqat metafazali, balki interfazali hujayralarda gomologlarning markaziy belbog' joylarini identifikatsiyalashga imkon beruvchi xromosom-spetsifik DNK-zondlar yaratildi va sitogenetikada keng qo'llanila boshlandi.

Har bir xromosomaning muhim struktur komponenti bo'lib xromosomaning interfaza yadrosida ichki yadro membranasiga birikuvchi xromosomalarning oxirgi qismlari – telomeralar hisoblanadi. Barcha xromosomalarning telomeralar sohalari (Tel-bloklar) ko'p marta qaytalanган oddiy olti nukleotidli (TTAGGG) fragmentlar hisobiga hosil bo'ladi.

Xromosomalarning yelkalari har bir juft xromosomalarning uchun xos bo'lgan, to'q (yorqin) va och (xira) rangli tasmalar ketma-ketligidan iborat manzarani beradi. Xromosomalarning aniqlangan qismlari bo'yash turiga bog'liq holda Q-, G- va R-segmentlar bilan, xromosomalarning ko'ndalang chiziqilanishi esa, mos ravishda, Q-, G- va R-rasmlar bilan belgilanadi. Q-, G-rasmlar bir xil, R-rasm (*reverse*) ularga komplementar.

G* (Q*) segmentlar AT-nukleotidlar bilan boyitilgan va nisbatan kam genlarni tutadi. Ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, ushbu segmentlarda, asosan, hujayralarning to'qimali (terminal) differentsiatsiyasiga javobgar genlar joylashgan.



2-rasm. Odam X-xromosomasi G-segmentatsiyasining ideogrammasi, gaploid genomdagi 300, 400, 550, 700 va 850-segmentlar darajalariga mos holda.

R-segmentlar DNKning CG juftliklari bilan boyitilgan. Ularda genlarning asosiy soni, shuningdek, mahsulotlari hujayralarning hayotga layoqatlilik (nafas olish, energiya almashinuvi va b.) ni ta'minlab beruvchi «uy xo'jaligi» (*housekeeping genes*) genlar ham to'plangan. Prometafazadagi xromosomalarni bo'yashda aniqlanadigan bitta segmentida o'rtacha hisobda 1 mln juft nukleotidlar mavjud, bu 10–15-genlarga to'g'ri keladi.

Odam xromosomasining har biri tumanlarga bo'lingan, ular orasidagi chegara bo'lib muntazam kuzatiladigan morfologik markerlar hisoblanadi. O'z navbatida, tumanlar bo'yalish jadalligi bo'yicha atrofdagisidan farq qiladigan segmentlarga ajraladi. Barcha segmentlarni raqamlash xromosoma yelkasining har biri uchun alohida tarzda sentromeradan telomeraga qarab boshlanadi. Individual segment nomi xromosoma, uning yelkasi va joylashgan tumani haqidagi ma'lumotlardan iborat. Nisbatan kam spirallangan xromosomalarda segmentlar bir nechta qismlarga – subsegmentlarga bo'linishi mumkin, ularni belgilash uchun yangi raqamlar qatori

uzun yelkasi 2-tumanidagi 1-segmentning subsegmentini bildiradi. Har bir juft gomologlari segmentlarining joylashishi va soni spetsifik bo'ladi, bu holat nafaqat ularni aniq identifikatsiyalash, balki xromosomalarining strukturasi qayta qurilishlarini tahlil qilishda ham keng qo'llaniladi. 2-rasmda odam xromosomalarining standart ideogrammasi gaploid genomni kattalashtirishning beshta darajasiga nisbatan 300, 400, 550, 700 va 850-segmentlar uchun berilgan.

Odam kariotipida beshta akrotsentrik autosomal kalta yelkalarining struktur komponentlari bo'lib yo'ldoshlar (s) va yo'ldosh iplari (stk) (ingliz tilidan, mos ravishda, *satellites* va *satellite stalks*) hisoblanadi. Keng miqyosda o'zgarib turuvchi yo'ldoshlar, shuningdek, yo'ldosh iplarning uzunligi va yo'g'onligi D va G guruhlari xromosomalar gomologlarining ifodalangan geteromorfizmiga olib keladi. Polimorf variantlar orasida ikkita yo'ldoshli va ikkita yadrocha hosil qiluvchi joylari (YHJ) mavjud bo'lgan xromosomalar ham uchray turadi. Yo'ldoshlar satDNK bilan ifodalanadi. Yo'ldosh iplari (ikkilamchi belbog'lar), aslini olganda yadrocha hosil qiluvchi tumanlar bo'lib, N- yoki Ag-NOR bloklar sifatida belgilanadi. YHJda ribosomani hosil qiluvchi genlarning ko'p marotaba qaytalanadigan klasterlari joylashgan. Har bir akrotsentrik xromosoma r-genlarning turli sonlarini tutadi. Yo'ldosh va yo'ldosh iplari bilan bir qatorda rRNK genlari nusxalarining notekis taqsimlanganligi, shuningdek, ularning turli ekspressiyasi individual YHJlarning struktur va funksional polimorfizmi negizini hosil qiladi.

Xromosoma polimorfizmi odam kariotipi o'ziga xos xususiyatlarining biri hisoblanadi. Polimorfizm deganda xromosomalar to'plamining normal o'zgaruvchanligi tushuniladi, u alohida segmentlar, tumanlar va hatto butun yelkalar bo'yicha gomologik xromosomalar orasidagi farq (geteromorfizm)dan iborat bo'ladi. Polimorf variantlarga ontogenez jarayonida saqlanadigan, hujayraning mitotik bo'linishida mustahkam tarzda avlodga o'tadigan va fenotipga ta'sir qilmasdan ota-onalardan bolalarga oddiy mendel belgisi bo'lib beriladigan xromosomalar o'zgarishlari kiradi. Turli variantlar mavjudligi deyarli har bir odam xromosomasiga xos, bunday variantlarning cheksiz birikmalari har bir odam kariotipining o'ziga xos noyobligiga olib keladi (monozigotali egizaklar bundan mustasno).

Odamdagi xromosomal polimorfizmi o'zining ko'rinishlari bo'yicha juda ham xilma-xildir. Kariotiplash qoidasi maxsus simvollar tizimi yordamida xromosomalarning polimorf variantlarini hisoblashni o'z ichiga oladi (3-jadval). Yuqorida ta'kidlanganidek, S-blok o'lchamlari keng doirada o'zgarib turadi, asosan, 1-, 9-, 15-, 16-, 19-, 22- va Y xromosomalarda. Populatsiyada 9- va, asosan, 19-xromosomal variantlari keng namoyon bo'ladi, ular orasidagi farq nafaqat o'lchamlari bilan, balki markaz atrofi geteroxromatinning xromosomaning uzun yoki kalta yelkalarida, yoki bir vaqtning o'zida ham kalta, ham uzun yelkalarida joylashishi bilan ham bog'liq. Geteroxromatinli bloklar xromosomalarni bo'yashning barcha usullarida osongina ko'zga tashlanadi, lekin eng aniq tasvir maxsus uslublar (CBG va DA/DAPI) qo'llanilganda olinadi. Ba'zida markaz atrofi tumanlar peritsentromerlari geterogenligi, masalan, 3- va 4-xromosomalarda, faqat bo'yashning luminescent variantlari (QFQ, QFH, DAPI) qo'llanilganda aniqlanadi. Xromosomalarning ba'zi variantlari, jumladan, Gimza bo'yog'i bilan bo'yalgan preparatlarda kuzatiladigan 17rs, fluoroxromalar bilan bo'yashda qayd qilinmaydi.

3-jadval

Odam xromosomalarning polimorf variantlarini belgilashda ishlatiladigan belgilar ro'yxati

I. Geteroxromatinli segmentlar, yo'ldosh iplari va yo'ldoshlarning polimorf o'lchamlari	
9qh+	9-xromosomaning uzun yelkasidagi kattalashgan geteroxromatinli blok
Yqh-	Y-xromosomaning uzun yelkasidagi kichiklashgan geteroxromatinli blok
21ps+	21-xromosomaning kalta yelkasidagi kattalashgan yo'ldoshlar
22pst+	22-xromosomaning kalta yelkasidagi uzunlashgan yo'ldosh iplari
15cenh+	15-xromosomadagi markaz atrofi xromatinining kattalashgan bloki
1qh-, 13cenh+, 22ps+	1-xromosomadagi kichiklashgan geteroxromatinli blok, 13-xromosomadagi kattalashgan markaz atrofi geteroxromatini va 22-xromosomaning kalta yelkasidagi kattalashgan yo'ldoshlar
15cenh+mat, 15s+pat	Onadan o'tgan 15-xromosomadagi kattalashgan markaz atrofi geteroxromatinli blok va otadan o'tgan 15-xromosomadagi kattalashgan yo'ldoshlar

14cenh+ps+ps+	14-xromosomaning kalta yelkasidagi markaz atrofi geteroxromatinning kattalashgan bloki, uzun yo'ldosh iplari va kattalashgan yo'ldoshlar
2. Yo'ldosh iplari va yo'ldoshlar, geteroxromatinli segmentlarning polimorf joylashishi	
17ps	Yo'ldoshlar 17-xromosomaning kalta yelkasida joylashgan
Yqs	Yo'ldoshlar Y-xromosomaning uzun yelkasida joylashgan
9qhph	Markaz atrofi geteroxromatinning 9-xromosomaning kalta va uzun yelkalarida joylashishi
9ph	Geteroxromatinli blok faqatgina 9-xromosomaning kalta yelkasida mavjud
1q41	Geteroxromatinli blok 1q41 segmentda joylashgan
3. Yo'ldosh va yo'ldosh iplari sonining polimorfizmi	
21pss	21-xromosomaning kalta yelkasidagi ikkitalik yo'ldoshlar
14pstkst	14-xromosomaning kalta yelkalaridagi ikkitalik yo'ldosh iplari

4-jadval

Odam xromosomasi C-, R- va G-bloklarining asosiy farqlari

Tavsifi	R-bloklar	G-bloklar	S-bloklar
DNKning nukleotid tarkibi	GC-juftliklar bilan boyitilganlik	AT-juftliklar bilan boyitilganlik	AT-juftliklar bilan boyitilganlik
Qaytalanish tarkibi	SINE qaytalanishlari	LINE qaytalanishlariga boy	I, II, III sinflarning satellit qaytalanishlari
Izoxorlar tiplari	GC-boyitilgan (og'ir) izoxorlar	AT (yengil) izoxorlar	AT-boy izoxorlar
CpG- orolchalarining borligi	Boyitilganlik	Nisbatan kambag'allashganlik	Juda kam
Gistonlarning atsetilirlanish darajasi	Yuqori	Past	Past
S-bosqichdagi replikatsiya vaqti	Ertar	O'rtacha kech	Kech
Interfazadagi holati	Dekondensatsiyalanish	Nisbiy dekon-densatsiyalanish	Kondensirlangan
Genlar bilan boyitilganligi	Yuqori konsentratsiya («uy xo'jaligi» genlari)	Past konsentratsiya (to'qimaga spetsifik genlari)	Past yoki umuman yo'qligi

Proteolitik fermentlarga sezuvchanlik	Juda yuqori	Yuqori	Past, deyarli yo'q
Nukleazalarga (DNKaza, I, II restriktazalarga) sezuvchanlik	Juda yuqori	Yuqori	Past
Krossingover tezligi	Juda yuqori	Past	Juda past, yo'q

Xromosomalar polimorfizmining fenotipik ko'rinishlaridan tashqari o'zgaruvchan qismlarning molekular tabiati ham yaxshi o'rganilgan. Xromosomalarning turli segmentlarini farqlaydigan asosiy belgi – bu struktur va funksional tashkillashtirilishining har xilligi ko'rinishining boyligidir (4-jadval). Umumiy fenomen bo'lib har bir xromosomada xromatinning ikki tipi – euxromatin va geteroxromatin mavjudligidir.

1.2. Xromosoma mutatsiyalari

Xromosoma tuzilishining qayta qurilishlari – bir yoki bir nechta xromosomalar doirasida genetik material disbalansi bilan yoki usiz kechadigan kariotip buzilishidir (mos ravishda, xromosoma ichi va xromosomalararo qayta qurilishlar).

Xromosomalararo qayta qurilishlarga translokatsiya (t), ya'ni xromosomalar orasida genetik materialning ko'chishi ham kiradi. Translokatsiyalar quyidagi tiplarga bo'linadi:

- *Retsiprok translokatsiyalar* (rcp) – o'zaro almashish, ya'ni gomologik bo'lmagan ikkita (kamroq hollarda uchta va undan ko'p) xromosomalar orasida fragmentlar almashinuvi – xromosomalar soni o'zgarishi va genetik material disbalansi bilan kechmaydi.

- *Noretiprok translokatsiyalar* – odatda, noturg'un kariotipga olib keluvchi xromosomalar fragmentlari bilan almashinish.

- *Robertson translokatsiyalari* (rob) yoki xromosomalarning markaziy (sentrik) qo'shilishi – markaz atrofi tuman (joy)larida ikkita akrotsentrik xromosomalar yelkalarining qo'shilishi. Bunda kariotipdagi xromosomalar soni bittaga kamayadi, sababi yadro hosil qiluvchi tumanlari joylashgan ikkita akrotsentrik xromosomalarning kalta yelkalari va bitta sentromerasi yo'qoladi.

Nihoyat, xromosomalararo qayta qurilish varianti sifatida insersiya (ins)ni – bir xromosoma qismining boshqa xromosoma ichiga o'tishini keltirish mumkin.

Xromosoma ichi qayta qurilishlari bir nechta tiplardan iborat:

- *Nuqson (g)* (axromatik, ya'ni bo'yalmagan sohalar) va *uzilishlar* – xromatid va xromosomalarda bo'lishi mumkin.

- *Deletsiya (del)* – xromosomaning bir qismini yo'qotish (chekka va interstitsial oxirlarini).

- *Duplikatsiya (dup)* – xromosoma qismining takrorlanishi.

- *Inversiya (inv)* – sentromera sohasini o'z ichiga olmasdan (*paratsentrik inversiya*) yoki sentromera jalb etilishi bilan (*peritsentrik inversiya*) kechadigan xromosoma fragmentining 180° to'nkarilishi.

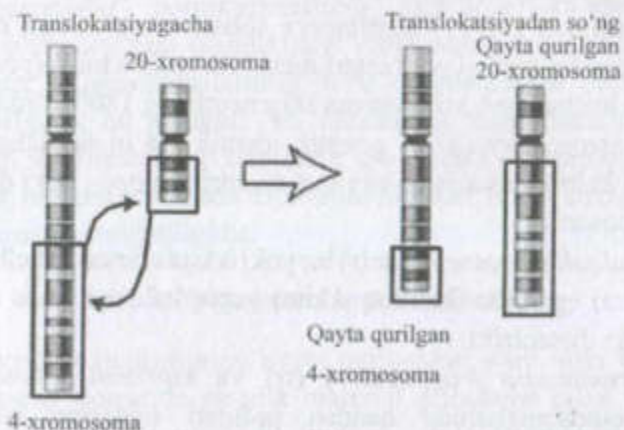
- *Izoxromosoma (i)* – genetik identik (ya'ni ikkilangan faqat uzun yoki kalta) yelkalariga ega metatsentrik (mono- yoki ditsentrik, idic) xromosoma.

- *Halqali xromosomalar (r)* bir yoki ikkita markaziy belbog'larga (sentromera) ega bitta (kamroq ikkita) yopiq halqalar (mos ravishda, mono- yoki ditsentrik).

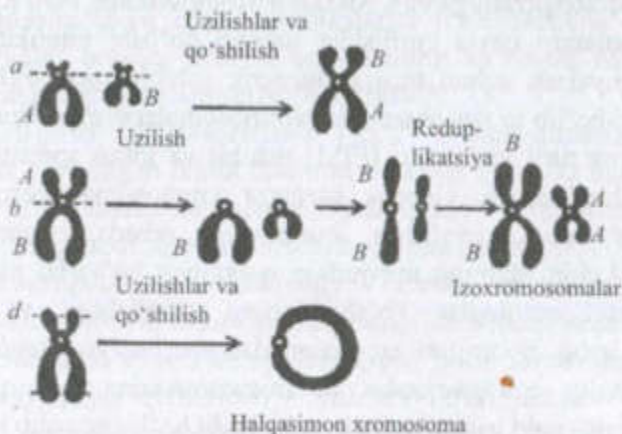
- *Xromosoma fragmentlari (fr)* va *markerli xromosomalar (mar)* xromosomalarning haddan tashqari miqdoriy hosilalarini belgilaydi: mayda atsentrik (*ace*) (ya'ni sentromeralarni tutmagan) yoki 1–2 sentromeralarga ega. Markerli xromosomalar ham ichki, ham xromosomalararo qayta qurilishlar natijasi bo'lishi mumkin. Ularni identifikatsiyalash uchun turli sitogenetik uslublar qo'llaniladi. Eng ma'lumotli bo'lib *in situ* sharoitida xromosomalarni gibridizatsiyalash uslublarining turli variantlari (FISH uslubi) va lokus spetsifik DNK-zondlash hisoblanadi. Genetik barqaror xromosoma aberratsiyalari (*translokatsiyalar, insersiyalar, inversiyalar*), odatda, fenotipga ta'sir qilmaydi. Lekin ularning mavjudligi qonuniyat bo'yicha meyoznig profazasida gomologlar qo'shilishining buzilishiga va buning natijasi o'laroq, noturg'un xromosomalar aberratsiyasi (*deletsiya* va *duplikatsiya*)ga ega gametalar va xromosomaning mos qismlarida qisman mono- yoki trisomiyali zigotalar hosil bo'lishiga olib keladi.

Ko'pchilik hollarda kariotipda balanslangan translokatsiya bor, ya'ni segregatsion genetik yuk qismi hisoblangan xromosoma mutatsiyalari ota-onaning bittasidan avlodiga o'tadi. Ota-ona

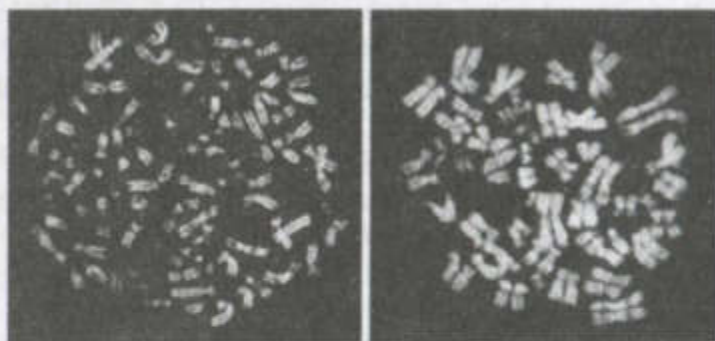
kariotipida xromosomaning balanslangan qayta qurilishlar (translokatsiya, inversiyalar) mavjudligi ushbu xromosomalarning meyozda segregatsiya buzilishlari bilan muqarrar bog'liq, buning natijasi o'laroq genetik noturg'un gametalarning paydo bo'lishi va, mos ravishda, aberrant xromosomalarning mos segmentlari deletsialari va duplikatsiyalariga ega embrion hosil bo'lishi qonuniydir. Ko'pincha, genetik noto'liq gametalar yuzaga kelishi xromosoma qayta qurilishlari tipiga, tashuvchi jinsiga va ba'zi boshqa omillarga bog'liq.



3-rasm. 4- va 20-xromosomalar orasida retsiplik translokatsiya.



4-rasm. Robertson translokatsiyasi (a), izoxromosoma (b) va halqali xromosoma (d) hosil bo'lishi sxemasi, A va B - xromosoma yelkalari.



a

b

5-rasm. Xorionning bevosita preparatlarida tetraploid metafazali plastinkalar (QFH/AcD usulida bo'yalgan): *a* – bo'linish dukining bloklanishi (92,XXXX);
b – endomitoz (92,XXUU).

Ayrim kam hollarda struktur aberratsiyalar gametogenezda yoki embrion hujayralarida (mutatsion genetik yuk) *de novo* hosil bo'ladi. Oxirgi holda ular mozaik shaklda namoyon bo'lishi mumkin.

Har xil tipdagi struktur qayta qurilish hosil bo'lishining asosiy mexanizmi bo'lib bitta yoki bir nechta xromosomalarda uzilishlar mavjudligi va keyinchalik hosil bo'lgan fragmentlarning qo'shilishi hisoblanadi.

Amaliy mashg'ulot maqsadi:

Talabalarda sitogenetik kariotiplash mohiyati, ahamiyati va bajarish bosqichlari haqida bilimlarni shakllantirish, ushbu uslub bo'yicha amaliy ko'nikmalarni egallash.

Mustaqil tayyorlanish uchun masalalar.

1. Mavzuga oid materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Sitogenetik kariotiplash mohiyatini tushuntiring.
2. Klinik amaliyotda sitogenetik tekshiruvlarning qanday turlari qo'llaniladi?
3. Sitogenetik tekshiruvlarni amalga oshirishda xromosomalarni differensial bo'yashning qaysi turlari ishlatiladi?
4. Kariotiplashda qanday tizimlashtirilgan suratlar qo'llaniladi?
5. Sitogenetik tekshiruvlarni standartlashtirish bo'yicha Xalqaro qo'mita tomonidan qabul qilingan mezonlar va qoidalarga ko'ra kariotip qanday tasvirlanadi?

6. Xromosomalar va xromosom anomaliyalarni belgilashda qanday qisqartmalar ishlatiladi?

7. Xromosomalarning strukturasi, tashkillashtirilishi va morfologik xarakteristikalarini bayon eting.

8. Xromosomalarning polimorfizmi nima?

9. Odam xromosomasi polimorf variantlarini yozishda qo'llaniladigan belgilar ro'yxatini keltiring.

10. Odam xromosomasi C-, R- va G-bloklari asosiy farqlari qanday?

11. Xromosomalar qayta qurilishlarning turlarini keltiring.

12. Xromosomalar qayta qurilishlarning paydo bo'lish va avlodga o'tish mexanizmini bayon qiling.

II. Vaziyatiy masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari.

Yorug'lik mikroskopi, fluoressentli mikroskop, pH-metr, gorizontaal elektroforez, UF-transilluminator, o'zgaruvchan hajmli poyanakli pipetkalar, chayqatuvchi, suv hammomi, sovitgich kamera, termostat, sentrifuga, laminar shkaf, preparatlarni bo'yash uchun maxsus idishlar, toza shpatellar, predmet oynalari, immersion moy, filtr qog'ozi, steril shprislar.

Kariotiplashni amalga oshirish uchun xromosomalar preparatlarini tayyorlash, ularni fiksatsiyalash va bo'yash protokollari

1. Periferik qon limfotsitlaridan xromosoma preparatlarini tayyorlash.

Klinik sitogenetikada eng oddiy va sodda, shu sababli keng tarqalgan usul bo'lib periferik qon limfotsitlaridan olingan xromosomalarni tahlil qilish hisoblanadi. Qon oqimida aylanib yuruvchi hujayralar me'yorda proliferatsiyaga uchramaydi, lekin kultural (sun'iy sharoit) sharoitlarda mitogenlar (fitogemagglutinin (FGA), pokivid, konkanavalin A va b.) limfotsitlarning mitotik bo'linishini stimullaydi. Mikro uslubda toza kapillar qon (barmoq yoki tovondan olingan), yarim mikro uslubda va makro uslubda – venoz qon yoki uning leykotsitar fraksiyasi ishlatiladi. Har bir holatda, qon olinayotganda steril sharoitlarga jiddiy amal qilish kerak.

Reaktivlar

Geparin (25 000 birl.); o'stirish muhiti (RPMI 1640 yoki Igla deb ataluvchi muhit); antibiotiklar (penitsillin – 100 birl./ml + kanamitsin – 100 mkg/ml yoki gentamitsin – 50 mkg/ml); L-glutamin (oxirgi konsentratsiya 0,2 mg/ml); zardob (sigir embrionlariniki); fitogemagglutinin (FGA), kolxitsin (kolsemid).

1. O'zida 100–500 birl. geparin tutgan steril shprisga periferik venadan 1–3 ml qon olinadi va aralashtiriladi.

2. Penitsillin flakonlariga antibiotik va glutamin tutgan 4,25–4,5 ml muhit; 0,75–0,5 ml zardob; 0,3–0,5 ml geparinizatsiyalangan qon; ishlab chiqaruvchi firma tavsiya etgan konsentratsiyalarda FGA qo'shiladi. Yopiq tizimda +37°C haroratda o'stirishning standart vaqti 72 soat. Ehtiyotkorlik bilan chayqatilib o'stirish muhitlari har kuni aralashtirilib turiladi.

3. O'stirishning 71 soatida, ya'ni fiksatsiya boshlanishidan 50–60 daqiqa oldin o'stirish muhitiga kolxitsin (kolsemid) 0,15–8,0 mkg/ml hajmdagi oxirgi dozasi kiritiladi.

4. Flakondagi tarkib sentrifugali probirkalarga solinadi va 1000 ayl/daqiqa tezlikda 10 daqiqa sentrifugalash orqali hujayralar cho'ktiriladi, cho'kma ustida 0,3–0,5 ml qoldirilgan holda supernatant pipetka bilan olib tashlanadi. Cho'kma kuchli chayqash orqali tarqatiladi va gipotonik eritma (0,55% KCl eritmasi yoki 1% li uch almashtirilgan Na sitrati va 0,55% KCl, 1:1)ning 8–10 ml qo'shiladi, pipetkalash orqali aralashtiriladi va 37°C da 15–20 daqiqa inkubatsiyalanadi.

5. Fiksatsiya. Sentrifugalanadi (10 daqiqa, 1000 ayl/daq). Cho'kma 0,5 ml cho'kma usti suyuqligida puxtalik bilan aralashtiriladi. Cho'kmaga yangi tayyorlangan fiksator (etanol+muz sirka kislotasi, 3:1) oqim bilan quyiladi va pipetkalash orqali aralashtiriladi. Birinchi fiksatsiya +4°C ostida 30 daqiqa mobaynida olib boriladi. Keyin fiksator 5–7 ml ulush qo'shilgan holda 3–5 marta almashtiriladi.

6. Preparatlarni tayyorlash.

Suspenziyani quyish sovuq kamerada yoki sovuq suvda sovitilgan predmet oynalariga 30–50 sm balandlikdan 30–50 mkl dan tomchilab tushirish orqali amalga oshiriladi. Oynalar xona haroratida quritiladi. Preparatlarda xromosomalar yomon sochilganda oynalarni spirtovka olovining ustida yoki fiksatorni kuydirish orqali quritish tavsiya etiladi.

2. Xromosomalarni bo'yashning eski usuli.

Xromosomalarni yaxlit yoki bir tekis bo'yash eskirgan usul nomini olgan. Bu uslub xromosomalarni metafazali plastinkalarda sanash, ularni guruhlar bo'yicha identifikatsiyalash, ba'zi xromosomalarning aberratsiyalar tiplarini qayd qilish imkonini beradi.

1. Preparatlar standart fosfat buferda xona haroratida 5–15 daqiqa mobaynida bo'yoq tutgan byuksda yoki preparatga 2–5 ml bo'yovchi eritma qo'shish orqali Gimza bo'yog'ining 3–5% li eritmasi bilan bo'yaladi.

2. Oqayotgan suvda yuviladi va quritiladi.

3. Xromosomalarni differensial bo'yash uslublari.

Kariotip haqida eng to'liq tushunchani differensial bo'yalgan xromosomalar preparatlarida olish mumkin. Differensial bo'yash uslublari asosiy bo'yalish turlari – Q, G va R ga mos holda har bir xromosoma to'plamini gomologik juftlik uchun spetsifik bo'lgan chiziqli surat bo'yicha identifikatsiyalash imkonini beradi.

Xromosomalarni G-bo'yash uslubi (GTG uslubi).

Eritmalar

1. Bufer eritma SKN, pH 7,8 («bevosita» preparatlar uchun) yoki GKN, pH 7,8 (hujayralarni kultivatsiyalash uchun).

2. Tripsinning 0,25% li eritmasi. Tripsin SKN buferida eritiladi, pH 7,8.

3. Gimza bo'yog'ining 5% li eritmasi: bo'yoqning 1 ml bosh eritmasi SKN ning 20 ml buferida eritiladi.

Bo'yash texnikasi:

1. Preparatlar (yangi tayyorlangan yoki xona haroratida 10 kundan ortiq muddatda saqlangan) 100°C haroratda 30 daqiqa mobaynida ushlab turiladi.

2. Taxminan 30–40°C gacha sovitiladi.

3. Tripsin eritmasida 2–5 soniya qayta ishlanadi.

4. SKN eritmasida chayiladi (10–15 soniya), pH 9,0.

5. Preparatga 2–3 ml bo'yovchi modda tomizilib 5–10 daqiqa bo'yaladi.

6. Bo'yovchi modda oqib turgan suvda yuviladi va quritiladi.

Eslatma

1. Yangi tayyorlangan bufer eritmasidan foydalanish kerak.

2. Har bir preparatni bo'yovchi moddaning yangi porsiyasi bilan bo'yash maqsadga muvofiq.

4. Fluorescentli *in situ* gibrizatsiyalash (FISH).

Fluorescentli *in situ* gibrizatsiyalash uslubi fiksatsiyalangan xromosomalar va interfazali yadrolar preparatlarida xromosoma DNKsining DNK(RNK)-zondlari bilan turg'un gibriz molekulari hosil qilish qobiliyatiga asoslangan. Ushbu uslub yordamida bevosita hujayrada, hujayra yadrosida yoki xromosomalarda DNK yoki RNKning turli ketma-ketligining aniq joylashishini belgilash mumkin.

Sitogenetik tashxisotda FISH uslubini qo'llash xromosomalarning tuzilishini, qayta qurilishlarini identifikatsiyalash, markerli xromosomalar tabiatini aniqlash, ham metafaza, ham interfaza davrlarida turgan yadrolarda xromosoma to'plami miqdoriy buzilishlarini tahlil qilish imkonini beradi. Turli deteksiya tizimlari yordamida aniqlanadigan har xil modifikatsiyalangan sinamalar kombinatsiyasi bir vaqtning o'zida bitta interfazali yadroda yoki bitta metafazali plastinkada ikkita va undan ko'p DNK ketma-ketligi joylashgan o'rni aniqlashga imkon beradi.

Hozirgi vaqtda tadqiqotchilarga qulay bo'lishi ko'zda tutilib FISH uchun zond va reaktivlarning kommersiyali to'plamlari ishlab chiqilgan, ular xromosomalarning eng ko'p uchraydigan miqdoriy va struktur aberratsiyalarini tashxislashda qo'llaniladi.

DNK-DNK noizotop gibrizatsiyasini *in situ* bajarishning klassik sxemasiga binoan FISH uslubi DNK-zondlarni tayyorlash, preparatlarni gibrizatsiyalashdan oldingi qayta ishlash, gibrizatsiya reaksiyasini amalga oshirish, gibrizatsiyadan keyingi yuvish, gibriz molekularini deteksiyalash, bo'yash va preparatlarni bog'lashni o'z ichiga oladi.

4.1. DNK-zondlar

FISH uchun DNK-zondlarga bo'lgan asosiy talablar quyidagilardir: yuqori darajadagi tozalanish, 50% va undan ko'p modifikatsiyalangan nukleotidlarni qo'shish samaradorligi, belgilangan fragmentlar o'lchami 150 dan 700 j.n.gacha. Yuqorida keltirilgan ko'rsatkichlar gibrizatsiya samaradorligi va signal:fon nisbatiga jiddiy tarzda ta'sir qiladi.

Quyida o'zini juda ham yaxshi tomondan ko'rsatgan nik-translatsiya reaksiyasini bajarish usuli, shuningdek, belgilangan fragmentlar o'lchamlarini optimallashtirishning va zondni belgilash samaradorligini baholashning oddiy usullari keltirilgan.

4.1.1. Nik-translatsiya uslubi bilan DNK-zondlarini belgilash

Bosh eritmalar

1. 1 M Tris. 121,1 g Tris 800 ml H₂O da eritiladi. Konsentratsiyalangan HCl qo'shilgan holda pH kerakli qiymatgacha yetkaziladi. Eritma hajmi 1000 ml gacha ko'paytiriladi.

2. 1 M MgCl₂. 203,3 g MgCl₂ · 6H₂O ni 800 ml H₂O da eritiladi va eritma hajmi 1 l gacha yetkaziladi. Qismlarga ajratiladi va avtoklavlash orqali sterilizatsiyalanadi.

3. 1 M ditiotreytol (DTT). 3,09 g DTTni 20 ml 0,01 M atsetat natriyda eritiladi, pH 5,2. Filtrlash orqali sterilizatsiyalanadi, 1 ml dan qismlarga quyiladi va -20°C da saqlanadi.

4. r-merkaptotanol. Odatda, 14,4 M eritma ko'rinishida ishlab chiqariladi. To'q rangli shisha idishlarda +4°C da saqlanadi.

5. Natriyning 3 M-atsetati. 408,1 g natriy atsetat+3H₂O 800 ml H₂O da eritiladi. Muzli sirka kislotasi bilan pH 5,2 ga to'g'rilanadi. Eritma hajmi 1 l ga yetkaziladi. Qismlarga ajratiladi va avtoklavlash orqali sterilanadi.

6. 0,5 M EDTA. 800 ml H₂O ga 186,1 g EDTA · 2 H₂O dinatriy tuzi qo'shiladi. Magnit aralashtirgichda jadal tarzda aralashiriladi. NaOH (~ 20 g NaOH) yordamida pH 8,0 gacha yetkaziladi. Eritma hajmi 1000 ml ga tenglashtiriladi. Qismlarga quyib chiqiladi va avtoklavlash orqali sterilizatsiyalanadi.

Reaksiya aralashmasi tarkibi

• Nik-translatsiya uchun 5 mkl 10 · bufer (0,5 M Tris-HCl, pH 7,8; 50 mM MgCl₂; 0,5 mg/ml ho'kiz zardobi albumini (HZA);

• 5 mkl 0,1 M ditiotreytol (DTT);

• 5 mkl 0,1 M r-merkaptotanol;

• 4 mkl nukleotidlar aralashmasi (0,5 mM dATP; 0,5 mM dGTP; 0,5 mM dTSTP; 1 mM dTTP);

• 2 mkl 1mM bio-11-dUTF (yoki dig-11-dUTF, fluoressein-12-dUTF va boshq.);

• mkl (1mkg) DNK-sinamalar;

• mkl (10 birlik) I E.Coli DNK-polimerazalari;

• mkl (DNKaza I ning ishchi eritmasi mkl ning optimal miqdori*);

• mkl oxirgi hajmi 50 mkl bo'lgan bidistillangan suv.

* - DNKaza I ning bosh eritmasi: 1 mg DNKaza I 0,15 M NaCl va 50% glitserinli 1 ml buferda eritiladi, -20°C da saqlanadi.

DNKaza I ishchi eritmasi: bosh eritmani 1000 marta eritish orqali ishchi eritma tayyorlanadi: bevosita qo'llashdan oldin bosh eritmaning 1 ml 1 ml bidistillangan sovuq suvga (+4°C) qo'shiladi va aralashtiriladi.

Protokol

1. Eppendorf probirkasida muz qo'llangan holda reaksiyon aralashma tayyorlanadi, bunda fermentlar eng oxirida qo'shiladi.

2. Probirkani chayqash orqali aralashma aralashtiriladi va sentrifugalash orqali tezda cho'ktiriladi.

3. Reaksiyon aralashma +15°C da suv hammomida ikki soat yoki +10°C da to'rt soat inkubatsiya qilinadi.

4. Reaksiya pH 8,0 5 ml 0,5 M EDTA qo'shish bilan to'xtatiladi. Agar 3-punkt dan keyin to'xtovsiz 5-punktga o'tilsa, ushbu punktni bajarish shart emas.

5. Reaksiyon aralashmaga DNK-tashuvchi eritma (50 mkg) qo'shiladi*, keyin pH 5,5 bo'lgan 3 M natriy atsetati 1/10 hajmda va -20°C gacha sovutilgan 96% etanol 3-5 hajmda qo'shiladi.

6. Aralashmani 30 daqiqadan kam bo'lmagan vaqt ichida -70°C da yoki -20°C da 3 soat ushlab turiladi. -20°C da aralashmani tunga yoki ancha uzoq vaqtga qoldirish mumkin.

7. DNK 15 ming aylanish/daqiqa tezlikda 15-20 daqiqa mobaynida sentrifugalash bilan cho'ktiriladi (sovutilgan sentrifugani ishlatish ma'qulroq, +4°C).

8. Cho'kma usti suyuqligi ehtiyotkorlik bilan olib tashlanadi.

9. Cho'kmaga -20°C gacha sovutilgan 70% li etanol qo'shiladi, probirka ag'darilmasdan sekinlik bilan chayqatiladi va 15 ming aylanish/daqiqada 10 daqiqa mobaynida sentrifugalanadi.

10. Pipetka bilan cho'kma usti suyuqligi olib tashlanadi va cho'kma +37°C da quritiladi. Qurigan cho'kma shaffof bo'lib qoladi.

11. DNK 40 ml bidistillangan suvda eritiladi. Belgilangan DNK ning olingan oxirgi konsentratsiyasi 20-25 ng/ ml ni tashkil etadi.

12. Tayyorlangan nishonlangan DNK eritmasini -20°C da bir necha oy davomida saqlash mumkin.

* - DNK-tashuvchi sifatida losos spermasining fragmentlangan DNKsini qo'llash mumkin (fragmentlar o'lchami 400 dan 1000 juft n. gacha).

4.1.2. Markerlangan fragmentlar o'lchamlarini optimallashtirish

Protokol

1. Nik-translatsiya uchun reaksiya aralashma tayyorlanadi (Protokol 4.1.1 ning 1–2 p. qarang), ularga DNKaza 1 ning ishchi eritmasi turli – 1; 2,5; 5 va 10 mkl hajmlari qo'shiladi.

2. Protokol 4.1.1 ning 3 punktida bayon etilgan yo'l bilan reaksiya amalga oshiriladi.

3. Har bir probirkadan 10 mkl (200 ng) alikvota ajratib olinib, yangi probirkalarga solinadi, reaksiya o'tkazilgan probirkalar esa testlash vaqtida sovitkichga qo'yiladi – harorat +4°C dan baland bo'lmasligi kerak.

4. Probirkalarni qaynab turgan suvli hammomga 5 daqiqaga solinib DNK denaturatsiya qilinadi.

5. Probirkalar darhol muzga o'tkaziladi. 2–3 daqiqadan keyin probirkalarga 25% fikoll, 0,25% ksilensianol, 0,25% bromfenolli ko'k rangli eritma 1/10 miqdorda solinadi.

6. Namunalar tezlik bilan DNK o'lchamlari (o'lchamlar 50 dan 2000 gacha) markerlari bilan birga 2% li agarli gelga surtiladi va bromfenolli ko'k gelning 2/3 qismiga o'tmaguncha elektroforez qilinadi. DNK molekullari renaturatsiyasining oldini olish uchun elektroforez tokning quvvati 40–60 V va kuchi 25–30 A bo'lganda, sovuq joyda bajarilishi kerak.

7. Gel bromli etidiyning suvli eritmasi (0,5 mkg/l) bilan yuviladi va o'tuvchi UF-nurda tahlil etiladi. DNK o'lchamlari va DNK markerlari o'lchamlari solishtiriladi. Zondlarning optimal o'lchami 150–700 nukleotidlarni tashkil qiladi.

8. Fragmentlar o'lchami optimal bo'lgan probirkalarda DNK-zondlarni nishonlashni tugatish (Protokol 4.1.1 ning 5–12 p. qarang).

4.1.3. DNK-zondni nishonlash samaradorligini baholash

Eritmalar:

1) eritma 20xSSC, pH 7,0 – 3 M NaCl, 0,3 M sitrat Na;

2) eritma 4xSSC, pH 7,0 – 200 ml 20xSSC eritmasiga 800 ml distillangan suvni qo'shish;

3) chayish uchun eritmalar – 4xSSC, 0,2%-y Tween-20;

4) bloklovchi eritma – 1% bloklovchi reagent (Boehringer Mannheim), 4xSSC, 0,2%-y Tween-20. Bloklovchi reagentni BSA (3%) yoki yog'sizlantirilgan quruq sut (5%) bilan almashtirish mumkin;

5) inkubatsion eritma – 1% li bloklovchi reagent (Boehringer Mannheim), 4xSSC, 0,1%-y Tween-20. Bloklovchi reagentni BSA (1%) yoki konyugant streptavidin (avidin) – ishqoriy fosfataza saqlovchi yog'sizlantirilgan quruq sut bilan ishlab chiqaruvchi firma tavsiyasiga mos holda almashtirish mumkin;

6) ishqoriy fosfataza uchun eritma – 0,1 M Tris-HCl, pH 9,5; 0,1 M NaCl; 10 mM MgCl₂;

7) deteksiya uchun eritma – NBT va BCIP substratlarini tutuvchi ishqoriy fosfataza uchun eritma. Ishqoriy fosfatazaga mo'ljallangan 10 ml buferga NBT ning 45 mkl bosh eritmasini va BCIP ning 35 mkl bosh eritmasini qo'shamiz;

8) NBT ning bosh eritmasi (ko'k nitrotetrazol) – 75 mg/ml dimetilformamidda;

9) BCIP bosh eritmasi (5-brom-4-xlor-3-indolil fosfat) – 50 mg/ml 50% li dimetilformamidda (BCIP ning kaliyli tuzi ishlatilganda) yoki suvda (BCIP ning natriyli tuzi ishlatilganda).

Protokol

1. Immunologik planshet chuqurchalarida yoki parafilmida DNK-zondning 1 ng/mkl dan 0,1 pg/mkl gacha bo'lgan eritmalarini tayyorlash. Buning uchun immunologik planshet chuqurchalariga yoki parafilmga 9 mkl dan, birinchi eritmaga 9,5 mkl, distillangan suv solinadi; birinchi tomchiga 0,5 mkl bosh zond eritmasi qo'shiladi (Protokol 4.1.1 ning 11-p. qarang). Pipetka yordamida ehtiyotkorlik bilan aralashtiriladi; keyin birinchi tomchidan 1 mkl ikkinchi tomchiga o'tkaziladi va h.k.

2. Har bir eritmadan 1 mkl neylon membranaga qo'yiladi va quritiladi.

3. Membrana UB-transilluminatorida 2–3 daqiqada nurlantiriladi.

4. Membrana plastik kyuveta yoki Petri chashkasiga joylashtiriladi va bloklovchi eritma qo'yiladi, 37°C da 15 daqiqa inkubatsiya qilinadi.

5. Eritmani ehtiyotkorlik bilan olinadi va inkubatsion eritmani kyuvetaga qo'yiladi. Ishlab chiqaruvchi tavsiyalariga ko'ra 37°C da inkubatsiya qilinadi.

6. Inkubatsion eritma to'kib tashlanadi va kyuvetani chayqatib filtni yuvish uchun mo'ljallangan eritmalarini uch marta almashtirgan holda yuviladi, har birida 5 daqiqadan, yuvish harorati inkubatsion haroratdan 2°C baland bo'lishi kerak.

7. Filtrni xona haroratida ishqoriy fosfataza eritmasida 5 daqiqa inkubatsiya qilinadi.

8. Eritma to'kib tashlanadi va filtrni deteksiya eritmasida xona haroratida aniq ko'k rangdagi nuqtalar paydo bo'lgancha inkubatsiyalanadi. Bo'yalish vaqti 15 daqiqadan 3 soatgacha o'zgarib turishi mumkin.

9. Filtrni distillangan suvda yuviladi va quritiladi.

10. DNK-zondni, agar uning 1 pg si ushbu test yordamida aniqlansa, gibridizatsiya uchun ishlatish mumkin, lekin DNK nukleotidlari-ning ketma-ketligi yuqori qaytalanish vaziyatida (satellit va alfoid qaytalanishlar) 5 pg ning aniqlanishi yetarli hisoblanadi.

4.2. Xromosoma va interfazali yadrolar preparatlarini tayyorlash

Gibridizatsiyani *in situ* bajarish uchun har qaysi to'qima va a'zolar hujayralarining standart metodika bo'yicha tayyorlangan sitologik yoki gistologik preparatlari yaraydi. Klinik sitogenetik laboratoriya sharoitlarida sitotrofoblast xorial epiteliysi hujayralari, periferik qon limfotsitlarining sun'iy o'stirilgan preparatlari, amniotik suyuqlikning hujayralari, abort materialidan olingan turli to'qimalar hamda lunj epiteliysi va qon hujayralari ishlatiladi.

Sun'iy usulda o'stirilgan limfotsitlar va boshqa hujayralarning xromosoma va interfaza davrida turgan yadrolar preparatlarini tayyorlash, shuningdek, turli to'qimalar hujayralari xromosomalarning va interfazali yadrolarning bevosita preparatlarini tayyorlash texnikasi yuqorida bayon etilgan.

Bu bo'limda biz boshqa tipdagi hujayralardan preparatlar tayyorlash metodikasini keltiramiz.

Protokol 4.2a (lunj epiteliysi surtmalarini tayyorlash)

1. Toza, yog'sizlantirilgan oynada lunj epiteliysi hujayralari qirindisidan surtma tayyorlash, material shpatel yordamida bir tekis tarqatiladi.

2. Preparat havoda quritiladi.

Protokol 4.2b (qon surtmalarini tayyorlash)

1. Toza, yog'sizlantirilgan oynada periferik qon tomchisidan surtma tayyorlash, boshqa oyna yordamida material bir tekis tarqatiladi.

2. Preparat xona haroratida quritiladi.

3. 2–3 soatdan keyin preparatga 1–2 ml sovutilgan yangi tayyorlangan fiksator (etanol+muzli sirka kislotasi, 3:1 nisbatda) 30–60 soniyada quyiladi.

4. Fiksator yondiriladi va u to'liq yonib ketishini kutmasdan olov o'chiriladi.

5. Preparat havoda quritiladi.

Protokol 4.2.c. Amniotik suyuqlikning hujayralari preparatlarini tayyorlash

Eritmalar

Gipotonik eritma – 0,56 % li KCl eritmasi.

1. Amniotik suyuqlik namunalari 6–8 ml dan sentrifuga probirkalariga solinadi va 1000 aylanish/daqiqada 10 daqiqa sentrifugalanadi.

2. Pipetka yordamida ehtiyotkorlik bilan cho'kma usti suyuqligi olib tashlanadi, cho'kmaga 8 ml gipotonik eritma qo'shiladi va aralashtiriladi.

3. Aralashma 1,5 soat +37°C da termostatda inkubatsiya qilinadi.

4. 10 daqiqa davomida 1000 aylanish/daqiqada sentrifugalanadi.

5. Pipetka yordamida ehtiyotkorlik bilan cho'kma usti suyuqligi olib tashlanadi.

6. Material yangi tayyorlangan fiksator (etanol+muzli sirka kislotasi, 3:1 nisbatda) bilan ikki marta fiksatsiyalanadi. Fiksatsiya +4°C haroratda, birinchisini 10 daqiqa, ikkinchisini 20 daqiqa davomida amalga oshiriladi.

7. Hujayralar 1000 aylanish/daqiqa tezlikda 10 daqiqa davomida sentrifugalash orqali cho'ktiriladi.

8. Pipetka yordamida ehtiyotkorlik bilan cho'kma usti suyuqligi olib tashlanadi.

9. Cho'kmaga muzli sirka kislotasi qo'shiladi, probirkaga 8 ml dan aralashtiriladi, +4°C da 1,5 soat ushlab turiladi.

10. Hujayralar 1000 aylanish/daqiqa tezlikda 10 daqiqa davomida sentrifugalash orqali cho'ktiriladi va cho'kma usti suyuqligi ehtiyotkorlik bilan olib tashlanadi.

11. Cho'kmaga yangi tayyorlangan 6 ml fiksator qo'shiladi, aralashtiriladi va aralashma 10 daqiqa davomida +4°C haroratda ushlab turiladi.

12. Hujayralar 1000 aylanish/daqiqqa tezlikda sentrifugalash orqali cho'ktiriladi, cho'kma usti suyuqligi ehtiyotkorlik bilan olib tashlanadi.

13. Cho'kmaga sovutilgan 6 ml metanol qo'shiladi, aralashtiriladi va +4°C da 10 daqiqa ushlab turiladi.

14. Hujayralar 1000 aylanish/daqiqqa tezlikda 10 daqiqa davomida cho'ktiriladi va cho'kma usti suyuqligi ehtiyotkorlik bilan olib tashlanadi.

15. Cho'kmaga 1,5–2 ml sovutilgan metanol qo'shiladi va aralashtiriladi.

16. Hujayralar suspenziyasi 50–100 mkl hajmda sovutiladi, toza oynalarga tomiziladi va fiksatorni kuydirish orqali quritiladi.

4.3. Preparatlarni gibrizatsiyadan oldin ishlash

Tadqiqotchilar tomonidan to'plangan tajribaga binoan, FISH uchun qandaydir qayta ishlash va bo'yalish qo'llanilmagan, gibrizatsiyadan 2 kun oldin tayyorlangan yangi preparatlarni ishlatish maqsadga muvofiqdir. Lekin, zarurat bo'lganda avval bo'yalgan, bo'yoqlardan yuvilgan (distillangan suv, spirt, ksilol bilan) va gibrizatsiyadan bir nechta oy (ikki-uch yil) oldin tayyorlangan preparatlarni ham ishlatish mumkin. Tadqiqotni muvaffaqiyatli amalga oshirishning muhim sharti – preparatda sitoplazma va hujayra detritining minimal miqdori bo'lishi hisoblanadi. Quyida gibrizatsiyadan oldin preparatlarni qayta ishlashning yengilgina bajariladigan metodikasi keltirilgan. Uni gibrizatsiyadan oldin bevosita usul bilan yoki kultivatsiyalashdan keyingi barcha turdagi hujayralar preparatlarini, shuningdek, lunj epiteliysi va qon hujayralarini qayta ishlashda qo'llash mumkin.

Eritmalar

1) RNKaza A eritmasi.

Bosh eritma – 10 mg RNKaza A ni 1 ml 2xSSC da eritiladi, probirkani qaynab turgan suv hammomiga 10 daqiqaga solinadi va xona haroratida sovutiladi. 15 mkl dan tortib qadoqlanadi va eritma 20°C da saqlanadi.

2) RNKaza ning ishchi eritmasi (bevosita qo'llanishdan oldin tayyorlanadi) – 985 mkl 2xSSC eritmasiga RNKaza A ning 15 mkl bosh eritmasi qo'shiladi.

3) 20xSSC eritmasi, pH 7,0 – 3 M NaCl, 0,3 M Na sitrati.

4) 2xSSC eritmasi, pH 7,0 – 100 ml 20xSSC eritmasiga 900 ml distillangan suv qo'shiladi.

5) 10xPBS eritmasi, pH 7,0.

6) A eritmasi: 900 ml distillangan suvda 16,02 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ va 73,84 g NaCl eritiladi. B eritmasi: 200 ml distillangan suvda 2,76 g NaH_2PO_4 va 16,56 g NaCl eritiladi. A eritma pH B eritma yordamida 7,0 ga yetkaziladi.

7) Pepsin eritmasi (3000–4000 birl. faolligiga ega pepsin ishlatiladi, masalan, Sigma, P 6886).

Bosh eritma – distillangan suvdagi 10% li pepsinning suvli eritmasi. 100 mkl dan tortib qadoqlash va -20°C da saqlash kerak.

8) Ishchi eritma – bevosita ishlatishdan oldin pepsinning bosh eritmasining 60–100 mkl ni 0,01 M HCl ning 100 mkl ga qo'shish kerak. Eritma aralashtiriladi.

9) 0,01 M HCl – dastlab $+37^\circ\text{C}$ gacha isitilgan 100 ml distillangan suvga konsentratsiyalangan 85 mkl HCl qo'shing. Eritma aralashtiriladi.

10) Paraformaldegid (1% li yoki 4% li) eritmasini bevosita qo'llashdan oldin tayyorlash kerak:

- 1 yoki 4 g paraformaldegidga 80 ml distillangan suv va 7 (yoki 20) mkl 5 N NaOH qo'shiladi, chayqatib turish orqali $+50-60^\circ\text{C}$ da eritiladi;

- eritmaga 10 ml 10xPBS va 1 ml 5 M MgQ_2 eritmasi qo'shiladi (oxirgi konsentratsiya 50 tM);

- eritma xona haroratigacha sovitiladi;

- zarurat bo'lsa konsentrlangan HCl (4–0 mkl) yordamida pH 7,0 gacha yetkaziladi;

- eritma hajmi distillangan suv yordamida 100 ml ga yetkaziladi.

1. Denaturatsiya uchun eritma – 70% li deionizatsiyalangan formamid*, 2xSSC, pH 7,0 (70 ml deionizatsiyalangan formamid; 10 ml 20xSSC, pH 7,0; H_2O 100 ml gacha).

* – formamidni deionizatsiyalash: formamidning 100 ml ga 10 g AG 501-X8 ion almashingan smolasi, 20–50 katakchasi (Bio-Rad) qo'shiladi va magnit aralashtirgichda bir necha soat davomida aralashtiriladi. Keyin №1 filtr qog'ozi orqali aralashma bir necha

marta filtrlanadi. Filtrlangan formamidni zich yopiladigan shisha yoki plastik idishda saqlash tavsiya etiladi.

Protokol

1. Preparatlar $+60^{\circ}\text{C}$ da 1 soat ushlab turiladi.

2. Preparatlar spirtlar seriyasida (70° , 80° , 96° etanol), har birida 5 daqiqa davomida degidratatsiyalanadi.

3. Preparatlar havoda quritiladi.

4. Preparatlar RNKaza A ning 100 mkl ishchi eritmasiga qo'yiladi, 22×50 mm li qoplovchi oyna bilan yopiladi. Preparatlarni qayta ishlashni termostatning nam kamerasida $+37^{\circ}\text{C}$ da 1 soat davomida olib borish kerak. Agar DNK-zondlar sifatida tekshirilayotgan to'qimada ekspressiyasi yuqori bo'lgan rDNK ketma-ketligi yoki boshqa ketma-ketliklar ishlatilsa, bu bosqichning davomiyligini 2–3 soatgacha oshirish kerak.

5. Xona haroratida preparatlar 2xSSC ni uch marta almashtirilib yuviladi va keyin $+37^{\circ}\text{C}$ da 1xPBS da, har bir smenada 5 daqiqa davomida chayqatilib turgan holda yuviladi.

6. Preparatlar pepsinning ishchi eritmasi solingan stakanda $+37^{\circ}\text{C}$ da 10 daqiqa davomida qayta ishlanadi. Zich qobig'i mavjud hujayralar (amniotsitlar, lunj epiteliysi, spermatozoidlar va boshq.) preparatlari 40–50 daqiqa qayta ishlanadi. Qon surtmalari 1–2 daqiqa qayta ishlanadi yoki umuman ishlanmaydi.

7. Preparatlar 1xPBS eritmasida 5 daqiqa davomida xona haroratida chayqatilib turib yuviladi.

8. 1% li paraformaldegid eritmasi bor stakanga preparatlar solinib 10–15 daqiqa davomida fiksatsiyalanadi. Qon surtmalari preparatlari yoki gistologik kesmalar uchun formaldegidning 4% li eritmasi qo'llaniladi.

9. Preparatlar 1xPBS eritmasida 5 daqiqa davomida xona haroratida va chayqatib turilgan holda yuviladi.

10. Preparatlar spirtlar seriyasida (70° , 80° , 96° etanol) har birida 5 daqiqada degradatsiyalanadi.

11. Preparatlar havoda quritiladi.

12. Xromosomalar DNKsini denaturatsiya qilish preparatlarni denaturatsiya uchun mo'ljallangan eritmaga ega stakan (kyuveta)ga solib $+70$ – 72°C da 2 daqiqa davomida bajariladi. Zich qobiqqa ega hujayralar uchun qayta ishlash davomiyligini va haroratni oshirish

kerak, masalan, lunj epiteliysi uchun +76–80°C da 25 daqiqa denaturatsiya qilish eng optimal hisoblanadi.

13. Preparatlar tezlik bilan –20°C gacha sovitilgan 70% li etanol eritmasiga 2 daqiqaga qo'yiladi.

14. Preparatlar –20°C gacha sovitilgan spirtlar seriyasida (70°, 80°, 96° etanol) har birida 5 daqiqa mobaynida degidratatsiyalanadi.

15. Preparatlar havoda quritiladi.

16. Qayta ishlangan preparatlar gibridizatsiya uchun darrov ishlatiladi yoki qurituvchi bor qutida +4°C da bir necha kun saqlash mumkin.

Eslatma. Preparatlarni yuvishning barcha muolajalari suvli hammom-beshikda maxsus stakan yoki kyuvetalarda olib borish tavsiya etiladi.

4.4. *in situ* gibridizatsiyalash

DNK-zond molekularini DNK-nishon (xromosomaning DNKsi) dan gibridizatsiyalashning o'ziga xos xususiyati gibridizatsion aralashma tarkibi va harorat tartibiga bog'liq. Shuning uchun tekshirilayotgan DNKning nukleotid tarkibi va nusxalar soni ketma-ketligiga, shuningdek, tadqiqot oldiga qo'yilgan vazifalarga bog'liq holda quyidagilar o'zgarishi mumkin: gibridizatsiyalangan aralashma tarkibi (ba'zi komponentlar – dekstran sulfat, ionsiz detergentlar va h.k.ni qo'shish yoki istisno tariqasida), denaturatsiyalovchi reagent tarkibi – formamid (0% dan 60% gacha) yoki tuzli buferlar miqdori (2 dan 0,1xSSC gacha), gibridizatsiya bajarilishi harorat tartibi (+37 dan +42°C gacha).

4.4.1. *Yuqori (o'rtamiyona) darajadagi qaytalanish ketma-ketligi va ko'p sondagi interspers qaytalanishni saqlamaydigan ketma-ketlikning unikalligiga ega DNK-zondlar bilan in situ gibridizatsiyalash*

Eritmalar

Satellit va alfoid qaytalanishlarni gibridizatsiyalash uchun gibridizatsion eritma tarkibi* (*formamidning oxirgi konsentratsiyasi 55%*):

10 mkl – umumiy hajm

7 mkl – №1 gibridizatsion bufer

• mkl – DNK-zond (10–30 ng)

• mkl – DNK-tashuvchi (DNK-zond bilan solishtirganda 20–50 karra ortiqcha)

- mkl distillangan suv 10 mkl gacha.

* – ushbu eritmada +37°C haroratda gibrizatsiyani amalga oshirish alohida xromosomalar qismlariga maxsus bo'lgan DNKning alfoid ketma-ketliklarini (alfoid DNKning gomologik qismlariga ega 13- va 21-, 14- va 22-xromosomalar bundan mustasno) aniqlashga imkon beruvchi o'rtacha qattqlik shartlariga mos keladi.

1. O'rtamiyona qaytalanishlarni gibrizatsiyalash uchun gibrizatsion eritma tarkibi (*formamidning oxirgi konsentratsiyasi 50 %*):

- 10 mkl – umumiy hajm

- 7 mkl – №2 gibrizatsion bufer

- mkl – DNK-zond (20–40 ng)

- mkl – DNK-tashuvchi (DNK-zondga solishtirganda 50 karra ortiq)

- mkl distillangan suv 10 mkl gacha.

2. Unikal ketma-ketliklarni gibrizatsiyalash uchun gibrizatsion eritma tarkibi (*formamidning oxirgi konsentratsiyasi 50 %*):

- 10 mkl – umumiy hajm

- 7 mkl – №2 gibrizatsion bufer

- mkl – DNK-zond (100–200 ng)

- mkl – DNK-tashuvchi (DNK-zondga solishtirganda 500 karra ortiq)

- mkl distillangan suv 10 mkl gacha.

Gibrizatsion bufer eritmalarini tayyorlash

№1 bufer – probirkada 10 g dekstran sulfat, 1ml 20xSSC, 5,5 ml deionizatsiyalangan formamidni aralashtirish va bidistillangan suv bilan eritma hajmini 7 ml gacha yetkazish; aralashmani +40°C da sheykerda eritish; teshiklar o'lchamlari 45 mkm bo'lgan filtr orqali filtrlash. Tayyor bo'lgan buferni –20°C da saqlash.

№2 bufer – tayyorlash va tarkibi xuddi №1 buferdagidek, faqat formamid hajmi 5 ml.

Protokol

1. Eppendorf probirkasida nishonlangan sinama (sinamalar) eritmalarini va DNK-tashuvchini +37°C gacha isitilgan gibrizatsion bufer bilan aralashtirib gibrizatsion eritmani tayyorlash.

2. Gibrizatsion eritma tutgan probirkani qaynab turgan hammomga 5–10 daqiqaga qo'yib sinamani denaturatsiyalash.

3. Tezda probirkani muzga qo'yish. Denaturatsiyalangan zondni muzda 30 daqiqadan ko'p vaqtga qo'yish tavsiya etilmaydi.

4. Gibrizatsion eritma oldindan 37–38°C gacha isitilgan preparatlarga 22 · 22 mm li qoplovchi oynalar ostiga 10 mkl dan solish va qoplovchi oynalar perimetri bo'ylab rezina yelim bilan yelimlash. Oldindan +37–38°C gacha isitilgan nam kameraga preparatlarni joylashtirish.

5. Preparatlarni +37–38°C da 12–18 soat (tunda) inkubatsiyalash.

Eslatma:

1) agar tadqiqot maqsadi bir vaqtning o'zida ikki va undan ko'p DNK ketma-ketligini aniqlash bo'lsa, gibrizatsion eritmaga bir vaqtning o'zida turlicha modifikatsiyalangan nukleotidlar bilan nishonlangan bir nechta sinamalarni qo'shish kerak. Bunda DNK-tashuvchi konsentratsiyasini proporsional ravishda oshirish lozim;

2) agar bosh sinama va DNK-tashuvchi umumiy hajmi gibrizatsion eritma hajmidan 30% ga ko'p bo'lsa, unda ularning bittasi yoki ikkalasi (bosh sinama va DNK-tashuvchi)ni ham liofil quritgichda yoki termostatda +37°C da quritish kerak.

4.4.2. Preparatlarni gibrizatsiyadan keyin yuvish

Gibrizatsiyadan keyin yuvish preparatlardan xromosoma DNKsi bilan bog'langan DNK-zond molekularini olib tashlash uchun zarurdir. Ushbu bosqichni aniq bajarish tashxisotning umumiy natijasiga ta'sir qiladi, sababi nospetsifik «fonli» gibrizatsiya FISH dan keyin preparatlarni korrektili tahlil qilishni qiyinlashtiradi, ba'zida esa bajarishga ham imkoniyat bermaydi. Xromosomalarda yoki interfazali yadrolarda DNK-zondagi ketma-ketlikka gomologik ketma-ketlikni aniqlash maqsadida yuvishlarni xuddi gibrizatsiyadagi formamid konsentratsiyalari bilan amalga oshiriladi, harorat esa gibrizatsiyadagi haroratdan 5°C ga baland bo'lishi kerak.

Protokol

1. Ehtiyotkorlik bilan rezina yelim olib tashlanadi.

2. Preparatlarni 50% (55%)li formamid – 2xSSC, pH 7,0 eritmasini tutgan stakanga solinadi (+43°C). 3–5 daqiqadan so'ng qoplovchi oynalar puxtalik bilan olinadi.

3. Preparatlar formamid 50% (55%) – 2xSSC pH 7,0 eritmasida, eritmani uch marta almashtirgan holda, har birida 5 daqiqadan, +43°C haroratda yuviladi.

4. Preparatlar 2xSSC eritmasida, eritmani uch marta almashtirgan holda, har birida 5 daqiqadan +43°C haroratda yuviladi.

5. Preparatlar 0,2xSSC eritmasida 5 daqiqa mobaynida +43°C harorat ostida yuviladi.

Eslatma:

1) yuvish uchun formamid eritmasi gibridizatsiyada ishlatilgan konsentratsiyalarda qo'llaniladi. Formamidni deionsizlantirish shart emas, zarurat bo'lsa pH konsentrlangan HCl bilan 7,0 gacha olib boriladi;

2) yuvishni suvli hammom-beshikda stakan yoki maxsus kyuvetalarda olib borish tavsiya etiladi.

4.5. Gibrid molekularini fluoressentli deteksiyalash

Gibrid molekularini turli rangdagi fluoroxrom-detektorlar qo'llagan holda har xil immunkimyoviy deteksiya tizimlari yordamida aniqlash mumkin, bu bitta hujayrada bir vaqtning o'zida DNKning bir nechta ketma-ketligini aniqlash imkonini yaratadi. Quyida biotin bilan markerlangan DNK-zondni in situ gibridizatsiyadan keyin gibrid molekularni «bir xil rangda» deteksiyalash uslubi keltirilgan.

Eritmalar

1. Eritma 4xSSC, pH 7,0 – 200 ml 20xSSC eritmasiga 800 ml distillangan suv qo'shiladi.

2. Yuvish uchun eritmalar – 4xSSC, 0,2 %-y Tween-20.

3. Bloklovchi eritma – 1% li bloklovchi reagent (Boehringer Mannheim), 4x SSC, 0,1%-y Tween-20. Bloklovchi reagentni BSA (3%) yoki yog'sizlantirilgan quruq sut (5%) bilan almashtirish mumkin.

4. Deteksiya uchun eritma – 1% li bloklovchi reagent (Boehringer Mannheim) 4xSSC, 0,1% – y Tween-20. Bloklovchi reagentni BSA (3%) yoki mos konyugat-detektor tutgan yog'sizlantirilgan quruq sut (5%) bilan almashtirish mumkin. Eritmani qo'llashdan 20–30 daqiqa oldin Eppendorf probirkasida tayyorlash, yaxshilab aralashtirib xona haroratida qorong'i joyda qoldirish kerak, ishlatishdan oldin yana bir marta aralashtirib tezda sentrifugalash orqali cho'ktirish zarur.

Protokol

1. 0,2xSSC eritmasidagi preparatlarni olib, ulardan suyuqlikni qoqib tashlab isituvchi stolga joylashtiriladi.

2. Preparatlarga 150 mkl bloklovchi eritma solinadi va 24x50 mm li qoplovchi oyna bilan yopiladi (boshqa o'Ichamdagi oyna ishlatilganda solinadigan eritma hajmi mos ravishda o'zgartiriladi).

3. Preparatlar nam kamerada +37°C da 20–30 daqiqa inkubatsiyalanadi.

4. Ehtiyotkorlik bilan (silkitilib) qoplovchi oynalar olib tashlanadi.

5. Nam preparatlar darhol +37°C ga isitilgan nam kameraga yoki shu haroratgacha isitilgan stolga qo'yiladi va preparatlarga avidin-FITC konyugatini 5 mkg/ml konsentratsiyada tutgan deteksiya uchun mo'ljallangan eritma 80–100 mkl hajmda solinadi, ustidan 24x50 mm li qoplovchi oyna bilan yopiladi. Preparatlar termostatning nam kamerasida +37°C da 30–40 daqiqa davomida inkubatsiyalanadi.

6. Qoplovchi oynalar ehtiyotkorlik bilan olib tashlanadi, chayqatilgan holda yuvish uchun mo'ljallangan suyuqliklarda, har birida 5 daqiqada uch marta almashtirilgan holda +43°C da yuviladi.

7. Preparatlar tezlik bilan nam kameraga yoki isituvchi stolchaga o'tkaziladi va ularga biotinillangan antiavidin D ni 5 mkg/ml konsentratsiyada tutgan deteksiya uchun mo'ljallangan 80–100 mkl eritma solinadi, 24x50 mm li qoplovchi oyna bilan yopiladi. Preparatlar nam kamerada +37°C da termostatda 30–40 daqiqa inkubatsiyalanadi.

8. Ushbu protokolning 6-punktini qaytaring.

9. Ushbu protokolning 5-punktini qaytaring. Inkubatsiya davomiyligini 20–25 daqiqaga kamaytirish mumkin.

10. Ushbu protokolning 6-punktini qaytaring.

11. Preparatlar 14xSSC, 0,1%-y Tween-20PBS solingan stakanda, keyin distillangan suv tutgan stakanda chayiladi. Faqat distillangan suvni ham qo'llasa bo'ladi – ikki marta sharti bilan.

12. Preparatlarni spirtlar seriyasida (70 %, 80 %, 96 % etanol) har birida 5 daqiqadan degidratatsiyalanadi.

13. Preparatlar havoda quritiladi.

Eslatma:

1. Preparatlarni yuvish muolajalarining barchasini suvli hammom-beshikda maxsus stakan yoki kyuvetalarda amalga oshirish tavsiya etiladi.

2. Deteksiyaning barcha bosqichlarini bajarishda preparatlarning yuzalari qurib qolmasligi kerak.

3. 5-bosqichdan boshlab barcha bosqichlar qorong'ilashtirilgan xonada amalga oshirilishi kerak. Yorug' xonada ishlash qat'iyman manqilinadi.

4. Agar gibrizatsion signallarni kuchaytirish (masalan, zond sifatida DNKning satellit ketma-ketligini ishlatish) zarurati bo'lmasa, fluoressent signallarni immunokimyoviy amplifikatsiya bosqichlar (7-9-bosqichlar)ni bajarilmasa bo'ladi. 6-punkt dan keyin 11-13-punktlarni bajarishga o'tiladi.

4.6. Preparatlarni bo'yash va fiksatsiyalash

Gibrid molekularni deteksiya qilishdan keyin preparatlar fluoressentli bo'yoqlar bilan bo'yaladi va fotohimoyalovchi eritmaga solinadi. Birinchi muolaja bo'yalgan xromosomalarda, interfazali yadrolarda, hujayralarda va h.k. bevosita fluoressent signallarni kuzatish imkoniyatini beradi, bu olingan natijalarni tahlil qilishni osonlashtiradi. Ikkinchisi – fluoroxromlarni kuyib ketishdan saqlaydi. Bo'yash va mustahkamlash alohida yoki bir vaqtning o'zida bajarilishi mumkin. Oxirgi holatda bo'yovchi moddani fotohimoyalovchi eritmaga solinadi.

Gibrid molekularning deteksiyasida FITC qo'llanilganligi uchun fotohimoyalovchi eritmaga propodium yodid va DAPI eritmaları qo'shiladi.

Eritmalar

1. Fotohimoyalovchi fiksatsiyalovchi eritma:

- 0,23 g 1,4-diazobisiklo-(2,2,2)-oktan (DABCO)ga 1 ml 0,2 M Tris-HCl qo'shiladi, pH 7,5 va chayqash yoki pipetkalash yordamida aralash tiriladi;

- 9 ml 95-99% li glitserin qo'shiladi;

- aralashma +70°C da eritiladi (sheykerda yoki pipetkalash bilan); eritma gomogen bo'lganda uni xona haroratida bir nechta soatga yoki tunga qoldiriladi;

- eritma +40°C gacha isitiladi va teshiklari 45 mkm bo'lgan filtr orqali filtrlanadi;

- eritmani 1-2 ml dan tortib qadoqlanadi va -20°C da saqlanadi.

2. DAPI eritmasi.

Bosh eritma: 1 mg/ml distillangan suvda, -20°C da saqlash.

3. Propodium yodid eritmasi.

Bosh eritma: 1 mg/ml distillangan suvda, -20°C da saqlash.

4. DAPI tutgan fotohimoyalovchi mustahkamlovchi eritma: (0,51 mkg/ml fiksatsiyalovchi eritmada):

- bo'yovchi bosh eritmaning 0,5–1 mkl dagi hajmi 1 ml fiksatsiyalovchi eritma tutgan Eppendorf devoriga ehtiyotlik bilan qo'yiladi; tezlik bilan sentrifugalash yordamida cho'ktiriladi;

- pipetkalash orqali 5–6 marta ehtiyotkorlik bilan aralashtiriladi va tezda sentrifuga yordamida cho'ktiriladi;

- eritma -20°C da yarim yilgacha saqlanadi;

- preparatga qo'yishdan oldin eritma qorong'i joyda 20–30 daqiqa $+37^{\circ}\text{C}$ da ushlab turiladi.

1. Propodium yodid saqlovchi fotohimoyalovchi eritma: 0,5–1 mkg/ml fiksatsiyalovchi eritmada; tayyorlash – qarang DAPI tutgan fotohimoyalovchi fiksatsiyalovchi eritma.

2. Propodium yodid va DAPI saqlovchi fotohimoyalovchi eritma: ikkita bo'yoqni yuqorida ko'rsatilgan konsentratsiyalarda bir vaqtning o'zida fiksatsiyalovchi eritmaga qo'shish; tayyorlash – qarang DAPI tutgan fotohimoyalovchi fiksatsiyalovchi eritma.

Protokol

1. Preparatlarga fluoressent bo'yoqni (bo'yoqlarni) tutgan 40–45 mkl fiksatsiyalovchi eritma qo'yiladi, 24×50 yoki 24×60 mm li qoplovchi oyna bilan yopiladi (boshqa o'lchamdagi oynalar ishlatilganda qo'yilayotgan eritma hajmi mos ravishda o'zgartiriladi).

2. Preparatlar xona haroratida 20–30 daqiqada yoki butun tun $+4^{\circ}\text{C}$ da sovitkichda bo'yaladi.

Eslatma

Fiksatsiyani fluoressent deteksiya tugashi bilanoq, preparatlar quriganida bajarish kerak.

4.7. Mikroskopiya

FISH dan keyin preparatlar mos nur filtrlar bilan jihozlangan fluoressent mikroskop yordamida tahlil qilinadi. Jadvalda fluoroxromlarni vizualizatsiya qilish uchun ishlatishga mo'ljallangan bitta, ikkita va uchta nur filtrlarining variantlari keltirilgan.

Fluoroxrom	Fluoroxrom rangi	Qo'zg'atuvchi filtr	Nur chiqaruvchi plastinka	Berkituvchi filtr
DAPI	ko'k	365	395	397
Propodium yodid	to'q qizil	546	580	590
Propodium yodid	och qizil	460-490	510	520
FITC	sariq-yashil	460-490	510	520
TRITC	pushti	460-490	510	520
TRITC	qizil	546	580	590
FITC/TRITC	sariq-yashil/ pushti	485 va 546	440/505	515-530 va 580-630
DAPI/ FITC/ TRITC	yashil/sariq/ malinarang	400/495/570	410/505/585	460/530/610

4.8. FISH dan keyin preparatlarni saqlash

Foto saqlovchi eritmaga solingan fiksatsiyalangan preparatlarni yopiq qutida +4°C da saqlash kerak. FISH bosqichlarining barchasi to'g'ri bajarilganda tahlil etilgan preparatlar 2-3 yil va undan ko'p muddatga saqlanishi mumkin. Agar xromosomalar (interfazali yadrolar, hujayralar) morfologiyasi saqlangan bo'lsa, fluoressent signallar kuchsiz bo'lib qolganda, zarurat bo'lsa qoplovchi oynalar ustara yoki skalpel bilan sekingina olinadi va preparat bir nechta marotaba distillangan suvda yuvish, spirtlar seriyasida degidratatsiyalash va gibridizatsion signallarni kuchaytirish hamda preparatlarni yuqorida ko'rsatib o'tilganidek fiksatsiyalash mumkin.

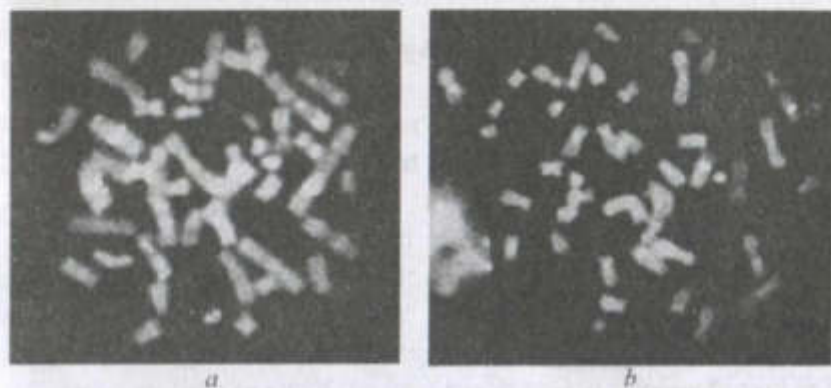
Mashg'ulotlar rejasi.

Nazariy materialni o'zlashtirgandan so'ng talabalar yuqorida berilgan protokollarni bajarishadi. Xromosomalarning tayyor mikropreparatlarini olgandan so'ng mikroskopning immersion obyektivi ostida kariotiplash amalga oshiriladi.

Kariotipni o'rganish metafazali plastinkalar mikropreparatlarini ko'rib chiqishdan boshlanadi. Keyin talabalar xromosomalar to'plami foto nusxalarini ishlatgan holda kariogrammani tuzishadi. Ayrim xromosomalarni Odam xromosomalari Xalqaro nomenklaturasiga (ISCN) binoan kesib olinadi va taqsimlanadi, bunda ularning o'lchamlari, yelkalar uzunliklari, sentromeralar joylashishi va boshqa belgilar hisobga olinadi. Kariogramma tuzilganidan so'ng xromosom to'plam (xromosoma to'plami qaysi jinsga taalluqli, aberratsiyalar bor-yo'qligi) haqida xulosa qilinadi. Keyin talabalar tekshirilgan kariotipni umum qabul qilingan qisqartmalar va belgilar ko'rinishida (kariotip formulasi) yozib olishadi.

FISH tahlilni o'tkazishni o'rganish talabalar tomonidan kerakli eritma va buferlarni, xromosomalar preparatlarini tayyorlash va tekshiruv protokollarini bajarishdan boshlanadi. Talabalar bosh DNK-zondlarni tayyorlash, preparatlarni gibridizatsiyadan oldin qayta ishlashni, *in situ* gibridizatsiyani, xromosomalarni fluoressent bo'yoqlar bilan bo'yashni, fluoressent mikroskop yordamida tahlil qilishni amalga oshirishni o'rganishadi.

O'qituvchi talabalar bilimini baholagan holda barcha bosqichlarda amaliy bayonnomalarning to'g'ri bajarilganligini tekshiradi, olingan preparatlarni talabalar bilan birga tahlil qiladi, oldin olingan xromosomalar preparatlari bilan tarqatma materiallarni tahlil etadi (misol 6-8-rasmlarda), kelgusi mashg'ulot masalalarini tushuntiradi.

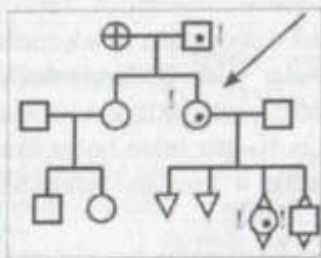


6-rasm. Markerli der (7) xromosomasini identifikatsiyalash.

FGA-stimulatsiyalangan limfotsitlardan tayyorlangan metafazali plastinkalar: FISH bilan aniqlangan 7-xromosomaning markaz atrofi tumaniga spetsifik bo'lgan DNK-zond (a) a to'liq xromosomal DNK-zond (b).



7-rasm. Aberrant X-xromosomaning nasldan naslga o'tishi – Shereshevskiy-Terner sindromi (a). Proband periferik qonidan olingan FGA-stimullangan limfotsitlarning metafazali plastinkalari (b, d); b – Xp21(965C5) (46,X,del(X) (p21→pter kariotipi) FISH lokus-spetsifik zond bilan; d – aberrant X-xromosomaning kech replikasiyasi (RBA usuli).



a

b

d

8-rasm. Oilada der (13 yoki 21) markerli xromosomani identifikatsiyalash va nasldan naslga o'tishi (a). Yo'ldoshning sitotrofoblastidan tayyorlangan «bevosita» preparatlarida rDNK (b) va D13Z1/D21Z1 DNK-zondi bilan (d) FISH.

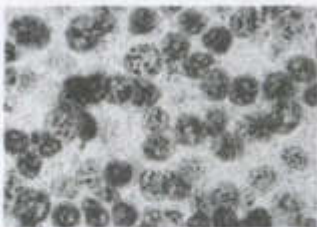
Vaziyatliy masalalar.

Antropogenetikaning sitogenetik uslublari



1. Preparatda «Sut bezi naychasi epitelial hujayralarida ERBB2 onkogeni in situ xromogen gibrizatsiyasi». Epitelial hujayralarning yadrolarida qo'ng'ir rangli nuqta ko'rinishidagi ikkita nishon aniqlanadi – bo'yoq bilan bog'langan DNK-zondning ERBB2 geni

bilan komplementar o'zaro ta'siri natijasi. Nima sababli me'yorda har doim ikkita qo'ng'ir rangli nishon aniqlanishini tushuntiring.

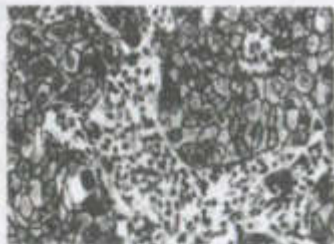


2. Preparatda «Sut bezi saratoni kesimida ERBB2 onkogenining in situ xromogen gibrizatsiyasi». O'sma hujayralarining har bir yadrosida qo'ng'ir rangli donadorlik ko'rinadi – II tipdagi epidermal o'sish omili geni – ERBB2 onkogeni bilan komplementar o'zaro

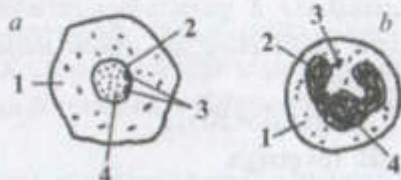
ta'sir qiluvchi, DNK-zond bilan bog'langan bo'yoqning hujayrada mavjudligi natijasi. Donachalar soni ushbu gen allellari soniga teng. Odatda, donachalar soni ikkiga teng me'yordan ortiq bo'ladi va 6 gacha yetishi mumkin. Sut bezi saratoni hujayralarida aniqlangan donadorlikning oshib ketishini qanday tushuntirsa bo'ladi?

3. Preparatda HER2/neu oqsilning immunogistokimyoviy usulda bo'yalgan preparatida yumaloq yoki cho'zinchoq shakldagi o'sma

hujayralarining to'plami tasvirlangan. Har bir hujayra ko'k yadrosiga va aniq qo'ng'ir rangga bo'yalgan sitoplazmatik membranaga ega. Membraning bunday bo'yalishi 17-xromosomada joylashgan ERBB2 onkogeni faolligi mahsuloti HER2/neu oqsilining juda ko'pligi bilan bog'liq. Ushbu oqsil, me'yorda juda ham ko'p bo'lmagan miqdorda uchrovchi II tipdagi epidermal o'sish omili retseptori hisoblanadi. Sut bezi saratoni hujayralarida HER2/neu oqsilining ko'p sintezlanishiga nima sabab bo'ladi?



4. Sizga X-jinsiy xromatinni aniqlash uchun bo'yalgan ikki hujayra surati ko'rsatilgan:



1) Ushbu hujayralarning qaysi biri sog'lom ayolga tegishli?

2) *a* harfi ostida ko'rsatilgan somatik hujayrada odam kariotipida nechta X-jinsiy xromosoma mavjud?

5. Odam kariogrammasini o'rganib chiqing.

1) Ushbu odam kariotipi nechta xromosomani tutadi?

2) Kariogrammaning pastki o'ng burchagida joylashgan xromosomalar qanday nomlanadi?

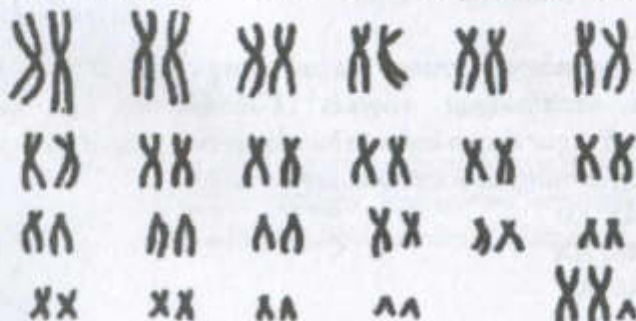
3) Qolgan boshqa xromosomalar qaysi atama bilan nomlanadi?

4) Chap tomondan yuqorigi ikkinchi qatorda joylashgan xromosoma qanday nomlanadi?

5) Ushbu kariogrammaga ega odam jinsi qanday?

6) Bu odam qaysi xromosom kasallik bilan xastalangan?

7) Bunday kariogrammaga ega odamning kariotipi formulasini yozing.



1. 33 yoshli ayoldagi xromosom tahlil 16-xromosomaning kalta yelkasi bir qismi 22-xromosomaga birikkanligini ko'rsatdi. Bu hodisa qanday nomlangan?

- A. Transduksiya
- B. Translokatsiya
- C. Inversiya
- D. Deletsiya
- E. Defishens

2. Suvchechakka qarshi emlangan bolaning limfotsitlari metafazali plastinkada E guruhidagi qo'shimcha xromosoma aniqlangan. Bu fakti tahlil eting va ushbu mutatsiya qaysi tipga tegishli ekanini aniqlang.

- A. Translokatsiya
- B. Inversiya
- C. Deletsiya
- D. Poliploidiya
- E. Geteroploidiya

3. Mutagen ta'siri ostida ootsitlarda ikkita X-xromosoma orasida mustahkam bog'lanish hosil bo'ldi. Bu holat tuxum hujayrada xromosomalarning qanday to'plami hosil bo'lishiga olib kelishi mumkin?

- A. 47 xromosoma
- B. 23 yoki 24 xromosomalar
- C. 24 yoki 25 xromosomalar
- D. 22 yoki 24 xromosomalar
- E. 46 xromosoma

4. Spermatogenezning yetilish bosqichida xromosomalar bir-biridan uzoqlashgan vaqtida X-xromosoma Y-xromosomadan ajralmadi. Agar tuxum hujayra bunday spermatozoid bilan urug'lansa, bo'lg'usi turning kariotipi qanday bo'ladi?

- A. 45, X0
- B. 46, XX
- C. 46, XY

D. 47, XYY

E. 47, XXY

5. Kariotipni o'rganish uchun hujayralar kulturasining bo'linish urchug'ini buzadigan kolxitsin bilan qayta ishlashdi. Mitoz qaysi bosqichda to'xtatilgan bo'ladi?

A. Telofaza

B. Anafaza

C. Metafaza

D. Prometafaza I

E. Profaza

6. Mitoz bo'linishga moyil hujayralarni tutgan oziqa muhitiga radioaktiv nishonli timin qo'shildi. Radiografik tekshiruvda hujayralar yadrolarida aniqlanadigan ko'p sonli timin mavjudligi nima haqida dalolat beradi?

A. Interfaza bosqichidagi hujayralarning kam miqdori haqida

B. Interfazaning sintetik bosqichidagi hujayralarning ko'p miqdori haqida

C. Kuchli mitotik faollik haqida

D. Interfazaning sintetik davridagi hujayralarning kam miqdori haqida

E. Interfaza bosqichidagi hujayralarning ko'p miqdori haqida

7. Organizm hujayralarida tug'ma kasallik mavjud 7 yoshli bolada anomal biopolimerlar aniqlandi. Qaysi organellalar funksiyasi buzilishi haqida o'ylash mumkin?

A. Lizosomalar

B. Mitoxondriyalar

C. Peroksisomalar

D. Ribosomalar

E. Granular endoplazmatik to'r

8. Abortlangan bola kariotipini o'rganish vaqtida birinchi xromosomalarning biri bitta yelkaga egaligi va sentromeraning terminal joylashishi aniqlandi. Xromosomaning bunday tipi qanday nomlanadi?

- A. Akrotsentrik
- B. Submetatsentrik
- C. Telotsentrik
- D. Metatsentrik
- E. Izoxromosoma

9. Radioaktiv nurlanish ta'sirida xromosomaning bir qismi 180° ga aylandi. Bu xromosoma mutatsiyaning qaysi turiga kiradi?

- A. Duplikatsiya
- B. Deletsiya
- C. Inversiya
- D. Xromosoma ichi translokatsiyasi
- E. Xromosomalararo translokatsiya

10. Amitoz – bu hujayra yadrosining bevosita bo'linishi, bunda yadroning interfaza holati saqlanib qoladi, yadrocha va yadro membranasi yaxshi ko'rinadi. Amitozda xromosomalar aniqlanmaydi va ularning bir tekis tarqalishi sodir bo'lmaydi. Amitoz natijasida genetik xilma-xil hujayralar hosil bo'ladi. Odam organizmi qaysi hujayrasida amitoz me'yoriy holat hisoblanadi?

- A. Blastomerlarda
- B. Spermatogoniyalarda
- C. Ootsitlarda
- D. Teri epiteliysi hujayralarida
- E. Gametalarda.

2-BOB. KLINIK-GENEALOGIK USUL

Klinik-genealogik tekshiruv klinik genetikaning muhim uslubi hisoblanadi. Bu uslub yordamida probandda, uning bemor va sog'lom qarindoshlarida patologik belgilarni tekshirish amalga oshiriladi. Uslub nisbatan oddiy va qulay, uning negizini shajarani tuzish va tahlil qilish tashkil etadi, bu kasallik (belgi)ning irsiy yoki irsiy bo'lmagan xususiyatini, kasallikning nasldan naslga o'tishining monogen yoki poligen variantini aniqlash imkonini beradi.

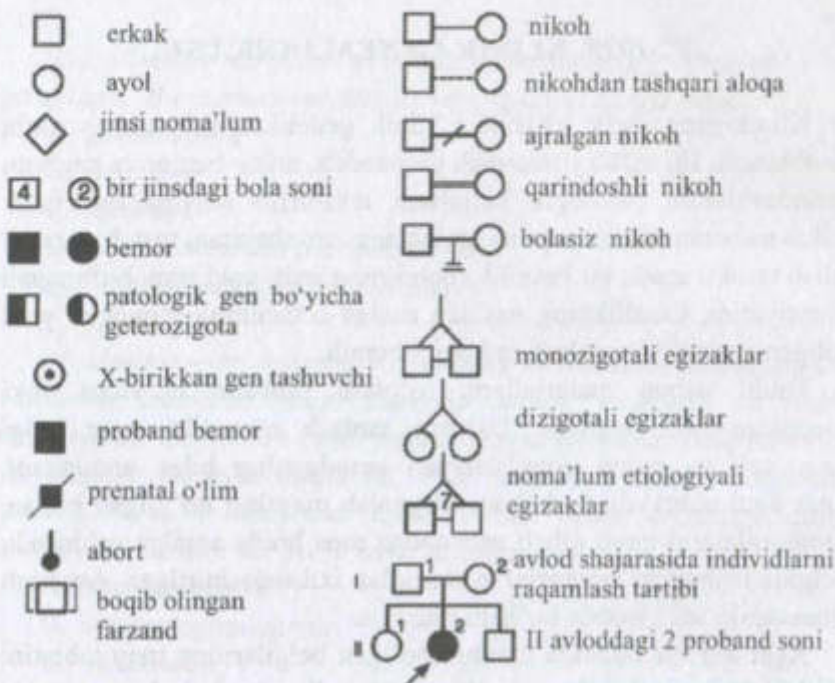
Tahlil uchun materiallarni to'plash proband bo'yicha yoki yoppasiga olib boriladi. Uslubni tanlash o'rganilayotgan belgi xususiyati va uning populatsiyada tarqalganligi bilan aniqlanadi. Agar kam uchraydigan belgini o'rganish masalasi qo'yilgan bo'lsa, bunda oilalarni qayd qilish probandga mos holda amalga oshiriladi. Belgini tashuvchi potensial probandlar ixtisoslashtirilgan davolash muassasalarida hisobda bo'lishi mumkin.

Agar har bir odamda mavjud bo'lgan belgilarning irsiy tabiatini tekshirish rejalashtirilgan bo'lsa, materiallarni to'plash yoppasiga usulda olib boriladi. Tekshiriladigan odamlar guruhi belgilanadi (general majmua) va undan tanlov shakllantiriladi.

9-rasmda shajara tuzishda qo'llanadigan standart usullar va belgilar keltirilgan.

Tekshiruv boshlanadigan individ (tibbiy-genetik maslahatga murojaat qilgan shaxs) *proband*, uning qarindosh aka-opalari – *sibslar* deb nomlanadi. Shajaradagi har bir a'zo ikkita sondan iborat simvol va shifriga ega: rim raqami avlod nomerini anglatadi (avlod yuqoridan pastga nomerlanadi, raqam shajaradan chapda qo'yiladi), arab raqami – individ nomerini ko'rsatadi (bitta avlod a'zolarini nomerlashda ketma-ketlikda chapdan o'ngga qarab belgilanadi). Aka va opalar shajarada tug'ilish tartibida joylashtiriladi. Agar ko'rilayotgan belgi bo'yicha er-xotinning bittasi tekshirilmasa va uning shajarasi keltirilmasa, uni shajarada ko'rsatish shart emas.

Barcha individlar avlodlar bo'yicha qat'iy bir qatorda joylashtirilishi kerak. Qatorlar orasida belgini «o'rnatish» qo'pol xato hisoblanadi. Shajara ostida izoh – shartli ravishda qabul qilingan belgilarga tushuntirish joylashtiriladi.



9-rasm. Shajara tuzishda qo'llaniladigan standart usul va shartli belgilar.

Shajara to'plash anketalashdan boshlanadi: proband va uning ot-onalari F.I.S.H., yoshi, millati, turli qarindoshlari orasida qondosh nikoh mavjudligi, bir xildagi patologik belgilarga ega bemorlarni aniqlash, bola tushish, o'lik bola tug'ilishi, bolaning erta nobud bo'lishi, tug'ma nuqsonlariga, genom yoki xromosom mutatsiyalarga ega bolalar tug'ilish hodisalari mavjudligi belgilab olinadi.

Oilaviy albom, tibbiy arxivlardan foydalanish maqsadga muvofiqdir. Shajara tuzish uchun ishlatiladigan so'rovnoma-anketa 6-jadvalda misol tariqasida keltirilgan.

ANKETA

№	Savol
1.	Proband F.I.S.H. Tug'ilgan sana: Tug'ilgan joyi:
2.	Qon guruhi: Rezus-faktor:
3.	Ota-onalarining kelib chiqishi va ularning yoshi
4.	Ota-ona millati:
5.	Ota-ona qon guruhi va Rh
6.	Tug'ishgan qarindoshlik:
7.	Probandning yomon odatlari:
8.	Proband kasbi:
9.	Ish sharoiti zararliligi:
10.	Probandning ginekologik anamnezi: • homiladorlik soni: • homiladorlik kechishi: • homiladorlik natijalari: • ginekologik kasalliklar: • hayz funksiyasi:
11.	Bola qandaydir nuqsonlar, xol va norlar yoki jismoniy kamchiliklar bilan tug'ilganmi:
12.	Proband yoki bolaga ionlantiruvchi radiatsiya ta'sir qilganmi:
13.	Yondosh kasalliklar: • endokrinli: • yurak-qon tomir: • oshqozon-ichak trakti: • infeksiyon: • onkologik: • boshqa: • tug'ma xususiyatlari:
14.	Proband aka va opalari: • yoshi: • rivojlanish xususiyatlari: • tug'ma xususiyatlari:
15.	Ona tomonidan proband ota-onasi qarindoshlari: Proband buvisi: • millati: • qon guruhi: Rh: • tug'uruqlar soni:

	<ul style="list-style-type: none"> • proband onasi tug'ilishidagi yoshi: • yomon odatlari: • hozirgi vaqtdagi yoshi yoki o'lgan vaqtdagi yoshi (o'lim sababi ko'rsatilsin) Proband buvasi: <ul style="list-style-type: none"> • millati: • qon guruhi: Rh: • proband onasi tug'ilgan vaqtidagi yoshi: • hozirgi vaqtdagi yoshi yoki o'lgan vaqtdagi yoshi (o'lim sababi ko'rsatilsin)
16.	Proband onasining aka va opalari: <ul style="list-style-type: none"> • yoshi: • onkologik kasalliklar: • tug'ma kasalliklar:
17.	Probandning ikki qorin nari aka va opalari, onasining jiyanalari:
18.	Proband otasi tomonidagi qarindoshlari: Proband buvisi: <ul style="list-style-type: none"> • millati: • qon guruhi: Rh: • tug'uruqlar soni: • proband onasi tug'ilishidagi yoshi: • yomon odatlari: • hozirgi vaqtdagi yoshi yoki o'lgan vaqtdagi yoshi (o'lim sababi ko'rsatilsin)
19.	Proband buvasi: <ul style="list-style-type: none"> • millati: • qon guruhi: Rh: • proband onasi tug'ilgan vaqtidagi yoshi: • hozirgi vaqtdagi yoshi yoki o'lgan vaqtdagi yoshi (o'lim sababi ko'rsatilsin)
20.	Proband atasining aka va opalari: <ul style="list-style-type: none"> • yoshi: • onkologik kasalliklar: • tug'ma kasalliklar:
21.	Probandning ikki qorin nari aka va opalari, atasining jiyanalari:
22.	Boshqa sibslar:
23.	Proband va uning ota-onalarini obyektiv tekshirish ma'lumotlari (ilova):

Shajaraning sxematik ko'rinishi probanddan (ko'rsatgich bilan belgilanadi) boshlanadi, u odatda, o'rganilayotgan shajaraning oxirgi avlodlarida joylashadi (shajara kamida ikki-uch avlodni o'z ichiga olishi kerak). Keyin shajarada probandning bolalari (agar u katta yoshdagi odam bo'lsa) va uning sibslari (homiladorlik ketma-ketligi va ular natijalari hisobga olingan holda) haqida ma'lumot to'planadi. Keyinchalik ona tomonidagi qarindoshlar haqida ma'lumotlar yig'iladi: avval proband onasi, uning sibslari va bolalari, keyin ona tomondagi buvisi, uning sibslari, bolalari va nevaralari. Agar imkon

bo'lsa, probandning katta buvisi haqida ham ma'lumotlar to'planadi. So'ngra shunday ketma-ketlikda ota tomondagi ma'lumotlar olinadi.

Anamnestik ma'lumotlar to'planganidan so'ng probandni sinchiklab ko'zdan kechirishga o'tiladi. Bundan keyin kasallik (belgi) varianti va tipini aniqlashga qaratilgan genealogik tahlil amalga oshiriladi. Genealogik tahlil amalga oshirilayotganda negizida shajara tuzilgan tanlash qiymatini, belgi tashuvchilarni va ularning qarindoshlarini to'liq qayd qilish prinsipial ahamiyatga ega. Kasallikning fenonusxalarini ham esdan chiqarmaslik zarur. Ma'lum shajarada nasldan naslga o'tishning tipini aniqlash doimo genetik masala hisoblanadi.

Nasldan naslga o'tishning *monogen* va *poligen* variantlari va tiplari bo'lishi mumkin. Monogen belgilarning nasldan naslga o'tishi *autosom-dominant*, *autosom-retsessiv*, *X-birikkan dominant*, *X-birikkan retsessiv*, *Y-birikkan tipda* bo'lishi mumkin, *mitoxondrial* irsiylik ham ajratiladi. Quyida monogen irsiylikning turli tiplari-ning mezonlari keltirilgan.

Irsiylikning autosom-dominant tipi:

1) kasallik doimiy ravishda nasldan naslga o'tadi, ya'ni shajarada vertikal bo'yicha kuzatiladi (*de novo* (yangi hosil bo'lgan) mutatsiyadan tashqari);

2) agar ota-onaning bittasi kasal bo'lsa, xasta bolaning tug'ilish xavfi 50% ni tashkil qiladi;

3) sog'lom individlar sog'lom avlodlarga ega;

4) bemor individning ota-onasidan bittasi albatta kasal bo'ladi (*de novo* mutatsiyalari bundan mustasno);

5) ikkala jins bir xil shikastlanadi.

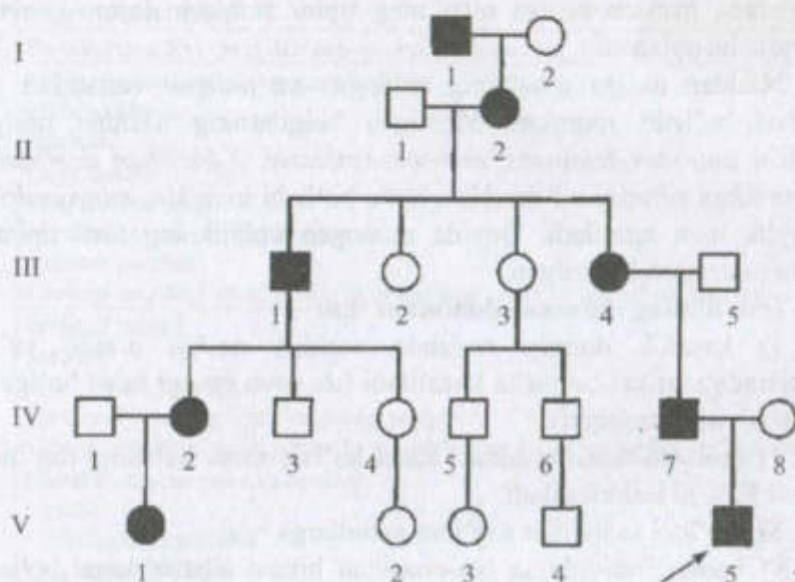
Dominant meros bo'ladigan holatlar klinik ko'rinishlarning polimorfizmi bilan nafaqat turli oilalarda, balki bitta oilaning a'zolari orasida uchrashi bilan ham tavsiflanadi. Masalan, neyrofibromatozda ba'zi bemorlarning oilasida ko'p sonli neyrofibromalar, boshqalarida faqat yakka teri ko'rinishlari bo'lishi mumkin. Qator dominant kasalliklarning o'ziga xosligi – bitta oila doirasida kasallik boshlanishi muddatlarining yuqori o'zgaruvchanligidir. Misol tariqasida Gentington xoreyasini keltirish mumkin. Bemorlarning yosh bo'yicha taqsimlanishi o'rtacha 38–40 yilga tengligi bilan xususiyatlanadi.

Bemorlarning avlod qoldirish imkoniyati cheklanishi bilan kechgan og'ir holatlarda (pasaygan fertillik), shuningdek, mutatsiya

ilk bor embrion hujayralarda yuzaga kelish holatlarida (sporadik holatlar) shajara tipik bo'lmaydi.

Shifokorlarning amaliyotida quyidagi autosom-dominantli irsiylanishga ega gen kasalliklari ko'p uchrab turadi: 1-tipdagi neyrobromatoz (Reklingxauzen kasalligi), Marfan, Elers-Danlo sindromlari, axondroplaziya, yetilmagan osteogenez, miotonik distrofiya, Gentington xoreyasi.

10-rasmda kasallikning autosom-dominant tipda nasldan naslga o'tish shajarasi keltirilgan (Marfan sindromi).



10-rasm. Kasallikning autosom-dominant tipdagi nasldan naslga o'tish shajarasi (Marfan sindromi). Marfan sindromi – biriktiruvchi to'qimaning tarqalgan shikastlanishi, Marfan sindromiga ega bemorlar baland bo'lyli bo'ladi, ularning qo'l-oyoqlari va barmoqlari uzun, skolioz, kifoz, qo'l-oyoqlarning qiyshayishi kabi skelet o'zgarishlari xosdir. Ko'pincha yurak shikastlanadi, o'ziga xos belgi bo'lib ko'z gavhari shikastlanishi hisoblanadi. Bunday bemorlarning intellekti saqlangan.

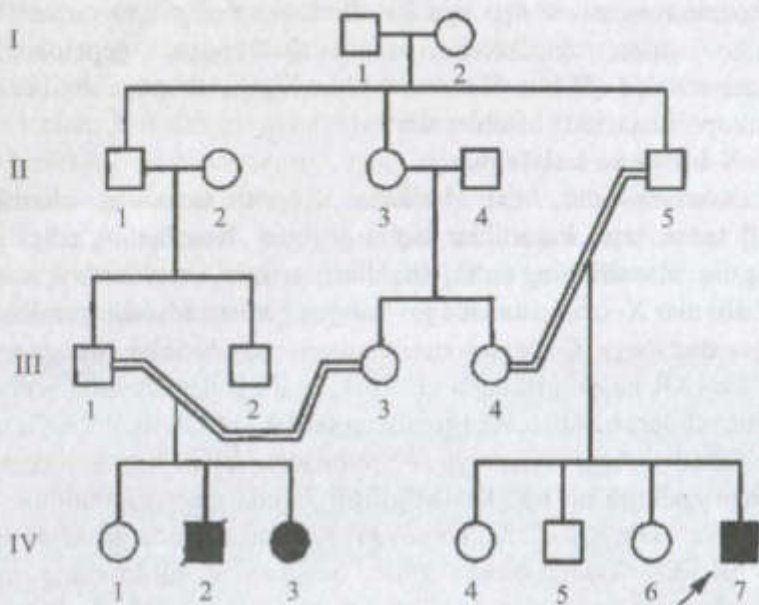
Irsiylarning autosom-retsessiv tipi

1) proband ota-onasi sog'lom, lekin analogik kasallik proband qarindoshlarida, bir va ikki qorin nari sibslarida topilishi mumkin, ya'ni kasallik shajarada gorizontall kuzatiladi (bir avlodda);

2) sog'lom ota-onadan kasal bolalar tug'ilishi mumkin;

3) kasal bola tug'ilish xavfi 25% ga teng (bemor va sog'lom shaxslar nisbati 1:4 ni tashkil etadi);

4) ota-ona orasida qondosh nikoh mavjud bo'lgan holatlarda shajarada kasallanganlar soni ortib boradi.



II-rasm. Autosom-retsessiv tipdagi irsiylanish va qondosh nikoh shajarasi (fenilketonuriya).

Ota va ona geterozigotali nikohlar eng ko'p uchraydi. Avlod segregatsiyasi 1 (sog'lom:2 (geterozigotalilar):1(bemor) kabi mendel nisbatiga mos keladi. Bunday nikohlardan kasal bola paydo bo'lish xavfi 25% ni tashkil etadi. Zamonaviy oilalarning kam bolaligi kasallik irsiylanishining retsessiv tipini aniqlashni qiyinlashtiradi, lekin bunga ikkita vaziyat imkon beradi:

- qondosh nikohlardan kasal bola tug'ilishi;
- kasallikda birlamchi biokimyoviy nuqson ma'lum bo'lsa, ikkala ota-onada biokimyoviy nuqson aniqlanishi.

Ikkala ota-ona gomozigotali bo'lgan nikohlar juda ham noyob. Tabiiyki, bunday oilalardagi barcha bolalar gomozigotali, shuning uchun ham kasal bo'ladi. Kasal ota-onalarda (masalan, albinoslarda) sog'lom bolalar tug'ilgan oilalardagi nomutanosibliklar turli genlardagi mutatsiyalar bilan tushuntiriladi va bunday bolalar ikki-

talik geterozigotali bo'ladi hamda ular kompaund-geterozigotali deb nomlanadi.

Sog'lom geterozigotalarning kasal gomozigotalilar bilan chatishishi, asosan, qondosh nikohlar orasida uchraydi. Irsiylikning autosom-retsessiv tipiga ega kasalliklarning eng tipik turlari bo'lib mukovissidoz, fenilketonuriya, galaktozemiya, gepatolentikular degeneratsiya (Vilson-Konovalov kasalligi), adrenogenital sindrom, mukopolisaxaridoz hisoblanadi.

X-birikkan irsiylanish

X-xromosoma bilan birikkan (yoki taxminan chatishgan) 370 tadan ortiq kasalliklar bayon etilgan. Kasallik og'irligi jinsga bog'liq. Kasallikning to'liq shakllari, asosan, erkaklarda kuzatiladi, sababi ular X-xromosomada joylashgan genlar bo'yicha gemizigotali. Agar mutatsiya X-xromosoma bilan retsessiv birikkan genga tegishli bo'lsa (XR kasalligi), unda geterozigotali ayollar sog'lom bo'lib gen tashuvchilari hisoblanadi (gomozigotalilar ko'pchilik hollarda nobud bo'lishadi). Agar mutatsiya X-xromosoma bilan birikkan dominant genga taalluqli bo'lsa (XD kasalligi), bunda geterozigotali ayollarda kasallik yengil shaklda namoyon bo'ladi (gomozigotalilar nobud bo'lishadi). X-xromosoma bilan birikkan kasalliklarning muhim xossalari – ularning otadan o'g'ilga o'ta olmasligidir (sababi o'g'il otaning Y genini naslga oladi).

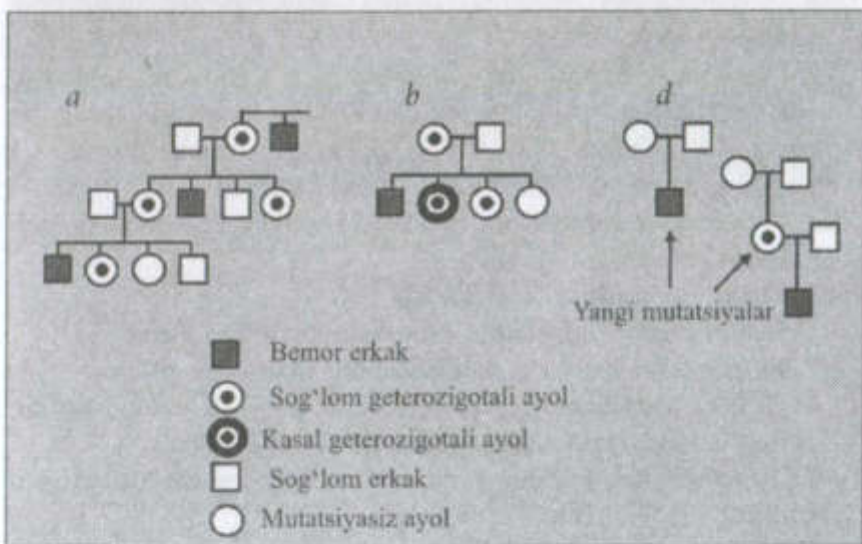
X-birikkan kasalliklarni chaqiruvchi genlar X-xromosomada joylashgan, shuning uchun bunday kasalliklar turli jinslarda turlicha namoyon bo'ladi. Ayollarda X-xromosoma ikkita bo'lganligi bois, mutant gen yuzaga chiqishi ko'p omillarga bog'liq: ayol mutant gen bo'yicha geterozigotalimi yoki gomozigotalimi, mutatsiya dominantmi yoki retsessivmi. Qo'shimcha omil – ayol organizmi hujayralarida bitta X-xromosoma inaktivatsiyasining tasodifiy holati. Erkaklarda faqat bitta X-xromosoma, shuning uchun mutatsiya ayollarda dominant yoki retsessivligiga bog'liq bo'lmagan holda erkaklarda mutatsiya to'liq namoyon bo'ladi.

Shunday qilib, X-birikkan dominant yoki X-birikkan retsessiv terminlari faqat ayollarda mutatsiya yuzaga chiqishiga taalluqlidir. Ayollarda bitta X-xromosoma inaktivatsiyasi sababli X-birikkan kasalliklarning dominant yoki retsessivligini farqlash qiyin. Ham ornitinkarbamoiltransferaza yetishmovchiligida (X-birikkan dominant kasallik), ham Fabri kasalligida (X-birikkan retsessiv kasallik)

geterozigotalilarda patologiya belgilari aniqlanadi. Aniq tushunchalari yo'q bo'lishi munosabati bilan bu kasalliklarni retsessiv yoki dominant tiplariga ajratmasdan oddiy X-birikkan kasalliklar deb qarash zarur.

Bunday ajratish X-birikkan kasalliklar uchun ancha qulay, bu kasalliklarda geterozigotalar, odatda, sog'lom (masalan, Gunter sindromi) yoki xuddi gemizigotali erkaklardagi kabi simptomlarga ega (masalan, X-birikkan gipofosfatemik raxit).

X-birikkan irsiylanishning eng muhim xususiyati – belgi erkaklardan o'g'illariga o'tmaydi, sababi o'g'il otadan Y-xromosomani oladi. Lekin X-birikkan kasallik bilan xastalangan otadan bo'lgan qiz bolalar mutant allelni meros qilib oladi, sababi ular otadan X-birikkan xromosomani olishadi.



12-rasm. X-birikkan irsiylanishning xususiyatlarini namoyon qiluvchi shajara: *a* – irsiylanish xarakteri xos emas; *b* – bir kasalliklarda geterozigotalar deyarli sog'lom (retsessiv kasalliklar), boshqalarida turli og'irlik darajasiga ega kasallik belgilari mavjud, shuning uchun bir oilada ham sog'lom, ham xasta ayollar bo'lishi mumkin – geterozigotalar; *d* – yangi mutatsiyalar kasallikni geterozigotali ayollarda emas, balki erkaklarda chaqiradi.

12-rasmda X-birikkan irsiylanishning o'ziga xos xususiyatlari namoyish etilgan:

- Dominant kasalliklarning vertikal irsiylanishi (ham ota-ona, ham bolalar kasal) va gorizontal irsiylanishdan (aka va opalar kasal) farqli o'laroq, X-birikkan retsessiv kasalliklarning nasldan naslga o'tishi ancha murakkab xarakterga ega. Kasal erkakning qarindoshlari orasida xuddi shu kasallik ona tomondagi tog'ada va ona opasidan tug'ilgan bir qorin nari akalarda uchraydi.

- Geterozigotali ayollar o'g'il bolalari 50% holatda kasal bo'ladi.
- Kasal erkaklarning hamma qiz bolalari kasal (geterozigotali), o'g'illari esa sog'lom.
- Sog'lom erkaklarda mutant gen yo'q va ularning barcha bolalari sog'lom.
- Gomozigotali qizlarda doimo otasi kasal, onasi esa geterozigotali sog'lom.

X-birikkan retsessiv kasalliklarga Lyosh-Nayxan sindromi, G-6-FD (glukoza-6-fosfatdehidrogenaza) yetishmasligi, testikular feminizatsiya, Gunter sindromi (II tip mukopolisaxaridoz) misol bo'ladi. Eng tarqalgan X-birikkan retsessiv kasallik – daltonizm. U bilan 8% erkaklar xastalanadi, bunday kasallikka ega gomozigotali ayollar ham kam emas.

X-birikkan dominant irsiylik tipi

- 1) Bemor probandda, odatda, ota-onasining bittasi kasal.
- 2) Bemor otada barcha qizlari kasal, o'g'illari esa sog'lom.
- 3) Bemor onada kasal qiz yoki o'g'il bola tug'ilish ehtimoli bir xil.
- 4) Sog'lom ota-onalarda hamma bolalari sog'lom bo'ladi.

13-rasmda X-birikkan dominant irsiylik tipiga ega shajara berilgan (X-birikkan gipofosfatemik raxit).

X-birikkan retsessiv irsiylik tipi

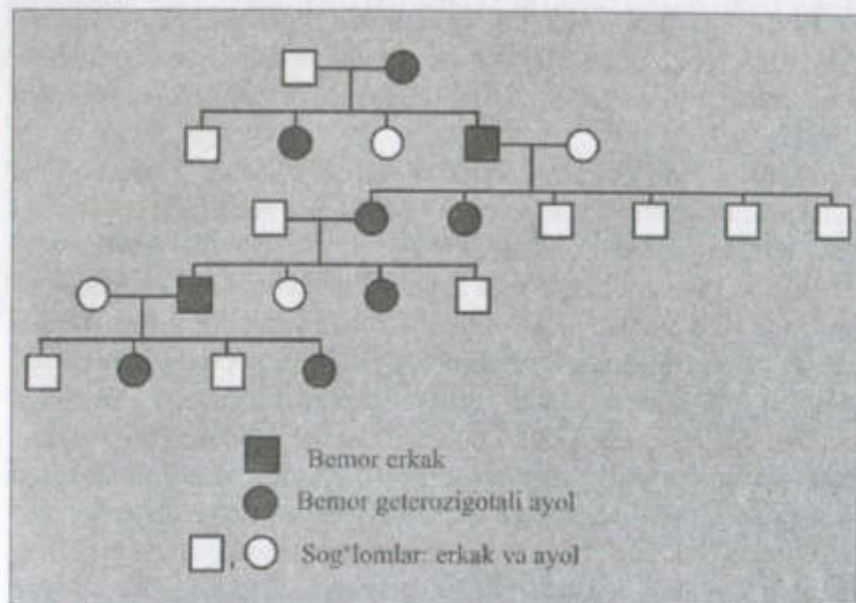
- 1) Kasallik probandning ona tomonidagi erkak qarindoshlarda kuzatiladi.

- 2) O'g'illar hech qachon ota kasalligini naslga olmaydi.

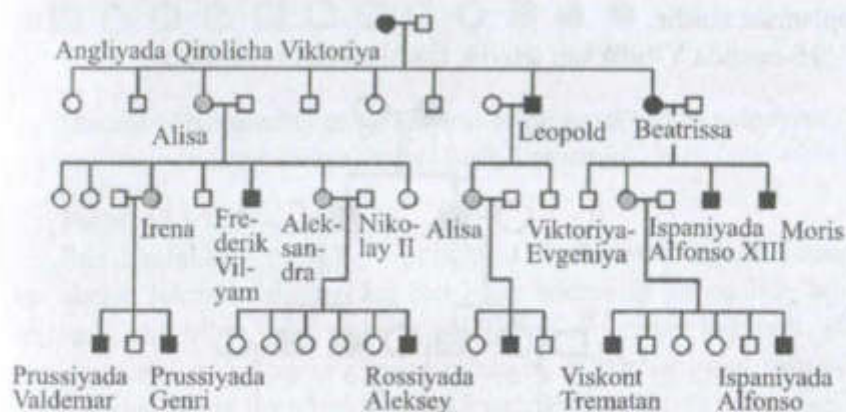
- 3) Bemor otaning barcha qizlari sog'lom va geterozigotali mutant gen tashuvchilari hisoblanadi.

- 4) Agar ayol geterozigotali mutant gen tashuvchisi hisoblansa, unda uning o'g'il bolalarining yarmi kasal bo'ladi, hamma qizlari esa sog'lom, bunda qiz bolalarining yarmi geterozigotali mutant gen tashuvchilari hisoblanadi.

14-rasmda X-xromosomaga birikkan retsessiv irsiylik tipi ko'rsatilgan.



13-rasm. X-birikkan dominant tipli irsiylik shajarasi (X-birikkan gipofosfatemik raxit).



14-rasm. X-birikkan retsessiv tipli irsiylik shajarasi (Yevropa qirollar uyida A tipidagi gemofiliyaning nasldan naslga o'tishi).

Y-birikkan irsiylik tipi

1) Belgi faqat otadan o'g'illariga o'tadi.

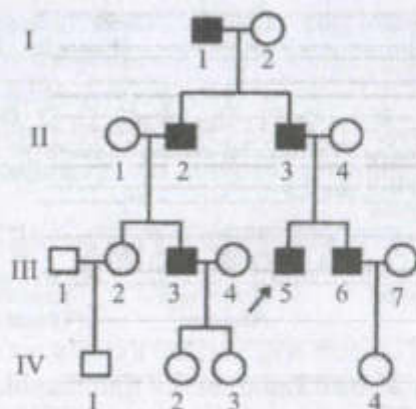
Erkak jinsidagilarda Y-xromosoma mavjudligi belgining Y-birikkan yoki golandrik nasldan naslga o'tishini tushuntiradi, u faqat erkaklarda uchraydi va ota tomondagi avlodga otadan o'g'ilga o'tadi.

Autosoma va X-xromosomadan farqli o'laroq, Y-xromosoma nisbatan kam genlarni tashiydi (OMIM xalqaro genlar katalogi oxirgi ma'lumotlariga binoan chamasi 40 ta).

Bunday genlarning unchalik katta bo'lmagan qismi X-xromosoma genlariga gomologik, faqat erkaklarda uchraydigan, boshqalari esa jins va spermatogenezni determinatsiyalash nazoratida qatnashadi. Masalan, Y-xromosomada jinsiy differensiallashish dasturiga javobgar SRY va AZF genlari mavjud. Ushbu genlarning har biridagi mutatsiyalar moyaklar rivojlanishi buzilishlariga va spermatogenez bloklanishiga olib keladi, bu azospermiya bilan yuzaga chiqadi.

Bunday erkaklar bepushtlik bilan xastalanadi, shuning uchun ularning kasalligi nasldan naslga o'tmaydi. Bepushtlikka bo'lgan shikoyati bor erkaklarni ko'rsatilgan genlarda mutatsiyalar bor-yo'qligi uchun tekshirish kerak. Y-xromosomada joylashgan genlarning biridagi mutatsiyalarga ixtiozning (baliq terisi) ba'zi shakllari va umuman, xavfsiz belgi – quloq suprasining tuk bilan qoplanishi xosdir.

15-rasmda Y-birikkan irsiylik tipi shajarasi keltirilgan.



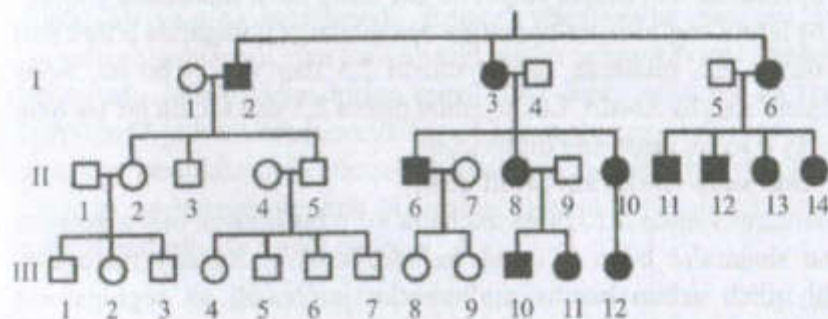
15-rasm. Y-birikkan irsiylik tipi shajarasi (quloq suprasining tuk bilan qoplanishi).

Mitoxondrial irsiylik

Mitoxondriyalar tuxum hujayrasi sitoplazmasi orqali o'tadi. Spermada mitoxondriyalar yo'q, sababi ularning sitoplazmasi erkak jinsidagi hujayralar yetilishida eliminatsiyalanadi. Har bir tuxum hujayrada chaması 25000 ta mitoxondriya bor. Har bir mitoxondriya halqali xromosomaga ega. Mitoxondriyalarning turli genlari mutatsiyalari bayon qilingan. Mitoxondrial DNKdagi gen mutatsiyalari Leber ko'ruv nervi atrofiyasida, mitoxondrial miopatiyalarda, xavfli bo'lmagan o'smalarda (onkotsitomada), progressivlanuvchi oftalmoplegiyalarda aniqlangan.

Mitoxondrial irsiylik quyidagi belgilariga ega (16-rasm):

- 1) Kasallik faqat ona orqali o'tadi.
- 2) Ham qizlar, ham o'g'il bolalar kasallanadi.
- 3) Bemor otalardan kasallik qiz bolalarga ham, o'g'il bolalarga ham o'tmaydi.



16-rasm. Mitoxondriy orqali neytral belgining o'tishini namoyish qiluvchi shajara (DNK fragmenti).

Poligenli irsiylik

Eng murakkab irsiylik – poligenli hisoblanadi, chunki bunda bir nechta lokuslar allellari bir-biri bilan additivlik tamoyilida ta'sir etishadi, shu bilan belgi yoki kasallik xavfini yuzaga keltiradi. Har bir «yomon» qo'shimcha allel individning ta'sirchanligini oshiradi, lekin lokuslarning hech biri ma'lum kasallik etiologiyasi uchun jiddiy bo'lmaydi. Shuning uchun bu vaziyatda fenotip bo'yicha genotipni aniqlash imkoni yo'q. Hisobotlarning ko'rsatishicha, odamlar umumiy populatsiyasida poligen kasalliklarni kartotekalash qiyin. Shu bilan birga, ushbu irsiylanish tipiga xos belgilar mavjud:

1) Kasallik rivojlanish xavfi shajarada bemor proband bilan qarindoshlik darajasiga bog'liq. Bemor proband bilan qarindoshlik qanchalik yuqori bo'lsa, uning qarindoshlari uchun ushbu kasallik bilan xastalanish shunchalik yuqori. Qarindoshlikning birinchi darajasi uchun kasallik xavfi populyatsion xavfning kvadrat ildiziga teng.

2) Kasallikka moyillik bemor qarindoshlar soniga bog'liq. Oilada qarindosh bemorlar soni qanchalik ko'p bo'lsa, kasallanish xavfi shunchalik yuqori bo'ladi. Agar proband ota-onasi sog'lom bo'lsa, kasallanish xavfi 5–10%, agar ota-onaning bittasi kasal bo'lsa, xavf 10–20% ni, ikkalasi kasal bo'lsa – 40% ni tashkil qiladi.

3) Proband kasalligi qanchalik og'ir kechsa (yoki rivojlanish nuqsoni qanchalik qo'pol bo'lsa), uning qarindoshlari uchun kasallanish shunchalik yuqori bo'ladi.

4) Kasallik bitta jinsda ancha ko'p uchrasa, eng kam shikastlanadigan jins uchun kasallanish xavfi shunchalik baland bo'ladi.

5) Kasallik irsiylanishi yuqori bo'lsa, uning xavfi shunchalik yuqori.

6) Ikkita sog'lom ota-onalariga ega oilalarga qaraganda bitta kasal ota-onaga ega oilalarda sibslar ulushi 2,5 dan yuqori bo'lsa, unda poligenli irsiylik xosdir. Lekin ushbu nisbat 2,5 dan kichik bo'lsa ham bunday irsiylik mustasno qilinmaydi.

Kam sonli shajarani tahlil etish

Hozirgi vaqtda o'z ichiga unchalik ko'p bo'lmagan oila a'zolarini olgan shajaralar bilan to'qnash kelish mumkin. Bunday materialni tahlil qilish uchun barcha ma'lumotlar jamlanadi va segregatsion tahlil amalga oshiriladi. Belgining monogen retsessiv tabiati haqidagi gipotezani tekshirish monogen dominant irsiylanish gipotezasini tekshirishga qaraganda ancha murakkab masala, sababi genealogik materialni to'plash xususiyatlari hisobiga kelib chiqqan xatoliklarga yo'l qo'ymaslik zarurati tug'iladi. Bu xatolik manbayi bo'lib kam sonli bolali oilada belgining namoyon bo'lmaslik ehtimoli hisoblanadi, natijada bu oila genetika nazaridan chetda qoladi.

Bunday tanlov aralash tanlovni shakllantiradi va genetik ko'rsatkichlar buzilgan bo'lib chiqadi. Materialni to'plash mobaynida yuzaga kelgan xatoliklarni hisobga olish uchun segregatsion chastotalar (SF) Vaynberg formulasi yordamida hisoblanadi:

$$SF = \frac{A - N}{T - N}; \quad (1)$$

$$SF = \frac{(SF(1 - SF))}{T - N}, \quad (2)$$

bu yerda: N – ushbu tipdagi oilalar soni; T – proband hisobga olingan holda ushbu tipdagi oilalardagi bolalar soni; A – ushbu tipdagi oiladagi kasal bolalar soni; SF – belgining segregatsion chastotasi; SF – statistik xato.

Hisoblab chiqilgan segregatsion chastota *Styudentning t-mezeni* qo'llanilgan holda nazariy kutilayotgan chastota bilan solishtiriladi:

$$T = (SF - SF_{\text{naz}}) / SSF, \quad (3)$$

bu yerda: SF – empirik segregatsion chastota; SF_{naz} – nazariy kutilayotgan segregatsion chastota; SSF – statistik xato.

Belgining multifaktorial irsiylanishi xavfini aniqlash

Multiomilli kasallik ehtimolini baholash uchun empirik xavf qiymati qo'llaniladi. Empirik xavf qiymati aholini epidemiologik tekshirish vaqtida belgilanadi. Bunday tekshiruvlar natijasi bo'lib jadvallar hisoblanadi, ular turli tipdagi oilalar uchun xavfni baholashda ishlatiladi. Jadvallardan biriga misol qilib Smit jadvalini ko'rsatish mumkin (7-jadval). Multiomilli kasallikda qayta xavfni aniqlash uchun genning populatsiyada tarqalganligini xarakterlovchi populatsion chastota va belgiga genetik ta'sirning ulushini ko'rsatuvchi irsiylik qiymati haqida ma'lumot zarur.

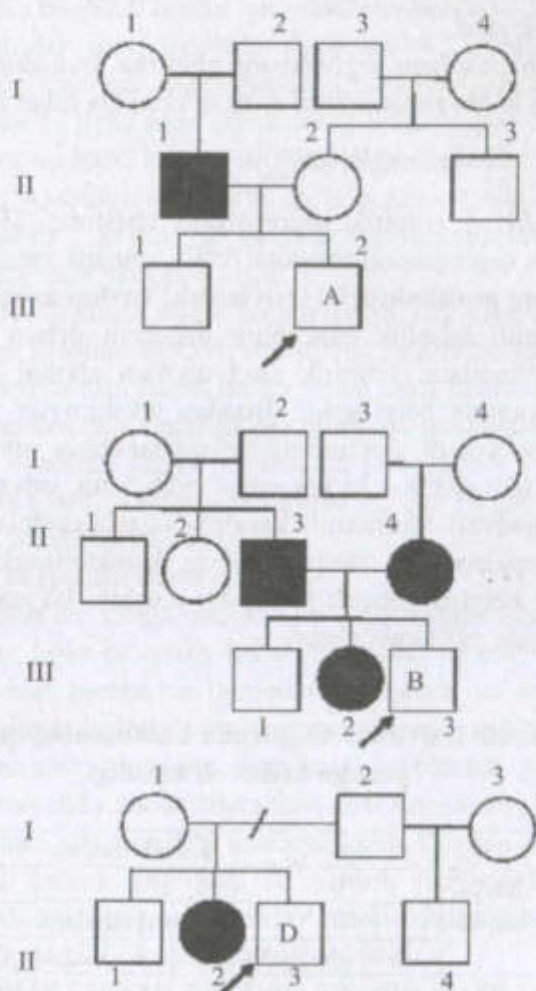
7-jadval

Multiomilli irsiylikda shajarada kasallikning qayta holati yuzaga kelish ehtimolligi

Populatsion chastota, %	Irsiylik, %	Kasal ota-ona								
		0			1			2		
		Kasal sibslar								
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	80	1,0	6,5	14,2	8,3	18,5	27,8	40,9	46,6	51,6
	50	1,0	3,9	8,4	4,3	9,3	15,1	14,6	20,6	26,3
	20	1,0	2,0	3,3	2,0	3,3	4,8	3,7	5,3	7,1
0,1	80	0,1	2,5	8,2	2,9	9,8	17,9	31,7	37,4	42,4
	50	0,1	1,0	3,2	1,0	3,4	6,9	6,6	10,9	15,3
	20	0,1	0,3	0,7	0,3	0,7	1,3	0,8	1,4	2,3

Ushbu jadvalni qo'llashga oid misol keltiramiz.

Masala. Agar ota-onadan biri kasal bo'lsa, shizofreniya bilan kasallanish xavfi 10% ni, ikkalasi kasal bo'lsa 40% ni, aka yoki opa kasal bo'lsa 16% ni tashkil qiladi. A, B, D individlar uchun shizofreniya bilan kasallanish xavfini aniqlang (17-rasm).



17-rasm. Shizofreniya bilan kasallanish xavfini aniqlash uchun shajara misoli (masalaga qarang).

Yechimi. Smit jadvalidan foydalanib aniqlash mumkinki, o'g'il bola (III/2) uchun kasallanish xavfi 6,5% dan ortiq, o'g'il bola (III/4)

va qiz bola (III/5) uchun 18,5% dan oshiq, o'g'il va qiz bola (mos ravishda III/7 va III/8) uchun 46,6% dan ortiq.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda klinik-genealogik tekshiruv ahamiyati, mazmuni va amalga oshirish bosqichlarini shakllantirish.

Mustaqil tayyorgarlik uchun masalalar

I. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Klinik-genealogik uslubning mazmunini tushuntiring.
2. Klinik-genealogik tekshirishni amalga oshirishning qanday bosqichlari mavjud?
3. Shajara tuzishda qo'llaniladigan standart usullar va shartli belgilarni aytib bering.
4. Autosom-dominant tipidagi irsiylanish xususiyati.
5. Autosom-retsessiv tipidagi irsiylanish xususiyati.
6. X-birikkan irsiylanish tipi xususiyati.
7. Y-birikkan irsiylanish tipi xususiyati.
8. Poligen irsiylanish xususiyati.
9. Kam sonli shajara tahlilini o'tkazish.
10. Belgining multiomilliy nasldan naslga o'tish xavfini aniqlash.

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari

Genealogik xaritalar, genealogik shajara tuzish uchun shartli belgilar jadvali, turli irsiylik tiplari ko'rsatilgan jadvallar, mavzu bo'yicha mantiqiy strukturalar sxemalari.

Mashg'ulot rejasi

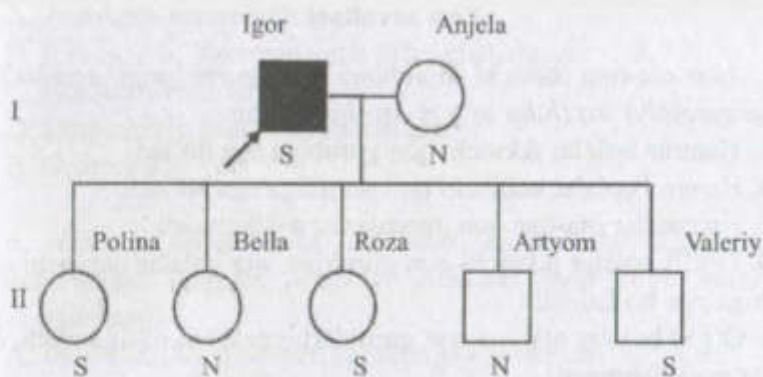
Predmet, odam genetikasini o'rganishda klinik-genealogik uslubning mazmuni va ahamiyati haqidagi nazariy material muhokama qilinib o'zlashtirilgandan va uslubni olib borishning asosiy bosqichlari bilan tanishgandan so'ng talabalar genealogik xarita tuzish bo'yicha masalalarni yechishadi, genotiplarni aniqlashadi, patologik belgilarning nasldan naslga o'tish tipini belgilashadi. Genealogik xaritalarning masalalar yechimini albomga yozishadi, multimediali dasturlar bilan tanishishadi. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomlardagi yozuvlarni tekshiradi, talabalarining bilimlarini baholaydi, kelgusi mashg'ulot masalasini tushuntiradi.

1. Maslahatdagi erkak normal bo'yli, axondroplaziyali (irsiy pakana) opasi bor. Proband onasi patologiyasiz, otasi esa axondroplaziya bilan kasal. Otasi tomonidan ikkita sog'lom xolasi, axondroplaziyali bitta xolasi va axondroplaziyali bitta tog'asi bor. Axondroplaziyali xolasining umr yo'ldoshi patologiyaga ega emas, ulardan pakana o'g'il tug'ilgan. Sog'lom xolasi sog'lom eridan ikkita o'g'il va ikkita qiz tuqqan, ular hammasi sog'lom. Pakana tog'asi sog'lom ayolga uylangan, ularda ikkita sog'lom qizlari va pakana o'g'li bor. Ota tomondan buvasi pakana, buvisi esa normal bo'yga ega. Shajarani tuzing, agar proband rafiqasi xuddi shunday genotipga ega bo'lsa, proband oilasida karliklar (pakana bo'yli) tug'ilishi ehtimolligini aniqlang.

2. Sog'lom er va xotin – ikki qorin nari sibslar, Fridreyx ataksiyasi bilan xasta qizi bor. Erning onasi va xotinning otasi – qarindosh sibslar. Ular sog'lom. Erning akasi va xotinning ikkita opasi sog'lom. Er-xotinlarning umumiy tog'asi ham sog'lom. Ularning umumiy buvisi sog'lom, buvasi esa ataksiya bilan kasal bo'lgan. Er otasi tomondan barcha qarindoshlari, shu jumladan, ikkita tog'asi, ikki qorin nari opasi, buvasi va buvisi sog'lom. Shajarani tuzing, ataksiya geni bo'yicha shubha tug'dirmaydigan shajara a'zolarini belgilang. Kasallikning nasldan naslga o'tish tipini aniqlang.

3. Qonning AB0 tizimi guruhleri organizmning turli suyuqliklariga (so'lak, oshqozon shirasi, siydik va hokazo) moddalar ajratishi bo'yicha barcha odamlar «sekretorlar» va «nosekretorlar»ga bo'linadi. Sekretsia qilish qobiliyati dominant autosom genga bog'liq. Nerv-mushak patologiyasi – miotonik distrofiya – autosom dominant kasallikdir. Kasallikning birinchi belgilari 20–30 yoshda yuzaga chiqadi. Miotonik distrofiya genning penentrantligi geterozigotali erkaklarda 100%, geterozigotali ayollarda 64%. «Sekretorlik» va miotonik distrofiya lokuslari chatishgan va krossingoverning 10% masofasida joylashadi.

Anjela va Igor (unda miotonik distrofiya) bolalari 3 yoshdan 14 yoshgacha. Ularning har birida kasallanishning ehtimolligini hisoblab chiqing. Shajarada (18-rasmga qarang) oilaning barcha a'zolarida «sekretorlik» holati aniqlangan (S – «sekretor», N – «nosekretor»).



18-rasm.

4. Epilepsiya – multiomilli kasallik. Agar bolaning onasi va akasi epilepsiya bilan xastalangan bo'lsa, bolaga xavf qanday? Bu populatsiyada epilepsiya uchrash tezligi 0,7%, kasallikning nasldan naslga o'tishi 70%.

5. Sog'lom ayol, uning opasi ham sog'lom, ikkita akasi esa daltonizm bilan kasal. Proband onasi va otasi sog'lom, onaning to'rtta opasi va ularning erlari ham sog'lom. Ona tomonidan ikki qorin nari sibslar haqida quyidagilar ma'lum: bir oilada bitta akasi kasal, ikkita opasi va akasi sog'lom; boshqa ikkita oilada bittadan kasal aka va bittadan sog'lom opa; to'rtinchi oilada bitta sog'lom opa. Probandning ona tomonidan buvisi sog'lom, buvasi daltonizm bilan kasallangan. Ota tomonidan daltonizm bilan xastalanganlar yo'q. Shajara tuzing, ushbu ayol sog'lom erkakka turmushga chiqsa, probandda daltonizm bilan kasal bolalar tug'ilish ehtimolini aniqlang. Oila a'zolari genotipini ko'rsating.

Test savollari

1. Agar ota-ona ikkinchi va uchinchi qon guruhlariga ega bo'lib, gomozigotali bo'lsa (bitta to'g'ri javobni toping):

- A. Hamma bolalar ikkinchi qon guruhiga ega bo'ladi
- B. Hamma bolalar uchinchi qon guruhiga ega bo'ladi
- C. Farzandlar ota-ona qon guruhlarini nasllamaydi
- D. O'g'il bolalar ikkinchi qon guruhiga, qiz bolalar uchinchi qon guruhiga ega bo'lishadi
- E. O'g'il bolalar ota-ona qon guruhlarini nasldan naslga oladi, qiz bolalar esa olishmaydi

2. Irsiylanishning polimer tipiga insonning quyidagi belgilari bo'ysunadi (bitta noto'g'ri javobni toping):

- A. Bo'y
- B. Chap qo'l bilan ishlay olish qobiliyati
- C. Vazn
- D. Teri rangi
- E. Intellektual qobiliyatlar

3. X-birikkan retsessiv tipdagi irsiylikka nima xos? Bitta to'g'ri javobni ajrating:

- A. Belgi onadan qizlariga o'tadi
- B. Ayollar erkaklarga qaraganda ko'p kasallanadi
- C. Belgi otadan o'g'ilga o'tadi
- D. Sog'lom ota-onada faqat o'g'il bola kasal bo'lishi mumkin

4. Molekular kasalliklarda tibbiy-genetik maslahatning asosiy uslubi qanday (bitta to'g'ri javobni tanlang):

- A. Jinsiy xromatinni aniqlash
- B. Xromosomalarni differensial bo'yashsiz kariotiplash
- C. Dermatoglifika
- D. Differensial bo'yash usulida kariotiplash
- E. Genealogik uslub

5. Fenotipik sog'lom ota-onalardan qaysi irsiylik tipidagi irsiy kasallikka ega bolalar tug'ilishi mumkin (bitta to'g'ri javobni ko'rsating):

- A. Autosom-dominantli
- B. Retsessivli, Y-xromosoma bilan chatishgan
- C. Autosom-retsessivli
- D. Dominantli, jins bilan chatishgan
- E. Golandrikli

6. Oilada kasal bola tug'ilishi xavfini hisoblash uchun qo'llaniladigan empirik uslub qo'llaniladi, agar (bitta noto'g'ri javobni tanlang):

- A. Irsiy kasallik monogen xarakterga ega bo'lsa
- B. Poligen irsiylanuvchi patologiya mavjud bo'lsa
- C. Xromosom aberratsiyalarning oilaviy shakllari bo'lsa
- D. Normal er-xotin juftlarining avlodlarida geteroploidiya qaytalanishi yuz bersa
- E. Oilada irsiy patologiyaning sporadik holatlari kuzatilsa

7. Ateroskleroz uchun xarakterli irsiylik tipi (bitta to'g'ri javobni aniqlang):

- A. Monogen autosom-retsessivli irsiylik
- B. Poligenli irsiylik
- C. X-xromosomaga birikkan irsiylik
- D. Y-xromosomaga birikkan irsiylik
- E. Monogen autosom-dominant irsiylik

8. Tibbiy-genetik maslahat shifokori irsiylikning Mendel qonunlariga asoslangan holda qanday patologiyada kasal bola tug'ilish xavfini aniqlashi mumkin (bitta to'g'ri javobni ko'rsating):

- A. Poligen nasldan naslga o'tuvchi patologiyada
- B. Xromosom kasalliklarda
- C. Fenokopiyalarda
- D. Ota-onaning bittasi oilaviy irsiy patologiyani yashirganda
- E. Monogen irsiy belgida va ota-onaning ma'lum genotiplarida

9. Irsiy gen kasalliklarining klinik tashxisi quyidagi ma'lumotlar negizida qo'yiladi (bitta to'g'ri javobni ko'rsating):

- A. Sitogenetik tekshiruvlar
- B. Biokimyoviy tekshiruvlar

C. Genealogik tahlil

D. Populatsion-statistik tekshiruvlar

10. Quyidagi qaysi kasallik multiomilli hisoblanadi? Bitta to'g'ri javobni ko'rsating.

A. Gemofiliya

B. Qandli diabet

C. Axondroplaziya

D. Daun sindromi

E. Fenilketonuriya

3-BOB. POPULATSION-STATISTIK USUL

Turli populatsiyalarda monogen kasalliklarning uchrash darajasi turlichadir. Insonlar o'rtasida eng ko'p tarqalgan kasalliklardan biri – mukovissidoz bo'lib, u autosom-retsessiv tipdagi irsiy patologiyadir. Yevropa davlatlarida chaqaloqlarda 1:1000–1:4000 nisbatda uchraydi. Ushbu kasallikning habashlar va sharq xalqlarida uchrash darajasi nisbatan yuqoridir.

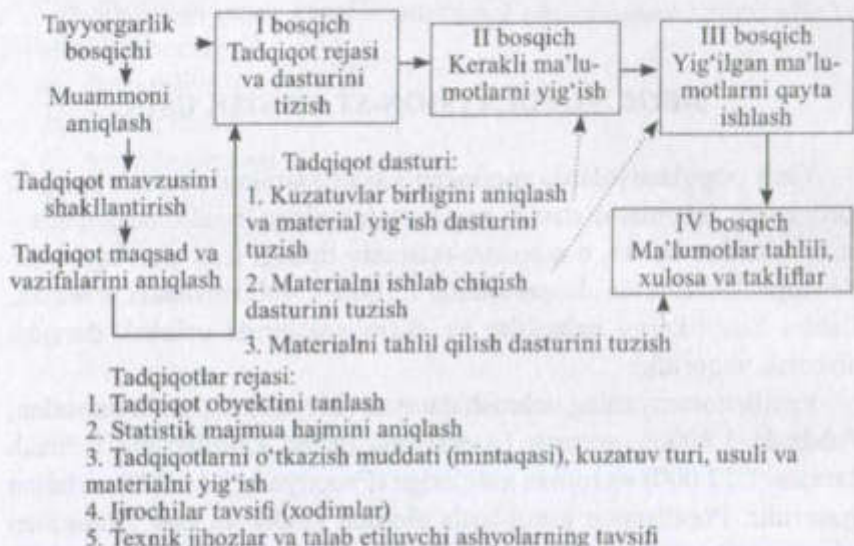
Fenilketonuriyaning uchrash darajasi slavyan xalqlarida (masalan, Polshada 1:8000), german (Avstriyada ushbu kasallikning uchrash darajasi 1:12 000) va roman xalqlariga (Fransiyada 1:14 000) nisbatan yuqoridir. Populatsion guruhlarda alohida genlar va ular tomonidan nazorat etiluvchi belgilarning uchrash darajasining statistik tahlili ma'lum bir aniq genotiplarning moslanuvchanlik ahamiyatini belgilashga imkon beradi. Klinik genetikada populatsion-statistik usul keng miqyosda qo'llaniladi, chunki kasallikning ma'lum bir oila ichidagi tahlilini mamlakatning butun bir aholisi va chegaralangan populatsion guruhlariga nisbatan irsiy patologiyalarni o'rganishdan ajratib bo'lmaydi.

Statistik tekshiruvlar olib borish bosqichlari 19-rasmda keltirilgan. Turli populatsion guruhlarda gen va genotiplar uchrash darajasini o'rganish ayni shunday tadqiqotlarning asl mohiyatini tashkil qiladi, bu esa insondagi polimorfizm va geterozigotalik darajasi to'g'risidagi ma'lumotlarni beradi. Geterozigota holatidagi populatsiyalarda turli darajadagi retsessiv allellar kuzatiladi, bu turli irsiy kasalliklarning rivojlanishiga sabab bo'lib, ularning uchrash darajasi populatsiyadagi retsessiv genlarning miqdoriga bog'liq bo'ladi va yaqin qarindoshlar o'rtasida tuzilgan nikohlarda sezilarli tarzda kuchayadi. Xardi-Vaynberg qonunini qo'llash orqali populatsiyadagi genlarning uchrash darajasini hisoblash mumkin, bu qonunga ko'ra populatsiya genofondidagi bir gen alleli uchrash chastotasining yig'indisi doimiydir:

$$p + q = 1. \quad (1)$$

Ushbu gen allellari genotipi yig'indisi ham doimiy kattalikdir:

$$(p + q)^2 = (p^2 + 2pq + q^2) = 1. \quad (2)$$



19-rasm. Statistik tekshirishlarni o'tkazish bosqichlari.

Agar populatsiyalar hajmi va gomozigot hamda geterozigot zotlari ma'lum bo'lsa, populatsiyadagi allellar uchrash darajasini quyidagi arifmetik harakatlar yordamida topish mumkin. A dominant autosom alleli uchun:

$$p = (2D + H)/2(D + R + H), \quad (3)$$

a retsessiv autosom alleli uchun:

$$q = (2R + H)/2(D + R + H), \quad (4)$$

bu yerda: D – dominant gomozigot organizmlar soni (AA); R – retsessiv gomozigot organizmlar soni (aa); H – geterozigot organizmlar soni (Aa).

Populatsiyada jins bilan, X-xromosomaga bog'liq genlar uchun allellar uchrash darajasi quyidagi qiymatga tengdir:

$$p = 2/3p_{\text{♀}} + 1/3p_{\text{♂}}. \quad (5)$$

Insonlarda jins bilan bog'liq 2/3 genlar ayollarga, 1/3 qismi – erkaklarga taalluqlidir.

Bevosita yo'l bilan allellarning uchrash darajasini topish uchun Xardi-Vaynberg tenglamasi qo'llaniladi. Qachonki belgi dominant

allel bilan nazorat qilinsa va fenotip bo'yicha barcha genotiplarni identifikatsiyalashning imkoni bo'lmaganda ushbu tenglamaga murojaat qilinadi.

Xardi-Vaynberg tenglamasi faqat benihoya katta, panmiksiya (tasodifiy chatishtirilgan) sharoitida bajariluvchi va tanlanishlar hamda mutatsiya jarayoni bo'lmagan, irsiy jihatdan chegaralangan ideal populatsiyalar uchun haqqoniydir.

Autosom genlar uchun «Xardi-Vaynberg tenglamasi» holati tasodifiy chatishtirishdan olingan birinchi avlodda erishiladi.

Bunday populatsiyalarda ($r^2AA:2rqAa:q^2aa$) genotiplari nisbati cheksiz avlodlar sonida ham saqlanib qoladi.

Xardi-Vaynberg qonuniyatini qo'llash bilan populatsiyadagi allellarning uchrash chastotasi aniqlashga misol sifatida quyidagi 1-masalani yechish orqali buni ko'rish mumkin:

Fenilketonuriya allelini – a , me'yoriy allelni – A sifatida belgilaymiz. Me'yoriy allel chastotasi – r , fenilketonuriya alleli chastotasi – q . Sog'lom individlar AA va Aa , bemorlar – aa genotipiga ega bo'ladi. Genotiplar nisbati $r^2AA:2rqAa:q^2aa$. Fenilketonuriya bilan kasallangan bemorlar ulushi $q^2 = 0,0001$ ga teng. Bundan $q = 0,01$, $r = 1 - q = 1 - 0,01 = 0,99$ kelib chiqadi. Allellar uchrash darajasini bilgan holda, fenilketonuriya geni geterozigot tashuvchilar populatsiyasidagi miqdorni hisoblash mumkin: $2rq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$. Javob: fenilketonuriya geni geterozigot tashuvchilarining uchrash chastotasi 1,98% ga teng.

Populatsiyalar irsiy inertligini bartaraf etishga qodir bo'lgan va Xardi-Vaynberg qonuniyati og'ishiga olib keluvchi omillar mavjuddir. Insonlar populatsiyasi orasida quyidagilar muhim sanaladi:

1) mutatsion jarayon; 2) migratsiyalar; 3) izolatsiyalar; 4) genlar dreyfi yoki irsiy-avtomatik jarayonlar; 5) inbriding; 6) tabiiy tanlanish; 7) nikohlar assortativligi. Mutatsiyalar, migratsiyalar, tanlanish, izolatsiyalar ham aniq bir allellar, ham bir butun genotiplar chastotasiga ta'sir qiladi. Nikohning assortativligi va inbriding faqat genotiplar chastotasiga ta'sir etadi.

Genlar dreyfi – tasodifiy sabablar natijasida qator avlodlarda allellar chastotasining o'zgarishidir. Populatsiyaning chegaralangan samarali-reproduktiv hajmi sababli yangi avlod genofondi otanalar genofondidan farq qilishi mumkin. Genlar dreyfi irsiy xilmaxillikning kamayishiga olib keladi, populatsiyalar genofondini

«qashshoqlashtiradi». Ayniqsa, genlar dreyfi populatsiyalar sonining keskin kamayish davrida kuchli namoyon bo'ladi. Genlar dreyfini baholash quyidagi formula bilan ifodalanadi:

$$\delta p = \frac{\sqrt{p(1-p)}}{\sqrt{2N}}, \quad (6)$$

bu yerda: δp – kvadratik og'ish; p – allel chastotasi; N – populatsiyaning reproduktiv hajmi.

Tasodifiy jarayonlarning umumiy qoidalari quyidagicha: populatsiyadagi genlar uchrash chatotasining standart og'ish kattaligi har doim ham tanlanishlar kattaligiga bog'liq bo'ladi – tanlanishlar qanchalik ko'p bo'lsa, og'ishlar shunchalik kam, ya'ni populatsiyada chatishuvchi zotlar soni qanchalik kam bo'lsa, populatsiya avlodlarida allellar chastotasi variativligi shunchalik ko'p bo'ladi.

Genlar migratsiyasi yoki oqimi – zotlarning bir populatsiyadan boshqasiga ko'chib yurish jarayoni va so'ng ushbu ikki populatsiya vakillarining chatishishidir. Migratsiya yangi genlar kirib kelishi bilan bog'liq bo'lgan populatsiyaning irsiy tarkibining o'zgarishini ta'minlaydi.

Migratsiya natijasida A va B populatsiyalarining aralashishidan hosil bo'lgan C populatsiyadagi har bir populatsiyaning ulushini quyidagicha baholash mumkin. A populatsiyaning ulushi:

$$\frac{b}{b+a} = \frac{|qc - qa|}{|qb - qa|}, \quad (7)$$

B populatsiyaning ulushi:

$$\frac{b}{b+a} = \frac{|qc - qa|}{|qa - qb|}, \quad (8)$$

bu yerda: a – C populatsiyaga kirgan A populatsiyadagi shaxslarning soni;

b – C populatsiyaga kirgan B populatsiyadagi shaxslar soni;

qa – A populatsiyadagi genlar chastotasi;

qb – B populatsiyadagi genlar chastotasi;

qc – C populatsiyadagi genlar chastotasi.

Ko'rsatilgan tenglamani qo'llashga misol sifatida quyidagi masalani ko'rib chiqamiz.

Masala. G'arbiy Afrikada R^o geni chastotasi 0,63 ni, yevropaliklarda 0,02 ni, amerikalik qora tanlilarda esa 0,44 ni tashkil qiladi. Amerikalik qora tanlilarda genlarning oqimi qanday nisbatda ro'y bergan?

Yechish. Masalada bayon etilgan holatni oq irqdan ($qb = 0,63$) Afrika negroidlariga ($qa=0,02$) nisbatan genlar oqimi desak, afro-amerikaliklarni ($qc = 0,44$) – so'nggi populatsiya deb belgilaymiz. Shundan:

$$\frac{|qc - qa|}{|qa - qb|} = \frac{|0,44 - 0,63|}{|0,63 - 0,02|} = 0,31.$$

Shunday qilib, afro-amerikaliklarning 31% ajdodlari negroid irqqa mansub bo'lmagan.

Agar musofirlarda allellarning chastotasi boshqacha bo'lsa, unda migratsiya tub aholi o'rtasida allellarning uchrash chastotasini o'zgartiradi. Agar m – immigrantlar ulushi bo'lsa, unda tub aholining ulushi $1-m$ ga teng bo'ladi. Agar migratsiya yuz bergan populatsiyada P alleli chastotasi, tahlil etilayotgan mahalliy populatsiyadagi P_0 bo'lsa, unda mahalliy populatsiyadagi t avlodida allel chastotasi quyidagicha bo'ladi:

$$p = (1 - m)t \cdot (P_0 - P) + P. \quad (9)$$

Formulani qo'llashga misol qilib quyidagi masala yechimini ko'rib chiqamiz:

Masala. AQSHda qora va oq tanlilar o'rtasidagi aralash nikohdan dunyoga kelgan avlodlar qora tanlilar aholisiga mansubdir, shuning uchun bunday nikohlarni oq tanlilardan habashlarga genlar oqimi sifatida qarash mumkin. Qora tanlilarning ajdodlari AQSHga Afrikadan taxminan 300 yil avval kelgan bo'lib, ular taxminan 12-avlodni tashkil qiladi (1-avlod – 25 yosh). Agar AQSHdagi habashlarda Fy^* alleli chastotasi 0,094, Afrika habashlarida – 0,0, AQSHdagi oq tanlilarda esa – 0,422 ni tashkil qilsa, genlar oqimi intensivligini hisoblang.

Yechish. Migrantlar ulushini (m) quyidagi formula yordamida aniqlash mumkin:

$$(1 - m)^{12} = (p - P)/(P_0 - P) = (0,094 - 0,422)/(0,0 - 0,422) = 0,78; \quad (10)$$

$$1 - m = \sqrt[12]{0,78} = 0,9795; \quad (11)$$

$$m = 1 - 0,9795 = 0,0205. \quad (12)$$

Shunday qilib, bir avlod davomida oq tanlilardan qora tanlilarga genlar o'rtacha 2,05% intensivlikda o'tgan. Natijada 12-avloddan so'ng afrikalik ajdodlari genlarining ulushi AQSH habashlari genlari umumiy soniga nisbatan o'rtacha 0,78% ni tashkil qiladi. Afrikalik habashlar genlarning 22% ini ($100 - 78 = 22$) oq tanlilardan olganlar.

Tabiiy tanlanish deb populatsiyadagi irsiy jihatdan turli organizmlarni differensial avlod qoldirish jarayoniga aytiladi. Bu esa, ma'lum bir irsiy variantlar tashuvchilari, boshqa irsiy variantlar tashuvchilariga nisbatan yashovchanligini va avlod qoldirish uchun ko'proq imkoniyatga egaligini bildiradi.

Saralanish intensivligi (s) irsiy moslanuvchanlik (w) ko'rsatkichi bilan quyidagi tenglama orqali bog'langandir:

$$s = 1 - w. \quad (13)$$

Moslanuvchanlik ko'rsatkichi bu keyingi avlodga genlarni o'tkazish ehtimolidir. Eng serpusht genotip tomonidan qoldiriluvchi avlodlar miqdorini saralash koeffitsiyentini hisoblash uchun ($w = 1$) birlik qabul qilinadi.

Boshqa genlarning moslanuvchanligi uchun (w) eng adaptiv genotipning moslanuvchanligining ulushi hisoblanadi. Aksariyat tashuvchilarning xromosom anomaliyasi nolga teng ($w = 0$), chunki ular avlodga o'z genlarini o'tkazmaydilar. Bunday genotiplarga qarshi intensivligi birga teng bo'lgan ($s = 1$) manfiy saralash ta'sir etadi. Saralash intensivligi va moslanuvchanlikni hisoblashga misol tariqasida quyidagi masala yechimini ko'rib chiqamiz:

Masala. 47 ta pakanalar me'yoriy bo'yga ega bo'lgan odamlar bilan tuzilgan nikohdan jami 54 ta farzand dunyoga kelgan (25 karlik va 29 me'yoriy bo'yga ega). Odatdagi me'yoriy insonlar bilan nikohda bo'lgan 56 ta me'yoriy sibslarda 322 ta bo'yi me'yorda bo'lgan farzand tug'ilgan. Pakanalik genining moslanuvchanligini aniqlang.

Yechish. Pakanalalar uchun moslanuvchanlik koeffitsiyentini (w) aniqlash uchun, me'yoriy bo'yga ega bo'lgan insonlarning ($w = 1$) moslanuvchanligini genotipning optimal moslanuvchanligi sifatida qabul qilinadi. Bunda pakanalarning irsiy moslanuvchanligi teng bo'ladi:

$$w = (\text{pakanalardagi bolalarning o'rtacha soni}) / (\text{me'yoriy insonlardagi bolalarning o'rtacha soni}) = (54/47) / (322/56) = 1,15/5,75 = 1/5 = 0,2.$$

Saralash intensivligi $s = 1 - 0,2 = 0,8$.

Javob: pakanalik genining adaptivligi 0,2 ga teng, unga qarshi 0,8 saralash intensivligi ta'sir etadi.

Mutatsiyalar – bu fizik, kimyoviy va biologik ta'sirotlar natijasida yoki o'z-o'zidan (spontan) tarzda irsiy materialning tasodifiy, yo'naltirilmagan ravishda o'zgarishidir.

Mutatsion jarayon – bu irsiy turli-tumanlikning ortishiga olib keluvchi, yangi allellar paydo bo'lishining asosiy manbasi sanaladi. Spontan mutatsiyalar paydo bo'lish chastotasi past. Shuning uchun agar mutatsiyalanish boshqa populatsion omillar ta'siri kontekstida emas (masalan, genlar dreyfi yoki migratsiya), balki o'z-o'zidan yuz bersa, unda evolutsiya cheksiz sekin davom etgan bo'lar edi. Masalan, faraz qilamiz, bir genning ikki alleli – A va a mavjud, A mutatsiya natijasida a ga aylanadi, bu holatning chastotasi esa bir avlod uchun bitta gametaga v ni tashkil qiladi. Bundan tashqari, a alleli chastotasi boshlanishida p_0 ga teng. Bunga mos holda keyingi avlodda A turdagi v alleli a ga aylandi, bu allel chastotasi esa $p_1 = p_0(1 - v)$ ga teng. Ikkinchi avlodda qolgan A allellarning v ulushi yana a ga mutatsiyalanadi, A chastotasi esa quyidagiga teng bo'ladi:

$$p_2 p_1 (1 - v) \times (1 - v) = p_0 (1 - v)^2. \quad (14)$$

t avlodi o'tishi bilan A alleli chastotasi quyidagiga teng bo'ladi:

$$p_0 (1 - v)^t. \quad (15)$$

$(1 - v) < 1$ qiymati sababli, vaqt o'tishi bilan A alleli uchrash darajasining kamayishi tabiiydir.

Biroq barchasi v qiymat bilan belgilanadi. U tabiiy sharoitlarda juda kam bo'ladi va taxminan 10^{-5} ga teng. A alleli chastotasining 1 dan 0,99 gacha bunday sur'atda o'zgarishi uchun taxminan 1000 yil kerak bo'ladi.

Shunday qilib, mutatsiyalar qaysidir darajada allellar chastotasini sezilarli tarzda o'zgartirishi uchun haddan tashqari ko'p vaqt talab etiladi. Dominant mutatsiyalar yuzaga kelish tezligini baholash uchun retsessiv belgili ota-onalardan tug'ilgan dominant belgilarga ega avlodlarning sonini bilish va mutatsiya yuz bergan gametalarni barcha ota-ona gametalariga nisbatan hisoblash kerak (bevosita usul). Bilvosita usulda dominant (p) va retsessiv allellar (q) quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$p = u/s \quad (16) \quad \text{va} \quad q = u/s, \quad (17)$$

bu yerda: u – mutatsiyalanish chastotasi; s – saralanish koeffitsiyenti. Letal genlar uchun formula boshqacha ko‘rinishga ega bo‘ladi:

$$p = u \quad (18) \quad \text{va} \quad q = u. \quad (19)$$

Masala. Autosom-retsessiv allel ta’sirida kelib chiqqan fenilketonuriya bilan tug‘ilgan chaqaloqlar uchrash darajasi bitta populatsiyada 4:100000 ni tashkil qiladi. Fenilketonuriya allelida me’yoriy genning mutatsiyalanish jadalligini aniqlang.

Fenilketonuriya bilan kasallangan bemorlar ko‘pincha avlod qoldirmaydilar, shuning uchun $s = 1$ ga teng. Mutatsiyalanish chastotasi $u = q^2$ ni tashkil qiladi, ya’ni u retsessiv genotiplar chastotasiga teng. Javob: $u = 4:100\ 000$.

Inbriding – bu biologik qarindoshlar o‘rtasidagi nikoh. Chatishuv tasodifiy va ikki genotiplar uchun chatishuvlar ehtimoli, ular chastotasining hosilasiga teng bo‘lganda Xardi-Vaynberg qonuniyati ta’sir qiladi. Inbriding tasodifiy bo‘lmagan chatishuvlar variantlaridan biri bo‘lib, bunda irsiy jihatdan bir-biriga qarindosh bo‘lgan zotlar tomonidan avlod qoldiriladi. Chunki boshqa organizmlarga nisbatan qarindoshlar irsiy jihatdan bir-biri bilan o‘xshash, inbriding ehtimoliy chatishuvda nazariy jihatdan kutiladigan gomozigotlar chastotasining oshishiga va geterozigotlar chastotasining kamayishiga olib keladi (zero, bunda allellar chastotasi o‘zgar olmaydi).

Inbriding koeffitsiyenti inbridingning irsiy oqibatining o‘lchovi bo‘lib xizmat qiladi, bu qandaydir taxminiy tanlangan autosom lokus bo‘yicha gomozigot avlod kelib chiqish ehtimolini anglatadi. Inbriding koeffitsiyenti F harfi bilan belgilanadi. F qiymati 0 dan 1 gacha o‘zgarib turadi.

Gomozigot zotlar sonining ortishi bilan namoyon bo‘lishini populatsiyadagi inbriding oqibatini quyidagi formulani qo‘llash orqali ifodalash mumkin:

$$q^2 + f \times p \times q = q, \quad (20)$$

bu yerda: p va q – dominant va retsessiv allel chastotasi; f – inbriding koeffitsiyenti; q^2 – inbred populatsiyadagi gomozigotlar chastotasi.

Misol ko‘rib chiqamiz. Autosom-retsessiv belgining q alleli chastotasi 0,0001 ga teng bo‘lsa, unda panmiktik populatsiyadagi insonlarda belgining chastotasi ($f = 0$) $0,0001^2 = 0,0000001$ (o‘n millionga bir holat)ga teng bo‘ladi. Agar q alleli chastotasi $f = 0,001$

deb faraz qilsak, autosom-retsessiv belgiga ega insonlar ulushi quyidagiga teng bo'ladi:

$$q^2 + f \times p \times q = 0,0000001 + 0,001 \times 0,9999 \times 0,0001 = 0,00000019999. (21)$$

Demak, 0,1% darajada populyatsiyadagi inbridingda autosom-retsessiv belgili insonlar soni ikki marta ortadi.

Inbriding koeffitsiyentini aniqlashga misol sifatida quyidagi masalaning yechimini ko'rib chiqamiz.

Masala.

M – 33%, MN – 34% va N – 33% qon guruhidagi insonlardan tashkil topgan 100 kishilik populyatsiya teng tarqalgan populyatsiya bo'la olishini aniqlang.

Yechish. (3) va (4) formulalarni qo'llash bilan M va N allellari chastotasini belgilaymiz (ularni mos ravishda p va q deb belgilaymiz). U holda $p = 0,5$, $q = 0,5$. MM va NN (25%) genotiplari chastotasi haqiqatan mavjud chastotadan farq qiladi (33%). Unga mos ravishda ushbu populyatsiya teng tarqalmagan deb xulosa qilish mumkin. (20) formulaga qiymatni qo'ygan holda $0,5^2 + f \times 0,5 \times 0,5 = 0,33$ qiymatni olib, undan $f = (0,33 - 0,25) / 0,25 = 0,32$ ni topamiz. Javob: ushbu populyatsiyada inbriding koeffitsiyenti 0,32 ga teng.

Nikohlar assortativligi – har qanday omil bilan o'xshashlik asosida tasodifiy bo'lmagan nikoh tuzish. Er-xotinlar o'rtasidagi korrelatsiyani assortativlik chegarasi sifatida qarash mumkin. Assortativlik amaliy jihatdan doimo musbat yo'nalishda amalga oshiriladi, ya'ni aksariyat hollarda bir-biriga o'xshash insonlar o'rtasida nikoh tuziladi. Inbriding singari nikohlar assortativligi allellar chastotasiga emas, balki faqat genotiplar chastotasiga ta'sir qiladi. Assortativlik inbriding kabi geterozigotalikni pasaytiradi va populyatsiyaning irsiy o'zgaruvchanligini kamaytiradi. Nikohlar assortativligi psixologiya, psixogenetika va inson genetikasining eng qiziqarli muammosi hisoblanadi. Uning mexanizmlari hanuzgacha tushunarsiz, biroq assortativlik kuzatiluvchi fenotip bo'yicha populyatsion bilimlarning tarqalishi to'g'risidagi bilimlar yetarlichadir. Shuning uchun tadqiqotchilar assortativlik kuzatilgan har qanday belgini tekshirishdan o'tkazilganda er-xotinlar o'rtasidagi korrelatsiyani statistik tahlilda e'tiborga oladilar.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda populyatsion-statistik tahlil o'tkazishning mohiyati, ahamiyati va bosqichlari to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

I. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Populatsion-statistik usulning mohiyatini tushuntirib bering.
2. Populatsion-statistik tahlilni o'tkazish bosqichlari qanday?
3. Populatsion-statistik tahlilni o'tkazishda qo'llaniluvchi formula va standart usullarni bayon eting.
4. Xardi-Vaynberg qonuniyatining aniq ifoda qilinishi qanday, inson populatsiyasiga nisbatan ushbu qonuniyatning amaliy qo'llanilishi nimada?
5. Xardi-Vaynberg qonuniyatidan og'ishga olib keluvchi va populatsiyaning irsiy inertligini bartaraf etishga imkon beruvchi qanday omillarni bilasiz?
6. Genlar dreyfi nima?
7. Moslanuvchanlik ko'rsatkichi va uni hisoblash usullari.
8. Inbriding irsiy oqibatlari nima hisoblanadi va uni tahlil qilish usullari qanday?
9. Nikohlar assortativligi tushunchasi.
10. Populatsion-statistik tahlilda mutatsion jarayonning ahamiyatini aniqlang.

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari

Populatsion-statistik tahlilni o'tkazish uchun jadval va ko'rgazmali materiallar, mavzu bo'yicha mantiqiy tuzilishdagi chizmalar.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, inson irsiyatini o'rganishda populatsion-statistik usulning ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar irsiy kasalliklarning belgilari va allellarini aniqlash, irsiy jihatdan bog'liq patologiyalar uchrash darajasining tahlili bo'yicha vaziyatli masalalar yechadilar. Statistik tahlil formulalari va masalalar yechimini albomga yozadilar, multimedia dasturlari bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot uchun topshiriqlar beradi.

Masalalar

1. Kopengagen tug'uruqxonalaridan birida 94 075 ta chaqaloqlarda Myorx 10 ta axondroplastik pakanalarni topdi; ularning 8 tasida ota-

onasi sog'lom. Axondroplaziyaning monogen dominant tipda irsiyatga berilishini e'tiborga olgan holda, mutatsiyalanish chastotasini aniqlang: a) bevosita usul; b) bilvosita usul (mutatsion jarayon va saralanish o'rtasidagi muvozanatni faraz qilib axondroplastik pakanalikning ko'payish koeffitsiyenti (moslanuvchanlik) $w = 0,2$).

2. Glukoza-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-FDG) fermenti yetishmovchiligi retsessiv geni X-xromosomada joylashgan. Genotipning bu xususiyati ma'lum bir sharoitlarda namoyon bo'ladi. Ba'zi tibbiy dori-darmonlar – sulfanilamid, primaxin, streptotsid, fenatsitin, fenilgidrazin va boshqalarni qabul qilish xuddi shunday sharoit sanaladi. G-6-FDG me'yoriy geni tashuvchilarida noxush samara chaqirmaydigan, bu dori vositalari eritrotsitlarning parchalanishini chaqiradi, bu esa bosh og'rig'i, terining sarg'ayishi, turli darajadagi kamqonlik bilan namoyon bo'ladi. G-6-FDG yetishmovchiligi qora tanlilarda 10% uchraydi. Belgi X-xromosoma bilan birikkan retsessiv gen bilan nazorat qilinadi. Qora tanlilar populatsiyasida ushbu genning uchrash darajasi qanday?

3. Ba'zi jamiyatlarda diniy e'tiqodlari tufayli musbat nikoh assortativlik mavjud. Buning natijasida dindorlarning turli guruhleri o'rtasida nisbiy reproduktiv izolatsiya yuzaga keladi. Quyida nikohda bo'lmagan, turli konfessional guruhlariga taalluqli bir xil miqdordagi erkak va ayollardan (500 tadan) iborat 2 ta gipotetik guruh keltirilgan. Agar turli dinga tegishli insonlar guruhleri o'rtasida nikoh tuzilmasa, o'rganilayotgan populatsiyada nikohda bo'lmaydigan aholining ulushini aniqlang (jadvalga qarang).

8-jadval

Ikki populatsiyadagi turli diniy e'tiqodlarga mansub insonlar soni

Diniy e'tiqodlar guruhi	Erkaklar, odam		Ayollar, odam	
	1-chi populatsiya	2-chi populatsiya	1-chi populatsiya	2-chi populatsiya
Nasroniylar	213	205	202	452
Iudistlar	15	1	11	4
Musulmonlar	29	20	44	44
Ateistlar	205	256	216	0
Buddaviylar	38	18	27	0
Jami	500	500	500	500

4. Akatalaziya – retsessiv gen omonidan chaqiriluvchi kasallikdir. Bu gen bo'yicha geterozigotlarda qonda katalaza miqdori kamayishi kuzatiladi. Bir populatsiyadagi geterozigotlar chastotasi 1,4%. Katalaza fermenti sintezi uchun javobgar allel gen chastotasi qanday?

5. K. shahridagi tug'uruqxonada so'nggi 10 yilda tug'ilgan 84 ming boladan 210 tasida patologik retsessiv belgi topildi. Ushbu shahar populatsiyasi panmiksiya va ikki allelli irsiy tizim uchun genotipik muvozanat talablariga javob beradi. Ushbu populatsiyadagi retsessiv allel uchrash darajasini aniqlang va uning irsiy tuzilishini belgilang.

Test savollari

1. Xardi-Vaynberg qonuniyati bo'yicha ideal populatsiyadagi retsessiv genotiplar uchrash darajasi:

- A. $2rq$
- B. r^2
- C. q^2
- D. q
- E. r

2. Yevropa populatsiyasida 40 000 odamda 1 ta albinos uchraydi, ma'lumki, albinizm – retsessiv belgi, albinizm geni chastotasi.....

- A. $1/40\ 000$
- B. $1/200$
- C. $199/200$
- D. $398/40\ 000$
- E. $2/40\ 000$

3. Xardi-Vaynberg qonuniyatini qo'llash mumkin bo'lgan ideal populatsiya tavsiflanadi:

- A. Soni kamligi
- B. Saralash ta'siri va mutatsiya mavjudligi
- C. Migratsiya hisobiga genlarning o'tishi
- D. Qarindoshlar o'rtasidagi nikohning ko'pligi
- E. Soni ko'pligi, saralash va mutatsiyalar yo'qligi

4. Inson populatsiyasida rezus-manfiy shaxslar 16% uchraydi. Rezus-musbat gomozigotalarning uchrash chastotasi, %:

- A. 36

- B. 16
- C. 4
- D. 48
- E. 84

5. *Populatsiyadagi qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar nimaga olib keladi?*

- A. Gen chastotasining o'zgarishiga
- B. Genlarning gomozigot holatiga o'tishi
- C. Avlodning yashovchanligini oshirishga
- D. Genlar mutabelligini oshirishga
- E. Geterozigotalar sonining ortishiga

6. *Geografik va ijtimoiy izolatlarda quyidagilar natijasida irsiy patologiyalar bilan tug'iluvchi bolalar soni ortadi:*

- A. Gomozigotalar sonining ortishi
- B. Geterozigotalar sonining ortishi
- C. Genlar ekspressiyaning ortishi
- D. Mutatsiyalar chastotasining ko'payishi
- E. Tanlanmaydigan nikoh

7. *Ma'lum sharoitlar xos bo'lgan populatsiyalar muvozanatida Xardi-Vaynberg qonuniyati bajarilishi mumkin. Quyida keltirilganlardan qaysi biri xuddi shunday sharoit samalmaydi?*

- A. Mutatsiya natijasida genotiplar o'zgarishining yo'qligi
- B. O'rganilayotgan gen X-xromosomada joylashgan
- C. Panmiksiya bo'lganda
- D. Migratsiya yo'q

8. *Populatsiyadagi «p» kattaligi 0,1 ga teng. Ushbu populatsiyadagi geterozigotalar soni nimaga teng?*

- A. 0,09
- B. 0,18
- C. 0,81
- D. 0,9

9. *Masalaning sharoitini o'rganing: «Insonlar qonidagi rezus-omilning mavjudligi – autosom dominant belgi. Populatsiyadagi rezus-musbat odamlar ulushi 84% ni tashkil qiladi. Populatsiyadagi*

dominant allelning chastotasi qanday? Qaysi formula ma'lum va nimani topish talab qilinadi?

- A. p^2+2pq ; p -?
- B. p ; p^2+2pq -?
- C. $2pq$; q^2 -?
- D. q^2 ; p -?

10. Xardi-Vaynberg qonuniyatini $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ko'rinishida yozish mumkin. Bunda q^2 qiymati – bu:

- A. Dominant allelning uchrash darajasi
- B. Retsessiv allelning uchrash darajasi
- C. Retsessiv belgining uchrash darajasi
- D. Geterozigotaning uchrash chastotasi.

4-BOB. EGIZAKLAR USULI

Insonning irsiy xususiyatlarini o'rganishning keng tarqalgan genetik usullaridan biri egizaklar usuli hisoblanadi, u irsiyatning munosabatdorligini va turli belgilarning rivojlanish muhitlarini, jumladan, inson kasalliklarining kelib chiqishini baholashga imkon beradi.

Egizaklar usuli tibbiyotning muhim masalalari yechimini topishda samarali yordam beradi: medikamentoz davolashning individualizatsiyasida, turli kasalliklarning etiologiya va patogenezi o'rganishda, bemorlarni dori-darmonlar bilan davolash va profilaktik chora-tadbirlar samaradorligiga ta'sir etuvchi ularning shaxsiy tavsiflarini tadqiq qilishda qo'llaniladi.

Insonlarda *ko'phomilalik* deb, ayol bachadonida ikki va undan ko'p homilaning rivojlanishiga aytiladi. Bitta urug'langan tuxum hujayradan (zigota) rivojlangan *bir tuxumli* yoki *monozigot* va bir vaqtning o'zida ikkita spermatozoid tomonidan ikkita tuxum hujayraning urug'lanishidan yuzaga keluvchi *ikkituxumli* yoki *dizigot* egizaklar farqlanadi. Shunday holatlar kuzatilishi mumkinki, unda bitta tuxum hujayra o'rniga uch va undan ko'p tuxum hujayra yetiladi, bu holda uchta, to'rtta va h.k. turli tuxumlardan rivojlangan egizaklar dunyoga keladi. Ayni vaqtda, ushbu egizaklarning otalari boshqa-boshqa bo'lishi mumkin.

Monozigot egizaklar bitta spermatozoidning va bitta tuxum hujayraning qo'shilishi natijasida olingan aynan o'xshash genotipga ega bo'lishi mumkin. Ularning paydo bo'lishi zigotaning birinchi (ikki egizak) yoki keyingi (uchta, to'rtta egizak) bo'linishida qiz hujayraning ajralishi bilan bog'liq, ya'ni ular klonlashtirishning bir ko'rinishi sifatida namoyon bo'ladi. Bunday egizaklar har doim bir jinsli bo'ladi. Ularda tana tuzilishi va xulq-atvori, qon guruhlari, barmoq izlari ham aynan o'xshash bo'ladi va o'zaro to'qimalar ko'chirib o'tkazilganda ham bir-biriga mos kelmaslik kuzatilmaydi.

Ikki hujayrali egizaklar tashqi tomondan o'xshash bo'lsalar-da, irsiy jihatdan bir-biridan farqlanadi. Ular turli jinsli va organizm belgilarining turlichaligi bilan farq qiladi.

Egizaklar tug'ilishi kamdan kam uchraydigan holat. Egizaklarning tug'ilishi taxminan butun tug'uruqlarning 1,5–2%, uchtaliklar esa o'rtacha 10–15 ming tug'uruqdan bitta, undan ko'plari – yanada noyob hodisadir. AQSHda o'rtacha har 60 ta tug'uruqdan bittasida egizaklar tug'iladi. So'nggi 5 yil ichida egizaklarning tug'ilishi taxminan 28 000 taga ko'paydi, bu esa ayollarda bepushtlikni davolash uchun homilador bo'lishga yordam berishda qo'llaniluvchi turli farmakologik dori-darmonlarni qo'llash bilan bog'liqdir. Ko'plab reproduktiv texnologiyalar ham ko'p homilalikni yuzaga keltiradi. Oyoqlari va bo'yi uzun ayollar me'yoriy bo'yga ega bo'lgan ayollarga nisbatan ko'p homilali bo'lishga moyilligi ko'pligi ko'rsatilgan.

Monozigot va dizigot egizaklar nisbati turlicha yo'llar bilan, jumladan, mono- va dizigot egizaklarning turli jinsliliigi ehtimoliyligiga asoslangan Vaynberg usulidan foydalaniladi. X va Y-xromosoma tashuvchi spermatozoidning ikkinchi tuxum hujayrani urug'lantirish ehtimoli 50% ga teng, ya'ni bir va ikki jinsli egizaklarning tug'ilish ehtimoli teng. Shunday qilib, dizigot egiz juftliklarning 50% ni turli jinsli egizaklar tashkil qiladi, ularning umumiy soni esa ushbu tanlangan populatsiyada turli jinsli egizaklarning ikki barobar miqdoriga teng. Monozigot egizaklar soni esa egizaklar umumiy soni va turli jinsli egizaklar sonining ikki barobar miqdori farqiga mos keladi.

Monozigot va dizigot egizaklarning tug'ilish chastotasi egizaklik koeffitsiyenti (har 1000 tug'uruqqa to'g'ri kelgan egizak juftlari soni) bilan ifodalanadi. Dizigot egizaklar uchun d koeffitsiyenti (dizigotalik koeffitsiyenti) quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$d = \frac{2u}{N} 1000, \quad (1)$$

bu yerda: u – turli jinsli egizaklar jufti soni; N – o'rganilgan tug'uruqlar umumiy soni.

Monozigotalik koeffitsiyenti (m) quyidagi formula bo'yicha topiladi:

$$m = \frac{L - 2u}{N} 1000, \quad (2)$$

bu yerda: L – tekshiriluvchilardagi egizak juftliklarning umumiy soni.

Zigotalik koeffitsiyentini hisoblash nafaqat ko'p homilalik homiladorliklarning uchrash chastotasi bo'yicha populatsiyaning tavsifi uchun, balki bevosita egizaklar usulini to'g'ri o'tkazish uchun ham ahamiyatlidir. Populatsiyada nisbati mos holatda bo'lishi zarur bo'lgan mono- va dizigot egizaklarning nisbatini tadqiq etish egizaklar usulini o'tkazish uchun tanlovlar reprezentativligining testi bo'lib hisoblanadi. Yevropa populatsiyalarida monozigot egizaklar ulushi 35% ni tashkil qiladi, shu sababli mono- va dizigot egizaklar juftlari nisbati taxminan 1:2 bo'lgan holat reprezentativ egizaklar tanlovi sanaladi. Modomiki, egizaklar usulini o'tkazish uchun dizigot juftliklardan faqat bir jinslilar tanlab olinadi, ya'ni u yoki bu reprezentativ tanlab olinganlarda nisbati 1:1 bo'lishi zarur.

1865-yilda F.Galton tomonidan egizaklar usuli tavsiya etilgan. Uning asoslari yakuniy qayta ishlanishi esa 1924-yilda G.Simens tomonidan amalga oshirilgan. G.Simens zigotalikni tashxislashning ishonchli usulini ishlab chiqqan (polisimptom taqqoslash usuli). Bundan tashqari, u tadqiqot obyekti sifatida nafaqat monozigot, balki dizigot egizaklarni qo'llashni ham tavsiya qildi. G.Simens tomonidan asos solingan mezonlar hozirgi kunga qadar hech qanday sezilarli o'zgarishlarga uchramadi.

Muhit sharoitlari ta'sirida kam o'zgaruvchan belgilar egizaklar juftligi sheriklarining farqlari (diskordantlik) va o'xshashliklarini o'rganish (konkordantlik) zigotalikni tashxislashning asosini tashkil qiladi. Bu usul *polisimptomatik* (o'xshashlik, o'xshab ketishlik usuli) *usul* deb nomlanadi. U ko'z rangi, ko'z tirqishi kattaligi, quloqlar, qoshlar, burun, lab, iyak va boshqa jami 19 ta belgilar bo'yicha konkordantlik va diskordantlikni tekshirishni o'z ichiga oladi. Har bir belgi uchun ballar bilan ifodalanuvchi va baholashning boshqa ko'rsatkichlari ishlab chiqilgan bo'lib, ular egizaklar juftliklarini baholash orqali to'g'ri tashxis qo'yishga imkon beradi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, monozigot egizaklar barcha belgilar bo'yicha konkordant bo'lishi bilan bir qatorda, dizigot egizaklar ba'zi belgilar bo'yicha diskordantdir.

Polisimptomatik usulning subyektivligi, muhit omillari ta'sirida monozigot egizak juftliklarida tashqi belgilarning o'zgarishi mumkinligi uning kamchiligi hisoblanadi.

Egizaklar zigotligini tashxislashning boshqa usuliga immunogenetik usul kirib, unda egizak-sheriklar eritrotsitar antigenlari (ABO,

Rh, MN va boshqa qon guruhi tizimi), qon zardobi oqsillari tarkibi, HLA tizimi gaplotiplari bo'yicha taqqoslanadi. Bu belgilar butun hayot davomida o'zgarmaydi, hech qanday tashqi muhit omillariga bog'liq emas, ya'ni har qanday nuqtayi nazardan ideal markerlar hisoblanadi. Bundan tashqari, zigotlikni tashxislash uchun dermatoglik usul, monogen belgi sifatida nasldan naslga o'tuvchi feniltiokarbamid ta'mini sezish xususiyatlari qo'llaniladi. Aniqlashdagi hatto bitta farq ham egizaklarning dizigotligidan dalolat bersa, bir necha belgilar bo'yicha o'xshashliklar juftliklarning monozigotligi to'g'risida aniq ishonch bera olmaydi. Shu sababli dizigotlikni tashxislash absolut bo'lsa, monozigotlikni tashxislash esa doimo taxmindir.

Ota-onalarning noma'lum fenotipida egizaklar zigotaligini populyatsiyadagi tahlil qilinayotgan belgilar chastotasi asosida aniqlash mumkin. Agar zigotlik shajarani qo'llash bilan aniqlanadigan bo'lsa, noinformativ belgilarni istisno qilish zarur. Ushbu er-xotinlar avlodlarida farqlana olmaydigan belgilar noinformativ hisoblanadi. Ushbu er-xotin avlodlarida farqlana oluvchi belgilar esa informatik sanaladi. Dizigot egizaklar belgilarining n -soni bo'yicha bir xildagi ko'rsatkichlari ehtimoli bo'yicha har bir test ehtimollik ko'paytmasiga tenglanadi: $P_{DZ} = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_n$, monozigotli egizaklar ehtimoli bo'yicha $P_{DZ} = 1 - P_{DZ}$ ga teng bo'ladi. Qabul qilingan ehtimollik darajasiga erishguncha, masalan, 95% yangi irsiy markerlar hisobga olib boriladi. Egizak juftliklarning zigotligini aniqlashning eng ishonchli usuli – bu DNK tahlilidir, biroq oddiy sharoitlarda egizaklar tipini aniqlash uchun ularning portret o'xshashligi bilan chegaralanadi.

Masalan, erkak egizak juftliklarining monozigotlik ehtimolini aniqlashimiz kerak. Agar ushbu populyatsiyada monozigot egizaklarning tug'ilish chastotasi 32% ni tashkil qilsa, ularning otanalari va egizaklarning fenotiplari quyidagicha:

9-jadval

Qon guruhi tizimi	Ota	Ona	Egizak
ABO	0	AB	A
MN	MN	MN	M
Rh+rh-	Rh+	Rh+	rh-

Quyidagicha fikr yuritamiz. Egizak juftligi 0,32 ehtimollik bo'yicha ham monozigot, $1 - 0,32 = 0,68$ ehtimollik bo'yicha dizigot

bo'lishi mumkin. Dizigot egizak juftlikda bir jinsli ikki yoki ikki jinsli ikkita bola tug'ilishi mumkin. Bir jinsdagi ikkita bola tug'ilish ehtimoli $(1/2)^2 + (1/2)^2 = 1/2$ ga teng.

ABO va MN tizimi bo'yicha ota-onalar genotipi bir xilda, ularning farzandlari fenotipidan kelib chiqqan holda $Rh+rh$. O va AB qon guruhli ota-onalarda bolalar $1/2$ ehtimollikda AO yoki BO bo'lishi mumkin. Dizigot egizaklar genotiplari ABO qon guruhi tizimi bo'yicha bir xilda bo'lib, $(1/2)^2 + (1/2)^2 = 1/2$ ni tashkil qiladi. MN qon guruhi tizimi bo'yicha ikkita geterozigot ota-onalarda uchta genotipli bola tug'ilishi mumkin va xuddi shunday ehtimollik bo'yicha $1/4$ MM , $1/2$ MN va $1/4$ NN . MM va NN bolaning tug'ilish ehtimoli $1/4$, MN - $1/2$. Shunday qilib, ikkita dizigot egizaklarda qandaydir uchta ehtimoliy fenotip bo'yicha $(1/4)^2 + (1/2)^2 + (1/4)^2 = 3/8$ ni tashkil qiladi. Va nihoyat, $Rh+rh$ qon guruhi tizimi bo'yicha ikkita geterozigot ota-onalardan ikkita fenotipli bolaning tug'ilishi - $Rh+ rh$, $Rh+$ bolaning tug'ilish ehtimoli $1/4$ (bunga $Rh+Rh+$ gomozigota $Rh+rh$ geterozigota kiradi), rh - bolalar esa - $1/4$ ehtimollikda. Bundan kelib chiqadiki, ikkita dizigot egizak har qanday, biroq ushbu tizim bo'yicha bir xildagi qon guruhiga ega bo'ladi va bu qiymat $(3/4)^2 + (1/4)^2 = 5/8$ ni tashkil qiladi.

Ushbu mulohazalar 10-jadvaldagi ma'lumotlarda bayon etilgan. Tekshirilgan bir jinsli juftlik 0,03984 ehtimollik bilan dizigot yoki 0,32 ehtimollik bilan monozigot bo'lishi mumkin. Bu juftlik uchun me'yorlashgan ehtimollik dizigot va $0,03984/(0,03984 + 0,32) = 0,11$ ga teng, mos holda monozigot $1 - 0,11 = 0,89$ bo'ladi.

10-jadval

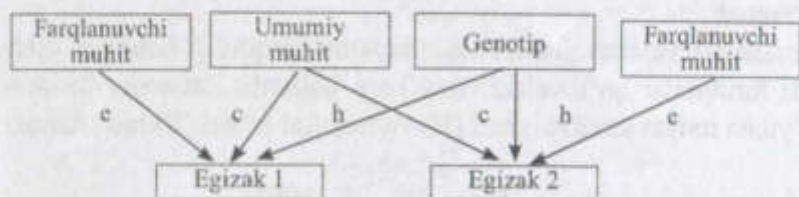
Mono- va dizigot egizaklik ehtimolligini hisoblash

Egizaklar turlari	Dizigot	Monozigot
1. Tug'ilish bo'yicha egizaklar	$1 - 0,32 = 0,68$	0,32
2. Bir jinsli egizaklar	$(1/2)^2 + (1/2)^2 = 1/2$	1
3. ABO tizimi antigeniga ega bir oiladagi egizaklar	$(1/2)^2 + (1/2)^2 = 1/2$	1
4. MM tizimi bir xil antigeniga ega bir oiladagi egizaklar	$(1/4)^2 + (1/2)^2 + (1/4)^2 = 3/8$	1
5. $Rh+rh$ tizimi bir xil antigeniga ega bir oiladagi egizaklar	$(3/4)^2 + (1/4)^2 = 5/8$	1
Ehtimollik majmuasi	$0,68 \times 1/2 \times 1/2 \times 3/8 \times 5/8 = 0,03984$	$0,32 \times 1 \times 1 \times 1 = 0,32$

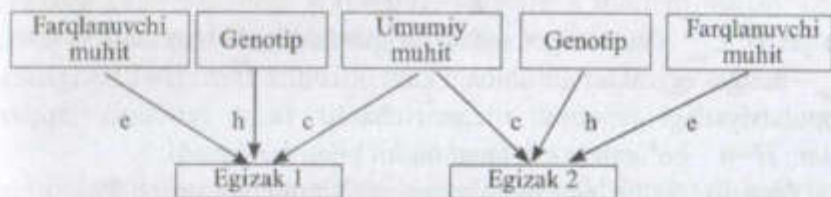
Klassik variantda egizaklar usuli bir necha farazlarga asoslanadi. Birinchidan, ham monozigot, ham dizigot juftli sheriklar uchun muhitlarning tengligi taxmin qilinadi. Bu holatda agar belgining o'zgaruvchanligi to'liq muhit bilan belgilanadigan bo'lsa, unda monozigot va dizigot egizaklar ushbu belgi bo'yicha juftliklararo bir xilda yuqori korrelatsiyaga ega bo'ladi (1,0 ga yaqin). Agarda belgining o'zgaruvchanligi to'lig'icha genotipga bog'liq bo'lsa, unda monozigot egizaklar guruhida korrelatsiya koeffitsiyenti 1,0 ga yaqin bo'ladi, dizigot egizaklarda esa taxminan 0,5 ga teng bo'ladi (ya'ni dizigot egizaklarning qarindoshlik darajasi, ular genotipiga o'xshashlik). Ikkinchidan, yakka o'zi tug'ilgan va egizaklar o'rtasidagi tizimli o'xshashliklarning yo'qligi faraz qilinadi.

Egizaklar usulining mohiyati shundaki, bir va ikki tuxumdan rivojlangan egizaklar keng qamrovli statistik materiallarda taqqoslanadi va o'xshashliklar chastotasi bo'yicha, ya'ni konkordantlik yoki ularning farqlari chastotasi, ya'ni diskordantlik hisoblanadi. Bu esa maxsus formulalar yordamida irsiyat va tashqi muhit omillarini aniq bir belgining rivojlanishidagi ahamiyatini baholashga imkon beradi. Tadqiqotlarda sifatli belgilarni tekshirishda juftliklar ichidagi o'xshashliklarni «singari-farqli» mezoni bo'yicha baholanadi. Egizaklar usuli bo'yicha olingan ma'lumotlar muhit va genotipni baholash mezonlari 20-rasmda keltirilgan. 20-a va 20-b rasmlarning yuqori qismida egizaklar usulida qayd etilmaydigan omillar (umumiy muhit, ya'ni juftlik a'zolarida mos kelmaydigan muhit, masalan, oilaning iqtisodiy darajasi, ota-onaning ruhiy xususiyatlari, umumiy do'stlari; farqlanuvchi muhit – juftlik a'zolarida mos kelmaydigan muhit, masalan, qiziqishlarining turlichaligi, ota-onalar munosabatlarining turlichaligi; genotip) ko'rsatilgan. Genotip va umumiy hamda farqlanuvchi muhit o'zgaruvchan miqdorning latent (oshkora bo'lmagan), tajriba davomida bevosita o'lchanmaydigan ko'rsatkichlaridan iboratdir. 20-a va 20-b rasmlarning quyi qismida esa, tajriba davomida bevosita aniqlanadigan ko'rsatkichlar keltirilgan (birinchi va ikkinchi egizaklarning zakovat ko'rsatkichi, reaksiya tezligi va boshqalar). Yo'naltiruvchi chiziqlar bilan latent miqdorlardan o'rganilayotgan psixologik ko'rsatkichga – genotipga, umumiy va farqlanuvchi muhitga ta'sir etuvchi ta'sirotlarga yo'nalishi ko'rsatilgan. Genotipga yo'l «h» (*heredity* – irsiyat), umumiy muhitga – «c» (*common* – umumiy), farqlanuvchi muhitga – «e»

(*error* – xato) harflari bilan belgilangan: bunday nomlanish shu bilan bog'liqki, farqlanuvchi muhit o'z ichiga faqat juftlik a'zolarida mos kelmaydigan muhitdagi samaralarning dispersiyasini olgan, biroq xatoliklar bo'lmasligi uchun o'lchash xatoligi olinmagan.



a) monozigot egizaklar



b) dizigot egizaklar

20-rasm. Birga tarbiyalanayotgan egizaklarning o'xshashliklarini belgilovchi irsiy va muhitga bog'liq bo'lgan omillar.

Rasmdan ko'rinib turibdiki, monozigot va dizigot egizak juftliklari a'zolari o'rtasidagi korrelatsiya genotip va umumiy muhit bilan belgilanadi. Agar mono- va dizigot egizaklar juftliklari a'zolari uchun muhit bir xilda bo'lsa, monozigot va dizigot egizaklarning juftlar o'rtasida o'xshashliklarini taqqoslash tekshiriluvchilarda genotip va variativlikning ahamiyati to'g'risida ma'lumot olishga imkon beradi.

Belgining rivojlanishida irsiyatning rolini isbotlash uchun mono- va dizigot egizaklar guruhida konkordant juftliklarning ulushini (foiz) taqqoslash yetarlidir. Buni qandli diabet misolida ko'rib chiqamiz.

Masala. Agar monozigot egizaklardan biri qandli diabet bilan og'rigan bo'lsa, unda ikkinchi sherigi 65% holatda ushbu kasallik bilan kasallanishi mumkin. Agar dizigot egizaklardan biri xuddi shu kasallik bilan kasallansa, ikkinchisi 18% holatda kasallanishi mumkin. Qandli diabet kasalligida irsiy moyillikning ulushini aniqlang.

Yechish. Agar monozigot egizaklardan biri qandli diabet bilan kasallangan bo'lsa, unda ikkinchi sherigi 65% holatda kasallanadi

(65% holatda konkordant). Agar dizigot egizaklardan biri diabet bilan og'risa, ikkinchisi faqat 18% holda kasallanishi mumkin. Monozigot juftliklarda irsiy jihatdan aynan bir xil sheriklarda katta konkordantlik diabet etiologiyasida irsiy moyillikning sezilarli ahamiyatga egaligini ko'rsatadi.

Irsiyat va tashqi muhit ahamiyatini miqdoriy baholash uchun turli formulalar qo'llaniladi. Eng ko'p hollarda Xolsinger formulasi bo'yicha irsiyat koeffitsiyenti (H) va muhitni ta'siri (E) hisoblanadi:

$$H = \frac{C_{mc} - C_{db}}{100 - C_{mc}} \cdot 100\%; \quad (3)$$

$$E = 100 - H, \quad (4)$$

bu yerda: C_{mc} – monozigot egizaklar guruhidagi konkordantlik foizi; C_{db} – dizigot egizaklar guruhidagi konkordantlik foizi. $H=1$ bo'lganda populatsiyadagi fenotipik o'zgaruvchanlik faqat genotipik farqlar bilan, $H=0$ – bo'lganda esa faqat muhit bilan farqlanadi.

Yuqorida keltirilgan masalaning yechimiga qaytamiz. Belgining irsiy moyilligi ulushi quyidagiga teng:

$$H = \frac{65 - 18}{100 - 18} \cdot 100\% = 57\%, \quad (5)$$

$$\text{Muhitning ta'siri esa: } E = 100 - 57 = 43\%. \quad (6)$$

Olingan natijalar qandli diabet kasalligi irsiy omillar bilan bog'liqligini tasdiqlamoqda.

Shuni ta'kidlash joizki, bir necha o'n yillar avval taklif etilgan Xolsinger formulasi bir necha bor haqqoniy tanqidga uchragan, chunki unda tashqi muhitda belgi variabelligining amalga oshirilishini ta'minlovchi bir qator muhim komponentlar e'tibordan chetda qolgan. Biroq u o'rganilayotgan holatni qoniqarli ravishda baholash uchun yetarlicha ma'lumotlar bera oladi.

Irsiy o'tuvchanlik koeffitsiyenti belgining namoyon bo'lishi «konkordant-diskordant» alternativasi bo'yicha bir-biridan farq qiladigan sheriklarda miqdoriy belgilarni hisoblash uchun qo'llaniladi. Miqdoriy belgilar bilan farqlarning shakllanishida irsiyat va muhit nisbati quyidagicha baholanadi. Monozigot egizaklar irsiy jihatdan bir xilligi sababli, ular o'rtasidagi fenotipik farqlar muhit omillari bilan bog'liq deb hisoblanadi. Dizigot egizaklar o'rtasidagi fenotipik farqlar esa irsiy va muhitga bog'liq sabablardan iborat. Agar populatsiyadagi

umumiy fenotipik dispersiya ma'lum bo'lsa (V_{popul}), unda irsiyatni hisoblash uchun quyidagi formula qo'llaniladi:

$$H = \frac{2(V_{dc} - V_{mc})}{V_{\text{popul}}}. \quad (7)$$

Bir necha juft egizaklar uchun fenotipik dispersiya farqlarining o'rtacha kvadratlari sifatida V hisoblanadi:

$$V = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{n-1}. \quad (8)$$

bu yerda: d – juftliklar ichidagi farq; n – egizak juftlarining soni. Agarda faqat egizaklar o'rtasidagi dispersiya ma'lum bo'lsa, irsiy o'tuvchanlik quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$H = \frac{(V_{dc} - V_{mc})}{V_{mc}}. \quad (9)$$

Egizaklar va sibslar o'rtasidagi o'xshashlik darajasini baholash uchun sinflar ichi korrelatsiya koeffitsiyenti qo'llaniladi. Sinflar ichi korrelatsiya koeffitsiyenti quyidagi formula asosida hisoblanadi:

$$r = \frac{MSB - MSW}{MSB + MSW}; \quad (10)$$

bu yerda: $MSW = \frac{1}{2n} \sum (x_{i1} - x_{i2})^2$ – juftliklar ichidagi kvadrat og'ish;

$$MSB = \frac{\frac{1}{2} \sum (x_{i1} - x_{i2})^2 - 2n\bar{x}^2}{n-1} \text{ – juftliklar o'rtasidagi o'rtacha kvadratik og'ish.}$$

Konkordantlik sharoitida mono- va dizigot egizaklarda korrelatsiya koeffitsiyentini hisoblash, irsiy o'tuvchanlik koeffitsiyentini topishga va mos holda belgining umumiy variativligida irsiy o'tuvchanlikning ulushini baholashga imkon beradi. Irsiy o'tuvchanlik koeffitsiyentini baholash uchun Ignatyev formulasi qo'llaniladi:

$$h = 2(r_{mc} - r_{dc}), \quad (11)$$

bu yerda: r_{mc} va r_{dc} – mono- va dizigot egizaklar guruhlarida sinflar ichi korrelatsiya koeffitsiyenti.

Egizaklar usulining bir nechta turlari mavjud:

1) *klassik egizaklar usuli*. Bu holatda monozigot va dizigot egizaklar guruhida o'rganilayotgan belgining namoyon bo'lishi bilan kechuvchi sxema ishlatiladi va sheriklarning juftlar ichidagi o'xshashliklar darajasi baholanadi;

2) *nazorat egizak usuli*. Ushbu usul monozigot egizaklar tanlab olingan holatda qo'llaniladi. Monozigot egizaklar ko'p belgilari bo'yicha juda o'xshash bo'lib, monozigot juftliklardan aksariyat ko'rsatkichlari bo'yicha bir xil bo'lgan ikkita guruh tuzish mumkin. Bunday guruhlar belgining o'zgaruvchanligiga aniq bir muhitning ta'sirini o'rganish uchun qo'llaniladi. Bunda tanlab olingan egizaklar qismiga (har bir juftdan bittadan) maxsus ta'sirotda o'tkaziladi, boshqa qismi esa nazorat guruhi sifatida olinadi. Tajribalarda irsiy jihatdan aynan bir xil insonlar ishtirok etar ekan, bu usulni bir insonga turli muhit omillarining ta'sirini o'rganish uchun model hisoblash mumkin. Bu usul sezilarli tarzda iqtisodiy sarf-xarajatlarni kamaytirgan holda yangi farmakologik preparatlarni tekshirishga imkon beradi. Tadqiqotlar uchun 20–40 ko'ngillilar o'rniga jami 3–4 ta monozigot egizaklar jufti talab etiladi;

3) *longitud egizak usuli*. Bu holatda bir egizak juftlarini uzoq vaqt mobaynida kuzatiladi. Aslini olganda, bu klassik egizak usulining longitud usul bilan birligidir. Organizmning rivojlanishida muhit va irsiy omillarning ta'sirini o'rganish uchun keng qo'llaniladi;

4) *egizakli oilalar usuli* oilali va egizaklar usulining birligi hisoblanadi. Bunda katta yoshdagi egizaklar juftliklarining oila a'zolari tekshiriladi. Irsiy konstitutsiya bo'yicha monozigot egizak bolalar xuddi bir insonning farzandlari hisoblanadi. Usul qator kasalliklarning irsiy sabablarini o'rganishda keng qo'llaniladi;

5) *egizaklarni juft sifatida tekshirishda* juftlararo munosabatlar xususiyatlarini va egizaklar maxsus samarasini o'rganish ko'zlanadi. Mono- va dizigot juftliklar uchun muhit sharoitlarining tengligi to'g'risidagi farazning naqadar to'g'riligini tekshirish uchun yordamchi usul sifatida qo'llaniladi;

6) *egizaklarni egizak bo'lmaganlar bilan solishtirish*. Bu ham yordamchi usul bo'lib, egizak va egizak bo'lmaganlar o'rtasidagi farqlarning muhimligini baholashga imkon beradi. Agar egizaklar va boshqa insonlar o'rtasidagi farq sezilarli bo'lsa, unda egizaklar va boshqa insonlar bitta general tanlovga mansub bo'ladi va,

binobarin, egizaklarni tekshirish natijalarini barcha populatsiyaga tarqatish mumkin. Shu tariqa egizaklar juftligi a'zolarining yakka o'zi tug'ilganlarga nisbatan aqliy rivojlanishdan biroz ortda qolishi qayd etilgan. Ayniqsa, bu farq erta yoshlarda seziladi. Biroq sherigi erta yoshda nobud bo'lgan egizak juftini tekshirishda, yuqoridagi ko'rsatkich bo'yicha uning yakka tug'ilgan boladan deyarli farq qilmasligi aniqlangan. Ya'ni egizaklar rivojlanishining xususiyatlari embrional rivojlanishdagi qiyinchiliklar bilan hech qanday bog'liq bo'lmay, balki egizaklarni juft sifatida tarbiyalash xususiyatlari bilan bog'liqdir (egizaklar tug'ilishidagi oilaviy qiyinchiliklar, juftlikda egizaklarning odamoviligi va h.k.). Shunday qilib, egizaklar populatsiyadan hech qanday farq qilmaydi, biroq yosh ortishi bilan bu farq sekin-asta bilinmay ketadi va egizaklar, asosan, populatsiyaning boshqa a'zolari bilan bir xil bo'lib boradi;

7) egizaklarni ajratish usuli.

Monozigot va dizigot egizaklar juftlarining rivojlanish xususiyatlarining o'ziga xosligi tufayli klassik egizaklar usuli va uning turlari «qat'iy bo'lmagan» tajriba deb sanaladi: ularda irsiy va muhit omillarining ta'sirini ajratishning imkoni yo'q, chunki egizaklarning rivojlanish sharoitlari sabablarini qator xususiyatlari bo'yicha solishtirish ilojisiz.

Shuning uchun yuqorida keltirilgan sxemalar bo'yicha olib borilgan tajribalar qo'shimcha verifikatsiyani talab qiladi. U ikki turda bo'lishi mumkin. Birinchidan, monozigot va dizigot egizaklar muhitlarining o'xshashligi to'g'risidagi gipotezani tekshirish mumkin, ya'ni monozigot va dizigot egizaklar muhitidagi farqlar tekshiriluvchi ko'rsatkichlarga ta'sir etmasligini isbotlash kerak. Biroq bunday tekshiruv nihoyatda qiyin va unchalik yuqori bo'lmagan ishonchlilikka ega.

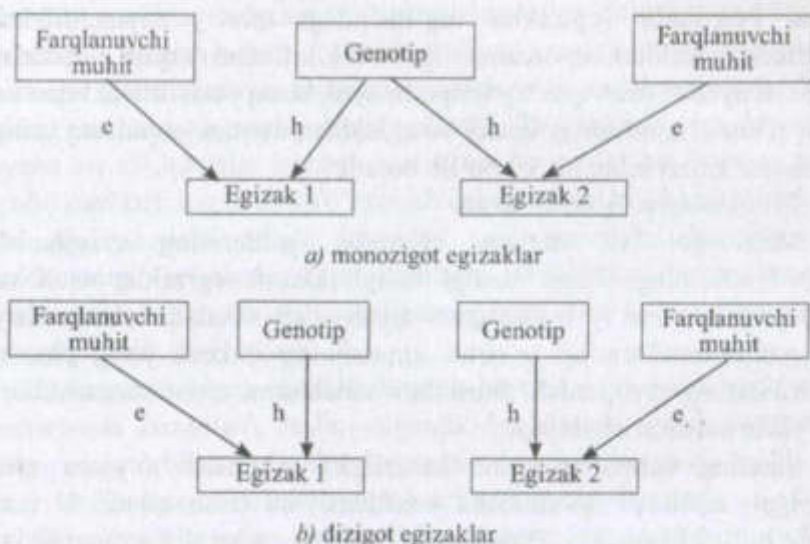
Ikkinchidan, tadqiqot natijalarini «qat'iy» sxemalar bo'yicha olingan natijalar bilan solishtirish mumkin bo'lib, ular muhit omillarini irsiy omillardan aniq ajratishga imkoniyat beradi. Egizaklarni ajratish usuli xuddi shunday usullardan biri hisoblanadi.

Bu usulda erta bolalikda ajratib yuborilgan egizaklarni juftlar ichida taqqoslash amalga oshiriladi. Agar monozigot egizaklar shu tarzda ajratilgan va turli sharoitlarda ulg'aygan bo'lsa, unda ularning barcha o'xshashliklari irsiy bir xillilik, farqlarini esa muhit omillarining ta'siri deb qarash mumkin (21-rasm).

Ushbu usul quyidagi formula yordamida muhitning ta'sir etish ulushini bevosita hisoblashga imkon beradi:

$$E = \frac{C_{msh} - C_{mzp}}{100 - C_{mzp}}, \quad (12)$$

bu yerda: C_{msh} – birga tarbiyalangan monozigot egizaklar guruhidagi konkordantlik; C_{mzp} – alohida-alohida tarbiyalangan monozigot egizaklar guruhidagi konkordantlik;



21-rasm. Ajratilgan egizaklarning o'xshashliklarini belgilovchi irsiy va muhit omillari.

8) *egizaklarni qisman ajratish usuli*. Bu usul qandaydir muddat alohida-alohida yashagan monozigot va dizigot egizaklarning juftlar ichidagi o'xshashliklarini taqqoslashdan iborat. Bu tekshirish natijasida monozigot va dizigot egizaklarda o'rganilayotgan belgining rivojlanishida muhit omillarining o'rni to'g'risidagi farazning naqadar to'g'rilik darajasini aniqlash mumkin. Agar alohida yashovchi monozigot egizaklar qandaydir ruhiy tavsiflari bo'yicha bir-biri bilan o'xshashligi kamayib borsa, dizigot egizaklar esa bir-biridan farq qilmaydilar. Bundan kelib chiqqan holda mono- va dizigot egizaklarda muhit sharoitlari bir xil kuchga ega emas, deb xulosa qilish mumkin, o'rganilayotgan ko'rsatkichning shakllanishida irsiy

komponentlarning ulushi ustunligi to'g'risidagi xulosalar esa irsiy jihatdan avlodga o'tuvchi bunday xarakteristikalardan yuqori turadi.

Demak, egizaklar usuli va uning turlari fiziologik va ruhiy tavsiflarga genotip va muhitning birgalikda ta'sirini tekshirish eksperimental usullaridan hisoblanadi.

Egizaklar usuli yordamida tadqiqotlar o'tkazishda shuni e'tiborga olish zarurki, rivojlanish sharoitlari ham monozigot, ham dizigot egizaklar sheriklarining o'xshashliklarini kamaytirishda bir xil kuchga ega.

Ularning bir qismi homiladorlik davriga va tug'uruqlar bilan bog'langan bo'lsa, bir qismi keyingi rivojlanish bosqichlari bilan bog'liqdir. Homiladorlik vaqtida egizaklar ko'pincha teng bo'lmagan sharoitlarda bo'ladilar. Ma'lumki, hamma oziq-ovqat mahsulotlari va kislorod yo'ldosh orqali tushadi. Barcha dizigot va monozigot egizaklarning uchdan bir qismi turli xorion va yo'ldoshga ega bo'lsa, monozigot egizaklarning qolgan uchdan ikki qismi esa umumiy xorion va yo'ldoshga ega bo'ladi. Bu holatda homila pardasida monoxorion egizaklar deb nomlanuvchi homilada, egizaklar tomir tizimi o'rtasida turli birlashtiruvchi yo'llar (shuntlar) hosil bo'ladi.

Arteriovenoz shunt shakllangan holatda bir egizak arteriyasining boshqasining venasi bilan birikishi yuzaga keladi. Bunda egizaklardan biriga kislorod va oziq moddalar bilan boy bo'lgan qon yetishmaydi, u yoki bu moddalarning yetishmovchiligi ikkinchi egizakning me'yoriy rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Bir-birini kompensatsiyalovchi bir xilda bo'lgan shuntlar yuzaga keladi, agar kompensatsiya yetarli bo'lmasa, unda egizaklardan biri kislorod va oziq moddalar tanqisligida rivojlanadi. Bu holatda esa tug'ilishda egizaklar o'rtasida sezilarli farq kuzatiladi, bu farq, ayniqsa, tana og'irligida ko'zga tashlanadi. Bunday farq ko'p homilalikda yo'ldoshning bir xilda ezilmasligi oqibatida dizigot va dixorion monozigot egizaklarda kuzatiladi.

Egizaklar uchun tug'uruq bosqichlari kuchli ta'sir qilishi mumkin. Birinchi bo'lib tug'ilgan egizak tug'uruq vaqtida ko'proq shikast olish xavfiga ega. Ayni vaqtda ikkinchi egizak esa bachadonda noto'g'ri holatda bo'lishi sun'iy ravishda tug'uruqqa yordam berishga muhtoj bo'ladi, bundan tashqari, ikkinchi egizak tug'uruq jarayonida ko'proq bo'ladi va bundan kelib chiqadiki, u kislorod tanqisligini uzoqroq va o'tkirroq sezadi, bu esa uning asab tizimining rivojlanishiga salbiy ta'sir etadi.

Egizaklar bir oilada tarbiyalanish bosqichlari davomida ham muhitning ta'siriga uchraydilar. Bunga sabab ota-onalarning har biri egizakka taxminiy munosabatda bo'ladi va homiladorlikdagi rivojlanish hamda tug'uruq vaqtidagi jismoniy xususiyatlari, buzilishi chuqurlashib boradi. Bundan tashqari, egizaklar o'rtasida mas'uliyatlarning bo'linishi (komplementar (qo'shimcha) munosabatlar), juftliklarning «yetakchi-yetaklanuvchi» mezoni bo'yicha ajralishi ham kuzatiladi.

Shunday qilib, agar monozigot va dizigot egizaklarning o'rganilayotgan xususiyatlarining shakllanishiga muhit sharoitlari turlicha ta'sir etsa, ushbu xususiyat bo'yicha irsiy ko'rsatkichlar buzilgan bo'lishi mumkin: agar monozigot egizaklarning o'xshashliklarida umumiy muhit kam ta'sir etsa va pasaygan bo'lsa, aksincha holatda esa oshgan bo'ladi.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda egizaklar usulining mohiyati, uning natijalari tahlilini o'tkazishning bosqichlari to'g'risidagi bilimlarini shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

I. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Egizaklar usulining mohiyatini tushuntiring.
2. Egizaklar usulini tahlil etish bosqichlari qanday?
3. Egizaklar usuli bo'yicha tekshirishlar o'tkazishda qo'llaniluvchi standart usullar va formulalarni bayon eting.
4. Vaynberg usulida qo'llaniluvchi uslub va formulalarni bayon qiling.
5. Egizaklar juftlari konkordantlik va diskordantlik tushunchalarini ochib bering.
6. Irsiyat va muhit omillarining ahamiyatini miqdoriy baholash qanday o'tkaziladi?
7. Miqdoriy belgilar uchun irsiy o'tuvchanlik koeffitsiyenti qanday hisoblanadi?
8. Sinflararo korrelatsiya koeffitsiyenti nima va uni hisoblash usullari qanday?

9. Egizaklar usulining qanday turlari mavjud?

10. Egizaklar usuli qo'llanilganda o'rganilayotgan ko'rsatkichlarga qanday rivojlanish sharoitlari va omillari ta'sir qilishi mumkin?

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari

Egizaklar usuli bo'yicha tahlilni o'tkazish uchun jadval va ko'rgazmali materiallar, mavzu bo'yicha mantiqiy tuzilishdagi chizmalar.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, inson irsiyatini o'rganishda egizaklar usulining ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar konkordantlik va diskordantlikni aniqlash bo'yicha masalalar yechadi, irsiy o'tkazuvchanlik, korrelatsiya koeffitsiyentini, genotip va muhitning ta'sirini hisoblaydilar. Formulalarni qo'llash misollarini va masalalar yechimini albomga yozadilar, multimedia dasturlari bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot uchun topshiriqlar beradi.

Masalalar

1. Sil kasalligini o'rganish bo'yicha 256 juft egizaklar tekshirildi va quyidagi natijalar olindi: monozigot konkordantlar – 30 juft, monozigot diskordantlar – 34, dizigot konkordantlar – 46, dizigot diskordantlar – 146. Sil kasalligining shakllanishida irsiyatning ahamiyatini baholang.

2. Monozigot juftliklar konkordantligida 20–60 yoshda o'lim darajasi 30,1%, dizigotlarda – 17,4%, shikastlanishlardan o'lim holati – monozigotlarda 6,9%, dizigotlarda 3,9% ni tashkil qiladi. Ushbu ma'lumotlarni qo'llagan holda, ko'rsatilgan belgilarga irsiyatning ta'sir etish ulushini hisoblang.

3. Zakovat koeffitsiyentni o'rganish natijalari bo'yicha (shartli birliklarda) mono- va dizigot egizak juftliklarida bu belgining irsiy o'tuvchanligini hisoblang.

Monozigot egizaklar:

IQ (shart. birl.): 108 – 104, 98 – 105, 107 – 102, 97 – 94, 80 – 86, 115 – 124, 110 – 115, 118 – 120, 88 – 90, 101 – 105.

Dizigot egizaklar:

IQ (shart. birl.): 100 – 112, 99 – 104, 112 – 130, 89 – 103, 95 – 109, 85 – 100, 110 – 112, 94 – 99, 105 – 108, 114 – 120.

4. Egizaklar usulining biridan foydalangan holda insonda saraton rivojlanishida irsiy omillarning ahamiyatini baholang (ma'lumotlar jadvalda keltirilgan).

Mono- va dizigot egizaklarda saraton bilan kasallanish				
Egizaklar turi	Jami juftliklar	Bittasi saraton bilan kasal, juftlik soni	Har ikkisi saraton bilan kasal, juftlik soni	
			Bitta a'zo shikastlangan	Turli a'zolar shikastlangan
Monozigot	1528	143	8	13
Dizigot	2609	292	9	39

5. Bolalarda autizm irsiy asoslari mavjudligi to'g'risidagi masalani yechish uchun egizaklar usuli qo'llanildi. 23 juft monozigot va 17 juft dizigot egizaklar o'rganildi. Monozigot egizaklar uchun konkordantlik 22 juftni, dizigotlar uchun – 4 ni tashkil qildi. Bu ko'rsatkichlar bo'yicha irsiy o'tuvchi autizm ko'rsatkichini hisoblang.

Test savollari

1. Monozigot egizaklardagi 100% ga yaqin belgilar konkordantligi va dizigot egizaklardagi past konkordantlik nimadan dalolat beradi?

- A. Belgilarning irsiy tabiati haqida
- B. Belgilarning irsiyatga taalluqli emasligidan
- C. Belgining shakllanishida irsiyat va muhitning bir xil ahamiyatga egaligidan
- D. Yashash muhitining ta'siri haqida

2. Bolaning rivojlanish muhiti va genotip qaysi usul yordamida aniqlanadi?

- A. Genealogik
- B. Egizaklar
- C. Sitogenetik
- D. Gibridologik

3. Bir tuxumdan rivojlangan fenotiplar qanday o'zgaruvchanlikka moyil?

- A. Gen
- B. Genom
- C. Modifikatsion
- D. Mutatsion

4. Bir tuxumdan rivojlangan egizaklarning turli tuxumdan rivojlangan egizaklardan farqi.

- A. Turli jinsda bo'lishi mumkin
- B. Doim bir jinsda
- C. Bir xil tana vazniga ega
- D. Bir xil kattalikga ega

5. Inson fenotipiga yashash sharoitlarining ta'sirini o'rganish uchun bir tuxumdan rivojlangan egizaklarni kuzatish o'tkaziladi, chunki:

- A. Ular barcha allellar bo'yicha gomozigot
- B. Ota-onalar bilan tashqi o'xshashlikka ega
- C. Ularda bir xil xromosoma yig'masi bor
- D. Ular bir xildagi genotipga ega

6. Insonda fenotipga genotipning ta'sirini aniqlash uchun belgilarning paydo bo'lish tavsifi tahlil qilinadi:

- A. Ular bir oilada
- B. Katta populatsiyalarda
- C. Identik egizaklar
- D. Turli tuxumdan rivojlangan egizaklarda

7. Ikkita tuxum hujayraning urug'lanishi natijasida rivojlangan egizaklar:

- A. Doimo bir xil jinsda
- B. Genotip bo'yicha farqlanadi
- C. Har doim bir xil fenotipga ega
- D. Bir-biriga aynan o'xshash

8. Xolsinger formulasi:

A. $H = \frac{C_{mz} + C_{dz}}{100 - C_{mz}} \cdot 100\%$

B. $H = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \frac{C_{mz} - C_{dz}}{100 - C_{mz}} \cdot 100\%$

C. $H = \frac{C_{mz} - C_{dz}}{100 - C_{mz}} \cdot 100\%$

$$D. H = \frac{(C_{nc} - C_{\pm})^2}{100 - C_{nc}} \cdot 100\%$$

9. Mono- va dizigot egizaklar korrelatsiya koeffitsiyentini solishtirish quyidagini hisoblashga imkon beradi:

- A. Korrelatsiya koeffitsiyentini
- B. Irsiy o'tuvchanlik koeffitsiyentini
- C. Konkordantlik koeffitsiyentini
- D. Muhit samaralari dispersiya koeffitsiyentini

10. Longitud egizaklar usuli o'tkaziladi:

- A. Erta yoshda ajratilgan egizaklarni juftlararo taqqoslash
- B. Egizaklarni egizak bo'lmaganlar bilan solishtirish
- C. Monozigot va dizigot egizak juftlarida tekshirilayotgan belgining namoyon bo'lishi
- D. Bitta egizak juftini uzoq vaqt kuzatish.

5-BOB. DERMATOGLIFIKA USULI

Dermatoglifika – bu inson qo'l va oyoq kafti, barmoqlar uchlarida turli chiziqlardan hosil bo'lgan rasmlarning irsiy o'zaro bir-biriga bog'liqligini o'rganuvchi fan. «Dermatoglifika» atamasi (*derma* – teri, *gliphe* – chizmoq) 1926-yil aprel oyida o'tkazilgan Amerika anatomlarining Assotsiatsiyasi 42-sessiyasida Kamminson va Midlo tomonidan taklif etilgan. Frensis Galton dermatoglifika asoschisi sanalib, u 1892-yilda uning tarmoqlarini, jumladan, barmoq «naqshlari» bo'yicha insonlarning etnik farqlarini aniqlagan va ularning atrof-muhitga moslashishda o'rni mavjudligini ko'rsatgan. Galton ilk marta barmoq naqshlarining uchta asosiy turini taklif etdi: aylana (*whorl*), halqa (*loop*) va yoy (*aron*).

Dermatoglifikaning quyidagi usullari farqlanadi: daktiloskopiya (barmoq uchlari rasmlari); palmoskopiya (panja rasmi); plantoskopiya (oyoq kafti rasmi).

Teri tojlari (papillar chiziqlar) epidermisning chiziqli qalinlashishidir. Epidermal qirralar cho'qqilarida ter bezlari teshikchalari ko'rinib turadi, bezlar esa dermaning qalin qavatida yotadi. Turli dermal so'rg'ichlar kapillar va sezuvchi asab tolalarining oxirlarini tutadi.

Dermal teri tuzilmalarining (yostiqchalar, burmalar va epidermal cho'qqilar) embrional rivojlanishi homiladorlikning 6-haftasida boshlanadi va 17-haftaga kelib to'liq tugallanadi.

Dermatoglifik tekshirishlar genetik amaliyotda klinik ko'rikdan o'tkazishning zaruriy qismi sanaladi. Dermatoglifik tahlil, ayniqsa, noaniq tabiatli patologiya yoki teratogen ta'sirotda gumon qilinganda muhimdir. Xromosom patologiyalarda dermatoglifikaning tashxisiy ahamiyatini yaqqol ko'rish mumkin, masalan, Daun kasalligi mavjud bemorlarning 95% da kasallikni tashxislash uchun terining sakkizta belgisini qo'llash yetarlidir.

Biroq xromosom kasalliklar va bir qator monogen kasalliklarda kuzatiluvchi bosh miya morfogenezining buzilishini aniqlashda

dermatoglifikaning tashxisiy ahamiyati kattadir. Bosh miya tug'ma nuqsonlari bilan kuzatiluvchi Rubinshteyn-Teybi va De Lange sindromlarida dermatoglifikaning o'ziga xos patologiyasini yaqqol ko'rish mumkin.

Dermatoglifik tahlil imkoniyatlari to'g'risidagi zamonaviy bilimlarni jamlagan holda tibbiyotning qator sohalarida ushbu tahlilni o'tkazish samarali hisoblanadi:

- noaniq etiologiyali homila patologiyalarining letal shakllari;
- homila rivojlanishining ortda qolishining sindromal shakllari;
- somatik asimmetriya;
- xromosom mozaitizm;
- «genning keng ko'lamliligi» sindromi (*contiguous gene syndromes*);

- oyoq-qo'llarning tug'ma nuqsonlari;
- noaniq etiologiyali tug'ma nuqsonlarning sindromal shakllari;
- psixomotor rivojlanishning orqada qolishi yoki oligofreniya;
- akrodisplaziya;
- ektodermal displaziyalar;
- birlashtiruvchi to'qima displaziyalari;
- jins anomaliyalari;
- teri burmalari displaziyasi;
- teratogen ta'sirotlar.

Derma teri belgilarini tahlil qilishda quyidagilarni farqlash mumkin:

- I) tug'ma anatomik xususiyatlari va nuqsonlar;
- II) barmoq, kaft va oyoq kafti bukiluvchi burmalari;
- III) xususiy dermatoglifik belgilar, ya'ni teri rasmlari.

I. Terining anatomik xususiyatlari va nuqsonlari.

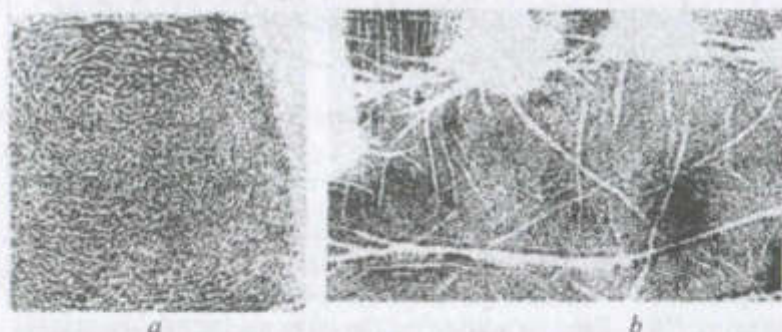
Teri bezlari teshiklarining tarqalishi va anomaliyalari – teri bezlari teshiklarining tarqalishi turlicha bo'lib, u jinsga, yoshga, irq va teri yuzasi sohasiga bog'liq bo'ladi. Teri teshiklari miqdorining kamayganligi yoki bo'lmasligi turli ektodermal displaziyalarda, pigment tutmaslik sindromi va boshqa kasalliklarda kuzatiladi.

Teri «tojlari» aplaziyasi – bu epidermal teri cho'qqilarining juda kam uchrovchi tug'ma anomaliyasi hisoblanib, teri yuzasidagi cho'qqilarning yo'qligi bilan tavsiflanadi. Bunday belgi 4 avlod davomida katta bir amerikalik oilaning 28 a'zosi bilan 16 tasida kuzatilgan. Bu nuqson ehtimol, autosom-dominant sindromning biri

bo'lishi mumkin. Kasallangan shaxslarda tez yuzaga keluvchi teri toshmalari va ba'zilarida qo'l hamda oyoq panjalari barmoqlarida bilateral bukiluvchi kontrakturalari aniqlangan.

Teri cho'qqilari aplaziyasi chegaralangan shakli ba'zi joylarda cho'qqilarning mahalliy tarzda bo'lmasligi bilan uchraydi. Shuni ta'kidlash joizki, teri cho'qqichalarining yaqqol namoyon bo'lgan dissotsiatsiyasi cho'qqichalarning aplaziyasini eslatadi va ba'zida bu holatlarni differensiyalash qiyin bo'ladi.

Teri cho'qqichalarining gipoplaziyasi – bu tug'ma anomaliya bo'lib, unda epidermal cho'qqichalari balandligi pasaygan va «yedirilgan» ko'rinishda bo'ladi. Odatda, gipoplaziya maydoni kam sonli ikkilamchi burmalar («oq chiziqlar») bilan qoplangan bo'lib, ular teri «naqshlarini» niqoblab qo'yishi oqibatida dermatoglikfik tahlil qiyin kechadi. Ushbu anomaliyani yosh o'tishi bilan yuzaga keluvchi terining tarqalgan yupqalashishi sababli kelib chiquvchi teri cho'qqichalarining orttirilgan atrofiyasi bilan farqlash lozim. Gipoplaziya, asosan, xromosom kasalliklarda va noaniq etiologiyali rivojlanishning tug'ma nuqsonlarida kuzatiladi; cho'qqichalar displaziyasi va dissotsiatsiyasi – bu tug'ma anomaliyalarning geterogen guruhi me'yorda kam uchraydi, lekin ko'p kasalliklarda nisbatan ko'proq kuzatiladi. Cho'qqichalar dissotsiatsiyasi yaqqol namoyon bo'lishida segmentlar qisqa va qiyshaygan, rasmlar maydoni tartibsiz joylashgan, haqiqiy naqsh parallel chiziqlari kamroq namoyon bo'ladi (22-*a* rasm).



22-rasm. Teri cho'qqichalari dissotsiatsiyasi: dissotsiatsiya (*a*) va «punktirli cho'qqichalar» turidagi dissotsiatsiya (*b*).

Ba'zida naqshlar turi umuman differensiyalanmaydi, chunki cho'qqichalar juda kalta, odatda, nuqtasimon segmentlar ko'rinishida

bo'ladi. Dissotsiatsiyaning bu turini, odatda, «punktirsimon cho'qqichalar» sifatida belgilanadi (22-*b* rasm).

Dissotsiatsiya har qanday maydonda yuzaga keladi, uning tarqalishi minimal darajadan to qo'l va oyoq panjalari yuzalarining to'liq shikastlanishigacha bo'lishi mumkin. Aksariyat hollarda bosh barmoq (me'yorda) va kamroq jimjiloq barmoq dissotsiatsiyaga uchraydi, oligofreniyada esa ko'pincha jimjiloq barmoq ko'proq zararlanadi. Dissotsiatsiyaning chegaralangan holatlari sporodik tarzda yoki autosom-dominant tipda irsiy nasllanish bilan tavsiflanadi. Fenotipik belgi sifatida esa quyidagi kasalliklarda uchraydi: albinizm, oksitsefaliya, oyoq-qo'llar anomalialari (polisindaktiliya, oligodaktiliya), kar-soqovlik, oilaviy amavrotik idiotiya, differentsiatsiyalashmagan oligofreniya, ektodermal displaziya, folikular keratoz, De Lange sindromi, pigment tutmaslik sindromi, xromosom kasalliklar (13, 18, 21, 4r-trisomiya). Shizofreniyada «punktirsimon cho'qqichalar» ko'plab miqdorda uchraydi.



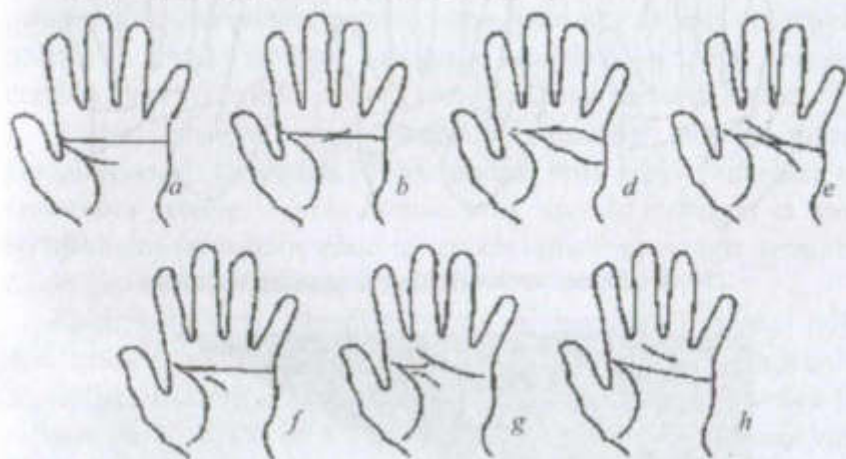
23-rasm. Kaft (*a*), kaft maydonlari, triradiuslar, chiziq va naqshlar (*b*) topografiyasi: *a* qism: 1-4 – barmoqlar orasidagi oraliq; I-IV – barmoqlararo yostiqchalar; *Th* – tenar; *H* – gipotenar; *Pfm-ph* – panja-falanga bukiluvchi burmalari; *Pfd* – distal ko'ndalang bukiluvchi burmalar; *Pfp* – proksimal ko'ndalang bukiluvchi burmalar; *Pfc* – bosh barmoq bukiluvchi burmasi; *Pfc* – bilak bukiluvchi burmasi; *b* qism: 1-3 – kaft maydoni; *a, b, d, e* – barmoqlar triradiuslari; *A, B, D, E* – bosh kaft chiziqdari; *t, t', t''* – karpal, oraliq va markaziy o'q triradiuslari.

II. Barmoqlar, oyoq va qo'l kaftlari bukiluvchi burmalari.

Qo'l kaftida birlamchi bukiluvchi burmalari – me'yorda ikkita bo'lib (proksimal va distal), ular kaftning bir qirrasidan boshlanib qarama-qarshi qirraga yetib bormaydi, metakarpofalangeal burmalar va bosh barmoqning bitta burmasi. Barmoqlarda falangalararo burmalar – birinchi barmoqdan tashqari har bir barmoqda ikkitadan bo'ladi.

Ushbu guruhning quyidagi belgilari tashxisiy ahamiyatga ega:

- yagona bukiluvchi burma – SC (*Simian crease*) va uning variantlari (24-rasm);
- Sidney burmasi – SL (*Sydney line*) va uning variantlari (25-rasm);
- barmoq va kaftlarning qo'shimcha bukiluvchi burmalari;
- jimjiloqning yagona burmasi (26-rasm);

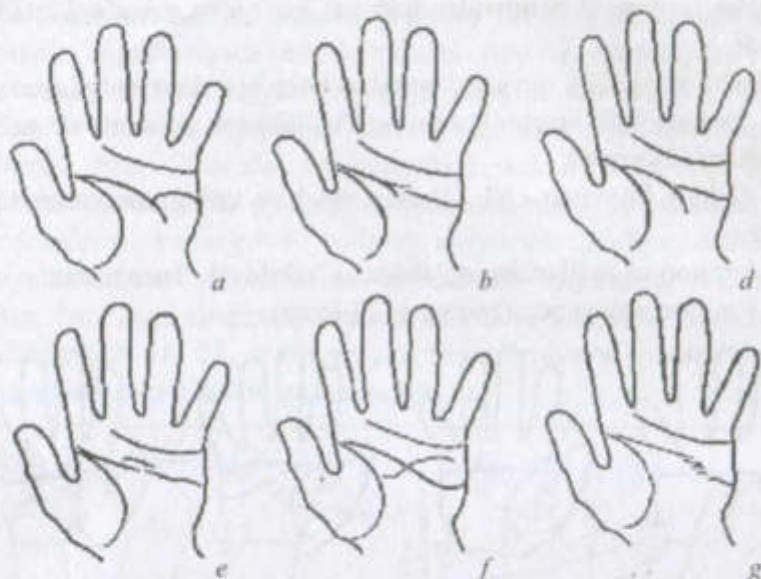


24-rasm. Kaftning yagona bukiluvchi burmasi va uning variantlari: a – yagona klassik bukiluvchi burma; b–h – *Simian crease* yagona burmasi variantlari.

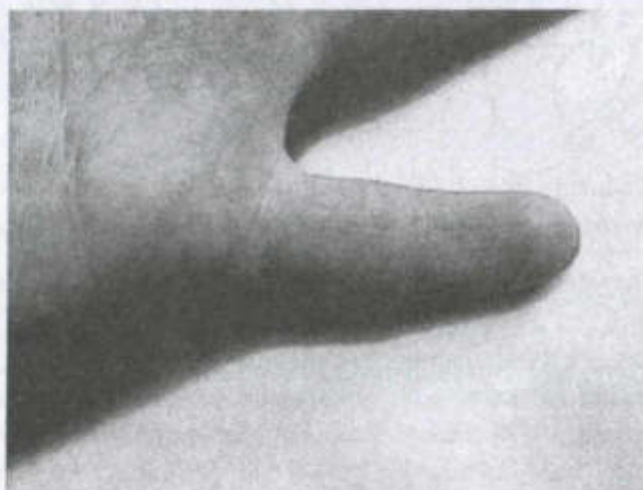
– barmoqlar bukiluvchi burmalarining yo'qligi shu sohadagi bo'g'imning (bo'g'im qopchasi gipoplaziyasi, sinfalangizm) tug'ma patologiyasidan dalolat beradi.

Ikkilamchi burmalar yoki «oq chiziqlar» – WL (*White lines*) – soni va uzunligi bo'yicha turlicha bo'lgan mayda burmalar bo'lib, ular, asosan, barmoqlarda joylashadi va dermal terining bukilishi funksiyasini namoyon etmaydi. Bu «oq chiziqlar»ni shaxsni identifikatsiyalashda qo'llash mumkin, aniqrog'i vaqtni hisobga olgan

holda, chunki yosh o'tishi bilan bu burmalar soni ortib boradi. 2-6 yoshdagi (171 bola) bolalar o'rtasida o'tkazilgan «oq chiziqlar»ni maxsus tekshirish natijalarining ko'rsatishicha, ular o'rtasida ushbu belgi 5-6%, kattalarda esa (22-63 yosh) 93-98% ni tashkil qilib, unda ayollarning ulushi ko'pligi aniqlangan.



25-rasm. Sidney burmasi (chizig'i) va uning variantlari.



26-rasm. Jimjiloqning yagona bukiluvchi burmasi.

Xromosom sindromlarni o'rganishda atd triradiuslar o'rtasidagi burchaklarga katta ahamiyat beriladi (a-triradius – ikkinchi barmoq asosida, d-triradius – beshinchi barmoq asosida, t-triradius – bilaguzuk burmasi o'rtasida). Me'yorda insonlarda atd triradiusi 57° – 60° ni tashkil qilsa, Daun sindromida – 80° , Klaynfelter sindromida – 42° , Shereshevskiy-Terner sindromida – 65° ga tengdir.

III. Xususiy dermatoglikfik belgilar yoki haqiqiy naqshlar.

Barmoqlardagi epidermal cho'qqichalarning haqiqiy naqshlari uch turdagi naqshlar (yoylar, halqalar, aylanalar) bilan namoyon bo'ladi, ya'ni kaftda naqshlarning yo'qligi (odatdagi shakl) yoki tenar, gipotenar va barmoqlararo yostiqchalarning oddiy yoki kam uchrovchi naqshlar aks etadi (27-rasm).

Arches yoyi (A): oq tanli erkaklarda ayollar va Afrika qora tanlilariga qaraganda noodatiy bo'ladi. Ba'zi oilalarda yoyning bir qismi autosom-dominant genning samarasini aks ettiradi. Aksariyat holatlarda yoy ko'rsatkich barmoqda kuzatiladi va uning uchrash darajasi ulnar yo'nalish bo'yicha jimjiloq tomon kamayib boradi.

Yoylar sabablari panja barmoqlari terminal falangalarining gipoplaziyasini ko'rsatadi. 5 va undan ortiq yoylar mavjudligi xromosom patologiya yoki homiladorlik vaqtida teratogen ta'siroat bo'lganligini (gidantoin sindrom) istisno qilish maqsadida bemorni diqqat bilan tekshirishni taqozo qiladi.

Ko'p holatlarda akrodisplaziya va braxidaktiliyaning turli shakllarida yoyli naqshlar kuzatiladi. Yoylarning ko'p uchrashi triploidiya, trisomiya 18, trisomiya 8, mozaitsizm, tetrasomiya 9, polisomiya X, XXY va XYY sindromi, psevdogipoparatireoidizm, Rubinshteyn-Teybi va «tizza ko'zi-tirnoqlari», X xromosoma buzilishi kabi sindromlarining tashxisiy belgilari sanaladi.

Radial halqalari – Radial loops (R) – nisbatan noodatiydir. Barcha populatsiyalar uchun ko'rsatkich barmoqda joylashishi, 3 va 4-barmoqlarda, judayam kam holda jimjiloq barmoqda uchrash moyilligiga ega. Jimjiloqda yagona radial halqaning uchrashi kamdan kam uchrovchi tug'ma patologiya mavjudligidan dalolat beradi.

R ning 3–5-barmoqlarda joylashishi quyidagi tashxislar uchun xos bo'ladi: Daun, De Lange, 3p⁻, triploidiya, fragil X, metafizar displaziya, TAR sindromlar. Barmoqning uch falangali bo'lishi braxidaktiliya va radial halqalarning birinchi ko'p uchrashi ahamiyatlidir.



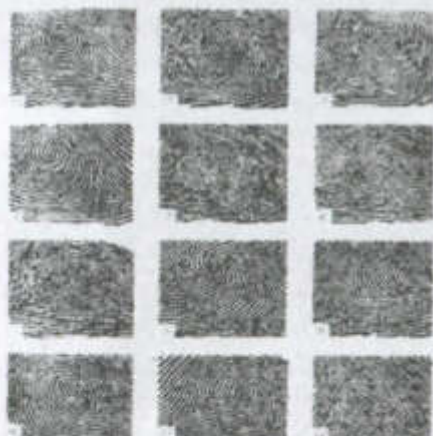
Yoysimon:

1. Oddiy yoysimon naqsh
2. Chorqirra yoysimon naqsh
3. Noaniq markaz tuzilishiga ega yoyl naqsh
4. Yolg'on-halqali yoysimon naqsh
5. Yolg'on-halqali yoysimon naqsh
6. Yolg'on-gajakli yoysimon naqsh
7. Yolg'on-gajakli yoysimon naqsh
8. Kam uchrovchi yoysimon naqsh
9. Anomaliya yoysimon naqsh



Halqali:

1. Oddiy halqali naqsh
2. Egilgan halqali naqsh
3. Ikki tabaqali halqali naqsh
4. «Halqa-raketka» yopiq halqali naqsh
5. «Parallel halqalar» tizimidagi halqalardan iborat halqali naqsh
6. «Qarama-qarshi» halqalar tizimiga ega halqali naqsh
7. Yolg'on gajakli halqali naqsh
8. Yolg'on gajakli halqali naqsh
9. Kam uchrovchi halqali naqsh



Gajakli:

1. Oddiy gajakli naqsh – aylana
2. Oddiy gajakli naqsh – oval
3. Oddiy gajakli naqsh – spiral
4. Halqa-spiral
5. Halqali spirallar
6. Halqa oyoqchalarining bir tomonlama joylashishi bilan halqa-kubiklar
7. Halqa oyoqchalarining bir tomonlama joylashishi bilan halqa-kubiklar
8. Halqa-chig'anoq
9. Egilgan halqa
10. To'liq bo'lmagan gajakli naqsh
11. Kam uchrovchi gajakli naqshlar
12. Kam uchrovchi gajakli naqshlar

27-rasm. Papilar naqshlarning umumiy belgilarini aniqlash.

Ulnar halqalar – Ulnar loops (U) – odatdagi halqa bo‘lib, juda kam holatda tashxislanadi. Biroq Daun sindromida (10 halqa fenotipi) va Klaynfelter sindromida ulnar halqalarning uchrashi yaqqol namoyon bo‘ladi.

Aylanalar – Whorls (W) – nisbatan oddiy naqsh bo‘lib, odatda, 1 va 4-barmoqlarda joylashgan. Biroq bemorlarda kamdan kam holatlarda aylana va yoylar (raqobatlashuvchi naqshlar) uchrashi mumkin, bu esa trisomiya 8 mozaitsizm va trisomiya 13 ning diagnostik belgisi bo‘lib hisoblanadi. XXU sindromida aylanalar uchrash darajasi kamaygan bo‘ladi. Aylanalar uchrashining ko‘payishi yoki ular kattaligining ortishi esa quyidagi kasalliklarda kuzatiladi: 18q-, 9p-, 5p-, artrogripoz, kamptodaktilya Tel-Xa-Shomer, Larsen sindromi, Frimen-Sheldon sindromi, mikrostomiya, Xolt-Oram sindromi, 1 tipdagi trixo-rinofalangeal sindrom, oro-fatsio-digital sindrom, qizilcha sindromi (embriopatiya), ehtimol sitomegalovirusli embriopatiyada, Smit-Lemli-Opits sindromida.

Aylnasimon naqshlar akantolitik diskeratik dermatozda, oilaviy gingivial fibromatozda, cutis laxa sindromi variantida (elastoz sindromi – leprechaunism), Vilyams va «Kabuki niqobi» sindromlarida kuzatiladi. Neoplaziyalar biologik markeri sifatida – sut bezi saratonida, oilaviy neoplaziyada, bolalardagi leykoz va neyrofibromatozda aylanalarning ustunlik qilishi to‘g‘risida qiziqarli ishlar o‘tkazilgan.

Barmoqlarda proksimal joylashgan naqshlar (barmoq o‘rta falangasida joylashgan) – barmoq kontrakturalari bo‘lgan bemorlarda, artrogripozda, miopatiyalarda, Frimen-Sheldon sindromida va Tel-Xa-Shomer kamptodaktilyasida, triplodiyada. «Oxirigacha toj» sindromi bilan birga kelishi ham aniqlangan (*ridge-off-the-end*).

«Oxirigacha toj» (*ridge-off-the-end* patterns) – barmoqning bir chetidan boshqasiga qarab yo‘nalgan, noodatiy «trayektoriyaga» ega bo‘lgan spetsifik dermatoglikalik sindromdir. Bir necha oilalarda uchrashi haqida ma‘lumotlar keltirilgan va otadan o‘g‘ilga irsiy ravishda o‘tadi.

Gigant naqshlar (Large patterns) – barmoqlarda proksimal joylashgan naqshlar bilan birga kuzatiladi, bundan tashqari, artrogripoz, «oxirigacha toj» sindromi va Tel-Xa-Shomer kamptodaktilyasida ham uchraydi. Panjalar (asosan, aylanalar ko‘rinishida) va barmoqlararo yostiqchalardagi gigant naqshlar – mozaitsizm trisomiya 8 sindromining odatiy belgisidir.

Qo'l kafti aylanalari (Palmar whorls) – tashxisiy jihatdan zarur bo'lgan belgi sanaladi, chunki tenar va barmoqlararo yostiqlar sohasida kam darajada, yana kamroq esa gipotenar sohasida uchraydi.

Barmoqlararo yostiqlardagi aylanalar – Terner va mozaitsizm trisomiya 8 sindromining tashxisiy belgisi hisoblanadi. Tenar aylanalari – Rubinshteyn-Teybi sindromining belgisi hisoblanadi.



28-rasm. Aylanasimon va halqali tojlarni hisoblash usullari.

Tojlarni hisoblash – papilar chiziqlarni miqdoriy sanash – shaxsni identifikatsiya qilishni tasdiqlash uchun F.Galton tomonidan qo'llanilgan. K.Bonnevi esa ushbu usulni boshqa barcha naqshlar turiga tatbiq etdi. Tojlarni hisoblash quyidagicha o'tkaziladi: deltadan naqsh markazigacha to'g'ri chiziq o'tkaziladi va bu chiziqni kesib yoki tegib o'tuvchi nuqta va tojlar soni sanaladi (28-rasm). Naqsh markazini hosil qiluvchi na triradius, na so'nggi tojlar hisobga olinmaydi. Har bir barmoq va har bir qo'lning besh barmog'i uchun tojlarni hisoblash o'tkaziladi. Har ikki qo'ldagi tojlarni hisoblashdan olingan natijalar yig'indisi «umumiy tojlar hisobi» deb nomlanadi. Yoyning umumiy miqdori nolga teng, chunki u delta ega emas va ular yoylarda sanalmaydi. Qo'l barcha barmoqlarining tojlar umumiy soni ushbu individ uchun miqdoriy sanaladi: erkaklarda – $150,0+50,0$, ayollarda – $125,0+50,0$ ga teng.

Dermatoglifik tahlil bemorlarga tibbiy-genetik maslahat berish usullaridan biri hisoblanadi. Irsiy kasalliklarni tashxislash va naslni bashoratlash ushbu muassasalarning asosiy vazifasi sanaladi. Bundan kelib chiqadiki, dermatoglifika bo'yicha olingan xulosa genetik-maslahatchi mutaxassis uchun muhim tadbir hisoblanadi va quyidagi savollarga javob berishda yordam beradi:

- dermatoglikatika natijalarida uning me'yoriy ko'rsatkichlaridan qay darajada og'ish mavjud?

- ushbu og'ishlar irsiy yoki tashqi muhit ta'sirlari oqibatida kelib chiqqanmi?

- ushbu siljishlar qaysidir spetsifik nozologik kasallik yoki morfogenetik variant uchun xosmi?

- probanddagi dermatoglikatik og'ishlar ota-onalarning qay biridan meros qilib olingan?

Sanab o'tilgan savollardan ma'lumki, dermatoglikatik tahlil usuli dermatoglikatik izlarni oilaviy o'rganish sharoitida, ya'ni hech bo'lmaganda proband va uning ota-onalarida eng obyektiv sanaladi.

Me'yorda va turli patologiyalarda teri tojlari haqida aniq ma'lumotlar berish dermatoglikatik tashxisiy imkoniyatlari uchun asos bo'lib xizmat qiladi. Dismorfologiyada dermatoglikatik noddatiy variantlari va bukiluvchi burmalar anomalialari rivojlanishning kichik nuqsonlari yoki informativ morfogenetik variantlar sirasiga kiradi. Shunday ekan, populatsion chastota va rivojlanishning kichik anomalialarining tashxisiy ahamiyatini dermatoglikatik me'yoriy va patologik holatlari uchun qo'llash mumkin. Kichik anomalialar rivojlanishining o'rtacha populatsion chastotasi 5% va undan kam, chaqaloqlardan anomalialar rivojlanishining 3 va undan ko'p anomalialarning mavjudligi jiddiy tug'ma (klinik ahamiyatli) nuqsonlari (90% ehtimollikda), MNS organik va tug'ma nuqsonlari (50% ehtimollikda) uchun yuqori tashxisiy ahamiyatga egadir.

Insonda dermatoglikatik 30 dan ortiq kamyob belgilaridan iborat bo'lib, ular probandda teratogen effekt yoki mendellanuvchi mutatsiyalar, xromosom disbalansni ko'rsatuvchi informativ morfogen variantlar sifatida dismorfologiyada qo'llaniladi.

I. Bimanual lokalizatsiyaning kamyob belgilari:

- barmoq uchlaridagi 8–10 ta yoylar;
- barmoq uchlarida 10 ta aylana;
- past tojli 10 ta ulnar halqalar (75 va kam);
- yuqori tojli 10 ta ulnar halqalar (180 va ko'p);
- barmoqlardagi 3 va undan ko'p radial halqalar;
- 1, 4 va 5-barmoqlarda ikki va undan ko'p yoylar;
- bir vaqtning o'zida qo'l kafti 2-chi (ko'rsatkich) barmog'ida ikki tomonlama yoy;
- 2 tomonlama sidneycha bukiluvchi burma;

- ikki tomonlama qo'shaloq o'qsimon triradiuslar (tf, t^{''}, ft^{''});
- «s» triradiusining ikki tomonlama bo'lmasligi;
- gipotenar sohada 2 tomonlama ulnar halqa;
- 2 tomonlama 2-barmoqlararo sohada har qanday naqshning

mavjudligi;

- tenar sohada 2 tomonlama har qanday naqsh.

II. Bir tomonlama lokalizatsiyaning kamyob belgilari.

Bukiluvchi burmalar:

- kaftdagi yagona bukiluvchi burma;
- jimjiloqning yagona bukiluvchi burmasi;
- kaft va barmoqlarda qo'shimcha bukiluvchi burmalar.

Barmoqlardagi naqshlar:

- 1-, 3-, 4- va 5-barmoqlardagi radial halqa;
- 3-, 4- yoki 5-barmoqdagi qo'shaloq halqa;
- har qanday barmoqdagi murakkab 3 (yoki 4) deltali naqsh.

Kaftdagi naqshlar:

- 1-barmoqlararo yostiqlikdagi har qanday naqsh;
- bir vaqtning o'zida tenar va 1-barmoqaro yostiqlikdagi har qanday naqsh (Th/I);
- kaftning har qanday sohasidagi aylana;
- naqsh, radial va ulnar halqadan boshqa gipotenar sohadagi har qanday shakl.

Kaftdagi triradiuslar:

- «a», «b», «d» triradiuslarning bo'lmasligi;
- yagona yuqori o'qsimon triradius (t^{''}) yoki gipotenarda radial yoyning shakllanishi bilan triradiusning ulnar siljishi;
- uch va undan ko'p o'qsimon triradiuslar (tt', t'', ttt'').

Kaftning bosh chiziqlari oxirlari:

- bosh kaft chiziqlarining ko'ndalang yo'nalishi (maydonda 1, 2 tugashi);
- 5'' yoki 11 maydonda «A» bosh kaft chizig'ining tugashi;
- 3, 8, 9 maydonda «B» bosh kaft chizig'ining tugashi;
- 5', 6, 8, 10, 11-maydonlarda «D» kaft bosh chizig'ining tugashi;
- 5'', 8, 10 maydonda «E» kaft bosh chizig'ining tugashi.

29–34-rasmlarda va 12-jadvalda eng ahamiyatli bo'lgan irsiy sindromlarning dermatoglikfik xaritasi keltirilgan.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda dermatoglik usul bo'yicha tahlil o'tkazish bosqichlari, ahamiyati va mohiyati to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

1. *Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:*

1. Dermatoglik usuli mohiyatini tushuntiring.

2. Dermatoglik usul bo'yicha tahlil o'tkazish bosqichlari qanday?

3. Diagnostik amaliyotda dermatoglik usuli qo'llaniluvchi tibbiyot sohalarini keltiring.

4. Dermal terining tug'ma anatomik xususiyatlari va nuqsonlari qanday?

5. Dermatoglik usulida qo'llaniluvchi qo'l va oyoq kafti, barmoqlarning bukiluvchi burmalarining xususiyatlari.

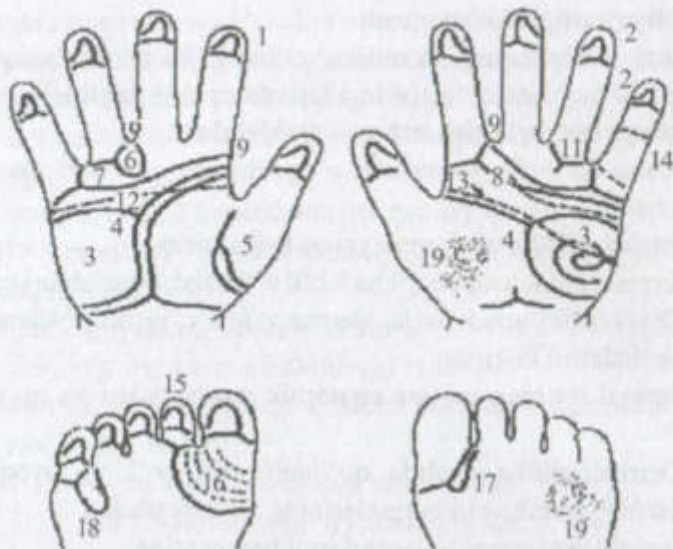
6. Haqiqiy epidermal tojlar turlarini bayon eting.

7. Umumiy tojlar hisobi qanday hisoblanadi?

8. Dermatoglik bo'yicha genetik-maslahatchi qanday savollarga javob berishi mumkin?

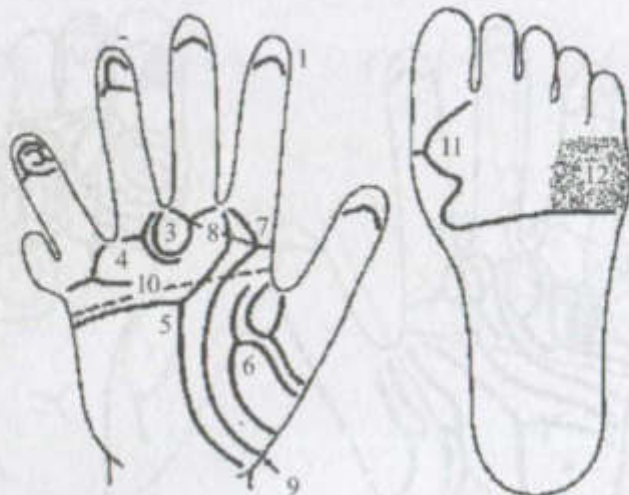
9. Probandda xromosom disbalans, mendellanuvchi mutatsiyalar yoki teratogen samarani ko'rsatuvchi qanday informativ morfologik variantlar dismorfologiyada dermatoglik kamyob belgi sifatida qo'llaniladi?

10. Ahamiyatli bo'lgan irsiy sindromlarning dermatoglik xaritasini bayon eting.



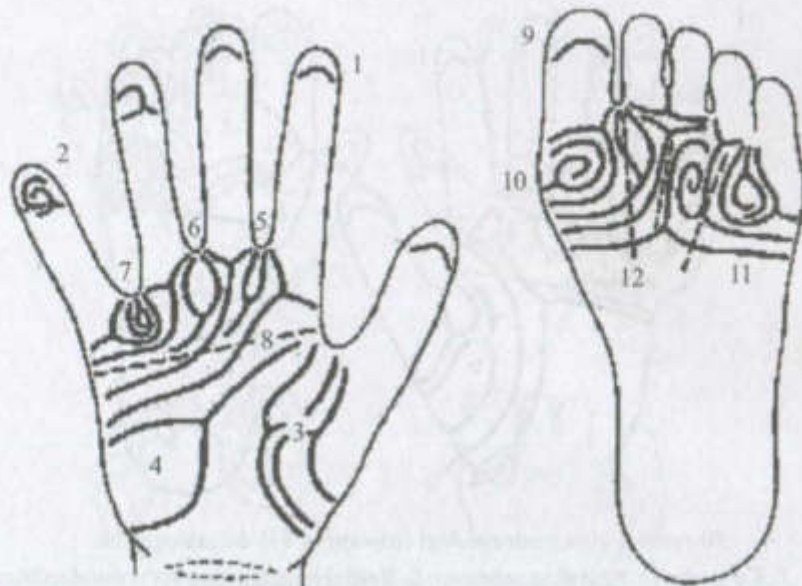
29-rasm. Daun sindromidagi dermatoglifika:

1. Barmoqlarda ulnar halqalarning ustunligi, ko'p hollarda 10 ta halqa, halqalar baland, L harfsimon; 2. 4-5-barmoqlardagi radial halqalar; 3. Gipotenar sohadagi (4) bilan assotsiatsiyalangan katta ulnar halqalar; 4. Baland joylashgan o'qsimon triradiuslar; 5. Tenar naqshlarining ko'p miqdorda bo'lishi; 6. 3-barmoqaro yostiqchadagi naqshlarning ko'pligi; 7. 4-barmoq yostiqchadagi naqshlarning kam uchrashi; 8. 11-maydonidagi «E» yoki 3-barmoqaro yostiqchadagi bosh kaft chizig'ining ko'ndalang joylashishi; 9. «D» maydonidagi bosh kaft chizig'i 3-barmoq yostiqchasidagi halqani shakllantirishi; 10. «D» bosh kaft chizig'ining yo'qligi yoki uning abortiv (X) varianti; 11. Qo'l kaftining yagona bukiluvchi burmasi; 12. Sidneycha bukiluvchi burma; 13. Jimjiloqning yagona bukiluvchi burmasi; 14. Oyoq kaftidagi fibular halqa; 15. Oyoq kafti bosh barmog'i yostiqchasidagi yoyning tibial konfiguratsiyasi; 16. Oyoq kaftining 1-barmog'i yostiqchasidagi distal halqa (tor halqa) (me'yorda bu halqa yirik tojli); 17. 4-barmoq yostiqchasidagi tojlar bilan qo'shib ketgan distal halqa; 18. Oyoq kafti 4-barmog'i orasidagi yostiqchadagi distal halqa; 19. Tojlarining dissotsiatsiyasi.



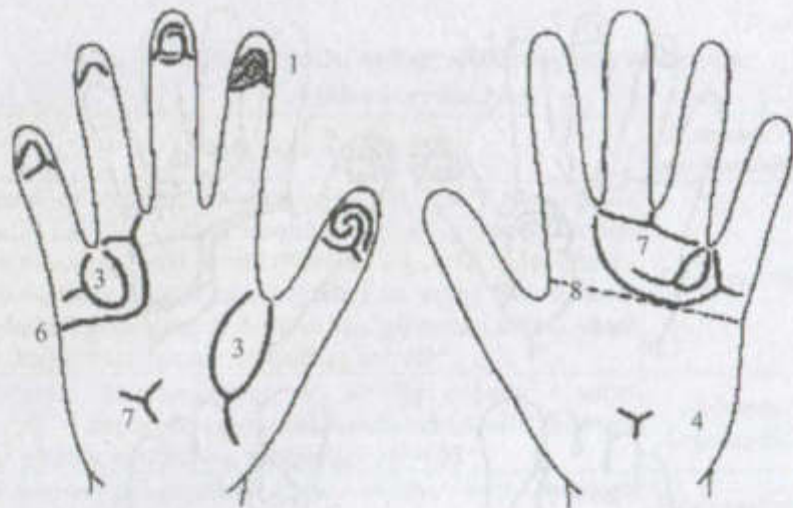
30-rasm. Patau sindromidagi (trisomiya 13) dermatoglifika:

1. Ko'p sonli yoqlarning uchrashi;
2. Radial halqalarning ko'p miqdordaligi;
3. 3-barmoq orasidagi yostiqlarda ko'p sonli naqshlar;
4. 4-barmoq orasidagi yostiqlarda naqshlarning kam uchrashi;
5. Qo'l kaftidagi yuqori o'qsimon triradius;
6. Tenar sohadagi naqshlar;
7. «a» triradiusining radial joylashishi;
8. «a-d» toj hisobining ortishi;
9. Qo'l kafti bosh chiziqlarining radial tugashi;
10. Kaftlarda bukiluvchi burmalar juda ko'p bo'lishi;
11. Oyoq kaftida fibular yoy ko'rinishidagi naqshlarning ko'pligi va S-simon yoqlar;
12. Tojlar dissotsiatsiyasi.



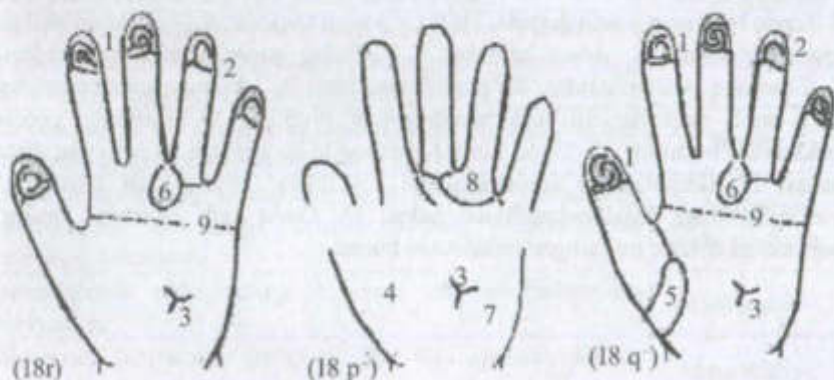
31-rasm. «Trisomiya 8 mozaitsizm» sindromidagi dermatoglifika:

1. Yoylarning ko'p miqdorda uchrashi; 2. Gajaklar kam, biroq barmoqlarda yoyli naqshlar bilan birgalikda uchraydi; 3. Tenardagi naqshlarning ko'p bo'lishi; 4. Gipotenardagi kam miqdordagi naqshlar; 5. 2-barmoq orasi yostiqlasida naqshlarning ko'p miqdorda uchrashi; 6. 3-barmoq orasi yostiqlasida naqshlarning ko'pligi; 7. 3-barmoq orasi yostiqlasida naqshlarning ko'pligi; 8. Qo'l kaftidagi yagona bukiluvchi burma; 9. Oyoq kafti 1-barmog'i yostiqlasidagi ko'p soni yoilar; 10. Oyoq kafti 1-barmog'i yostiqlasidagi ko'p soni gajaklar; 11. Oyoq kaftidagi ko'p sonli murakkab naqshlar; 12. Oyoq kaftidagi chuqur joylashgan ko'ndalang bukiluvchi burmalar.



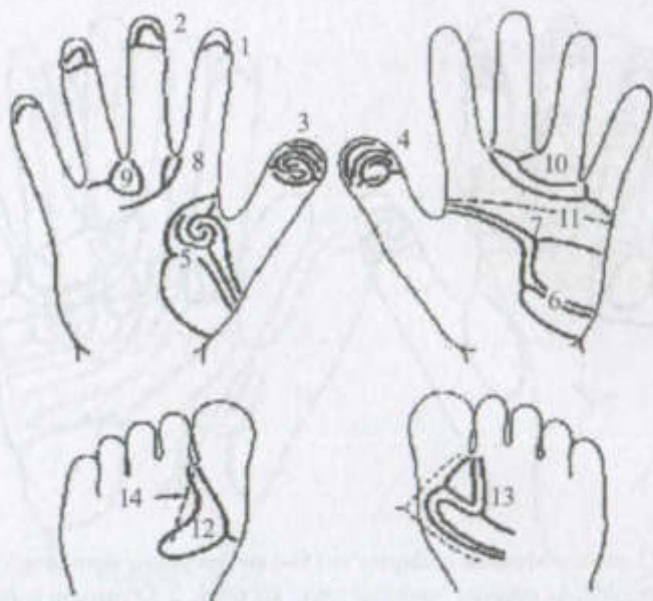
32-rasm. «Mushuk qichqirig'i» (5r-) sindromidagi dermatoglifika:

1. Barmoqlarda gajaklar sonining biroz ko'pligi; 2. O'qsimon triradiusning balandligi; 3. Tenardagi naqshlar sonining biroz ko'payishi; 4. Gipotenar sohada naqshlar sonining kamligi; 5. Asosan bosh kaft chizig'i hisobiga 4-barmoq yostiqchasida naqshlarning ko'pligi; 6. «bc» qo'shimcha barmoqlararo triradius (4-barmoq yostiqchasida naqsh bir qismi sifatida paydo bo'lgan qo'shimcha triradius); 7. Kaftning yagona bukiluvchi burmasi.



33-rasm. 18 xromosoma deletsiasining turli shakllarida uchrovchi dermatoglifika:

1. Gajaklar sonining ko'pligi; 2. Ulnar halqalar sonining kamligi; 3. Baland joylashgan o'qsimon triradius; 4. Tenar sohadagi ko'p sonli naqshlar; 5. Tenar sohada kam sonli naqshlar; 6. 4-barmoq orasidagi yostiqchadagi ko'p sonli naqshlar; 7. Gipotenar sohadagi naqshlarning kamligi; 8. Ko'p hollarda «c» triradius uchramaydi; 9. Kaftdagi yagona bukiluvchi burma juda kam uchraydi.



34-rasm. Rubinshteyn-Teybi sindromidagi dermatoglifika:

1. Ko'p sonli yoylar; 2, 3-, 4- yoki 5- barmoqlarda radial halqalar kam uchraydi; 3. Qo'l va oyoq kaftining birinchi barmoqlarida qo'shimcha apikal (cho'qqi) triradiuslar; 4. Kaftning birinchi barmoqlarida murakkab gajaklar; 5. Tenar/1-barmoq yostiqchasida (Th/I) ko'p sonli naqshlar; 6. (7) bilan qo'shilgan gipotenar naqshlar – ulnar halqalar; 7. Kaftning yuqori o'qsimon triradiusi; 8. 2-barmoq yostiqchasidagi ko'p sonli naqshlar; 9. 3-barmoq yostiqchasidagi ko'p sonli naqshlar; 10. «c» triradiusining yo'qligi; 11. Kaftning yagona bukiluvchi burmasi; 12. Oyoq kafti 1-barmog'idagi egilgan va uzaygan distal halqa; 13. Ikkita naqsh kombinatsiyasi – (Ld/Lf) – oyoq kafti 1-barmog'i yostiqchasidagi distal halqa/fibular halqa; 14. Oyoq kafti 1-barmoq oralig'i sohasidagi chuqur joylashgan bukiluvchi burma.

**Dermatoglikfik rasmlardagi og'ishlarning irsiy sindromlar
bilan korrelatsiyasi**

Belgilar majmuasi	Xromosom va gen buzilishlar
Barmoqlarda ulnar halqalarning ko'pligi, IV, V barmoqlarda radial halqalar, to'rt barmoqli ko'ndalang egatcha, o'qsimon triradiusning distal siljishi (Norma 57°), II-III barmoqlararo yostiqchada naqshning mavjudligi va uning IV va tenar sohada/I yostiqchasida bo'lmasligi, gipotenar sohada ulnar va karpal halqalarning mavjudligi. atd=80°	Daun kasalligi
Barmoqlarda ravoqlarning o'ta ko'pligi (odatda, 6 tadan ko'p), V barmoqda yagona bukiluvchi burma, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi. atd=108°	Edvards sindromi
O'qsimon triradiusning distal siljishi, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi	Patau sindromi
Barmoqlarda gajaklarning ko'pligi, II barmoqda radial halqa, kichik yoki to'liq vertikal halqalar, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, gipotenarda «S» – ko'rinishidagi rasm, tojlar hisobining ortishi, o'qsimon triradiusning ulnar siljishi. atd=66°	Turner sindromi
Gumbazlar sonining ortishi, kichik tojli halqalar, ko'ndalang joylashgan dag'al tojlar. atd<40°	Klaynfelter sindromi
I, II, IV barmoqlarda gajaklarning o'ta ko'pligi	Vilson kasalligi
III, IV barmoqlararo yostiqchada naqshning reduksiyasi, gipotenarda naqshlarning kamayishi, «C» bo'yicha kaftdagi ko'z chizig'ining reduksiyasi yoki bo'lmasligi	Fenilketonuriya
To'rtbarmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, IV barmoq yostiqchasida naqshning kam uchrashi	Psoriaz
Ulnar halqalarning kamayishi, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, tenar/I barmoq yostiqchasida rasmning kamayishi	Rubinshteyn-Teybi sindromi
Barmoqlarda ravoqlarning kamligi, «oq chiziqlar»ning mavjudligi	Epilepsiya
Bimanual farqlarning yo'qligi (har ikki qo'lda), kaftda ko'ndalang tojlarining mavjudligi	Anensefaliya
Barmoqlarda ravoqlarning juda ko'pligi, tojlar hisobining kamayishi, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, gipotenar, tenar/I barmoq yostiqchasida rasmlarning kamayishi	Idiopatik aqliy zaiflik
Barmoqlardagi triradiuslarning ikki hissa ortishi, ko'pincha «a» va «d» triradiuslarning, o'qsimon triradiusning distal siljishi	Buyrak polikistozi

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari

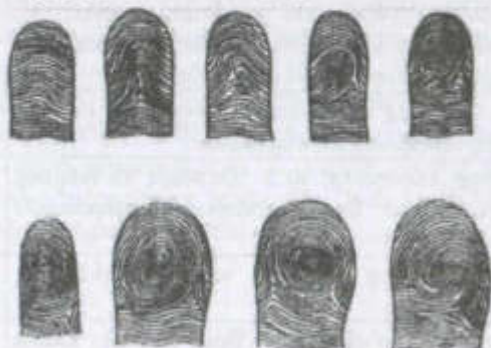
Dermatoglifika bo'yicha o'quv jadvallari, dermatoglifika usulini o'tkazish uchun bo'yoqlar va anjomlar, lupalar, bo'yoqlarni yuvish uchun eritmalar, kalkulator.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, dermatoglifika usulining ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar barmoq izlarini, triradiuslar, triradiuslar o'rtasidagi burchak, kaftdagi chiziqlar va burmalarni o'rganish bilan daktiloskopiya usulini qo'llaydilar va natijalarni albomga yozadilar. Talabalar o'qituvchi bilan birgalikda ahamiyatli bo'lgan irsiy sindromlarning dermatoglifik xaritasini tahlil qiladilar, multimediali dasturlar bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot topshiriqlarini tushuntiradi.

Masalalar

1. Rasmda keltirilgan papilar naqshlar va ular turlarini solishtiring:
1. Kichik halqa; 2. Ellips; 3. Aylana; 4. Qo'shaloq gajak; 5. Bodomcha;
6. Spiral; 7. Oddiy yoy; 8. T-simon yoy; 9. Katta halqa.



2. Rasmda aks etgan barmoqdagi naqshlar qanday nomlanadi?



a



b



d

3. Monozigot egizaklarda barmoqlardagi naqshlar bir xilda bo'ladimi?

4. Kaftning orqa tomonida mavjud rasmni chizing va uning joylashishini ko'rsating:

- katta barmoq egatchasi;
- qiyshiq egatcha;
- ko'ndalang egatcha;
- asosiy kaft burchagi.

5. Bemorda dermatoglikfik tahlilda quyidagilar aniqlandi:

- har ikki kaftda to'rt barmoqli egatcha;
- har ikki qo'lning 4 va 5-barmoqlarida radial halqalar;
- asosiy kaft burchagi 77° ni tashkil qildi.

Ushbu ma'lumotlar asosida bemorda irsiy patologiya mavjudligini gumon qilish mumkinmi?

Test savollari

1. Papillar rasmning o'zgarmas ekanligi to'g'risidagi nazariyani kim birinchi taklif etgan?

- A. Galton
- B. Lebedev
- C. Folds
- D. Gershel

2. Delta yo'q bo'lishi bilan papillar naqshning tipini ko'rsating.

- A. Gajaksimon
- B. Halqasimon
- C. Kachalka
- D. Yoysimon

3. *Bitta deltaga ega papillar naqsh turi.*

- A. Yoysimon
- B. Halqasimon
- C. Kachalka
- D. Gajaksimon

4. *Naqsh kattaligi nima?*

- A. Markaz va delta orasidagi masofa
- B. Papillar chiziqlar orasidagi masofa
- C. Markaz va chet o'rtasidagi masofa
- D. Chetlar o'rtasidagi masofa

5. *Ulnar halqani aniqlash mumkin:*

- A. Agar u bosh barmoq tomon ochilgan bo'lsa
- B. Agar u qo'lning zarb tomoniga ochilgan bo'lsa
- C. Agar u triradius tomonga ochilgan bo'lsa
- D. Agar u tenar tomonga ochilgan bo'lsa

6. *Kleynfelter sindromida triradiusning atd burchagi teng:*

- A. 42° dan kam
- B. 57°
- C. 65°
- D. 80°

7. *Daun sindromidagi dermatoglifika (noto'g'ri javobni ko'rsating):*

- A. Sidneycha bukiluvchi burmaning mavjudligi
- B. Jimjiloqda yagona bukiluvchi burmaning mavjudligi
- C. Oyoq kafti 1-barmog'i yostiqchasida past tojli distal halqaning mavjudligi
- D. Gajaklar sonining o'ta ko'pligi

8. *Barmoqlarda ravoqlarning o'ta ko'pligi, «oq chiziqlar»ning mavjudligi quyidagi patologiyani tavsiflaydi:*

- A. Idiopatik aqliy zaiflik
- B. Edwards sindromi
- C. Vilson kasalligi
- D. Epilepsiya

9. *Tojlar hisobi qanday aniqlanadi:*

- A. Tojlar va barmoqdagi naqshlar miqdori sanaladi
- B. Deltadan to barmoq naqshi deltasigacha nuqtalar va tojlar soni sanaladi
- C. Triradiusdan to barmoq naqshi markazigacha nuqtalar va tojlar soni sanaladi
- D. Barmoq naqshi markazidan to triradiusgacha bo'lgan nuqtalar va tojlar sanaladi

10. *Epidermal tojlar aplaziyasi – bu:*

- A. Kamyob tug'ma nuqson
- B. Epidermal tojlar balandligi kamayadi
- C. Volar yuzalar tojlari yo'qligi bilan tavsiflanadi
- D. Ko'pincha tojlarning mahalliy yo'qligi bilan uchraydi

6-BOB. BIOKIMYOVIY USUL

Biokimyoviy usul noorganik va organik birikmalarning qator sinflarini, turli irsiy kasalliklardagi nuqsonlarni, ayniqsa, modda almashinuvi buzilishi bilan kechuvchi irsiy kasalliklarni tahlil qilish uchun qo'llaniladi. Odatda, biokimyoviy buzilishlar kasallikning klinik belgilari paydo bo'lishidan oldin namoyon bo'ladi va boshqa belgilarga nisbatan turg'un sanaladi. Oqsillar, aminokislotalar, uglevodlar, lipidlar, metallar ionlari va boshqalar hamda ularning metabolitlari biokimyoviy tashxis predmeti hisoblanadi.

Bunda organizmning turli to'qimalari va ajralmalarini (qon, siydik, so'lak, ter suyuqligi, likvor, amniotik suyuqlik, mushak, teri, jigar va boshqa a'zolar bioptatlari) tekshirish mumkin. Modda almashinuvining irsiy buzilishlarini tashxislashda biokimyoviy usullarning ahamiyati kattadir. Ba'zi holatlarda ular mutatsiyalarning geterozigot tashuvchilarini aniqlashga imkon beradi. Irsiy kasalliklarni erta aniqlash maqsadida homiladorlar va chaqaloqlarni ommaviy skrining tekshiruvdan o'tkazishda biokimyoviy tekshirish usullari ahamiyatlidir.

Har qanday monogen kasallik patogenezida asosiy ahamiyat *birlamchi biokimyoviy nuqsonga* – mutant gen bilan kodlanuvchi oqsilga qaratiladi. Birlamchi biokimyoviy nuqsonni identifikatsiyalash va tahlil qilish, birlamchi patologik metabolik zanjirni aniqlash – biokimyoviy genetikaning asosiy maqsadi bo'lib, ularning yechimini topish esa irsiy kasalliklarni davolash va oldini olishning patogenetik usullarini ishlab chiqish uchun asos bo'ladi.

Bundan tashqari, ikkilamchi buzilishlarni tashxislashda ham biokimyoviy tekshirish usullari muhim ahamiyat kasb etadi. Masalan, mushak hujayralari sitoskeletini hujayradan tashqari matriks bilan birlashtiruvchi oqsil – distrofinning yetishmovchiligi Dyushenn/Bekker mushak distrofiyasida birlamchi biokimyoviy nuqson hisoblanadi. Ushbu buzilish natijasida bemorlar qonida

mushak fermentlaridan biri – kreatinfosfokinaza miqdorining nafaqat kasallikning dastlabki, balki rivojlangan bosqichlarida ham ortishi kuzatiladi. Bundan tashqari, mutatsiyaning geterozigot tashuvchilarining 30% da ushbu ferment miqdorining ortishi aniqlanadi. Bu buzilishlar ikkilamchi hisoblansa-da, kreatinfosfokinaza testini o'tkazishning oddiyligi va uning miqdorining bemorlar turg'un holatda bo'lishi, ushbu usulni kasallikning qulay tashxisiy markeri sifatida qarashga sabab bo'ladi.

Biokimyoviy tekshirish usullarining turlari juda ko'pdir va ular doimo takomillashib bormoqda. Ular sifatiiy, miqdoriy va nim miqdoriy turlarga ajratiladi. Sifatiiy reaksiyalar irsiy kasalliklarda fermentativ reaksiyalarning izdan chiqishi oqibatida oraliq metabolitlarning ortiqcha to'planib qolishini aniqlashga imkon beradi. Ularning bajarilishi oson, kam xarajat va yetarli darajada sezgirdir. Aksariyat holatlarda substrat sifatida siydik qo'llaniladi. Nim sifatiiy va miqdoriy testlar o'tkazishda esa siydik bilan bir qatorda qon ham ishlatiladi. Ulardan eng oddiylari piruvat, laktat, ammoniy ionlarini, kislotashqor muvozanatini aniqlashdir. Modda almashinuvining irsiy buzilishlarini tashxislashda fluorimetriya, spektrofotometriya, xromatografiya, elektroforez, mass-spektrometriya kabi yuqori aniqlikka ega bo'lgan usullarning o'rni beqiyosdir. Ba'zi usullar bir vaqtning o'zida bir necha ming metabolik markerlarni miqdoriy jihatdan baholashga imkon beradi. Biroq bu usullar yetarli darajada qimmatbaho asbob-uskunalar va ashyolarni talab etadi.

Quyidagilar biokimyoviy tekshirishlarni o'tkazishga ko'rsatma bo'ladi:

- aqliy zaiflik, ruhiy buzilishlar;
- jismoniy rivojlanishning buzilishlari – soch va tirnoqlarning anomal o'sishi; tana va oyoq-qo'llar suyaklarining qiyshayish bilan noto'g'ri o'sishi; ko'p miqdorda yog' to'planishi, gipotrofiya yoki kaxeksiya, bo'g'imlarning kam yoki o'ta harakatchanligi;
- ko'rishning yomonligi yoki to'la ko'rmaslik, eshitish pasayishi yoki karliklik;
- tirishish, mushak gipotoniyasi, giper- va gipopigmentatsiya, sariqlik;
- ba'zi oziq-ovqat mahsulotlari yoki dori-darmonlarni ko'tara olmaslik, ovqat hazm qilishning buzilishi, ko'p qusish, diareya, gepato- va splenomegaliya;

- buyrak-tosh kasalligi, xolestaz;
- gemolitik kamqonlik va boshqa holatlar.

Amaliy mashg'ulot maqsadi:

Talabalarda biokimyoviy usulning mohiyati, uni o'tkazish bosqichlari va ahamiyati to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

I. Mavzu bo'yicha berilgan materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Biokimyoviy usulning mohiyatini tushuntiring.
2. Biokimyoviy usul yordamida tahlil qilishning asosiy bosqichlari qanday?
3. Biokimyoviy usulni qo'llash bilan tashxislash o'tkaziluvchi irsiy kasalliklarni ko'rsating.
4. Qanday tug'ma kasalliklarni tashxislash uchun biokimyoviy tahlil o'tkazishga ko'rsatma beriladi?
5. Tibbiy genetikada qo'llaniluvchi biokimyoviy tahlil turlari.
6. Fenilketonuriyada qanday biokimyoviy buzilishlar yuzaga keladi?
7. Galaktozemiyada qanday biokimyoviy buzilishlar yuzaga keladi?
8. Tey-Saks kasalligida qanday biokimyoviy buzilishlar yuzaga keladi?
9. Gemoglobinopatiyada qanday biokimyoviy buzilishlar yuzaga keladi?
10. Irsiy kasalliklarning oldini olishda biokimyoviy usulning ahamiyatini tushuntiring.

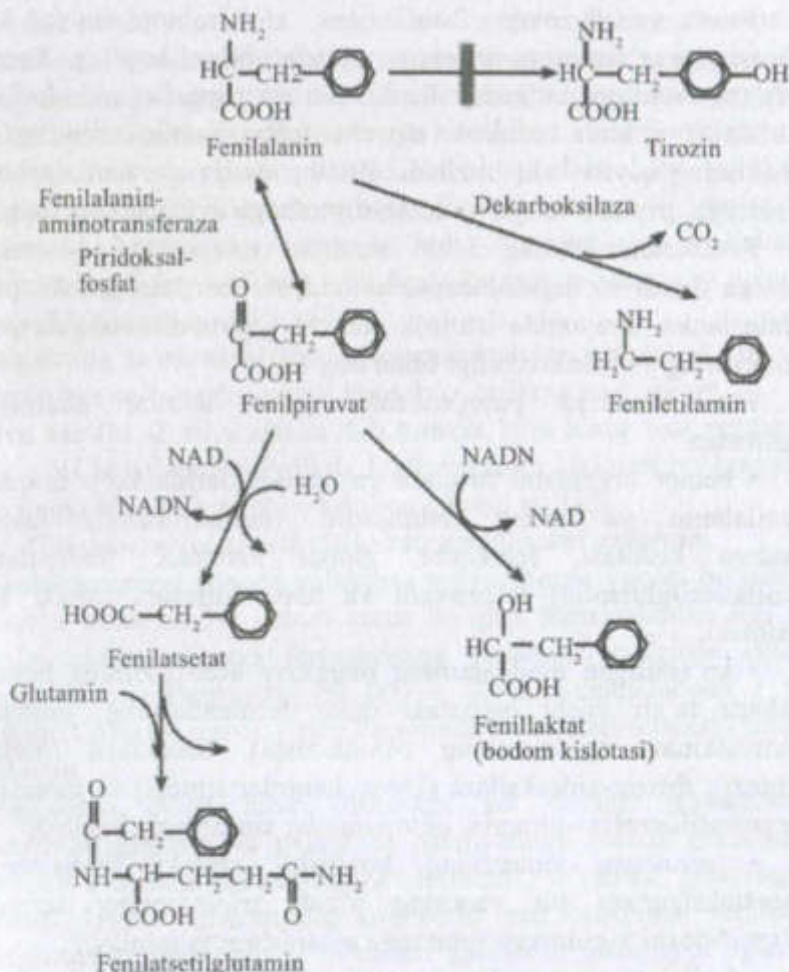
II. Vaziyatli masalalarni yeching va test savollariga javob bering.

O'quv ashyolari. Probirkalar bilan shtativ, o'zgaruvchan hajmli pipetkalar, elektr plitka, suv hammomi, pH metr, magnitli aralashtirgich, issiqlikka chidamli kolba va o'lchov stakanlari, laborator tarozi.

Biokimyoviy tahlil o'tkazish bayonnomalari

1. Fenilketonuriyani tashxislashda fenilpiruvatni aniqlash (Feling sinamasi).

Fenilalanin almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalarga mansub bo'lib, u hayvonlar organizmi ushbu aminokislotalarning benzol halqasini sintezlashga qodir emas. Uning tirozinga aylanishining har qanday turdagi buzilishida fenilketonuriya kelib chiqadi (35-rasm).



35-rasm. Fenilketonuriyada fenilalaninning o'zgarishi.

Fenilketonuriyaning 1-turi eng ko'p tarqalgan aminoatsidopatiya hisoblanadi. Ommaviy skrining ma'lumotlariga ko'ra, turli mamlakatlarda ushbu patologiyaning uchrash darajasi o'rtacha 1:10000 ni tashkil etadi, biroq bu ko'rsatkich populatsiyaga bog'liq ravishda o'zgaruvchidir: Irlandiyada 1:4560, Yaponiyada 1:100000 gacha. Kasallik autosom-retsessiv ravishda nasldan naslga o'tadi va fenilalaninning tirozinga aylanishini ta'minlovchi fenilalanin-4-monooksigenaza fermenti faolligining susayishi bilan kechuvchi mutatsiya bilan bog'liq. Ferment faqat jigar, buyrak va me'da osti bezida mavjud.

Fenilketonuriyaning 2-turi esa digidrobioplerin-reduktaza fermentining autosom-retsessiv nuqsoni bilan bog'liq. Ferment yetishmovchiligi natijasida fenilalanin va triptofan gidroksilazasi kofaktori sifatida ishtirok etuvchi tetragidrobioplerin faol shaklining qaytarilishi buziladi. Buning natijasida fenilalaninning tirozinga, triptofanning 5-gidroksitriptofanga aylanishi buziladi.

Fenilketonuriyaning 3-turi autosom-retsessiv tarzda nasldan naslga o'tadi va digidroneoplerin-uchfosfatdan tetragidrobioplerin sintezlanish jarayonida ishtirok etuvchi 6-piruvoil-tetragidropterin sintezining yetishmovchiligi bilan bog'liq.

Fenilketonuriya patogenezida qator holatlar ahamiyatli, jumladan:

- bemor organizmi to'qima va suyuqliklarida ko'p miqdorda fenilalanin va uning unumlarini (fenilpirouzum, fenilsut, bodom kislotasi, fenilsirka, gippur kislotasi, feniletilamin, fenilatsetilglutamin) to'planishi va ular natijasida asidoz kelib chiqishi;

- ko'rsatilgan moddalarning markaziy asab tizimiga bevosita zaharli ta'sir etishi oqibatida qator fermentlarning, jumladan, piruvatkinaza (glukozaning oksidlanishi), tirozinaza (melanin sintezi), tirozin-gidroksilaza (katexolaminlar sintezi) va monoamin neyromediatorlar – tiramin, oktopaminlar sintezining buzilishi;

- serotonin sintezining buzilishi, chunki fenilalanin-4-monooksigenaza bir vaqtning o'zida triptofanning serotonin o'tmishdoshi 5-gidroksitriptofanga aylanishini ta'minlaydi;

- fenilalanin tomonidan aromatik aminokislotalar – triptofan va tirozinning hujayraga transportini raqobatli susaytirishi;

- to'qimalarda oddiy va murakkab oqsillar sintezining buzilishi, natijada aksariyat bemorlarda miyaning og'ir shikastlanishi va jigar funksiyasining buzilishi kuzatiladi.

Fenilketonuriyani tashxislash yarim miqdoriy test yoki qonda fenilalaninni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Davolanmagan holatlarda siydikda fenilalaninning parchalanish mahsulotlarini (fenilketonlar) aniqlash mumkin (chaqaloq hayotining 10–12-kunlarida). Bundan tashqari, jigar bioplatida fenilalaningidroksilaza fermenti faolligini aniqlash va fenilalaningidroksilaza genida mutatsiyalarni izlash orqali amalga oshiriladi.

Fenilketonuriyani erta tashxislash uchun Feling sinamasi qo'llaniladi. Qonda fenilalanin miqdorining yuqori bo'lishida Feling sinamasining musbat bo'lishi kuzatiladi. Sinama nospetsifik sanaladi, gistidinemiya, alkaptonuriya hamda ba'zi dori vositalarini (aminazin, fosfat kislota tuzlari) qabul qilishda ham yolg'on ijobiy natija beradi. Bundan tashqari, Feling sinamasi 2–5-haftalik bolalarning barchasida ijobiy bo'ladi. Shuning uchun Feling sinamasining ijobiy bo'lishi – bu faqat keyingi tekshiruvlar uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Usulning asoslanishi. Fenilpirouzum kislolasi uch valentli temir ionlari bilan ko'k-yashil rangli kompleks birikma hosil qiladi.

Ish tartibi. 2 ml siydikka 4–5 tomchi 10% temir xlor eritmasi $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ solinadi. Siydikda fenilpirouzum kislolasi bo'lganida 2–36 daqiqadan so'ng ko'k-yashil rang hosil bo'ladi.

2. Galaktozemiya tashxislashda galaktozani aniqlash.

Galaktozemiya (qonda galaktoza uglevodining yuqori bo'lishi) galaktoza almashinuvi uchun zarur bo'lgan fermentlardan biri – 1-fosfat-uridiltransferaza fermentining yetishmovchiligidan kelib chiqadi. Ushbu fermentsiz 50 000 – 70 000 chaqaloqdan 1 ta tug'iladi. Galaktozemiya – irsiy kasallikdir. Autosom-retsessiv tipda nasllanadi.

Me'yorda ovqat bilan tushuvchi sut shakari (galaktoza) organizmda glukozaga va galaktoza parchalanadi hamda galaktoza galaktozo-1-fosfaturidiltransferaza fermenti ta'sirida glukozaga aylanadi. Ushbu fermentning kodlovchi gen nuqsonida ferment organizmda sintezlanmaydi. Natijada galaktoza glukozaga aylana olmaydi, bemor qoni va to'qimalarida to'planib borib markaziy asab tizimi, ko'z gavhari va jigarga zaharli ta'sir etadi. Agar siydikda galaktoza va galaktoza-1-fosfat aniqlansa, galaktozemiya deb ataladi. Agarda jigar hujayralari va qonda galaktoza-1-uridiltransferaza yo'q bo'lganda tashxis tasdiqlanadi.

Chaqaloqlarda qonda galaktozaning referent kattaligi – 0–1,11 mmol/l (0–20 mg %), kattaroq yoshda esa – 0,28 mmol/l (5 mg %)dan past bo'ladi. Miqdoriy aniqlashda qon zardobi yoki siydik tekshiriladi. Kasallik mavjudligida qonda galaktoza miqdori 11,25 mmol/l (300 mg %)gacha ortadi. Qondagi galaktoza miqdorini aniqlash bemorga maqbul parhezni tavsiya etishda muhim ahamiyatga ega. Odatda, tanlangan parhez turida qondagi galaktoza miqdori

0,15 mmol/l (4 mg %) dan ortmasligi kerak. Sog'lom chaqaloqlarda siydikdagi galaktoza miqdori 3,33 mmol/sutka (60 mg/sutka), keyinchalik 0,08 mmol/sutka (14 mg/sutka) dan kam bo'ladi. Galaktozemiya bilan og'rigan bemorlarda siydikdagi galaktoza miqdori 18,75–75 mmol/l (500–2000 mg %) ga teng bo'ladi.

Usulning asoslanishi. Aniqlanishi xlorid kislotaga ta'sirida pentozandan furfurool hosil bo'lishiga asoslangan (Tollens sinamasi).

Reaktivlar: 1. Konsentrlangan NS1. 2. Floroglutsin $S_6N_8(ON)_3+2H_2O$ (1, 3, 5-trigidroksibenzol, 2-suvli).

Ish tartibi. 3 ml siydikka teng miqdorda HCl solinadi va pichoq uchida floroglutsin qo'shiladi. Suv hammomida qaynatiladi. Galaktoza mavjudligida (peptoza va glukuron kislotalar) qizil rang hosil bo'ladi.

3. Gomotsistinuriyani tashxislashda gomotsisteinni aniqlash.

Gomotsistinuriya – autosom-retsessiv tipda irsiy tarzda nasdan naslga o'tuvchi irsiy kasallik bo'lib (gen 21q22.3 joylashgan), 15 ta oltingugurt tutuvchi aminokislotalar metabolizmining buzilishi bilan kechadi, natijada ko'ruv a'zolari, tana suyaklari, tomirlar va asab tizimining shikastlanishi kuzatiladi. Sistationsintetaza uchun gen mutatsiyasi natijasida ushbu ferment faolligi buziladi, oqibatda biologik suyuqliklarda metionin, gomotsistein va uning unumlarining to'planishi kuzatiladi. Gomotsistein tomir devorlarini shikastlab, yallig'lanish mediatorlari ajralishini kuchaytiradi hamda kuchli koagulator sanalib, fibrin to'planishi va tromb hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Gomotsistinuriyaning 2 shakli tafovutlanadi: piridoksinga bog'liq (kasallik holatlarining deyarli yarmi) va piridoksinrezistent. Gomotsistinuriyaning klassik shakli: chaqaloqlik ilk davrida ko'zning (miopiya), suyak tizimining (yassi valgusli tovon, oyoq-qo'llarning valgusli) shikastlanishi. Keyinchalik bolaning yurishi o'zgaradi (Charli Chaplin yurishiga o'xshash), ruhiy, so'zlashuv (hatto aqliy zaiflik) va jismoniy rivojlanishdan ortda qolish; ko'z gavharining anomaliyasi, yuqori darajadagi astigmatizm (8–10 yoshda) va boshqa oftalmologik buzilishlar (g'ilyalik, katarakta, glaukoma, ko'z to'r pardasining pigmentli degeneratsiyasi) kuzatiladi. Bemorlarning ko'pchiligida ruhiy muammolar yuzaga keladi: depressiya, shizofreniyasimon buzilishlar, psixozlar. Trombozlar, serebrovaskular asoratlar, epileptik xurujlar xosdir.

Qonda metionin va gomotsistein miqdorining ortishi bo'yicha kasallik tashxislanadi. Siydikda gomotsistein mavjudligiga skrining-test – natriy nitroprussid bilan sifat testi sanaladi.

Usulning asoslanishi. S-H va S-S-guruhli aminokislotalar (sistin, gomotsistin, sistein, gomotsistein) natriy nitroprussid bilan turli darajadagi rang hosil qiladi (pushtidan to malina ranggacha). Gomotsistein uchun past chegarasi 0,3 mg/ml hisoblanadi.

Reaktivlar: konsentrlangan ammiak, asetonsiangidrinning 10% li eritmasi (muzlatkichda zich yopilgan holda saqlansin), natriy nitroprussidning 5% li eritmasi (*ex tempore* tayyorlanadi).

Ish tartibi. 1 ml siydikka 1–2 tomchi konsentrlangan ammiak, 0,4 ml 10% asetonsiangidrin eritmasi solinadi. 10 daqiqadan so'ng 1–2 tomchi natriy nitroprussidning 5% li eritmasi qo'shiladi. Turli jadallikdagi rang hosil bo'lganda reaksiya ijobiy sanaladi (pushti rangdan to malina rangigacha).

4. Alkaptonuriyani tashxislashda gomogentizinat kislotasini aniqlash.

Alkaptonuriya – irsiy kasallik bo'lib, gomogentizinat kislotasining oksidazasi funksiyasining pasayishi sababli yuzaga keladi va tirozin almashinuvining buzilishi va bemor siydigida ko'p miqdorda gomogentizinat kislotasining ajralishi bilan tavsiflanadi.

Alkaptonuriya gomogentizinat kislotasi oksidazasining sintezini kodlovchi gen mutatsiyasi oqibatida kelib chiqadi. Ushbu patologiya autosom-retsessiv turda irsiy o'tishi bilan tavsiflanadi. Alkaptonuriya bilan, asosan, erkaklar kasallanadi. Insonda gomogentizinat kislotasi oksidazasi geni (HGD) 3-odam xromosomasining uzun yelkasida (3q 21–23) joylashgan.

Me'yorda tirozin va fenilalan parchalanishining oraliq mahsuloti gomogentizinat kislotasi maleilatsetosirka kislotasiga aylanib, undan oxir-oqibatda boshqa biokimyoviy sikllarga kiruvchi fumar va asetosirka kislotalari hosil bo'ladi. Ferment nuqsoni natijasida bu jarayon tormozlanadi va ortiqcha gomogentizinat kislotasi polifenoloksidaza ishtirokida polifenol xinoniga (alkapton yoki benzoxinonatsetat) aylanadi va buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Siydik orqali to'liq chiqib ketmagan alkapton tog'ay va boshqa biriktiruvchi to'qimalarda to'planib, ularning xiralashishi va noziklashuviga sabab bo'ladi. Avvalo, ko'z shox pardasi va quloq tog'aylarida pigmentatsiyalar paydo bo'ladi.

Siydikda gomogentizinat va benzoxinonsirka kislotalarini aniqlash alkaptonuriyani tashxislashda eng informativ usul sanaladi.

Reaktivlar. Natriy gidroksid, 10% li eritma; molibdat ammoniy reaktivi; kaliy digidrofosfat, 1% li eritma.

Gomogentizinat kislotasiga ishqor bilan sinama. Usul ishqoriy muhitda gomogentizinat kislotasi havodagi kislorod ishtirokida oksidlanishi oqibatida ko'k-binafsharangdagi parchalanish pigment mahsuloti hosil bo'lishiga asoslangan.

Ish tartibi. Bitta probirkaga 10 tomchi me'yordagi, ikkinchisiga – patologik siydik solinadi, har biriga 2 tomchidan natriy gidroksidi tomizilib, chayqatiladi va 1–2 daqiqadan so'ng rang o'zgarishi kuzatiladi.

Gomogentizinat kislotasi mavjudligida ko'k-binafsharang paydo bo'lganda reaksiya ijobiy hisoblanadi.

Gomogentizinat kislotasiga molibden reaktivi bilan sinama. Usul gomogentizinat kislotasini molibdat ko'ki hosil bo'lishi bilan molibdat ammoniyning qaytarilishiga asoslangan.

Ish tartibi. Bitta probirkaga 2 tomchi sog'lom odam siydigi, boshqasiga – bemor siydigi solinadi. Har bir probirkaga 10 tomchidan suv va 4 tomchidan kaliy fosfat eritmasi solinadi. Probirkalar chayqatiladi.

Gomogentizinat kislotasi mavjudligi bilan bog'liq bo'lgan ko'k rang hosil bo'lgan holda sinama ijobiy sanaladi.

Mashg'ulot rejasi

Fan haqida nazariy materialni egallash va muhokama etilgach, biokimyoviy usulning ahamiyati va mohiyati tushuniladi, tahlilning asosiy bosqichlari bilan tanishgandan so'ng talabalar fenilpiruvat, galaktoza, gomotsistein, gomogentizinat kislotasi aniqlashni amaliy tarzda bajaradilar, natijalar albomga bayon etiladi. Talabalar o'qituvchi bilan hamkorlikda o'tkazilgan tahlil natijalarini muhokama qiladilar, multimedia dasturlari bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot uchun topshiriqlar beradi.

Masalalar

1. Ko'rsatilgan qaysi belgilar biokimyoviy tekshiruvlar o'tkazish uchun ko'rsatma bo'lib hisoblanadi: a) bo'yin teri burmalari, bo'yning pastligi, birlamchi va ikkilamchi jinsiy belgilarning rivojlanmaganligi;

b) psixomotor rivojlanishning ortda qolishi, teri gipopigmentatsiyasi, siydikning noodatiy hidi; c) Edvars sindromi; d) «mushuk chinqirig'i» sindromi; e) aqliy zaiflik, jigar va taloqning kattalashishi, umumiy distrofiya, katarakta. Javobingizni asoslang.

2. Chaqaloqda fenilketonuriya aniqlandi. Fenilketonuriyaning klinik manzarasi – aqliy zaiflik rivojlanmasligi uchun chaqaloq ovqatidan qaysi aminokislotalari istisno qilis zarur? Javobingizni asoslab bering.

3. Chaqaloq hayotining ilk kunlarida sariqlik alomatlari paydo bo'ldi. Biokimyoviy tahlil o'tkazilgandan keyin qanday tashxis qo'yildi? Javobingizni asoslang.

4. Lizosoma patologiyasi mavjud bemor hujayralari kulturasida lizosomalarda ko'p miqdorda lipidlar to'planganligi aniqlandi. Ushbu buzilish qanday kasallik uchun ahamiyatli? Javobingizni asoslang.

5. Ko'krak bilan oziqlanuvchi chaqaloqda dispeptik holatlar, ozib ketish, terining sarg'ayishi, jigar kattalashishi kuzatildi. Temir xlorid bilan o'tkazilgan sinama manfiy. Shifokor bolaga ko'krak suti o'rniga maxsus parhez buyurdi, bu chaqaloq holatini yaxshilashga olib keldi. Ushbu bolada qanday kasallik bo'lishi mumkin? Javobingizni asoslab bering.

Test savollari

1. Inson hujayralari biokimyoviy tahlil davomida DNK olingan bo'lib, u tarkibi bo'yicha xromosom DNKdan farqlanishi aniqlandi. Bu nuklein kislota olingan:

- A. Ribosomadan
- B. Plastinkali kompleksdan
- C. Silliy endoplazmatik to'rdan
- D. Mitoxondriyadan
- E. Lizosomadan

2. Hayvonlar hujayralari o'stirilayotgan oziq muhitiga radiaktiv nishonlangan leysin eritmasi qo'shildi. Biroz vaqtdan keyin radioavtografiya usuli yordamida ushbu nishonlangan aminokislota organoidlar atrofida ko'p miqdorda to'planganligi aniqlandi. Ushbu organoidlar bo'lishi mumkin:

- A. Silliy endoplazmatik to'r
- B. Golji apparati

- C. Hujayra markazi
- D. Ribosomalar
- E. Lizosomalar

3. *O'roqsimon hujayrali kamqonlik gemoglobinning oqsil qismining sintezi uchun javobgar bo'lgan gen mutatsiyasi bilan bog'liq. Bunda qutbli aminokislota qutbsiz aminokislota almashinadi, bu esa gemoglobinning eruvchanligini kamaytiradi va eritrotsitlar shaklining o'zgarishiga olib keladi. Gemoglobin molekulasida qanday alshashinish bo'lishini ko'rsating:*

- A. Alanin – fenilalaninga
- B. Glutamin kislota – asparagin kislota
- C. Valin – seringa
- D. Glutamin kislota – valinga
- E. Glutamin kislota – lizinga

4. *Bemorda irsiy kasallik – pigmentli kserodermiya aniqlandi. Terida xayfli o'smalar hosil bo'ldi. Ushbu kasallikning mohiyati nimada?*

- A. Yurak-qon tomir tizimi faoliyati buziladi
- B. Timin dimerlar reparatsiyasi buziladi
- C. Yuqori darajada timinli dimerlar paydo bo'ladi
- D. Asosan, purinlarning metillanishi yuz beradi
- E. Melanin almashinuvining buzilishi

5. *Gemoglobin A β -zanjiri sintezini kodlovchi iRNK zanjirida transversiya yuz berdi: purin nukleotidi pirimidin bilan almashdi. Bu gemoglobin molekulasi tuzilishining buzilishiga olib keldi: β -zanjirda 6 o'rinda glutamin kislota o'rniga valin paydo bo'ldi. Ushbu kasallik klinik jihatdan namoyon bo'ladi:*

- A. α -talassemiya
- B. β -talassemiya
- C. O'roqsimon hujayrali kamqonlik
- D. Minkovskiy-Shoffar kamqonligi
- E. Favizm

6. *Laktoza operon nazariyasi bo'yicha (Jakob, Mono, 1961), laktoza Escherichia coli da induktor bo'lib, u hujayraga atrof-muhitdan tushadi. Laktoza qanday qilib uni parchalovchi fermentlar sintezini induksiyalaydi, ya'ni operonga kiritadi?*

- A. Operator bilan biriktiradi
- B. Gen-regulator bilan biriktiradi
- C. Promotor bilan biriktiradi
- D. Struktur gen bilan biriktiradi
- E. Repressor-oqsil bilan biriktiradi

7. *Ma'lumki, fenilketonuriya, fenilalanin almashinuvi va uning parchalanishiga javobgar gen mutatsiyasi oqibatida kelib chiqadi. Fenilketonuriyaga olib keluvchi fenilalanin almashinuvining yo'lini tanlang:*

- A. Fenilalanin → tirozin → tiroksin
- B. Fenilalanin → tiroksin → noradrenalin
- C. Fenilalanin → tiroksin → alkapton
- D. Fenilalanin → fenilpiruvat → ketokislota
- E. Fenilalanin → tirozin → melanin

8. *Uch oylik chaqaloq siydigi tahlilida gomogentizinat kislotasi miqdorining ko'pligi aniqlandi, siydik havoda turganida qorayib qoldi. Yuqoridagi o'zgarishlar qaysi kasalliklardan biriga xos?*

- A. Alkaptonuriya
- B. Albinizm
- C. Aminoatsiduriya
- D. Sistinuriya
- E. Fenilketonuriya

9. *Chaqaloqda tug'ilgandan keyin siydik reaksiyasi 10% li temir xlorid eritmasiga ijobiy bo'ldi. Bu holat qaysi irsiy kasallikka xos?*

- A. Alkaptonuriya
- B. Tirozinoz
- C. Qandli diabet (irsiy shakli)
- D. Fenilketonuriya
- E. Galaktozemiya

10. *Keksa yoshli ayolga modda almashinuvi buzilishi bilan bog'liq bo'lgan Konovalov-Vilson kasalligi tashxisi qo'yildi. Qaysi moddalar almashinuvining buzilishi ushbu kasallikni keltirib chiqaradi?*

- A. Mineral
- B. Aminokislota
- C. Uglevod
- D. Lipid
- E. Oqsil

7-BOB. IMMUNOGENETIK USUL

Insonning irsiy tahlillari uchun qo'llaniluvchi immunoanalitik usullar doirasida amalga oshiriluvchi immunogenetik usul asosida antitanalarni antigenlar bilan maxsus bog'lanish reaksiyalarini o'tkazish yo'li bilan aniq bir genning birlamchi mahsulotlarini me'yoriy yoki o'zgargan funksional faolligining tekshiriluvchi subyekt (proband) fenotipida aniqlash yotadi.

Gibrid olish texnologiyalarida maqsadga yo'naltirilgan somatik hujayralarni klonlashtirish va seleksiyalash asosida amalga oshirilgan ishlar natijasida immunogenetik usullarni qo'llash samaradorligi ortib bormoqda. Chunonchi, gibridoma bir hujayra – asoschining (chegaralanmagan proliferatsiya xususiyatiga ega o'sma hujayrasi gibridi va antitana sintezlovchi me'yoriy darajadagi immun limfotsit) ko'p martalab ketma-ket bo'lish yo'li bilan olingan hujayra kloni sanalib, uning barcha hujayralari ma'lum bir antitana yoki boshqacha aytganda, bir xil immunoglobulinlarning toza preparatidir. Gibridoma tomonidan hosil qilingan antitana monoklonal deb ataladi va faqat o'z antigenlari bilan reaksiyaga kirishadi. Bu bilan xuddi shunday oqsil sanaluvchi va bir vaqtning o'zida tekshiriluvchi genning birlamchi mahsuloti sanaluvchi oqsilning yuqori darajadagi ishonarli deteksiya darajasiga erishiladi. «Antigen-monoklonal antitana» reaksiyasining vizualizatsiyasi maqsadida antigen yoki antitana radiofaol izotop (radioimmun variant), bo'yaluvchi mahsulot hosil bo'lishi bilan substratning o'zgarishini ta'minlovchi ferment (immunoferment variant) yoki fluoroxrom (immunofluoressent variant) bilan nishonlanadi. Shunday qilib, monoklonal antitanalar molekular zond vazifasini bajaradilar.

Immunogenetik usul to'rt muammoni o'rganish uchun qo'llaniladi:

- irsiy gistomoslik;
- immunoglobulin va boshqa immunologik jihatdan ahamiyatli bo'lgan molekular tuzilishini irsiy nazorat qilish uchun;

- immun javob kuchini irsiy nazorat qilish uchun;
- antigenlar irsiyatini aniqlash uchun.

Ushbu muammolardan birinchisi quyidagi tadqiqotlar yo'nalishlari bilan bog'liq bo'lib, uning vazifasi – turlar ichidagi to'qimalarni ko'chirib o'tkazishda to'qimalar mos kelmasligi sabablarini tushunish XX asr – 30-yillarida tug'ildi. Tajribalar hujayra yuzasidagi tuzilmalarini nazorat qiluvchi genlar kompleksini – gistomoslik molekulari (antigenlar) ochilishiga olib kelib, ular begona to'qimalarning mos kelmasligi immun reaksiyalarini keltirib chiqaradi.

Immunogenetikaning ikkinchi muammosi immunoglobulinlarning genom tuzilishini o'rganish bilan bog'liqdir. U antitanalar molekular tuzilish xususiyatlarini aniqlashdan so'ng va ular tuzilmalarining irsiy asoslari to'g'risidagi nazariy bilimlar asosida o'tgan asrning 60-yillar o'rtalarida paydo bo'ldi.

Immun javob kuchini irsiy nazorat qilishni o'rganish (yuqorida sanab o'tilgan muammolardan uchinchi) 60-yillarda mustaqil yo'nalish sifatida boshlandi va T-hujayralar antigenlar yordamida tanib olish mexanizmlarini aniqlashga qaratilgan muammo bilan qo'shilib ketdi.

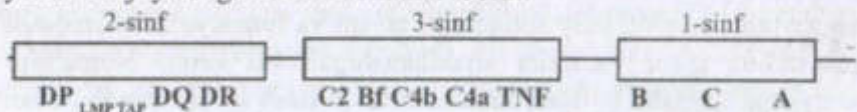
Bizning asrimiz boshlarida K.Landshteyner tomonidan inson qon guruhlari ABO tizimi ochildi. Ayni vaqtda P.Nattol inson va maymun qon zardobi oqsillarining antigenlik xususiyatlarini taqqosiy ravishda o'rgandi. Ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlar organizm hujayra, to'qima va suyuqliklarining irsiy antigenlari tavsifi va funksiyalarini aniqlash maqsadida qator vazifalar shakllanishiga olib keldi. Noma'lum antigenga spetsifik bo'lgan antitanalarni qo'llash asosiy masalalardan biri hisoblanadi. Immunizatsiyalangan laborator hayvonlar qon zardobidan antitanalar olindi. Bu yo'nalishdagi barcha izlanishlar uslubiy jihatdan serologiya, keyinchalik antigenlar genetikasi deb atala boshladi.

Gistomoslik asosiy kompleksi – GMAK (ingl. **MHC** – *Major Histocompatibility Complex*) a'zolarini ko'chirib o'tkazishda to'qimalar gistomosligini belgilovchi va transplantantlarning qabul qilinmasligi reaksiyalarini kuchaytiruvchi antigenlar sintezini nazorat qiluvchi genlar tizimidir. Transplantantlarning qabul qilinmasligi reaksiyalarini indutsirlovchi hujayralar sitomembranasining yuza tuzilmalari gistomoslik antigenlari deb ataldi, ularni kodlovchi

genlar esa gistomoslik genlari - H-genlar (*Histocompatibility*) deb nomlandi. Gistomoslik antigenlarining kashf etilishi transplantatsion immunologiya rivojlanishi uchun asos bo'lib xizmat qildi. Keyinchalik esa gistomoslik kompleksi immun tizim faoliyatini, avvalo, immunitetning T-tizimi belgilovchi asosiy irsiy tizim ekanligi isbotlandi. GMAK immun javobni boshqaradi, «o'ziniki» va «begona»ni tanib olish xususiyatini kodlaydi, begona hujayralarning «ko'chib» tushishiga olib keladi, immun tizimning qator molekularini sintezlash xususiyatiga ega. U insonni bir qator kasalliklarga (qandli diabet, xavfli o'smalar, artritlar, amiloidoz, yurak-qon tomir tizimi kasalliklari, buyrak va h.k.) moyilligini belgilaydi.

Transplantatsion antigenlar barcha yadro tutuvchi hujayralar yuzasida bo'ladi (ekspressiyalanadi). Biroq ularning miqdori to'qimalarda turlichadir. Insonda ularning eng ko'p miqdori limfoid to'qimada (limfotsit va makrofaglar) uchraydi. Boshqa a'zolar hujayralarida kamayib borish tartibi bo'yicha MHS antigenlari quyidagicha joylashgan: jigar, o'pka, ichak, buyrak, yurak, oshqozon, aorta, miya. HLA klassik antigenlari yog' to'qimasi va eritrotsitlarda hamda trofoblast hujayralari va neyronlarda deyarli uchramaydi.

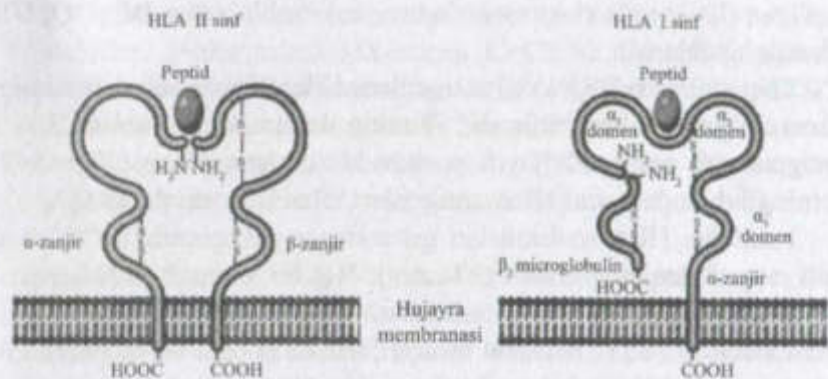
Insonlarda gistomoslik asosiy tizimi **HLA-tizim** deb ataladi (*Human Leukocyte Antigens*) (36-rasm). Bu gistomoslik antigenlari sintezini nazorat etuvchi genlar tizimidir. U 6-xromosoma qisqa yelkasida joylashgan uchta sohadan iborat.



36-rasm. 6-xromosoma qisqa yelkasidagi HLA-tizim uch sohasi.

Bu sohalar quyidagicha nomlanadi: 1-sinf, 2-sinf, 3-sinf (I sinf, II sinf, III sinf). Bu sohaga genlar va lokuslar kiradi. Har bir HLA-gen nomiga lokusning harfli (A, B, C) va raqamli belgisi qo'yiladi, masalan: HLA-A3, HLA-B27, HLA-C2 va boshqalar. Gen bilan kodlanuvchi antigenlar ham bir xilda nomlanadi. D lokusda 3 sublokus aniqlangan (DP, DQ, DR).

BJSST tomonidan tasdiqlangan ro'yxatda 138 ta HLA antigenlar mavjud. Biroq so'nggi yillarda DNK-tiplash, ya'ni genlarning o'zini o'rganish imkoniyati 200 dan ortiq allellar mavjudligini aniqlashga imkon berdi.



37-rasm. I va II sinf HLA antigenlari molekulasining tuzilishi.

I sinfga HLA -A, -B va -C lokuslar mansub. Insonning asosiy gistomoslik kompleksining ushbu uchta lokusi transplantatsion antigenlar sintezini nazorat qiladi va ularni serologik usullar yordamida aniqlash mumkin (SD – *Serological Determined*). I sinfdagi HLA antigeni molekulasida 2 ta subbirlikdan iborat: α - va β -zanjir (37-rasm). Og'ir yoki α -zanjir 3 ta hujayradan tashqari bo'laklardan – $\alpha 1$, $\alpha 2$ va $\alpha 3$ (ekstratsellular domenlar), hujayra membranasi qismidan (transmembran domen) va hujayra ichi qismidan (sitoplazmatik qism) iborat. Yengil zanjir – $\beta 2$ -mikroglobulin, α -zanjir bilan nokovalent bog'langan, hujayra membranasi bilan esa – bog'lanmagan.

$\alpha 1$ va $\alpha 2$ domenlar chuqurlik hosil qilib, unda 8–10 aminokislotalardan iborat peptid (antigen sohasi) joylashishi mumkin. Bu chuqurlik *peptid bog'lovchi shleyft* deb ataladi.

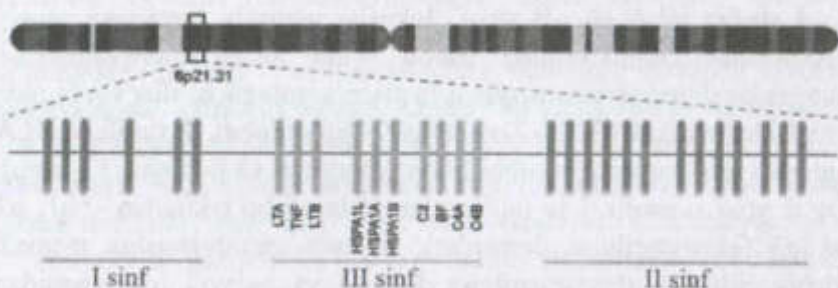
I sinf yangi HLA antigenlariga MIC va HLA-G mansub bo'lib, hozirgi vaqtda ular to'g'risida ma'lumotlar kam. Shuni ta'kidlash joizki, noklassik deb ataluvchi HLA-G faqat trofoblast hujayralari yuzasida aniqlangan va u homila antigenlariga onaning tolerantligini ta'minlaydi.

HLA tizimining **II sinf sohasi** (D-region) transplantatsion antigenlarni kodlovchi 3 sublokusdan iborat: DR, DQ, DP. Bu antigenlar hujayra vositali aniqlanuvchi usullar bilan topiluvchi antigenlarga kirib, aynan limfotsitlar aralash kulturasi reaksiyalari bilan aniqlanadi (ingl. *mixed lymphocyte culture* – MLC). So'nggi yillarda yana HLA -DM, -DN lokuslar hamda TAR va LMP lokuslar

topilgan (hujayrada ekspressiyalanmagan). Sublokuslar **DP, DQ, DR** klassik hisoblanadi.

Yaqin yillarda DR va DQ antigenlarini identifikatsiyalash imkonini beruvchi antitanalar aniqlandi. Shuning uchun hozirgi kunda 2-sinf antigenlarini nafaqat hujayra vositasida aniqlanuvchi usullar, balki serologik hamda 1-sinf HLA antigenlari bilan ham aniqlanmoqda.

2-sinfdagi HLA molekulari geterodimer glikoproteid bo'lib, 2 ta turli α va β zanjirdan iborat (37-rasm). Har bir zanjir 2 ta N-terminal uchidagi $\alpha 1$ va $\beta 1$, hujayradan tashqari $\alpha 2$ va $\beta 2$ domendan iborat (hujayra membranasiga yaqin). Bundan tashqari, transmembran va sitoplazmatik sohalar mavjud bo'lib, $\alpha 1$ va $\beta 1$ -domenlar chuqurliklar hosil qilib, ular 30 ta aminokislota qoldiqlaridan iborat peptidlar bilan birikadi.



38-rasm. III sinf HLA sohasining struktur genlari.

MNS-II oqsillari barcha hujayralarda ham ekspressiyalanmagan. II sinf HLA molekulari ko'p miqdorda dendrit hujayralarda, makrofaglarda va B-limfotsitlarda ishtirok etadi, ya'ni immun reaksiya vaqtida T-limfotsit xelper bilan ta'sirlashuvchi hujayralarda mavjuddir. Odatda, T-limfotsitlar 2-sinfdagi antigenlarga ega emas, balki mitogenlar bilan stimullanganda IL-2 ham II sinfdagi HLA molekularini ekspressiyalashi mumkin.

Shuni ta'kidlash lozimki, interferonlarning barcha 3 ta turi har xil hujayralar membranasida I sinf HLA molekulari ekspressiyasini kuchaytiradi. Masalan, γ -interferon T- va B-limfotsitlarda I sinf molekulari ekspressiyasini sezilarli tarzda kuchaytiradi, lekin xavfli o'sma hujayralari bundan mustasno (neyroblastoma va melanoma).

Ba'zan I va II sinf HLA molekulari ekspressiyasining tug'ma buzilishi aniqlanadi, bu esa «yalang'och limfotsitlar sindromi» rivojlanishiga olib keladi. Bunday bemorlar yoshligidayoq halok bo'ladi.

III sinf sohasi immun reaksiyaga bevosita jalb etiluvchi mahsulotlar, genlar tutadi (38-rasm). U C2 va C4, Bf (properdin omili) komplement komponenti va o'sma nekrozi omili (O'NO) (TNF) uchun struktur genlar tutadi. Bunga 21-gidroksilaza sintezini kodlovchi genlar kiradi. Shunday qilib, III sinfdagi HLA-genlari mahsulotlari hujayra membranasiga ekspressiyalanmaydi, balki erkin holatda bo'ladi.

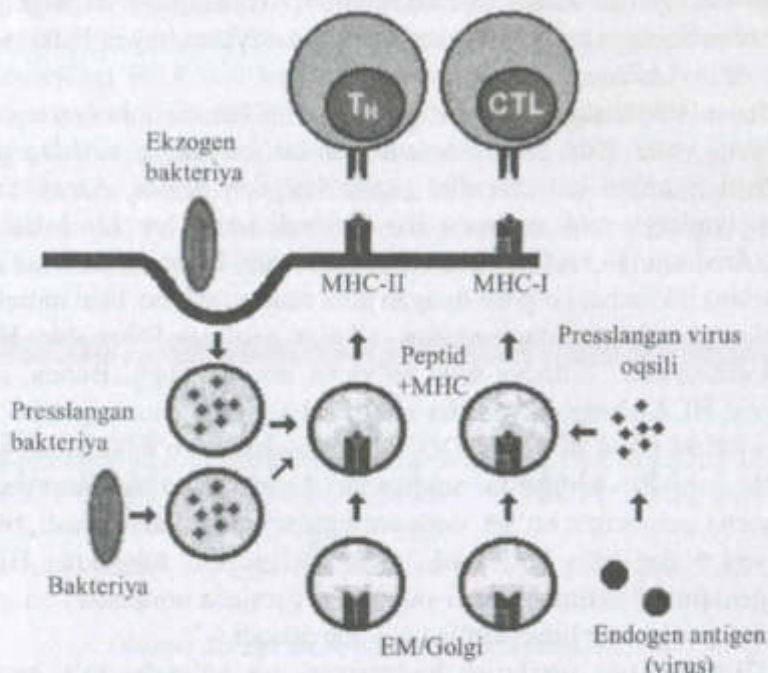
Inson to'qimalari HLA-antigen tarkibini har bir lokusga tegishli bo'lgan, ya'ni bitta xromosomada har bir lokusning bittadan geni bo'lishi mumkin bo'lgan allel genlar belgilab beradi. Asosiy irsiy qonuniyatlarga mos ravishda har bir individum har bir lokus va sublokuslarning (juft autosom xromosomalarning har biridan bittadan) ikkitadan ko'p bo'lmagan allel tashuvchisi bo'lishi mumkin. Gaplotipda (bir xromosomadan allellar yig'masi) har bir HLA sublokuslaridan bittadan allel bo'yicha ishtirok etadi. Bunda, agar individ HLA-kompleks barcha allellari bo'yicha geterozigot bo'lsa, unda turlanish (A, B, C, DR, DQ, DP – sublokuslar) o'n ikkitadan ko'p bo'lmagan HLA-antigenlar aniqlanadi. Agar individ ba'zi antigenlar bo'yicha gomozigot bo'lsa, unda antigenlar kamroq aniqlanadi, biroq bu son 6 dan kam bo'lmaydi. Agar turlanuvchi subyektda HLA-antigenlarning ehtimoliy soni maksimal darajada aniqlansa, bu «full house» (antigenlar bilan «to'la uy») deb ataladi.

HLA-genlarni tekshirish kodominant tur bo'yicha ro'y beradi, u holda avlodda ota-onaning har biridan olingan HLA-antigeni bir xil darajada ekspressiyalanadi. HLA-gaplotip deb nomlanuvchi bir xromosomaning turli lokuslaridagi allellar kombinatsiyasi yagona blok sifatida avlodga o'tadi.

Limfotsitlar HLA-antigenlariga juda boy bo'ladi. Shu boisdan ushbu antigenlarni aniqlash aynan limfotsitlarda amalga oshiriladi. HLA-A, -B, -C antigenlari molekulari limfotsitlar yuzasidagi oqsillarning taxminan 1% ni tashkil etadi, bu esa chamasi 7000 molekula deganidir.

Bularning asosiy ahamiyatining aniqlanishi immunologiyaning eng ahamiyatli yutuqlaridan biri sanalib, immun javobning ro'yobga chiqishida inson va sutemizuvchilarda markaziy asab tizimi muhim ahamiyat kasb etadi. Jiddiy nazorat qilinuvchi tajribalarda isbotlanishicha, aynan bitta antigen turli genotipga ega organizmlarda immun javobni keltirib chiqaradi va aksincha, aynan bir organizm

turli antigenlarga nisbatan turli darajada reaktivlikni namoyon qilishi mumkin. Immun javobning bunday yuqori darajadagi ixtisoslashgan turini nazorat qiluvchi genlar Ir-genlar deb nomlanadi (*Immune response genes*).



39-rasm. Xususiy HLA-antigenlar bilan begonani tanish jarayoni chegaralangan (reriktirlangan). Bu «ikki tomonlama tanish» yoki «o'zgargan o'zinikini tanish» konsepsiyasidir. T-xelper limfotsit (CD4+) begona antigenni faqat antigenni namoyon qiluvchi II sinf hujayralar yuzasida joylashgan molekular bilan kompleks tarzda taniydi. Sitotoksik limfotsitlar (T-effektorlar, CD8+), masalan, virus tabiatli antigenni nishon-hujayradagi HLA I sinfdagi molekula bilan kompleksda taniydi. Ekzogen antigenlar II sinfdagi HLA molekular, endogen – I sinfdagi molekular ta'minlaydi.

Ular inson HLA tizimining II sinfi sohasida joylashgan. Ir-gen nazorati limfotsitlar T-tizimi orqali amalga oshiriladi (39-rasm).

Begona antigen peptidni tanishga moslashgan antigen hosil qiluvchi hujayralar yuzasiga ekspressiyalangan HLA molekulari o'rtasidagi ta'sirotlar va T-xelper limfotsit yuzasidagi antigen-tanuvchi retseptor – TCR (*T-cell receptor*) immun javobdagi hujayralarning o'zaro ta'sirining markaziy qismi sanaladi. Bunda begona etiotope

tanish bilan bir vaqtda xususiy HLA-antigenlarini tanish ham ro'y beradi. HLA-tizimining muhim ahamiyatidan biri, bu ushbu tizim komplementni faollashtiruvchi klassik (C2 va C4) va alternativ (Bf) omillarining sintezini nazorat qiladi. Irsiy jihatdan ushbu komplement komponentlarning tanqisligi yuqumli va autoimmun kasalliklarga moyillikning oshishiga olib keladi.

HLA-turlashning amaliy ahamiyati. Populatsion-irsiy tadqiqotlarda va kasalliklarga irsiy moyillikni o'rganishda yuqori darajadagi polimorfizmi HLA tizimni beqiyos marker sifatida qo'llash bilan bir qatorda, a'zo va to'qimalarning transplantatsiyasida donor – retsepiyent juftliklarini tanlashda bir qator muammolar ham keltirib chiqaradi.

Qator davlatlarda o'tkazilgan populatsion tadqiqotlarning ko'rsatishicha, turli populatsiyalarda HLA-antigenlarning tarqalishida o'ziga xos farqlar borligi aniqlandi. Turli populatsiyalarning kelib chiqishi va evolutsiyasini, tuzilishini o'rganish borasidagi irsiy tekshiruvlar uchun HLA-antigenlar tarqalishining xususiyatlarini o'rganish qo'llaniladi. Masalan, janubiy yevropeoidlarga mansub gruzin populatsiyasi yunon, bolgar, ispan populatsiyalariga HLA-bo'yicha irsiy jihatidan o'xshash, ular kelib chiqishining umumiyligini ko'rsatadi.

HLA-antigenlarni tiplash otalik, qarindoshlikni aniqlash yoki rad etish maqsadida sud-tibbiyoti amaliyotida ham keng qo'llaniladi.

Ba'zi kasalliklarning u yoki bu HLA-antigenlari genotipi mavjudligi bilan bog'liqligi e'tiborni tortadi. Bu esa quyidagi holat bilan, ya'ni kasalliklarga moyillikning irsiy asoslarini o'rganish uchun HLA keng qo'llaniladi. Agar avval tarqalgan skleroz kasalligi irsiy asosga ega emas, deb qaralgan bo'lsa, hozirgi kunda HLA-tizimi bilan bog'liq ravishda o'rganish asosida ushbu kasallikning irsiy moyillikka egaligi qat'iy tarzda belgilangan. HLA-tizimi bilan bog'liqlikni qo'llash orqali ba'zi kasalliklar uchun irsiy o'tish usullarini aniqlagan. Masalan, ankilozlovchi spondiloartrit autosom-dominant tipda, gemoxromatoz va tug'ma adrenalli giperplaziya – autosom-retsessiv tipda irsiy o'tishi ko'rsatilgan. Ankilozlovchi spondiloartritning HLA-B27 antigen bilan kuchli assotsiatsiyasi sababli ushbu kasallikni erta tashxislashda HLA-tiplash ishlatiladi. Insulinga bog'liq bo'lgan qandli diabetning irsiy markerlari ham aniqlangan.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda immunogenetik usul yordamida tahlil o'tkazish bosqichlari va ahamiyati to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

I. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Immunogenetik usul mohiyatini tushuntiring.
2. Immunogenetik usulni qo'llash talab etiladigan qanday asosiy yo'nalishlarni bilasiz?
3. Klinik genetikada immunogenetik usulni qo'llashning amaliy ahamiyati.
4. Gistomoslik antigenlari va genlari to'g'risida tushuncha. Insonning HLA tizimi.
5. HLA tizimning nomenklaturasi, genlarining tuzilishi (I, II, III sinfdagi genlar).
6. I va III sinfdagi antigenlar, ularning hujayralararo munosabatlardagi, T-limfotsitlar antigenlari va ikki tomonlama tanib olish fenomenidagi ahamiyati.
7. HLA fenotip, genotip, gaplotip to'g'risida tushuncha. Irsiyatga o'tishning xususiyatlari.
8. HLA tizimni tekshirish shakllari: serologik, hujayra orqali, genlar tarkibi.
9. HLA antigenlarni turlashning amaliy mezonlari. Populatsiyalardagi HLA, biologik ahamiyati.
10. HLA va inson kasalliklari, assotsiatsiya mexanizmlari.

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test topshiriqlariga javob berish.

O'quv jihozlari. Termostat, yorug'lik mikroskopi, probirkalar bilan shtativ, o'zgaruvchan hajmli pipetkalar, predmet va yopqich oynalar.

HLA antigenlarni aniqlash bayonnomasi

Usulning asosi. To'qima antigenlarini turlash 50 va undan ortiq antileykotsitar zardoblardan iborat tijorat yig'malari yordamida amalga oshiriladi (homila leykotsitlari bilan 10–80% ijobiy reaksiya beruvchi ko'p tuqqan ayollar zardobi yoki ma'lum bir SD-antigenlar tutuvchi inson leykotsitlari bilan o'z xohishi bo'yicha

immunizatsiyalangan insonlar zardobi. Ko'p tuqqan ayollar qon zardobida homiladorlik vaqtida turmush o'rtog'ining HLA antigenlari bilan tabiiy immunizatsiyasi natijasida HLA antigenlar titri yetarlicha yuqori bo'ladi).

Gistomoslikning serologik antigenlari *limfotsitotoksik test* (ingl. *lymphocytotoxicity test*) yordamida aniqlanadi. Uni ba'zida reaksiya qo'yish jarayonida ingradientlarning mikrohajmlari qo'llanilishi sababli mikrolimfotsitotoksik deb ataladi. U tekshiriluvchi inson limfotsitlari yuzasida HLA-antitana va komplement bilan HLA-molekulasining spetsifik ta'siriga asoslangan, bu esa hujayra o'limiga sabab bo'ladi. Hujayralar o'limi oddiy vital bo'yoqlar bilan bo'yashdan so'ng yorug'lik mikroskopida aniqlanadi.

Reaktivlar. Antileykotsitar zardoblar yig'masi, quyoning liofilizirlangan komplementi (ishlatishdan oldin 1 ml distillangan suvda eritiladi), tripan ko'ki 1% eritmasi (ishlatishdan oldin 1:3 nisbatda distillangan suvda eritiladi).

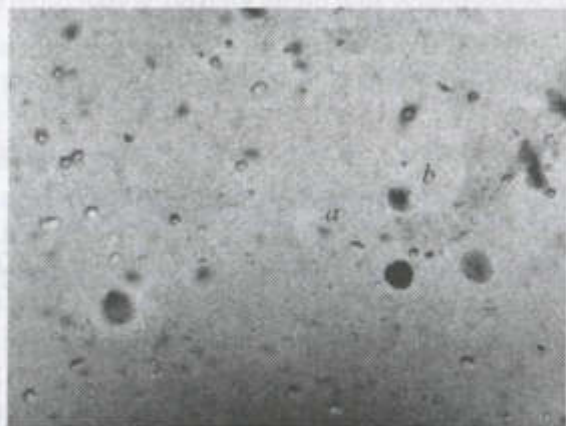
Ish tartibi. Limfotsitlar suspenziyasi ma'lum bir antigenga qarshi antizardob bilan aralashtiriladi (HLA-B8, HLA-B27 va h.k.). Aralashtirish kultural ishlar uchun mo'ljallangan yassi tubli polistirolli 24-teshikchali planshetda – 100 mkl suspenziya va 20 mkl antizardob miqdorda amalga oshiriladi. 1 soat mobaynida 25 °C haroratda inkubatsiyalanadi, komplement qo'shiladi (50 mkl) va 37 °C haroratda 2 soat inkubatsiyalanadi. Inkubatsiyadan so'ng 50 mkl limfotsitlar suspenziyasi olinadi va buyum oynachasida qavatma-qavat quyiladi, so'ng teng miqdorda tripan ko'ki ishchi eritmasi qo'shiladi, yopqich oyna bilan yopiladi va sitologik preparat yorug'lik mikroskopi ostida ko'riladi.

Limfotsitlarda mos keluvchi zardob tarkibida bo'lgan antitanaga antigen mavjud bo'lganda, antitana komplement ishtirokida leykotsitlar membranasini shikastlaydi, bo'yoq ular sitoplazmasiga kiradi va ular ko'k rangga bo'yaladi (40-rasm).

Natijalar asosida donor va retsipiyentning mos kelishi va a'zo yoki to'qimani transplantatsiya qilish imkoniyati aniqlanadi. Donor va retsipiyent ABO va Rh eritrotsitar antigenlar bo'yicha, leykotsitar antigenlar HLA tizimi bo'yicha mos kelishi zarur. Biroq amaliyotda to'liq mos keluvchi donor va retsipiyentni tanlash imkoni juda qiyin. Seleksiya eng mos keluvchi donorni topishga yordam beradi. HLA antigenlaridan biri mos kelmaganda transplantatsiya o'tkazish

mumkin, biroq bu muolaja sezilarli darajadagi immunosupressiya negizida amalga oshiriladi. Donor va retsipiyent o'rtasidagi gistomoslik antigenlarining maqbul nisbatini tanlash transplantatning hayotiyligini sezilarli darajada uzaytiradi.

Hozirgi vaqtda turlash uchun komplementni fiksatsiyalovchi monoklonal antitanalar (MAT) qo'llanilishi mumkin. Ular mikrolimfotsitotoksik testlarda hamda immunofluoressensiya reaksiyalarida ishlatilishi mumkin. Reaksiya natijalarini luminescent mikroskopiya bilan bir qatorda, sitofluorimetriya yordamida ham hisoblash mumkin.



40-rasm. Tripnan ko'ki bilan bo'yash. O'lik (a) va tirik hujayralar (b).
Ob.40^x, taxm. 10^x. kattalashtirish.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, immunogenetik usulning ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar donorlar limfotsitlari yuzasidagi HLA tizimi antigenlarini aniqlash usulini qo'llaydilar va natijalarni albomga yozadilar. Talabalar o'qituvchi bilan birgalikda natijalarni tahlil qiladilar, multimediali dasturlar bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot topshiriqlarini tushuntiradi.

Masalalar

1. Qaysi a'zo va to'qima hujayralarida transplantatsion antigenlar mavjud?

2. Tiplanuvchi bemorda 6 xildagi antigenlar HLA-A, HLA-B, HLA-C aniqlandi. Bunday holat qanday nomlanadi?

3. Th (CD4+) dendrit hujayradagi yoki HLA qaysi sinfi bilan birgalikda qanday begona antigenini taniydi? Javobingizni asoslang.

4. Agar otaning izoantigen tarkibi AO, NM, ss, dd, Cc, Ee, onada AB, MM, SS, DD, Cc, EE bo'lganda boladagi eritrotsitar antigenlari qanday bo'ladi?

5. Gistomoslikning kesishgan standart testi komplementga bog'liq sitotoksiklikka asoslangan (*cross-match* testi). Asosiy kesishgan moslikni baholash donorning periferik qonidan, qora talog'i yoki limfa tugunlaridan olingan limfotsitlar aralashmasining preparati yordamida amalga oshiriladi. Bundan tashqari, retsipiyentning donor antigenlariga nisbatan I va/yoki II sinf antitanalarini aniqlash maqsadida B- va T-limfotsitlar yordamida kesishgan moslikni baholash mumkin. Ushbu sinamada bemorning zardobi donor hujayralari bilan inkubatsiyalanadi, so'ng komponent qo'shiladi. Agar donor HLA-antigenlariga qarshi bemor qon zardobida antitanalar mavjud bo'lsa nima yuz beradi? Javobingizni asoslab bering.

Test savollari

1. Bemor operatsiyaga – buyrak ko'chirib o'tkazishga tayyorlanmoqda. Donor izlanmoqda. Transplantatning muvaffaqiyatli bitib ketishi uchun donor va retsipiyentning sanab o'tilgan antigenlaridan qaysi biri eng ahamiyatli sanaladi?

- A. Qon guruhining MN tizimi
- B. Qonning ABO tizimi
- C. Rh tizim
- D. Daffi tizimi
- E. HLA tizimi

2. Inson organizmining qarish jarayonini aniqlashda keksalik yoshida T-tizim faolligining susayishi aniqlandi. Ma'lumki, organizmda hujayra va molekular darajada gomeostazning buzilishiga olib keluvchi jarayonlar yuz beradi. Birinchi navbatda T-limfotsit killerlarning qanday funksiyasi buziladi?

- A. Plazmoblastlarning plazmotsitlarga aylanishi
- B. Organizmning mutant hujayralarini aniqlash va yo'qotish
- C. B-limfotsitlar ko'payishini stimullash

D. B-limfotsitlar tomonidan immunoglobulinlarning ajratilishi

E. B-hujayralar immun javobini tormozlash

3. *Yurakning tug'ma nuqsoni bor insonga ushbu a'zoni ko'chirib o'tkazish operatsiyasi amalga oshirildi. 24 soatdan so'ng donor transplantatining qabul qilinmasligi boshlandi. Ushbu jarayonni nima ta'minladi?*

A. Makrofaglar

B. T-limfotsit-killerlar

C. T-limfotsit-xelperlar

D. T-limfotsit-supressorlar

E. Antitana (immunoglobulinlar)

4. *Insonda bir kecha-kunduz davomida ko'p miqdorda mutant hujayralar paydo bo'ldi. Biroq ulardan aksariyati quyidagilar tomonidan aniqlandi va yo'qotildi:*

A. T-limfotsit-supressorlar

B. B-limfotsitlar

C. Plazmoblastlar

D. T-limfotsit-killerlar

E. O'zak hujayralari

5. *Bemorning kuchli kuyishi oqibatida terisida katta hajmdagi nuqsonlar paydo bo'ldi. Ularni bartaraf etish uchun jarrohlar nuqsonlar o'rniga terining boshqa sohasidan olingan teri laxtagi o'tkazildi. Transplantatsiyaning qaysi turi amalga oshirilgan?*

A. Gomotransplantatsiya

B. Eksplantatsiya

C. Allotransplantatsiya

D. Ksenotransplantatsiya

E. Autotransplantatsiya

6. *Genetik laboratoriyada «nude» qatoridagi mutant sichqonlar yaratildi, ularda timus yo'qligi sababli hujayra immun javobi ham yo'q. Bu sichqonlarda begona to'qimalarning transplantatsiyasi o'tkazilganda materialning bitib ketmasligi yuz bermadi. Bu holat qanday hujayralar yo'qligi bilan bog'liq?*

A. Makrofaglar

B. B-limfotsitlar

C. Monotsitlar

D. T-limfotsit-killerlar

E. Plazmatik hujayralar

7. Terisining ko'p sohasi kuygan bemorda donor terisi ko'chirib o'tkazildi. 8-kunga kelib transplantat shishdi, uning rangi o'zgardi, 11-kunda esa u «ko'chib» tushdi. Bu jarayonda qanday hujayralar ishtirok etadi?

- A. B-limfotsitlar
- B. Eozinofillar
- C. T-limfotsitlar
- D. Eritrotsitlar
- E. Bazofillar

8. Hayotiy ko'rsatmalar bo'yicha bemorga buyrak ko'chirib o'tkazildi. Bir oycha vaqt o'tgach, bemor ko'chirib o'tkazilgan a'zoning bitib ketmasligi oqibatida vafot etdi. Qaysi tizim bo'yicha mos kelmaslik buyrakning bitib ketmasligiga sabab bo'ldi?

- A. MN
- B. HLA
- C. AB0
- D. Rezus-omil
- E. Eritrotsitar antigenlar

9. HLA sohasi (gistomoslikning asosiy kompleksi) 6-xromosomada joylashgan. Har bir gen bir necha allellarga ega. Populatsiyalarda genotiplarning turli-tumanligi nima bilan bog'liq?

- A. Allellar kombinatsiyasi bilan
- B. Polimer o'zaro ta'sirlar bilan
- C. Komplementar o'zaro ta'sirlar bilan
- D. Epistatik ta'sirlar bilan
- E. Dominantlik bilan

10. Transplantatsion markazda 40 yoshli bemorda avtohalokat vaqtida halok bo'lgan donordan olingan buyrakni ko'chirib o'tkazish amalga oshirildi. Buyrakning bitib ketmasligining oldini olish uchun transplantatsion immunitet quyidagilar bilan susaytiriladi:

- A. Antibiotiklar
- B. Antidepressantlar
- C. Immunodepressantlar
- D. Antiseptiklar
- E. Immunostimulyatorlar

8-BOB. MOLEKULAR-GENETIK USUL

Inson irsiyatini o'rganishning **molekular-genetik** usullari – bu DNKning tekshirilayotgan sohasining tuzilishini aniqlashga imkon beruvchi bir guruh usullar majmuasidir. Usullar asosida DNK va RNK bilan turli manipulatsiyalar yotadi.

DNK ajratish. Har qanday molekular-genetik tekshiruvlarning birinchi bosqichi to'qima namunalaridan *nuklein kislotalarni* ajratib olishdan iborat. DNKni ajratib olish uchun organizmning har qanday yadro tutuvchi hujayrasi yaroqlidir. Amaliyotda ko'pincha periferik qon (leykotsitlar) qo'llaniladi.

Hujayralardan ajratib olingan DNK organizmning butun bir genomini bayon etadi. DNKni ajratib olish uchun plazmatik membrana va yadro membranasi parchalash hamda preparatni tozalash uchun qonga turli konsentratsiyadagi tuzli eritmalar bilan ishlov beriladi. DNKni ajratib olish har qanday molekular-genetik tekshiruvlar uchun xos va uzoq muddat davomida muzlatilgan holda saqlanishi mumkin.

Tahlil uchun aksariyat holatlarda (masalan, kasallikni tashxislash uchun) genomning kichik bir fragmenti yetarli bo'ladi. Buning uchun tekshiriluvchi material ko'p sonli nusxalarda olinishi zarur (amplifikatsiya). *Molekular klonlashtirish va polimeraza zanjirli reaksiya (PZR)* usuli yordamida DNK fragmentini amplifikatsiyalash mumkin.

Molekular klonlashtirish (gen injeneriya, rekombinant DNK texnologiyasi) – bu bir organizmdan boshqasiga irsiy materialni (DNK) ko'chirib o'tkazishga imkon beruvchi usullar yig'indisidir.

Molekular klonlashtirish quyidagi bosqichlardan iborat:

- DNK – donor organizmidan ajratish;
- DNKni restriktaza fermenti yordamida «yopishqoq uchli» DNK fragmentlari hosil qilish bilan parchalash;
- vektor molekulasini xuddi o'sha restriktaza bilan parchalash (plazmida, fag, kosmida va boshqalar);

- gibridd (rekombinant) molekulalar hosil qilish bilan tekshiriluvchi DNK fragmentini vektor molekulasi bilan «tikish»;
- rekombinant molekulani xo'jayin-hujayrasiga (retsipiyent) kiritish. Bu jarayon *transformatsiya* deb ataladi;
- rekombinant DNK tutuvchi hujayralarni (transformatsiyalangan hujayra) tanlab olish;
- xo'jayin-hujayrasi tomonidan sintezlanuvchi maxsus oqsil mahsulotini olish.

Molekular klonlashtirish uchun quyidagilar zarur:

1. Restriktaza fermenti;
2. Klonlanuvchi vektor;
3. Qo'yiluvchi DNK (gen, gen qismi).

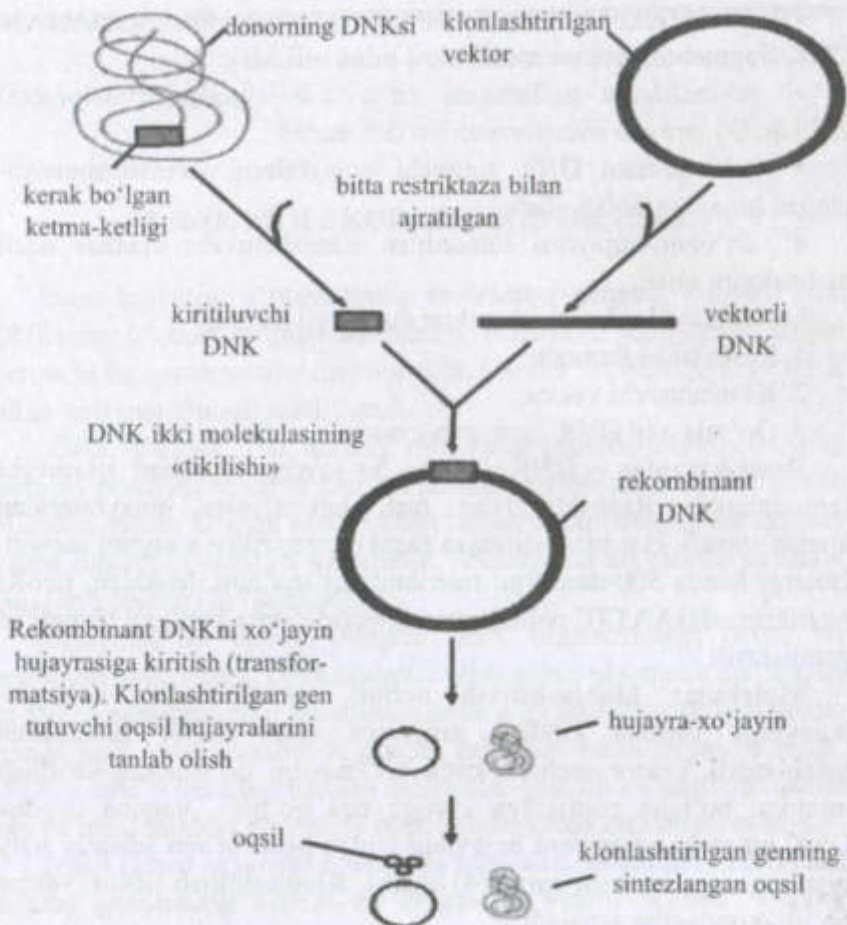
Restriktazalar – DNKni qat'iy bir joydan (saytdan) ajratuvchi fermentlardir. Restriktazalarni turli bakteriyalar hujayralaridan ajratib olinadi. Har bir restriktaza faqat o'z restriksiya saytini taniydi. Hozirgi kunda 500 dan ortiq restriktazalar ma'lum. Masalan, EcoRI restriktazasi GAATTC palindrom nukleotid ketma-ketligini taniydi va parchalaydi.

Molekular klonlashtirish uchun vektor bo'lib xo'jayin-hujayraga begona DNKni kiritishga qodir DNK molekulasi hisoblanadi. Vektor unchalik katta bo'lmashligi, qo'shimcha kiritilish mumkin bo'lgan restriksiya saytiga ega bo'lishi, yagona begona DNK tutuvchi retsipiyent hujayrani tanlab olish uchun selektiv irsiy markerga ega bo'lishi zarur (41-rasm). Klonlashtirish uchun vektor bo'lib quyidagilar sanaladi:

1. *Plazmidlar* – o'zi replikasiyalanuvchi ekstraxromosom qo'sh zanjirli halqasimon bakteriya DNK molekulasi. Plazmidalarda 10 minggaacha nukleotid juftligiga ega DNK fragmentini klonlaydi.

2. *Faglar*. Ilk marta λ E. coli. fagi asosida vektor topilgan. DNK λ fagi taxminan 50 ming nukleotid juftidan (m.n.j.) iborat. Uning bir qismi (20 m.n.j.) fagning ko'payishida ahamiyatli emas va begona DNK bilan almashtirilishi mumkin. Fagda DNKning 20 m.n.j. gacha fragmentlarni klonlashtirish mumkin.

3. *Kosmidlar* – o'zida plazmida va fag xususiyatlarini mujassam etgan vektorlardir. Sun'iy tarzda tashkil qilingan. Bakteriyalarga plazmida sifatida amplifikatsiyalanishi va fag boshchasiga joylashishi mumkin. 40 m.n.j. gacha bo'lgan miqdorda begona DNKga qo'shimcha kiritishi mumkin.

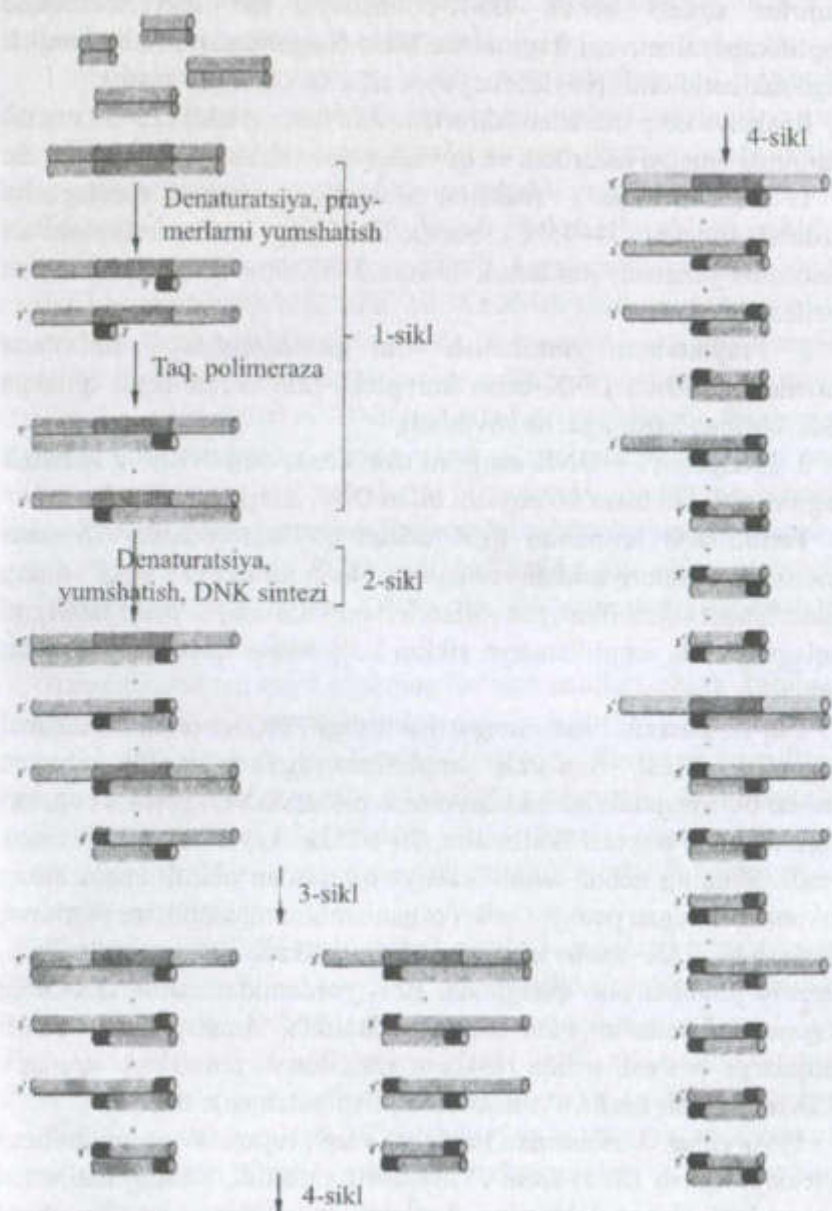


41-rasm. Molekular klonlashtirish chizmasi.

4. *Sun'iy achitqi xromosomasi (yeast artificial chromosome – YAC)*. Achitqi DNKsi asosida yaratilgan vektor. Eukariotlarda DNKning katta fragmentlarini (100 dan 1000 m.n.j.) klonlashtirish uchun qo'llaniladi. Rekombinant DNK texnologiyalarini qo'llash orqali insulin, somatotrop gormon va boshqa inson gormonlarini olish mumkin.

Polimeraza zanjirli reaksiya (PZR). Laborator diagnostikada polimeraza zanjirli reaksiyani (PZR) qo'llash irsiy materialni aniqlashga asoslangan va umumiy «genodiagnostika» atamasi bilan nomlanuvchi yangi yo'nalishdagi diagnostik usullarning rivojlanishi

uchun asos bo'ldi. PZR tahlilning yuqori darajadagi spetsifikligining o'ziga xosligi shundaki, uning genomning noyob fragmentida o'tkazilishidir.



42-rasm. PZR chizmasi

PZRning umumiy prinsipi uni DNK-polimeraza fermenti bilan DNKning spetsifik fragmentida maqsadli tarzda nusxalar (amplifikatsiya) sonini ko'p marta orttirishdir. Yangi komplimentar zanjirlar sintezi uchun DNK-polimeraza har ikki tomondan amplifikatsiyalanuvchi fragmentlar bilan chegaralanuvchi, bir zanjirli oligonukleotidlarni (praymerlar) asos sifatida oladi (42-rasm).

Reaksiya ko'p martalab takrorlanuvchi harorat sikli (25–50 marta) sharoitida amalga oshiriladi va quyidagi bosqichlardan iborat bo'ladi:

1. Denaturatsiya – reaksiya aralashmani yuqori darajagacha qizdirish (odatda, 94–95°C), bunda DNKning barcha komplekslari dissotsiatsiyalanadi, jumladan, nishon DNKning qo'sh spirali ham yoziladi;

2. Praymerlarni yumshatish yoki gibridizatsiya – aralashma praymerlar nishon DNK bilan kompleks praymerlar hosil qilishga qodir bo'lgan haroratgacha sovitiladi;

3. Elongatsiya – DNK zanjirini uzaytirish, bu DNKning spetsifik fragmentini ikki hissa ko'payishi bilan DNK zanjiri uzayadi.

Termostabil fermentni PZR uchun qo'llash (odatda, *Thermus aquaticus* bakteriyasidan olingan Taq-polimeraza yoki uning rekombinant takomillashgan variantlari qo'llaniladi) ferment faolligini saqlagan holda amplifikatsiya siklini ko'p marta qaytarishga imkon beradi.

Taq-polimeraza bilan elongatsiya tezligi 72°C haroratda maksimal darajada bo'ladi. Samarali amplifikatsiyaga to'sqinlik qiluvchi omillar bo'lmaganda bir sikl davomida nishon DNK spetsifik sohalari (amplikonlar) nusxasi ikki marta, 30 sikldan keyin esa – 109 marta ortadi. Shuning uchun amplifikatsiya qilmasdan ularni aniqlashning imkoni bo'lmagan patogen mikroorganizmlarning kichik miqdorlarini aniqlashda PZR usuli laborator diagnostikada keng qo'llaniladi. Nazariy jihatdan olib qaraganda, PZR yordamida nishon DNKning yagona molekulasini ham aniqlash mumkin. Amaliyotda ishonarli natijalarga erishish uchun reaksiya aralashmali probirkada spetsifik DNKlarning bir necha o'n nusxasi bo'lishi talab etiladi.

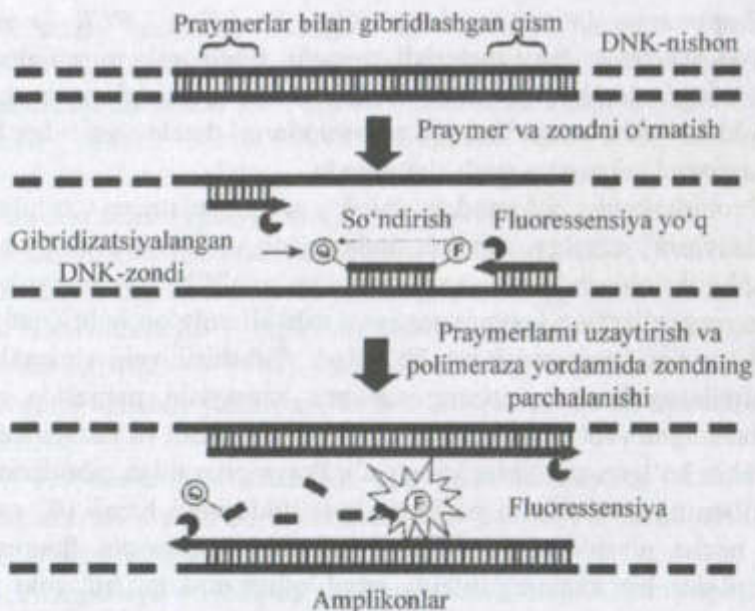
1990-yillar boshlarida haqiqiy vaqt rejimida amplikonlarni deteksiya qilish (*Real-Time PCR*) usuli yaratildi, buning natijasida sinamadagi nishon DNKning dastlabki miqdorini aniqlash imkoni paydo bo'ldi.

Zamonaviy laborator diagnostika *Real-Time PCR* patogen mikroorganizmlar irsiy materiali spetsifik fragmentlarini aniqlovchi usul sifatida amaliyotga jadal ravishda tatbiq etilmoqda va reaksiya tugashi bo'yicha amplifikatsiya mahsulotlarini deteksiyasi bilan PZR variantlarini sekin-asta siqib chiqmoqda.

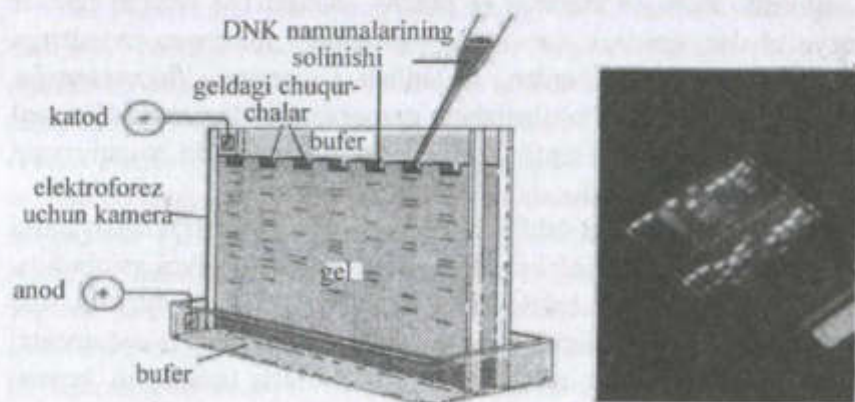
Probirkalarni ochmasdan turib amplikonlarning to'planish deteksiyasini amalga oshirish imkoniyati ushbu usulning asosiy ustunligi hisoblanadi, bu esa sinamalar va amplifikatsiya mahsulotlari bilan reagentlarning kontaminatsiyasi sababli yolg'on ijobiy natijalar olish xavfini kamaytirishga olib keladi. Tekshiriluvchi sinamalarda manipulyatsiyalar miqdorining sezilarli kamayishi natijasida unga sarflanadigan vaqt tejaladi, tahlil qilish soddalashadi va yuzaga kelishi mumkin bo'lgan xatoliklar kamayadi. Praymerlar bilan gibridizatsion zondlarning qo'llanilishi tahlilning spetsifikligini oshiradi (43-rasm). Bir necha gibridizatsion DNK-zondlardan tarqaluvchi fluorescent signallarni bir vaqtning o'zida qayd qilish imkoni bir yoki turli nishon DNKlarning turli sohalarini bir vaqtning o'zida tekshirishga imkon beradi. Lekin laborator diagnostika usullari orasida o'z o'rniga ega bo'lgan *Real-Time PCR* usulining asosiy xususiyati shundaki, bu klinik sinamada nishon DNK spetsifik nusxalarining dastlabki miqdorini aniqlash imkonidir.

Amplifikatsiyani qayd etishning ko'plab usullari ishlab chiqilgan. Diagnostik PZR-yig'malarda ko'pincha TaqManTM yoki molekular mayoqchalar tipidagi (*molecular beacons*) fluorogen zondlarga komplimentar amplikonlar ishlatiladi, ularning fluoressensiya intensivligi amplikon to'planishiga proporsional o'zgaradi (43-rasm) va maxsus asboblarda – optik modulli amplifikatorlarda haqiqiy vaqt davomida qayd qilinadi.

Hozirgi kunda PZR-tahlili klinik amaliyotda virusli infeksiyalarni (OITS, gepatit, jinsiy infeksiyalar) tashxislashda, otalikni aniqlashda, irsiy kasalliklarni tashxislashda (mutatsiyalar mavjudligini), sud tibbiyotida (shaxsni identifikatsiyalashda) qo'llaniladi. Fundamental ilmiy amaliyotda esa ushbu usul sekvenirlash (nukleotid ketma-ketlikni aniqlash), genlarni klonlashda, gen injeneriyasida (transgen hayvon va o'simliklarni yaratish), mutagenizga qaratilgan gen terapiyada qo'llaniladi.



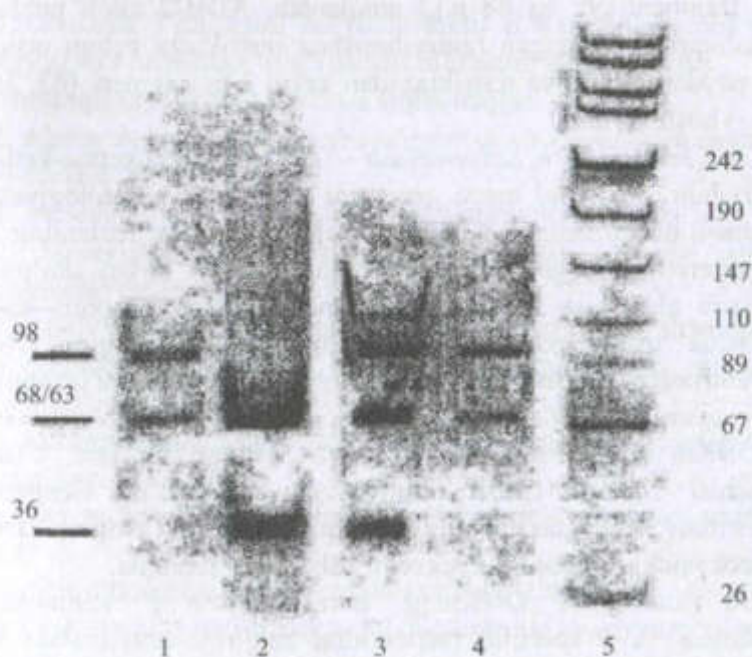
43-rasm. Haqiqiy vaqt rejimida PZR prinsipi. Amplikonlar to'planish deteksiyasi praymerlar o'rtasidagi nishon soha bilan gibridizatsiyalanuvchi oligonukleotid zond yordamida amalga oshadi. Zond o'zida fluorofor (F) va uning yonginasida joylashgan bloklovchi fluoressent so'ndiruvchi (Q) tutadi. Komplementar zanjir sintezi davomida polimeraza zondni parchalaydi, natijada fluoressensiya hodisasi yuz beradi.



44-rasm. Poliakrilamid gelda elektroforez uchun kamera. DNK namunalari geldagi maxsus chuqurchalarga solinadi. Kamera tuzli bufer eritma bilan to'ldiriladi, undan elektr toki o'tkaziladi. Ultrabinafsha nurlarda turli uzunlikdagi DNK fragmentlariga mos keluvchi yo'l-yo'l chiziqlar ko'rinadi.

DNK fragmentlarining elektroforezi. Elektroforez tajriba natijalarining (PZR va boshqalar) vizualizatsiyasi uchun qo'llaniladi. DNK fragmentlarining elektroforezi ularni ajratish va agarozali yoki poliakrilamidli gelda tarqalishini ta'minlaydi (44-rasm). DNK fragmentlari ularning kattaligiga qarab elektr maydonida harakatlanadi. Fragmentning molekular massasi qanchalik katta bo'lsa, elektr maydonida shuncha sekinroq harakatlanadi. Elektroforez tugagach, DNKning har bir fragmenti gelda yo'l-yo'l chiziq ko'rinishida namoyon bo'ladi. Har bir fragment uzunligini aniq kattalikdagi DNK namunasi (marker) bosib o'tgan masofa bilan solishtirib aniqlanadi. Natijalarning vizualizatsiyasi uchun gel bo'yaladi. Ko'pincha gel etidiy bromid bo'yog'i qo'llaniladi, unda bo'yoq DNK bilan bog'lanadi. DNK fragmentlariga mos keluvchi chiziqlar gelni ultrabinafsha nur bilan nurlantirilganda (nur spektrining qizil sohasi) aniqlanadi.

Elektroforez yordamida fragmentlarni ketma-ket ajratish bilan PZRni qo'llashda tekshiriluvchi genda deletsiya va qo'shimchalarni aniqlashga imkon beradi.



45-rasm. Alkogoldehidrogenaza geni fragmentining restriksion tahlili (ADH).

PZRdan keyin delesiya hlati yuz bersa, me'yoriy genga nisbatan kichikroq uzunlikdagi fragmentlar hosil bo'ladi, qo'shimcha kiritilganda esa (duplikatsiya) – uzunlashadi. Asoslarni almashtirish fragmentlarning uzunligiga ta'sir etmaydi, shuning uchun ularni aniqlash uchun *retriksiyon fragmentlarning uzunligi polimorfizmi va sekvenirlash usulini* qo'llash mumkin.

Restriksiya fragmentlar uzunligining polimorfizmi va sekvenirlash usuli. Nukleotidlar sonini sezilarli ravishda almashtirish DNK ketma-ketligida turli restriktazalar uchun yangi saytlar paydo bo'lishiga olib keladi. Natijada me'yoriy DNK fragmenti va nukleotid almashgan fragment bir restriktaza bilan kesiladi va uzunligi bo'yicha farq qiluvchi turli sondagi fragmentlar hosil bo'ladi. Turli uzunlikdagi fragmentlarni elektroforez usuli bilan oson aniqlash mumkin.

Bunga alkogoldehidrogenaza geni fragmentining restriksiya tahlili misol bo'la oladi (45-rasm). PZRdan keyin 165 n.j. (nukleotid juftligi) teng fragment hosil bo'ladi. ADH-1 alleli almashtirishga uchramaydi, MaeIII restriktazasi bilan ishlov berilgach elektroforezda 2 ta fragment (98 va 68 n.j.) aniqlanadi. ADH-2 alleli nukleotid almashinuviga uchragan (almashinishda restriktaza uchun ortiqcha sayt paydo bo'ladi) va restriktazadan keyin 3 ta fragment (63, 36 va 68 n.j) hosil bo'ladi.

DNK sekvenirlash. Sekvenirlash – DNK nukleotid ketma-ketligini aniqlashdir. Bu usul inson genomini me'yorda va patologiyalarda o'rganish uchun ishlatiladi. Sekvenirlash yordamida genlarning allel variantlari hamda gen mutatsiyalarining har xil turlari (ko'pincha asoslarni almashish bo'yicha) aniqlanadi. «Inson genomi» dasturi natijasida inson genomining nukleotid ketma-ketligini DNKni sekvenirlash usullarini qo'llash yordamida aniqlash yotadi (dasturning asosiy qismi 2003-yilda tugallangan).

DNKni sekvenirlashning bir necha usullari ma'lum. Ulardan birinchisi Maksam-Gilbert kimyoviy usuli, so'ng Sengerning fermentativ usuli taklif etilgan. Hozirgi kunda, asosan, DNKni didezoksinukleotid usulida sekvenirlash qo'llanilmoqda.

Bu muolajada DNKning bitta zanjirining ketma-ketligi aniqlanadi va u spetsifik nukleotidlar zanjirini uzaytirishda hosil bo'lgan komplementar zanjir seriyalari sintezi uchun matritsa bo'lib xizmat qiladi. Sintezni to'xtatish uchun didezoksinukleotid – 2' va 3'-gidroksil guruhlaridan mahrum bo'lgan sun'iy sintezlangan

nukleotidlar qo'llaniladi va shunga uchun ular keyingi nukleotid zanjiriga birika olmaydi. DNK namunasi 4 ta probirkaga ajratiladi, ularga praymer, DNK-polimeraza, 4 ta nukleotid uch fosfatlar aralashmasi (dATF, dGTF, dTTF, dTSTF) va kam miqdorda didezoxinukleotidlardan biri (ddATF, ddGTF, ddTTF, ddTSTF) qo'shiladi. Sintez vaqtida DNK-polimeraza zanjirga tasodifiy tarzda nukleotid va didezoxinukleotidni qo'shadi. Bunda har bir probirkada turli uzunlikdagi, didezoxinukleotidlardan biri bilan yakunlanuvchi fragmentlar paydo bo'ladi.

Bundan keyin elektroforez o'tkaziladi, bu esa DNK fragmentining farqlanuvchi bitta nukleotidini ajratishga imkon yaratadi. Natijada gelda zinapoyani eslatuvchi chiziqlar yig'masi hosil bo'ladi. Gelda DNK nukleotid ketma-ketligi pastdan yuqoriga DNK zanjirining 5'-3' yo'nalishiga mos holda o'qiladi. DNKning katta fragmentlarining nukleotid ketma-ketligini aniqlash uchun avtomatik uskunalar (DNK-sekvenatorlar) ishlatiladi.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda PZR usuli bo'yicha tahlil o'tkazishning mohiyati, ahamiyati va bosqichlari to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

1. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Molekular-genetik usul mohiyatini tushuntirib bering.
2. Molekular-genetik tekshiruvlarda qanday asosiy uslubiy yondashuvlar qo'llaniladi?
3. Klinik genetikada PZR usulini qo'llashning amaliy ahamiyati.
4. Biologik materialdan DNK va RNKni ajratib olishning bosqichlari va asoslanishini bayon qiling.
5. Molekular klonlashtirishning asosiy mezonlari va bosqichlarini bayon qiling.
6. Siz molekular klonlashtirish vektorlarining qanday turlarini bilasiz?
7. PZR o'tkazish asosiy mezonlari va bosqichlari.
8. DNK fragmentlarini elektroforez qilishning asosiy mezonlari va bosqichlari.
9. Restriksion fragmentlar uzunligi polimorfizmini o'rganish usulini bayon qiling.

10. DNK sekvenirlash bosqichlari va asosiy mezonlarini bayon eting.

II. Vaziyatli masalalar yechish va test topshiriqlariga javob berish.

O'quv jihozlari. Haqiqiy vaqt rejimida PZR o'tkazish uchun amplifikator, steril laminar boks, 25 dan 100°C gacha haroratga chidamli «Eppendorf» turidagi probirkalar uchun termostat, cho'kma usti suyuqligini olib tashlashga mo'ljallangan kolba-qopqonli tibbiy vakuumli so'rg'ich, 16 minggaacha aylanish tezligiga ega «Eppendorf» probirkalari uchun mikrotsentrifuga, vorteks, turli o'zgaruvchan hajmli avtomatik dozatorlar yig'masi, 1,5 ml li zich yopiluvchi polipropilenli bir martalik ishlatiluvchi mikroprobirkalar, avtomatik dozatorlar uchun mo'ljallangan 200 dan 1000 mkl hajmli aerazol baryerga ega uchliklar, 2-8°C haroratni ushlovchi va 16°C darajali muzxonali muzlatgich, alohida tibbiy xalat va bir martalik lateksli qo'lqoplar, dezinfekcion eritmalni idish.

Haqiqiy vaqt rejimida PZR o'tkazish bayonnomasi (RT-PSR)

1. DNKni ajratish.

Usulning asoslanishi. DNKni ajratish tijoriy yig'malar yordamida o'tkaziladi. Harorat lizisi asosida ekspress ekstraksiya – nuklein kislotalar preparatining PZR-tahlilini qisqa muddatlarda o'tkazishga imkon beruvchi usuldir. Ushbu usulning asosiy ustunligi amaliyotni bajarishning tezligidir. Biologik namunani lizislovchi bufer bilan ishlov berilib, so'ng uni sentrifugalash ushbu usulning asosini tashkil qiladi. Bunda erimaydigan komponentlar probirka tubiga cho'kadi, DNK tutuvchi cho'kma usti suyuqligi esa (supernatant) PZR o'tkazish uchun qo'llaniladi.

DNKni ajratib olish uchun tekshiriluvchi material hajmi 0,1 ml ga teng.

Ish tartibi

1. Antikoagulantli (1:20 nisbatda EDTAning 6% eritmasi) qon mavjud probirka leykotsitar massani olish uchun antikoagulant va qonni aralashtirish uchun asta-sekin chayqatiladi, xona haroratida 3000 ayl/daq. tezlikda 5 daqiqa sentrifugalanadi. Plazma (yuqori faza) individual uchlik bilan olib tashlanadi. Olingan qonning hujayra massasi (pastki faza) eritrotsitlardan tozalanadi. Eritrotsitlarni yuvish uslubi: 300 mkl hujayra massasiga 1 ml bufer (10mM tris-HCl, 5mM MgCl₂, 10mM NaCl) qo'shiladi va 20 daqiqaga eritrotsitlar to'liq

gemolizigacha xona haroratiga qo'yiladi. So'ng 3000 ayl/daq. tezlikda 5 daqiqa sentrifugalanadi.

2. Yig'ma tarkibiga kiruvchi lizisga uchratuvchi eritma va 1 yuvish uchun mo'ljallangan eritma (agar ular 2–8°C haroratda saqlangan bo'lsa) kristallar to'liq eriguncha 65°C haroratda qizdiriladi.

3. Kerakli miqdorda bir marta ishlatiluvchi probirkalar tanlab olinadi (salbiy va ijobiy natijalar birga). Har bir probirkaga 300 mkl lizisga uchratuvchi eritma qo'shiladi. Probirkalar belgilanadi.

4. Lizisga uchratuvchi eritmali probirkaga individual aerazol baryerli uchlik bilan 100 mkl namuna solinadi. Salbiy nazorat (SN) probirkasiga esa 100 mkl SNN qo'shiladi (salbiy nazorat namuna).

5. Namunalarni vorteksda aralashtiriladi va 65°C haroratda 5 daqiqa qizdiriladi (agar Siz qon zardobi bilan ishlangiz, namunani qizdirish kerak emas). 5000 ayl/daq. tezlikda 5 s mikrotsentrifugada aylantiriladi. Agar namuna to'liq erimasa, mikrotsentrifugada probirka 12 000 ayl/daq. tezlikda 12 daqiqa aylantiriladi va DNKni ajratish uchun cho'kma usti suyuqligi boshqa probirkaga olinadi.

6. Vorteksda universal sorbent diqqat bilan resuspendirlanadi (yig'ma tarkibida bor). Har bir probirkaga alohida uchlik bilan 25 mkl resuspendirlangan universal sorbent qo'shiladi. Vorteksda aralashtiriladi, shtativga 2 daqiqaga qoldiriladi va yana aralashtirib 5 daqiqaga shtativda qoldiriladi.

7. Probirkadagi universal sorbentni 30 soniya davomida 5000 ayl/daq. tezlikda sentrifugalash bilan cho'ktiriladi. Cho'kma usti suyuqligi vakuumli so'rg'ich yordamida alohida-alohida uchliklar yordamida olib tashlanadi.

8. Namunalarga 300 mkl 1-chi yuvish uchun eritma qo'shiladi (yig'ma tarkibida mavjud), vorteksda universal sorbent to'liq resuspendirlanguncha aralashtiriladi. Universal sorbentni cho'ktirish uchun mikrotsentrifugada 5000 ayl/daq. tezlikda 30 soniya aylantiriladi. Cho'kma usti suyuqligini vakuumli so'rg'ich yordamida alohida-alohida uchliklar yordamida olib tashlanadi.

9. Namunalarga 500 mkl 2-chi yuvish uchun eritma qo'shiladi (yig'ma tarkibida mavjud), vorteksda universal sorbent to'liq resuspendirlanguncha aralashtiriladi. Universal sorbentni cho'ktirish uchun mikrotsentrifugada 10000 ayl/daq. tezlikda 30 soniya aylantiriladi. Cho'kma usti suyuqligini vakuumli so'rg'ich yordamida alohida-alohida uchliklar yordamida olib tashlanadi.

10. 8-punktga asoslangan holda yuvish jarayoni qaytariladi, cho'kma usti suyuqligi to'liq olib tashlanadi.

11. Universal sorbentni quritish uchun probirkalar 65°C haroratga termostatga 5–10 daqiqaga joylashtiriladi. Bunda probirkalar qopqog'i ochiq bo'lishi kerak.

12. DNK elutsiyasi uchun probirkalarga 50 ml TE-bufer qo'shiladi (yig'ma tarkibida bor). Vorteksda aralashtiriladi. Termostatga 65°C haroratga 5 daqiqa qo'yiladi, doimiy ravishda vorteksda aralashtirib turiladi.

13. Probirkalar mikrotsentrifugada 12000 ayl/daq. tezlikda 1 daqiqa aylantiriladi. Cho'kma usti suyuqligi tozalangan DNK tutadi. Namunalar PZR o'tkazishga tayyor hisoblanadi.

Tozalangan DNKni 2–8 °C haroratda 1 hafta, – 16°C dan yuqori haroratda 1 yil mobaynida saqlash mumkin.

DNKni ajratish samaradorligi 50–70% ni tashkil qiladi.

2. Haqiqiy vaqt rejimida polimeraza zanjirli reaksiyasini o'tkazish (Real-Time PCR).

Usulning asoslanishi. Usul ma'lum bir to'lqin uzunligida yorug'lik energiyasini yutishi natijasida fluoressensiya xususiyatiga ega va uni boshqa to'lqin uzunligida nurlantirishga qodir bo'lgan molekullar – fluoroforlarni qo'llashga asoslangan. Reaksiyon aralashmaga DNK-zondlar qo'shiladi, ularni tarkibiga 5'-holatda fluoressent va 3'-holatga fluoressensiyani so'ndiruvchi belgi hamda 3'-holatda fosfat kislotasi kiradi. Bu zondlar amplifikatsiyalanuvchi soha ichida o'rnatilgan bo'ladi. So'ndiruvchi fluoressent belgidan tarqalayotgan nurlanishni yutadi, 3'-holatdagi fosfat guruhi esa DNK-polimerazani bloklaydi. PZR jarayonida primerni yumshatish bosqichida DNKning komplementar zanjiriga DNK-zondlarning birikishi yuz beradi, bunda PZR borishida amplifikatsiya mahsulotlari qanchalik ko'p miqdorda bo'lsa, shunchalik mos keluvchi amplikonlar bilan zond molekulasini ko'p birikadi. Elongatsiya bosqichida polimeraza DNKning komplementar zanjirini sintezlaydi va zond darajasiga yetib borganda 5'-ekzonukleaza faollikka egaligi sababli uni parchalashni boshlaydi. Shunday qilib, fluoressent belgi va so'ndiruvchining ajralishi yuz beradi, bu esa detektirlangan nurlanishning ortishiga olib keladi. Haqiqiy vaqt mobaynida PZR borishida qanchalik ko'p amplikonlar sintezlansa, nurlanish shunchalik jadal bo'ladi.

Ish tartibi. DNK amplifikatsiyasi usuli TaqMan zondlarini qo'llash bilan amalga oshiriladi.

1. PZR o'tkazish uchun barcha zarur reagentlar tayyorlanadi.

2. Steril probirkada komponentlar quyidagi nisbatda aralastiriladi (13-jadvalga qarang).

13-jadval

PZR o'tkazish uchun komponentlarni aralastirish sxemasi

Komponent	Oxirgi konsentratsiya	50 mkl aralashmadagi komponent miqdori
10 x PTSR-bufer	1x	5 mkl
10 mM smes dNTP (dezoksiribonukleozidtrifosfat)	0,2 mM har biriga	1 mkl
Praymer 1 (5 mkM)	0,1 mkM	1 mkl
Praymer 2 (5 mkM)	0,1 mkM	1 mkl
TaqMan	0,25 mkM	1 mkl
Taq-DNK-polimeraza	1,25 birl.	0,5 mkl
25mM MgCl ₂	3,5 mM	7 mkl
DNK-matritsa	0,1–1 mkg	namuna konsentratsiyasiga bog'liq
Deionlashgan suv	–	50 mkl gacha

3. Vorteksda aralastiriladi. Namunalar DNK-amplifikatorga joylashtiriladi va dastur ishga tushiriladi:

- DNKning birlamchi denaturatsiyasi 95°C da 10 daqiqa.

- Sikl denaturatsiyasi 95°C da 15 soniya.

- Zanjir elangatsiyasi bilan praymerlarni yumshatish 60°C da 1 daqiqa.

- Fluorescent signal deteksiyasi.

- Amplifikatsiya siklini 40–45 marta qaytarish (2–4-bosqichlar).

- PZR reaksiya tipini o'tkazish uchun spetsifik polimerazalar ishlatiladi (Pfu, Pwo va boshq.), ularning faolligi 60–72°C harorat chegarasida namoyon bo'ladi.

- Reaksiyadan so'ng erish egri chizig'ini tuzish shart emas (bu PZR-mahsulotlar erishi egri chizig'i emas, balki amplikon bilan zond dupleksidir).

3. Natijalarni tahlil qilish.

Usulning asoslanishi. PZR mahsulotlarini fluoressensiyasining real vaqtdagi deteksiyasi turli namunalarda shablonlar ishtirokini hisoblashga imkon beradi. Bu berilgan fluoressensiya darajasiga erishish uchun zarur bo'lgan PZR sikllar sonini hisoblash yo'li bilan amalga oshiriladi (bo'sag'a fluoressensiyasi).

Belgilangan fluoressensiya bo'sag'asiga erishish uchun matritsa kamroq bo'lgan namunalarga nisbatan, dastavval, katta matritsaga ega bo'lgan namunalarda PZR sikllari kamroq talab etilishi fluoressensiya intensivligi mahsulot miqdorini belgilab beradi. Bundan o'zaro bog'liqlikni matematik tarzda bayon etish mumkin: bo'sag'aga erishish uchun zarur bo'lgan sikllar soni (ya'ni bo'sag'a sikli yoki Ct kattaligi) matritsaning dastlabki miqdori logarifmiga teskari proporsionaldir. Shuning uchun Ct kattaligi matritsaning dastlabki sonini hisoblash uchun qo'llanilishi mumkin.

Namunadagi matritsaning dastlabki sonini hisoblash uchun, avvalo, fluoressensiya bo'sag'asi aniqlanadi, bunda turli namunalar taqqoslanadi. Buning uchun fluoressensiyaning sikl raqamiga bog'liqligi chizib olinadi, so'ng grafikda signallar fon darajada ustun bo'lgan va eksponensial ortib boruvchi bo'sag'a chizig'i o'tkaziladi. Alohida namunalardan olingan Ct kattaligi namuna fluoressensiya chizig'i bo'sag'a chizig'ini kesib o'tishi sikl sifatida olinadi.

Shablonning nisbiy yoki mutlaq miqdorini hisoblash uchun turli namunalardan olingan Ct kattaligi standart bilan solishtiriladi. Agar namunalar miqdoriy tahlil natijalari matritsa diapazoni bilan mos kelsa, unda Ct ga matritsa soni logarifmiga bog'liq holda standart egri chiziq chizish mumkin. Noma'lum namunalardagi dastlabki matritsaning mutlaq sonini namunalar Ct ko'rsatkichini qo'llash orqali standartlardan hisoblab olish mumkin. Agar standartlar bo'yicha hisoblashning imkoni bo'lmasa, unda har bir namunadagi shablonlar sonini $CT - \Delta CT$ ko'rsatkichi farqiga asosan boshqa namunaga nisbatan hisoblash mumkin.

Hozirgi kunda qator dasturiy ta'minotlar ishlab chiqilgan bo'lib, agarda plashkani sozlashda standartlar berilgan bo'lsa, ular mutlaq miqdoriy tahlillar uchun standart egri chiziqlarni avtomatik tarzda hosil qilishi mumkin. Bundan tashqari, dasturiy ta'minot reaksiya samaradorligini baholaydi va nisbiy kattaliklar uchun ΔCT kattaligini hisoblaydi.

Real vaqtdagi PZR ma'lumotlariga ishlov berishning ikki asosiy mezon:

1. Aniq bir o'lchamdagi grafiklar usuli.
2. Natijalarni to'g'ridan to'g'ri solishtirish.

Ish tartibi.

Aniq bir o'lchamdagi grafiklar usuli

Bu $C(T) - \log P_0$ koordinatalarida eksperimental namunalarda substrat konsentratsiyasini (P_0) topiladigan DNK-standart suyultirishlari seriyasi bilan aniq bir o'lchamdagi grafik tuzish usulidir.

Usulning aniqligi standart seriyalarda PZR sharoitlari (avvalo, amplifikatsiya samarasi) qanchalik eksperimental namunalar PZR sharoitlariga yaqinligiga bog'liq. Shuning uchun standartlarni tanlashda quyidagi qoidalarga tayanish zarur:

- standart preparatda aralashmalar miqdori eksperimental preparatdagiday bo'lishi;
- standart DNK bilan amplifikatsiyalanuvchi fragment ulushi eksperimental DNKdagiga yaqin bo'lishi;
- standart DNK suyultirishlar seriyasi eksperimental DNKdagi substrat konsentratsiyalarini qamrab olishi kerak.

Agar faqat substrat nisbiy konsentratsiyasi aniqlansa, aniq o'lchamli grafik chizish uchun eksperimental namunalaridagi suyultirishlar seriyasidan birini qo'llash qulay. Aralashmalari va reaksiyon aralashmadagi amplifikatsiyalanuvchi fragment ulushi bo'yicha namunalar bir-biridan juda farq qilsa, unda tajribada ularning har biridan suyultirishlar seriyasini tayyorlash va samaradorligi taqqoslash maqsadga muvofiqdir.

Natijalarni to'g'ridan to'g'ri baholash

$$C(T) = - (1/\log E) \cdot \log P_0 + \log P_{CT} / \log E. \quad (1)$$

Tenglamadan ma'lumki, 1 va 2-namunalardagi E reaksiya samarasida, substratning nisbiy konsentratsiyasi:

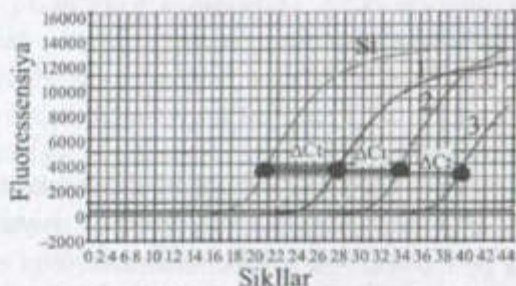
$$R = P1/P2 = E^{-(C(T)1 - C(T)2)} = E^{-\Delta C(T)}. \quad (2)$$

REF nazorat ketma-ketligi (masalan, *housekeeping gene* (konstitutiv, referens gen)) bilan amplifikatsiya ma'lumotlarini me'yorlashtirishni bajaramiz. Har ikki namunada REF reaksiyasi E_{ref} samaradorlik bilan kechsa, unda:

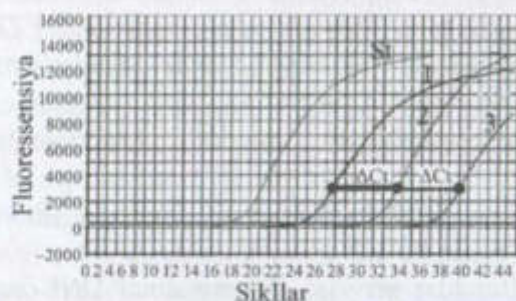
$$R = E^{-\Delta C(T)} / E_{ref}^{-\Delta C(T)_{ref}}. \quad (3)$$

Agar «nazorat» va «sinama» reaksiyalar o'xshash bo'lsa, quyidagicha ifodalanadi:

$$R = E^{-\Delta C(T)} / E_{ref}^{-\Delta C(T)} \text{ ref} = E^{\Delta C(T)} \text{ ref}^{\Delta C(T)}. \quad (4)$$



$$\Delta C_k = C_t - 1$$



$$\Delta C_k = 1 - 2$$

$$\Delta \Delta C_t = \Delta C_k - \Delta C_{t_0}$$

46-rasm. Bevosita taqqoslash usuli bo'yicha PZR-RV ma'lumotlarini hisoblash.

Va, nihoyat, agar har ikki reaksiya (2) yaqin samarada kechsa, formula soddalashadi:

$$R = E^{\Delta C(T)} \text{ ref}^{-\Delta C(T)} \sim 2^{\Delta C(T)} \text{ ref}^{\Delta C(T)} = 2^{-\Delta C(T)}. \quad (5)$$

PTSR-RV o'tkazishda REF sifatida referens genga mos keluvchi ketma-ketlikni qo'llash mumkin, biroq shuni e'tiborga olish joizki, ba'zi referens genlar turli to'qimalarda sezilarli tarzda o'zgargan bo'ladi. Yaxshisi bir necha *housekeeping genes* amplifikatsiyasining o'rtacha kattaliklari bo'yicha me'yorlashtirishni o'tkazish qulaydir.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, molekular-genetik usulning ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar DNKni ajratish, real vaqttdagi PZR qo'yish usulini qo'llaydilar va natijalarni albomga yozadilar. Talabalar o'qituvchi bilan birgalikda natijalarni tahlil qiladilar, multimediali dasturlar bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi

yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimini baholaydi, keyingi mashg'ulot topshiriqlarini tushuntiradi.

Masalalar

1. Qo'sh zanjirli DNK 39 ta nukleotid juftligi ketma-ketligi quyidagicha:

5'-SSTTAGGSSTGAATTAAGGSAATAGTGTGAATTSASATG-3'

3'-GGAATSSGGASTTAATTSSGTTATSASASTTAAGTGTAS-5'

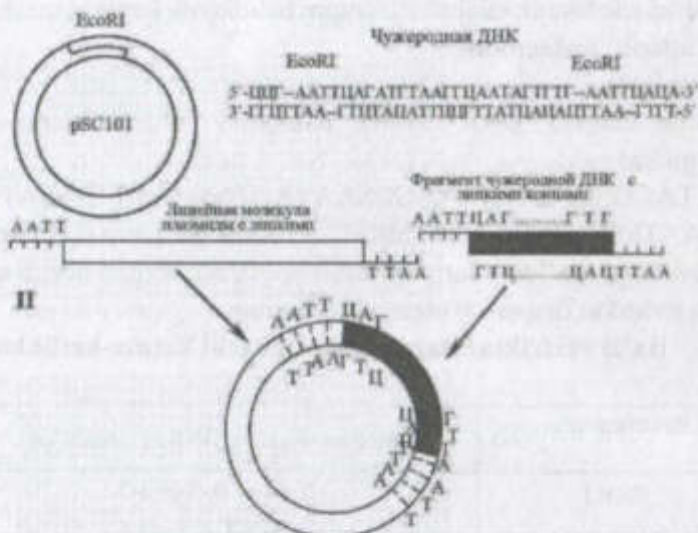
Jadvaldagi ma'lumotlarni qo'llash orqali bu DNKni necha qismga ajratish mumkin degan savolga javob bering.

Ba'zi restriktazalar va ular uzuvchi ketma-ketliklar

Restriktazalar	Tanish sohasi va DNKni uzuish joyi
Bam I	5'-G-G-A-T-S-S-3' 3'-S-S-T-A-G-G-5'
EcoR I	5'-G-A-A-T-T-S-3' 3'-S-T-T-A-A-G-5'
Hind III	5'-A-A-G-S-T-T-3' 3'-T-T-S-G-A-A-5'
Hae III	5'-G-G-S-S-3' 3'-S-S-G-G-5'
Hpa II	5'-S-S-G-G-3' 3'-G-G-S-S-5'
Sma I	5'-S-S-S-G-G-G-3' 3'-G-G-G-S-S-S-5'

2. Inson gaploid genomi 3 · 10⁹ nukleotid juftidan iborat. Agar Siz inson DNKsini GAATTS geksamer ketma-ketligini tanuvchi EcoRI restriktatsion ferment bilan uzsangiz, nechta restriksion fragmentlarga ega bo'lasiz?

3. Tamaki mozaika virusi oqsil zanjiri sohasi quyidagi amino-kislotalardan iborat: – serin – glitsin – serin – izoleysin – treonin – prolin – serin–. I-RNK ga azot kislotasi ta'sirida RNKdagi sitozin guaninga aylanadi. I-RNKga azot kislotasi ta'sir ettirilgandan keyin virus oqsili tuzilishidagi o'zgarishni aniqlang.



4. pSC101 halqali plazmidasi EcoR1 restriktaza bilan uziluvchi faqat bitta sohaga ega. Berilgan chizmadan foydalanib, quyidagi DNK fragmentlaridan qaysi biri ushbu plazmidaga kiritilishi mumkin?

- 5'-SSGAATTSAGATGTAAGGSAATAGTGTGAATTSASA-3'
 3'-GGSTTAAGTSTASATTSSGTTATSASASTTAAGTGT-5'
 5'-SSTTAGGSSTGAATTAAGGSAATAGTGTGAATSASATG-3'
 3'-GGAATSSGGASTTAATTSSGTTATSASASTTAGTGTAS-5'

5. Zamonaviy odam populatsiyasida tur ichidagi polimorfizm elementar evolutsiya omillarining ta'siri bilan tushuntirish mumkin. Evolutsiyaning elementar omillariga nimalar kirishini aniqlang. Mutatsiyalar odam evolutsiyasida qanday ahamiyatga ega? Hayvon populatsiyalaridan qanday farq qiladi? Zamonaviy odam populatsiyasida qanday tanlanishlar kuzatiladi? Ijtimoiy omillar odam populatsiyasiga qanday ta'sir ko'rsatadi?

Test savollari

1. Mutagen ta'sirida genda bir necha tripletlar tarkibi o'zgardi, lekin hujayra xuddi o'sha oqsilning sintezini davom ettirmoqda. Bu holat genetik kodning qaysi xususiyati bilan bog'liq?

- A. Spetsifiklik
 B. Universallik
 C. Triplet

- D. Tug'ma
- E. Kollinearlik

2. *Irsiy axborotni amalga oshirish mexanizmiga – genlar ekspressiyasi – translatsiya jarayoni bevosita bog'liq. Prokariotlarda ushbu jarayonning boshlanishi ribosoma peptid markaziga spetsifik aminokislota birikishi bilan bog'liq. Sintezlangan oqsilda quyida sanab o'tilgan aminokislotalardan qaysi biri birinchi bo'ladi?*

- A. Metionin
- B. Arginin
- C. Formilmetionin
- D. Lizin
- E. Prolin

3. *O'tgan asrning 70-yillarida isbotlanishicha, RNK-o'tmishdoshi molekulasida (pro-mRNK) sintezlangan polipeptid zanjirdagi aminokislotalarga nisbatan ko'proq triplet tutadi. Bunda nima ro'y beradi?*

- A. Translatsiya
- B. Terminatsiya
- C. Protsessing
- D. Initsiatsiya
- E. Transkripsiya

4. *22 yoshli qizda sil kasalligining ochiq shakli mavjud. Unga buyurilgan dori vositalari kompleksida rifampitsin antibiotigi bo'lib, u prokariotlarda DNKga bog'liq RNK-polimeraza fermentini bog'lab oladi. Rifampitsinning davolovchi samarasi sil kasalligi qo'zg'atuvchisida qaysi jarayonni tormozlashi bilan bog'liq?*

- A. Translatsiya
- B. Qaytar transkripsiya
- C. Replikatsiya
- D. Aminoatsil-tRNK hosil bo'lishi
- E. Transkripsiya

5. *Gen injeneriyada retsipiyent hujayrasiga sun'iy geni kiritishning turli mexanizmlari qo'llaniladi. Quyida sanab o'tilgan usullardan qaysi birida bu maqsadda viruslar ishlatiladi?*

- A. Transduksiya
- B. Gibridizatsiya
- C. Kopulatsiya
- D. Transformatsiya
- E. Konugatsiya

6. Azot kislota bilan qanday molekular mutatsiya kuzatilishini ko'rsating:

- A. Purin va pirimidinlar bilan aminokislotalar reaksiyasi
- B. DNK zanjirida uzilishlarning hosil bo'lishi
- C. Timinli dimerlarning hosil bo'lishi
- D. DNKning oqsil bilan bog'lanishida xatoliklar bo'lishi
- E. DNKga bog'liq RNK-polimerazaning bloklanishi

7. 110 ta aminokislota qoldiqlaridan iborat peptid sintezi haqidagi ma'lumotga o'tuvchi DNK uzunligi:

- A. 220 nukleotid
- B. 110 nukleotid
- C. 55 nukleotid
- D. 440 nukleotid
- E. 330 nukleotid

8. Qaytar transkriptazalar (revertalar yoki RNKga bog'liq DNK-polimeraza) katalizlaydi:

- A. rRNKda DNK sintezi
- B. DNKda iRNK sintezi
- C. DNKda barcha RNK sintezi
- D. RNKda DNK sintezi
- E. DNKda DNK sintezi

9. Eukariotlarda irsiy apparat quyidagicha: akseptor zona–ekzon–intron–ekzon. Bunday struktur-funksional tuzilish transkripsiya xususiyatiga bog'liq. Ko'rsatilgan sxema bo'yicha mRNK qanday bo'ladi?

- A. Ekzon–ekzon
- B. Ekzon–ekzon–intron
- C. Ekzon–intron–ekzon
- D. Akseptor zona–ekzon–intron–ekzon
- E. Akseptor zona–ekzon–ekzon–intron

10. Bakteriyalar A va B shtammlar konugatsiyasi vaqtida konugatsiyaning 3 daqiqasida Str gen, 5 daqiqasida Vas gen, 9 daqiqasida esa Ins gen. Bu nimadan dalolat beradi?

- A. Genetik kodning tug'maligidan
- B. Bakteriyalarda nukleotidlarning mozaikaligidan
- C. Genlarning chiziqli joylashuvidan
- D. Reparatsiya jarayonlari mavjudligidan
- E. Genomning ekzon-intron tuzilishidan

9-BOB. TIBBIY-GENETIK MASLAHAT BERISH

Hozirgi vaqtda irsiy kasalliklarning oldini olishda tibbiy-genetik maslahat berish muhim ahamiyatga ega, bunda irsiy kasalliklar bilan og'rigan bemorlar va ularning oila a'zolari ulardan bemor farzandlar tug'ilish ehtimoli to'g'risidagi savollarga javob olishlari mumkin.

Tibbiy-genetik maslahat berish ixtisoslashtirilgan tibbiy yordamning bir turi bo'lib, bemor farzand tug'ilishni bashoratlash, maslahat oluvchilarga ushbu hodisaning ehtimolini tushuntirish va oilaning qaror qabul qilishida yordam berish uning mohiyatini tashkil qiladi.

Tibbiy-genetik maslahat berish irsiy kasalliklar bilan og'rigan bemorlar sonini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu masalani o'rganish irsiy patologiyalarni davolashga to'g'ri yondashish, bemorni genetik shifokorga yuborish va irsiy kasalliklarning oldini olish borasidagi chora-tadbirlarni keng targ'ib qilishda juda muhim o'rin tutadi, bu esa ularning sonini kamaytirishga sezilarli darajada ta'sir qiladi.

Shunday qilib, tibbiy-genetik maslahat berish – bu shunday jarayonki, uning natijasida bemorlar yoki ularning qarindoshlari irsiy kasalliklar xavfini yoki uning avlodlarda namoyon bo'lishi, ushbu kasalliklarning oqibatlari, ularning avloddan avlodga o'tish ehtimolini hamda kasallikning profilaktikasi va davolash usullari haqida to'liq ma'lumot oladilar.

Maslahat berish jarayonida quyidagilar aniqlanadi:

- tashxislash, bu tadbirsiz barcha maslahatlar ishonchli asoslarga ega bo'lmaydi;
- xavfni matematik baholash, u ba'zi hollarda oddiy, ba'zida esa murakkab bo'lishi mumkin;
- tasdiqlovchi ahamiyati, bu ta'kidlashga asoslangan bo'lishi zarur, maslahat olgan insonlar haqiqatan ham undan naf olishlari shart hamda undan kelib chiqib oldini olish imkoniyatlarini bilishlari kerak.

Tibbiy-genetik maslahatlarning vazifalari va bosqichlari. Tibbiy maslahat berishning asosiy maqsadi – bemor farzand tug‘ilishining oldini olishdir.

Odatda, maslahatga irsiy yoki tug‘ma kasal farzandli yoki qarindoshlarda irsiy kasalliklarga moyilligi bo‘lishi sababli kasallik kelib chiqishi ehtimoliga gumon qilingan, qarindosh-urug‘lar o‘rtasidagi nikoh, ota-onalarning yoshlari (35–40 yoshdan katta), nurlanish va boshqa sabablar bilan murojaat qiladilar. Maslahat berish bir necha bosqichda olib borilishi zarur:

Maslahat berishning I bosqichi irsiy kasallik tashxisini aniqlashdan boshlanadi. Aniq tashxis har qanday maslahatning zaruriy sharti sanaladi. Avvalo, bemorni tibbiy-genetik maslahatga yuborishdan oldin, davolovchi shifokor mavjud usullar yordamida tashxisni aniqlashi va maslahatning maqsadini belgilashi shart. Biroq, u hamma vaqt ham buni bajarishi mumkin emas, shuning uchun genealogik, sitogenetik yoki boshqa maxsus irsiy tekshiruvlar (masalan, genlar birikishini yoki somatik hujayralar gibridlashishi) usullarini qo‘llashi kerak. Bunday holatlarda shifokor-genetik davolovchi shifokorga tashxis qo‘yishda yordam beradi. Bunda bemorni yoki uning qarindoshlarini qo‘shimcha tekshiruvlarga yuborish zaruriyati tug‘ilishi mumkin. Shifokor-genetik boshqa shifokorlar oldiga (nevropatolog, endokrinolog, ortoped, okulist va boshqalar) bemor yoki uning qarindoshlarida kasallik belgilarini aniqlash bo‘yicha aniq vazifa qo‘yadi. Genetikning o‘zi esa barcha mutaxassisliklar bo‘yicha 2000 dan ortiq irsiy kasalliklarni klinik tashxislovchi universal shifokor bo‘lishi mumkin emas.

Genetik maslahat berish amaliyotining ko‘rsatishicha, maslahatga murojaat qilgan bemorlarning uchdan bir qismi davolovchi shifokor tomonidan tashxisni aniqlashtirish uchun yuboriladi.

Tibbiy-genetik maslahat berishda genetik tahlillar yordamida tashxisni aniqlash, ya‘ni irsiy nuqtayi nazardan chuqurroq taqqoslov o‘tkaziladi. Bu maqsadda genetik, genealogik, sitogenetik, biokimyoviy, molekular-genetik, somatik hujayralar genetikasi va boshqa tekshiruv usullaridan foydalaniladi. Bundan tashqari, aniq tashxis qo‘yishga yordam beruvchi immunologik va paraklinik usullar keng qo‘llaniladi.

Genealogik tekshiruvlar tibbiy-genetik maslahat berish amaliyotida qo‘llaniluvchi asosiy usullardan biri sanaladi.

Shajara a'zolari to'g'risidagi ma'lumotlar to'liq yig'ilganda genealogik usul irsiy kasalliklarni tashxislashda ko'p ma'lumot beradi, ayniqsa, noma'lum shakllari yoki aniq bir biokimyoviy usullar yordamida tashxislash imkoni bo'lmagan holatlar bu usul juda qo'l keladi.

Agar shajarada irsiy o'tish turi aniq kuzatiladigan bo'lsa, unda maslahat berish noaniq tashxisda ham amalga oshirilishi mumkin. Tibbiy-genetik konsultatsiyada barcha holatlarda klinik-genealogik usul qo'llaniladi.

Aksariyat konsultatsiyalar tajribasining ko'rsatishicha, sitogenetik tekshiruvlar umumiy konsultatsiyalar holatining deyarli yarmida qo'llaniladi. Bu esa xromosom kasalliklarning tashxisi aniqlanganda va rivojlanishning tug'ma nuqsonlarida tashxisni aniqlash bilan bog'liqdir.

Biokimyoviy, immunologik, molekular-genetik va boshqa paraklinik usullar genetik maslahat uchun spetsifik sanaladi, biroq bu usullar nasliy bo'lmagan kasalliklarni ham tashxislashda ishlatiladi. Irsiy kasalliklarda nafaqat bemorni, balki uning boshqa oila a'zolarini ham bir xildagi testlar bilan tekshirish zaruriyati tug'iladi (biokimyoviy yoki immunologik «shajara» tuziladi).

Genetik konsultatsiyalar jarayonida ko'pincha yangi paraklinik tekshirish usullariga talab yuzaga keladi. Bunday hollarda bemor yoki uning qarindoshlari mos keluvchi ixtisoslashtirilgan muassasalarga yuboriladi.

Oxir-oqibatda konsultatsiya jarayonida barcha to'plangan ma'lumotlarning genetik tahlili asosida tashxis aniqlanadi, agarda, zaruriyat bo'lganda, genlar birikishi bo'yicha ma'lumotlar yoki hujayralarni sun'iy usulda o'stirib tekshirish bo'yicha ham ma'lumotlar tahlil etiladi. Genetik tahlil o'tkazish uchun, yuqorida ta'kidlanganidek, shifokor-genetik va genetika bo'yicha maslahatchi shifokorning bilim va saviyasi yetarlicha keng bo'lishi zarur.

Kasallikning aniq klinik va genetik tashxisi, oilani tibbiy-genetik konsultatsiyadan o'tkazishning keyingi strategiyasini belgilab beradi: irsiy xavf darajasini aniqlash va prenatal tashxislash yoki profilaktik davolash samarasini aniqlash.

Konsultatsiyaning ikkinchi bosqichi – nasl bashoratini aniqlash. Aniq tashxis bo'lgan har bir holatda shifokor-genetik vazifani belgilab oladi. Antenatal tashxislashni qo'llash imkoni bo'lgan hollarda genetik

vazifani yechish zaruriyati bo'lmaydi va bu holatda kasallik bilan tug'iluvchi bolaning tug'ilishi bashorat qilinmaydi, faqat homilada kasallikni tashxislash qoladi, xolos.

Genetik xavf ikkita usul bilan aniqlanadi:

1. Genetik tahlil va variatsion statistika usullarini qo'llab irsiy qonuniyatlarni aniqlashga asoslangan nazariy hisob-kitoblar yo'li bilan;

2. Multifaktorial va xromosom kasalliklar, shuningdek, irsiy determinatsiya mexanizmlari noaniq bo'lgan kasalliklar uchun empirik ma'lumotlar yordamida. Ba'zi hollarda har ikki mezonlar birlashtiriladi, ya'ni empirik ma'lumotlarga nazariy tuzatishlar kiritiladi.

Avlodni bashoratlash bo'yicha maslahat o'tkazish ikki turda bo'ladi: *prospektiv va retrospektiv*.

Prospektiv konsultatsiya – bu irsiy kasalliklar profilaktikasining eng samarali usuli bo'lib, unda bemor bola tug'ilish xavfi homiladorlik ro'y bergunga qadar yoki uning erta muddatlarida aniqlanadi. Bunday konsultatsiyalar ko'pincha quyidagi hollarda o'tkaziladi:

- er-xotinning qarindoshligida;
- noqulay oilaviy anamnezda, unda er yoki xotin tomonidan irsiy nuqsonlar bo'lishi;
- homiladorlikka yoki homiladorlikning birinchi haftasida er-xotinning biriga zararli muhit omillari ta'sir qilganda (davolovchi yoki diagnostik nurlanish, og'ir infeksiyalar, kasbiy zararlar va boshqalar).

Retrospektiv konsultatsiya – bu nisbatan sog'lom onalardan kasal farzand tug'ilgandan so'ng konsultatsiya o'tkazish. Bu maslahatga murojaat etishning asosiy sababi bo'lishi mumkin.

Turli irsiy avloddan avlodga o'tish turlari bo'lgan naslni bashoratlash nisbatan farqlanadi. Masalan, monogen o'tishda xavf Mendel qonunlariga asoslanadi.

Monogen kasalliklarda xavfni hisoblash quyidagi holatlar sababli asoratlanadi:

- probanddagi noaniq tashxis;
- genetik geterogenlik;
- penetrantlikning susayishi yoki ushbu genlarning ekspressivligi;

- irsiy anomaliyalarning kecl namoyon bo'lishi;
- geterozigotlikka, ayniqsa X-bog'liq kasalliklarda ishonarli testlarning yo'qligi.

Xromosom kasalliklarda xavfni hisoblash. Xromosom nuqsonlar konsultatsiyada qiyinchilik tug'dirmaydi. Xromosom nuqsonlarda qayta xavfni aniqlash muammosi quyidagilarda namoyon bo'ladi:

- me'yordagi kariotip bo'lsa aneuploidiyaning takrorlanishini bashoratlash ehtimolligi. Ota-onada – har bir nuqson uchun empirik ma'lumotlar bo'yicha baholanadi;

- ota-onadan birida mozaitsizm aniqlanganda;

- xromosomalar struktur nuqsonlarining oilaviy shakllarini bashoratlashda – bu ham empirik ma'lumotlar bo'yicha baholanadi.

Probandning ota-onasining birida mozaitsizm aniqlanganda sibslar uchun xavf quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$\frac{X}{(2-X)} \cdot K, \quad (1)$$

bu yerda: X – nuqsonli hujayra kloni ulushi; K – embriogenezda muvozanatlashmagan zigotalar eliminatsiya koeffitsiyenti (Daun sindromida $K = 1/2$).

Multifaktorial kasalliklarda xavfni hisoblash. Har bir kasallikning yoki rivojlanish nuqsonining populatsion va oilaviy uchrash darajasi to'g'risidagi empirik ma'lumotlar multifaktorial patologiyalarda xavfni baholash asosini tashkil qiladi.

Xavf darajasi oiladagi shikastlanganlar soni va ularning o'xshashliklariga ko'ra o'zgarib boradi. Shuning uchun aniq bir oiladagi xavfni baholash asosi to'liq genealogik ma'lumotlar tashkil qiladi.

Qarindoshlar o'rtasidagi nikohda genetik bashorat. Yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohda autosom-retsessiv kasalliklar mavjud bolalar ko'p tug'iladi. Yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohda xavfni baholash shajaradagi autosom-retsessiv kasalliklarning bor yoki yo'qligiga bog'liq. Birinchi holatda ushbu oilaning ma'lum bir kasallik bo'yicha moyilligi va xavfi inbriding koeffitsiyenti bo'yicha aniqlanadi. Biroq aksariyat holatlarda oilada qandaydir kasallikka ko'rsatmalar bo'lmaydi. U holda retsessiv kasallik mavjud bolaning tug'ilish xavfini baholash uchun yarim empirik formula qo'llaniladi:

$$P = \frac{1}{2} F \cdot d, \quad (2)$$

bu yerda: F – inbriding koeffitsiyenti; d – populatsiyadagi har bir insondagi geterozigot holatdagi zararli genlarning o'rtacha soni. Ba'zi genetik tadqiqotlarda aniqlanishicha, d kattaligi taxminan 4–5 ga teng. Yakuniy baholash uchun hisoblangan xavf kattaligi umumpopulatsion xavf bilan qo'shiladi.

Irsiy poligen va multifaktorial kasalliklarning avlodga o'tishini genetik bashoratlash. Poligen kasalliklarni, jumladan, multifaktorial kasalliklarning avlodga o'tishida konsultatsiyalar empirizmga asoslanadi. Ba'zi poligen kasalliklar, jumladan, tutqanoq, shizofreniya va boshqalar ko'p uchraydi va ular bo'yicha empirik baholashlar ishonarli ekanligini ko'rsatuvchi ma'lumotlar to'plangan.

Ota-onalar, tug'ilgan bolalar va boshqa qarindoshlar salomatligini, kasallik shakli va boshqalarni e'tiborga oluvchi turli irsiy vaziyatlarga bog'liq ravishda empirik xavflar to'g'risidagi ma'lumotlar mavjud.

Masalan, bolaning shizofreniya bilan kasallanish xavfi to'g'risidagi ma'lumotlar qanday? Agar ota-onaning har biri sog'lom va oilada shizofreniya holati bo'lmasa, bemor bolaning tug'ilish xavfi 1% ni tashkil qiladi, ya'ni umumiy populatsiyadagi xavfga teng. Agar ota-onadan biri kasal bo'lsa, unda birinchi farzandning kasallanish xavfi 19%, agar har ikkisi kasal bo'lsa – 59% ga teng. Empirik xavfning bu o'rtacha qiymatlari bemor qarindoshlar oilasida ortib boradi.

Yagona sporadik patologiyalar maslahat berish amaliyotida yetarlicha ko'p uchraydi, xatto shajara diqqat bilan tahlil qilinganda ham kasallikning oilaviy tavsifini aniqlashning imkoni bo'lmaydi. Bunda shifokor-genetik, avvalo, kasallik irsiy sabablar yoki rivojlanayotgan homilaga zararli omillar ta'siridan kelib chiqqanligini aniqlashi zarur.

Sporadik patologiyaning ehtimoliy sabablari qanday? Bu, avvalo, fenokopiyalardir: ota-onaning biridagi gametalar yoki homila rivojlanishining ilk davridagi gen yoki xromosom mutatsiyalar; ota-onaning birida mavjud xromosom mutatsiya, biroq uning genotipida muvozanatlashgan; ota-onaning har ikkisidagi geterozigotlik oqibatida kamyob uchrovchi retsessiv genning yuzaga chiqishi; ota-onadan birining oilaviy patologiyani yashirishi. Bu holatlarning barchasida avlodning kasallanish bashorati turlichadir.

Ba'zida irsiy va irsiy bo'lmagan kasalliklarni aniqlash sezilarli qiyinchiliklarni tug'diradi, chunki har bir irsiy kasallik, odatda, o'z fenonusxasiga ega bo'ladi va shunday ekan, bir xildagi klinik manzara irsiy va irsiy bo'lmashligi mumkin. Ayni vaqtda kasallik tabiatini aniqlash avlodni bashoratlashda hal qiluvchi ahamiyat kasb qiladi. Bu borada kar-soqovlik yaxshi misol bo'la oladi, bu kasallik odatda, retsessiv tipda avlodga o'tadi. Ma'lumki, kar-soqovlar o'zaro nikohdan o'tadilar. Agar er va xotin kar-soqovlikning bir xildagi irsiy shakliga ega bo'lsalar, unda ularning barcha bolalari xuddi shu nuqson bilan tug'iladi. Agar ulardan biri irsiy kar-soqovlik bilan, ikkinchisi – paratonik turdagi kar-soqovlik bilan kasallangan bo'lsa, unda bolalari me'yorda tug'iladi. Bundan kelib chiqadiki, ota-onadan biri kar-soqov, ikkinchisi sog'lom bo'lgan nikohdan tug'ilgan bolalar sog'lom tug'iladi.

Agar kasallikning sporadik holatlari irsiy omil natijasida kelib chiqqan bo'lsa, avlodning salomatligi uchun bashorat ijobiy bo'ladi, chunki gen yoki xromosom mutatsiyalar kasallikning sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Gen mutatsiyalari yuz minglab me'yordagi genlarda ayrim mutant gametalar ko'rinishida uchrasa, xromosom mutatsiyalar (Daun sindromi) – bir necha yuz ming tug'ilishlarga bir holat to'g'ri keladi. Shunday ekan, ushbu lokusdagi yangi gen mutatsiyasi juda kam holda uchraydi va er-xotinlar avlodida xromosom mutatsiyalarning qaytarilish ehtimoli unchalik ko'p emas, avlod salomatligi uchun bashorat ijobiy bo'ladi.

Shajaraning tahlili asosida shu narsa isbotlandiki, turli lokusga ega ikkita gen gomozigot holatda kar-soqovlikni keltirib chiqaradi. Bu bilan irsiy kar-soqov bo'lgan nikohdan me'yordagi farzand tug'ilishini tushuntirish mumkin.

Ota-onalarda muvozanatlashgan xromosom mutatsiyalar bo'lganda boshqacha ko'rinishda bo'ladi. Bunda er-xotinlar sog'lom bo'lsa, ularning avlodlari uchun salbiy. Ba'zi hollarda xavf 50% ga yetadi.

Qachonki er-xotinning har ikkisi sog'lom bo'lsa-da, ular ushbu patologiya bo'yicha geterozigot bo'lsa, kam uchrovchi retsessiv kasalliklarda patologik fenotipning namoyon bo'lishi kuzatiladi.

Proband bolalardagi sibslar uchun irsiy xavfning kattaligi 14 va 15-jadvallarda keltirilgan.

Proband sibslar uchun irsiy xavfning kattaligi

Nuqsonning avlodga o'tish tipi	Sibslar uchun irsiy xavf, %
Dominant gen mutatsiya	0,0001
Xromosom mutatsiya	1,0
Autosom-retsessiv tip	25,0
Gonosom-retsessiv tip	Opa-singillar uchun 0,001 Aka-ukalar uchun 33,0-50,0
To'liq bo'lmagan penetrantlik bilan autosom-dominant tip	35,0-50,0
Poligen-determinirlangan tip	Odatda, 10,0 gacha
Fenokopiya	Umumpopulatsion xavf
Ota-onaning birida tashuvchanlik natijasida muvozanatlashmagan xromosom aberratsiya	5,0-90,0

Proband bolalari uchun irsiy xavf hajmi

Nuqsonning avlodga o'tish tipi	Sibslar uchun irsiy xavf, %
Autosom-dominant tip: Shikastlanganda yangi mutatsiya haqida gap ketishidan qat'i nazar nuqson avlodga o'tadi	50,0
Autosom-retsessiv tip	0,0001
Gonosom-retsessiv tip er zararlangan	0,0001, genotip 50,0 qizlar tashuvchi, o'g'illar sog'lom
xotin zararlangan	qizlar tashuvchi, o'g'illar kasal
Gonosom-dominant tip: er zararlangan	qizlar kasal, o'g'illar sog'lom
xotin zararlangan	jinsga bog'liq emas 50,0
Poligen determinirlangan tip	odatda, 10,0 gacha
Fenokopiya	umumpopulatsion xavf
Xromosom aberratsiya	Odatda, nasl qoldirishga qodir emas, boshqa hollarda - 50,0% bemor

Maslahatning uchinchi bosqichida shifokor genetik maslahat oluvchi er-xotinlar bolalarida kasallik kelib chiqish xavfi to'g'risida

xulosaga kelishi va ularga mos keluvchi tavsiyalar berishi kerak. Tibbiy-genetik maslahatlarda tavsiyalar, odatda, yozma tarzda beriladi.

Shifokor xulosa tuzar ekan, oilaviy nuqsonning og'irligini, bemor bola tug'ilish xavfini va masalaning axloqiy tomonlarini e'tiborga olishi zarur.

Kasallik xavfi agar 1:1 dan 1:10 gacha bo'lsa – yuqori, 1:10–1:20 – o'rtacha va 1:20 va undan kam bo'lsa, kasallikning yuzaga kelishi kam deb baholanadi.

Maslahat berishning yakuniy qismi – genetikning maslahatlari diqqat-e'tiborni talab qiladi.

Bemorlar bilan suhbat davomida konsultatsiyaning maqsadiga erishish uchun ularning ma'lumoti, oilaning iqtisodiy darajasi, er-xotinlarning shaxsiyatlari, ularning o'zaro munosabatlarini e'tiborga olish zarur. Ko'p bemorlar maslahatga irsiy kasalliklar va irsiy qonuniyatlar to'g'risidagi ma'lumotlarni qabul qilishga tayyor bo'lmagan holda keladilar. Biroq yuz bergan baxtsizlik uchun aybdorlik hissini sezishga moyil bo'ladi va qator nomukammalliklar kompleksidan aziyat chekadilar, ba'zilar esa «tanishlarining hikoyalariga» asoslangan bashoratlarga ishonadilar, uchinchilar – genetik konsultatsiyaning imkoniyatlariga noto'g'ri yo'naltirilgan, voqelikka asoslanmagan so'rovlar yoki taxminlar bilan maslahatga keladilar. Maslahat oluvchilarda barcha o'zlarini qiynovchi hishayajonlar yo'qotilgandan so'ng, aniq bir xavfni tushuntirishga o'tish kerak.

Bunda shuni nazarda tutish lozimki, barcha maslahat oluvchilar farzand ko'rishni xohlaydilar. Bu esa shifokor-genetikning kasbiy javobgarligini oshiradi. U tomonidan aytilgan har bir noaniq fikr ota-onalar tomonidan shundayligicha qabul qilinishi mumkin. Agar ota-onalar farzand ko'rishdan kuchli xavfsirayotgan bo'lsalar, unda shifokor tomonidan ehtiyotsizlik qilib aytilgan har bir so'z xavf unchalik katta bo'lmasa-da, ularning qo'rquvini oshiradi. Ba'zida esa, aksincha, farzand ko'rish istagi shu qadar kuchli bo'ladi, chunki shifokor sog'lom farzand ko'rish ehtimoli borligini aytganligi uchun katta xavf bo'lganda ham ota-onalar farzand ko'rishga qaror qiladilar. Xavfni izohlash harakati har bir holat uchun individual tarzda moslashgan bo'lishi zarur. Ba'zi hollarda 25% holatda bemor farzand ko'rish xavfi to'g'risida aytilsa, boshqacha holatlarda

esa 75% holatda sog'lom farzand ko'rish ehtimoli borligini aytish kerak. Biroq hamma vaqt ham mijozlarni bemor farzand tug'ilishida o'z ayblarini his qilmasliklari uchun irsiy omillarning ehtimoliy holda tarqalishi mumkinligiga ishonirish kerak.

Maslahatlarni irsiy kasallik tashxisi qo'yilgandan 3-6 oydan so'ng o'tkazish maqsadga muvofiq bo'ladi, chunki bu davrda oilada yuz bergan holatga ko'nikish paydo bo'ladi va kelajakdagi farzandlar to'g'risidagi har qanday ma'lumotlar yomon qabul qilinishi mumkin. Olingan ma'lumotlarning yaxshi o'zlashtirilishi uchun maslahatlar bosqichma-bosqich tarzda vaqt davomida uzoqroq olib borilishi kerak.

Mijozlar tomonidan qaror qabul qilishda shifokor-genetikning xatti-harakati doimo bir xilda bo'lishi lozim. U shak-shubhasiz aniq bir holatdan kelib chiqadi. Mijozlar qarorni o'zlari qabul qilsalar-da, shifokorning xatti-harakati turlicha bo'lishi mumkin:

- oilada qaror qabul qilishda shifokorning roli faol;
- shifokorning roli xavf mohiyatini tushuntirishga qaratilgan bo'ladi.

Chet el mualliflari maslahatning passiv shakli bilan chegaralanadilar.

Tibbiy-genetik konsultatsiyaning faol shakli tibbiyotning profilaktik yo'nalishiga javob beradi. Shifokor-genetik maslahatiga muhtoj bo'lgan shaxslarni faol tarzda aniqlash va ularni genetik konsultatsiyaga yuborish davolash-profilaktika muassasalari oldida turgan muhim vazifalardan biridir.

Irsiy kasalliklarning prenatal tashxisi. Irsiy kasalliklarni prenatal (tug'uruqqacha) tashxislash – bu tibbiyotning tez rivojlanayotgan sohasi bo'lib, u UTT, jarrohlik texnikalar (xorionbiopsiya, amnio-va kordotsentez, homila terisi va mushaklari biopsiyasi) va laborator usullar (sitogenetik, biokimyoviy, molekular-genetik) kompleksidir.

Prenatal tashxisning zamonaviy usullarini qo'llash natijasida tibbiy-genetik maslahatlarning samaradorligi sezilarli tarzda oshadi. Uning yordamida farzand tug'ilishidan ancha avval kasallikni aniqlash, agar zaruriyat bo'lsa, homiladorlikni to'xtatish mumkin. Oilaning bo'lajak sog'lom farzandga g'amxo'rliqi homiladorlikka ta'sir qiluvchi irsiy va muhit xavf omillaridan saqlash va prenatal tashxislash o'tkazishdan iborat.

Prenatal tashxislash o'tkazishga quyidagilar ko'rsatma bo'lib hisoblanadi:

- oilada aniqlangan irsiy kasallik;
- onaning yoshi 35, otaning yoshi 40 dan kattaligi;
- oilada jins bilan bog'liq kasallikning mavjudligi;
- ota-onalarning birida xromosomalarning tuzilishi bilan bog'liq nuqsonlarning bo'lishi (ayniqsa, translokatsiya va inversiyalar);
- autosom-retsessiv kasalliklarda allellarning bir jufti bo'yicha ota-onalar har ikkisinining geterozigotligi;
- homiladorlik anamnezida salomatlikka salbiy ta'sir etuvchi ishlab chiqarish omillarining mavjudligi yoki yuqori radiatsion muhit bo'lgan joylarda yashashi;
- homiladorlikning qayta-qayta uzil-kesil to'xtatilishi yoki rivojlanishning tug'ma nuqsonlari mavjud farzandning tug'ilishi, qandli diabet, tutqanoq, homiladorlik infeksiyasi, dori-darmonlar bilan davolash.

Prenatal tashxislash uchun zaruriy shart-sharoitlar:

1. Shifokorlar invaziv prenatal tashxislashga ko'rsatmalarni aniqlash borasida, usulni qo'llashga chegarani ham aniqlay bilishi kerak.

2. Prenatal tashxislash ikki bosqichni o'z ichiga oladi. Birinchi bosqich – homiladorlik bo'yicha irsiy nuqtayi nazardan noqulay xavf bo'lgan oilalarni aniqlash. Ikkinchi bosqich – prenatal tashxisni aniqlovchi. Xavf omillari mavjud ayollarda tashxisni aniqlashning invaziv yoki noinvaziv, laborator, tannarxi qimmat bo'lgan, murakkab usullari qo'llaniladi.

3. Prenatal tashxislash bo'yicha mutaxassislar (akusher-ginekologlar, shifokor-genetik, laborant-genetik shifokor) o'z laboratoriyalarida tashxisiy cheklanishlarni bilishlari kerak.

4. Mutaxassislar muolajalarni bajarish va ularni aniqlashga ko'rsatmalarga qat'iy rioya qilishlari va ish sifatining kundalik nazoratini o'tkazishlari hamda homiladorliklar natijalari va tashxislarning mos kelmasligi to'g'risidagi statistik ma'lumotlarga ega bo'lishlari kerak. Abort yoki farzand tug'ilgandan keyin nazorat qilinadi.

Prenatal tashxislash usullari:

1) Qiyoslovchi:

- α -fetoprotein miqdorini aniqlash (AFP);

- inson xorionik gonodotropini miqdorini aniqlash (IXG);
- bog'lanmagan estriol miqdorini aniqlash;
- homiladorlik bilan assotsirlangan A plazma oqsilini aniqlash;
- ona organizmidan homila DNKsini yoki hujayrasini ajratish.

2) Noinvaziv:

- homilani ultratovush bilan tekshirish (UTT).

3) Invaziv (16-jadval):

- xorion va yo'ldosh biopsiyasi;
- amniotsentez (homila oldi suyuqligini olish uchun homila pardasini teshish);
- kordotsentez (kindikdan qon olish);
- fetoskopiya (zond kiritish va homilani ko'rikdan o'tkazish).

16-jadval

Invaziv tashxislash

Xorion biopsiyasi	Muddatlari	Sitogenetik tekshiruvlar
Transservikal	I uch oylik, 8–10 hafta	Biokimyoviy tekshiruvlar
Transabdominal	11–22 haftadan – platsentobiopsiya	Molekular-genetik tekshiruvlar
Amniotsentez	Erta – 9–11 hafta	Sitogenetik tekshiruvlar
Transvaginal	Umum qabul qilingan –15–18 hafta	Biokimyoviy tekshiruvlar
Transabdominal		Molekular-genetik tekshiruvlar
Kordotsentez	II uch oylik 18–22 hafta	Sitogenetik, biokimyoviy va molekular-genetik tekshiruvlar, homila qon kasalliklarini tashxislash, VUI, immuntanqislik holatlar
Fetoskopiya (qo'llanilmaydi)	II uch oylik 18–23 hafta	Tashqi VPR vizualizatsiyasi
Homila to'qimalari biopsiyasi	II uch oylik 14–16 hafta	jigar teri

Konsultatsiya tuzilma sifatida. Tibbiy-genetik konsultatsiyani tashkil qilishda mamlakatda mavjud bo'lgan sog'liqni saqlash tizimi va tibbiyotning rivojlanish darajasini, jumladan, shifokorlarning

irsiyat to'g'risidagi bilimlarini e'tiborga olish kerak. Konsultatsiyalar aholiga tibbiy yordam ko'rsatish tizimining bir bo'g'ini sifatida faoliyat ko'rsatadi. Uning to'g'ri ishlashi uchun maqsad va vazifalarni belgilab olish hal qiluvchi ahamiyatga ega. Adabiyotlarda ushbu masala bo'yicha turlicha fikrlar mavjud.

Sog'liqni saqlash tizimi rivojlanishining bu bosqichida tibbiy-genetik konsultatsiya quyidagi to'rtta asosiy vazifani bajarishi lozim:

- irsiy nuqsonli bemor bo'lishi taxmin qilinayotgan oilada kelajak avlod uchun bashoratni aniqlash;
- ota-onalarga xavf kattaligini ommabop shaklda tushuntirish va ular tomonidan qaror qabul qilinishida yordam berish;
- maxsus genetik tekshirish usullari talab etiluvchi irsiy kasallikka tashxis qo'yishda shifokorga yordam berish;
- shifokorlar va aholi o'rtasida tibbiy-genetik bilimlarni targ'ib qilish.

Tibbiy-genetik maslahatlar ham umumkasbiy, ham maxsus bo'lishi mumkin.

Maslahatlar jarayonida tashxisni aniqlash bo'yicha olib boriladigan ishlar muhim o'rin tutar ekan, probandlardagi kasalliklar turli-tumanligi tekshiruvlarga turli mutaxassislarni jalb etishni taqozo qiladi. Bu maqsadda respublika yoki viloyat miqyosidagi davolash-profilaktika muassasalarida genetik konsultatsiya markazlarini ochish maqsadga muvofiq sanaladi. Bu holatda bemor va uning qarindosh-urug'lari mutaxassislar tomonidan maslahat olishlari va zarur paytda stasionar sharoitda davolanishlari mumkin. Bundan tashqari, maslahatlar ixtisoslashtirilgan tibbiyot muassasalarining yordamidan foydalanish imkoniyatiga ega bo'lishi, agar kasalxona bo'lsa, uning negizida barcha mutaxassisliklar bo'lmagan taqdirda ham maslahat xonalari ish olib borishi zarur. Oilada bemor farzand tug'ilishi murojaatlarning eng ko'p qismini tashkil qilar ekan, birinchi navbatda, pediatriya va akusherlik xizmatlari tomonidan yordam berilishi kerak.

Tibbiy-genetik konsultatsiyalar yirik ixtisoslashtirilgan kasalxonalarda (ko'z, nevrologiya, ortopediya va h.k.) tashkillashtirilishi mumkin, ularda mutaxassis genetik bir yo'nalishdagi irsiy kasallik bo'yicha maslahat berish tajribasiga ega bo'ladi. Qiyin holatlarda esa ixtisoslashtirilgan maslahatxonalarga yuborilishi mumkin.

Maslahatlarning ikki shakli (umumiy va ixtisoslashgan) bir-birini almashtirmasdan va bir-biriga bo'ysunmagan holda parallel tarzda faoliyat olib borishi mumkin.

Muassasa sifatida maslahatxonalarning tuzilishi har qanday tibbiy muassasadan farq qilmaydi. Biroq maqsad va vazifalarining turli-tumanligi ularning har birining o'ziga xosligini belgilaydi, asosan, ularning shtat birliklari, laborator xizmatning tavsifi va hajmi, hujjat yuritish tartibi va boshqalar bilan farqlanadi.

Umumiy yo'nalishdagi maslahatxonalarning shtat birligida shifokor-genetik, sitogenetik va biokimyogar-genetik bo'lishi kerak. Aholini qabul qiluvchi shifokor-genetik (bu mutaxassisligi bo'yicha pediatr bo'lishi maqsadga muvofiq) har tomonlama genetik tayyorgarlikka ega bo'lishi shart, ya'ni u turli irsiy muammolarning yechimini topishga to'g'ri keladi. Shifokor-genetik ishining o'ziga xosligi shundaki, uning tekshiruv obyekti oila, probandi esa – faqat bu tekshiruvlarga yuborilganlar sanaladi. Shu bilan uning ish faoliyatining o'ziga xosligi kelib chiqadi. Har qanday konsultatsiyalar ota-onalar to'g'risidagi ma'lumotlarni yig'ish, ba'zida ularni tekshirishni talab qiladi. Kasallikning qayta xavfi to'g'risidagi genetikning xulosasi bevosita murojaat etgan oilaga qaratilgan, shuning uchun oilaning bir necha a'zolariga (ota-ona, buva, buvi va boshqa qarindoshlar) ularga tushunarli tarzda bayon etilishni talab qiladi. Buning barchasi boshqa mutaxassis tomonidan qabul qilingan bemorga ketadigan vaqtga nisbatan ko'proq vaqtini oladi.

Maslahatda qo'llaniluvchi barcha maxsus tekshiruvlar ichida sitogenetik va molekular-genetik xizmatlarga katta talab mavjud.

Bu usullarga bo'lgan talab, ehtimol, xromosom nuqsonli, rivojlanishning tug'ma nuqsonlari va akusherlik nuqsonlari mavjud shaxslarning ko'p murojaat qilishlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, genetik konsultatsiya tuzilma sifatida poliklinika xizmatining unchalik katta bo'lmagan bo'g'imi bo'lib, genetik shifokor xonasidan – unda irsiy jihatdan moyillik bo'lgan oilalarning qabuli amalga oshiriladi, muolaja xonasi – sitogenetik, molekular-genetik yoki biokimyoviy tekshiruvlar uchun qon olish uchun xonadan iborat bo'ladi. Klinik, paraklinik, biokimyoviy, immunologik va boshqa tekshiruvlar davolash-profilaktika muassasalariga biriktirilgan maslahatxonalarda amalga oshiriladi.

Tibbiy-genetik konsultatsiyalar bo'yicha o'tkazilgan qo'shimcha tekshiruvlar va ixtisoslashgan muassasalarga yo'llanmalar soni (300 oilaga mo'ljallangan)

Qo'shimcha tekshiruvlar turi	Soni	Bitta konsultatsiyaga
Sitogenetik tahlil	299	1,0
Ixtisoslashgan biokimyoviy tekshiruvlar	28	0,09
Boshqa muassasalarga yo'llanmalar	53	0,18
Prenatal tashxis zaruriyati	28	0,09

Maslahat ishlarining samaradorligi. Umumpopulatsion nuqtayi nazardan genetik konsultatsiyaning maqsadi patologik genlar uchrash darajasini kamaytirish bo'lsa, alohida o'tkaziladigan konsultatsiyalarning maqsadi – oilaga to'g'ri qaror qabul qilishda yordam berishdan iborat. Bundan kelib chiqadiki, patologik genlar uchrashini o'zgartirishga hissa qo'shish konsultatsiya uchun samaradorlik mezoni bo'lsa, bola tug'ilishiga nisbatan murojaat qilganlarning fe'l-atvorlarini o'zgartirish, ya'ni maslahatning foydasi – alohida konsultatsiyalarning maqsadidir.

Genetik maslahatlarni keng tatbiq qilishda irsiy kasalliklarning uchrash darajasini hamda o'lim holatlarini, ayniqsa, bolalar o'limining ba'zi darajada kamayishiga erishildi. Genlar uchrash darajasi kabi ko'rsatkich kam o'zgaradi, shuning uchun genlar uchrash darajasida geterozigotlik rol o'ynaydi, ularning uchrash darajasi esa konsultatsiyalar vaqtida o'zgarmaydi. Agar maslahat oluvchilar genetik-shifokor maslahatiga amal qilsalar, unda faqat gomozigotalar soni kamayadi. Keng miqyosda retsessiv mutant allel genning tarqalishi me'yoriy gomozigotalarga nisbatan geterozigotalarning selektiv ustunligi bilan bog'liqdir. Biroq bu jarayonning kechishi nafaqat tibbiy-irsiy maslahatlarga, balki boshqa omillarga ham bog'liqdir (hayot sharoitlarining o'zgarishi, tibbiy xizmat ko'rsatish va boshqalar). Tibbiy-genetik maslahat berishda populatsiyalarda og'ir dominant kasalliklarni kamaytirish unchalik ahamiyatli emas, chunki ularning 80–90% ini yangi mutatsiyalar tashkil qiladi.

Alohida konsultatsiyalarning samarasi bemorning maslahat paytida olgan ma'lumotini eslab qolishi va tushunishidir.

Hozirgi kunda konsultatsiya o'tkazishga ikki yondashish mavjud – direktiv, bunda maslahat oluvchiga keyingi farzand ko'rish bo'yicha maslahat beriladi va nodirektiv – bunda faqat ushbu kasallikning tabiati va nikohda uning qaytarilishi mumkin bo'lgan ehtimoli tushuntiriladi.

Tibbiy-genetik konsultatsiyaning samaradorligini oshirish uchun aholiga genetik bilimlarni keng targ'ib qilish, sanitariya-maorif darajasini oshirish zarur.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda tibbiy-genetik maslahat berishning mohiyati, ahamiyati va bosqichlari to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

I. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Tibbiy-genetik maslahatning mohiyatini tushuntirib bering.
2. Tibbiy-genetik konsultatsiyada qanday asosiy uslubiy yondashishlar qo'llaniladi?
3. Klinik genetika amaliyotida tibbiy-genetik maslahat berishning amaliy ahamiyati.
4. Tibbiy-genetik maslahat berishda qanday bosqichlar amalga oshiriladi?
5. Xromosom kasalliklarda xavf qanday hisoblanadi?
6. Multifaktorial kasalliklarda xavf qanday hisoblanadi?
7. Yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohda irsiy bashoratning xususiyatlari.
8. Poligen va multifaktorial kasalliklarda irsiy ravishda avloddan o'tishning irsiy bashorati asosida qanday uslubiy yondashishlar yotadi?
9. Tibbiy-genetik maslahat muassasasining vazifalari, tuzilishi va faoliyati.
10. Tibbiy-genetik maslahat samaradorligi va uning umumpopulatsion jarayonlardagi ahamiyatini bayon qiling.

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari. Tibbiy-genetik maslahat o'tkazish bo'yicha jadvallar, ko'rgazmali qurollar, mavzu bo'yicha mantiqiy chizmalar.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, tibbiy-genetik konsultatsiyaning ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni

o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar irsiy moyillikka ega «oilalarda» (irsiy nuqson haqidagi «afsona» bilan tayyorlangan talabalar guruhi) tibbiy-genetik konsultatsiya o'tkazadilar va natijalarni albomga yozadilar. Talabalar o'qituvchi bilan birgalikda natijalarni tahlil qiladilar, multimediali dasturlar bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimni baholaydi, keyingi mashg'ulot topshiriqlarini tushuntiradi.

Masalalar

1. Tibbiy-genetik maslahatga bir-biriga amakivachcha bo'lgan er va xotin keldi. Ularning birinchi farzandi fenilketonuriya bilan kasallangan, ota-onasi sog'lom. Tashxisni qanday qilib tasdiqlash mumkin va bolaga qanday yordam berish kerak? Agar fenilketonuriya autosom-retsessiv tipda avloddan avlodga o'tishi ma'lum bo'lsa, ushbu ota-onalardan sog'lom farzand tug'ilish imkoniyatini aniqlang.

2. Sh.Auerbax (1969) oltibarmoqlik bo'yicha shajarani taklif etgan. Ikkita oltita barmoqli opa-singillar Margaret va Meri sog'lom erkaklarga turmushga chiqishgan. Margaret oilasida beshta farzand bor: Jeyms, Susanna va Devid olti barmoqli, Ella va Richard – besh barmoqli. Meri oilasida yagona qizi Jeyn qo'l tuzilishi me'yorda. Jeymsning oldingi nikohida sog'lom ayoldan olti barmoqli qizi Sara tug'ilgan, ikkinchi nikohidan sog'lom ayoldan oltita farzandi bor: bir qiz va ikki o'g'li me'yoriy besh barmoqli, ikki qizi va bir o'g'li – olti barmoqli.

Ella sog'lom erkakka turmushga chiqqan. Ularda ikki o'g'il va to'rt qiz dunyoga kelgan – hammasi besh barmoqli. Devid sog'lom ayolga uylangan. Ularning yagona o'g'li Charlz olti barmoqli. Richard o'zining tog'avachchasi Jeynga uylandi. Ikki qizi va uch o'g'li besh barmoqli tug'ildi.

Quyidagi holatlarda olti barmoqli bolalarning tug'ilish ehtimolini aniqlang:

a) Jeymsning sog'lom qizining Richardning o'g'illaridan biri bilan nikohida;

b) Saraning Devidning o'g'li bilan nikohida.

3. Tibbiy-genetik konsultatsiyaga sog'lom ayol murojaat qildi, u «quyon lab», «bo'ri og'iz» va katarakta bilan farzand dunyoga keltirdi. So'rov vaqtida bola onasi homiladorlikning birinchi yarmida qizamiq

(virusli kasallik) bilan og'riganligi aniqlandi. Probandning ota-onasi, buva va buvisi hamda ota-onasi bo'yicha amaki, xolalari va ularning bolalari sog'lom. Qanday taxminiy tashxis qo'yiladi va uni qanday asoslash mumkin?

4. Tibbiy-genetik maslahatga sog'lom ayol murojaat qildi, uning onasi noaniq etiologiyali poliartrit bilan kasallangan. Agar bu ayol alkoptonuriya bilan kasallangan erkakka turmushga chiqsa, bemor bolalar tug'ilish ehtimolini aniqlang. Ma'lumki, alkoptonuriya autosom-retsessiv tipda avlodga o'tadi. Bola tug'ilgach, alkoptonuriyaning qanday skrining testini o'tkazish mumkin?

5. Dyushen avj olib boruvchi miopatiyasi (jadal va og'ir kechuvchi skelet mushaklarining atrofiyasi) holati bilan oilaning shajarasini tuzing. Proband – miopatiya bilan kasallangan o'g'il bola. Ota-onalardan olingan anamnez ma'lumotlariga ko'ra ota-onalarining o'zlari va probandning ikki singlisi sog'lom. Probandning ota tomondan 2 ta amakisi, ammasi, bobo va buvisi sog'lom. Amakisining 2 qizi va ammasining o'g'li sog'lom. Probandning ona tomonidan 2 tog'asidan biri (kattasi) miopatiya bilan kasallangan. Ikkinchi tog'asining (sog'lom) 2 ta sog'lom o'g'li va sog'lom qizi bor. Probandning xolasida bemor o'g'li bor. Buva va buvisi sog'lom.

- 1) Shajara tuzing, bu oilada naslga o'tish turini ko'rsating.
- 2) Shajaraning geterozigot a'zolarini ko'rsating.

Test savollari

1. Homilador qonida APFni aniqlash quyidagi holatda skrining usul sanaladi:

- A. Xromosom patologiyada
- B. Irsiy fermentopatiyalarda
- C. Rivojlanishning tug'ma nuqsonlarida
- D. Gangliozidoz Sm2 geni bo'yicha geterozigotlikda (Teya-Saks kasalligi)
- E. Gemoglobinopatiyalar

2. Biokimyoviy skrining mezonlari:

- A. Tashxisiy ahamiyati (yolg'on musbat natijalar foizi kamligi va yolg'on salbiy natijalar yo'qligi)

B. Tashxisiy dastur tannarxi jamiyatda bemorni davolash xarajatlaridan oshmasligi kerak

C. Tashxisni tasdiqlash maqsadida qayta tekshiruv o'tkazish zaruriyati yo'qligi sababli ijobiy natijada.

D. Davolash narxining qimmatligi, samarasiga shubha bo'lganda

3. *UTT yordamida homilada tashxislanadigan holat:*

A. Fenilketonuriya

B. Anensefaliya

C. Mukovissidoz

D. Marfan sindromi

E. Seliakiya

4. *Amniotsentez uchun homiladorlik muddati:*

A. 7–8 hafta

B. 11–12 hafta

C. 16–18 hafta

D. 24–26 hafta

E. 36–37 hafta

5. *Genetik xavf:*

A. Hayot davomida ma'lum bir kasallik kelib chiqish ehtimoli

B. Irsiy yoki irsiy moyillikka ega bo'lgan kasallik kelib chiqish ehtimoli

C. Homilaning ona qornida nobud bo'lish ehtimoli

6. *Irsiy kasallik rivojlanishining yuqori genetik xavfi:*

A. 20–25%

B. 5–10%

C. 10–20%

D. 40–50%

7. *Xorion biopsiyasi yordamida tashxislanuvchi holat:*

A. Modda almashinuvining irsiy nuqsonlari, xromosom sindromlari

B. Rivojlanishning ko'plab tug'ma nuqsonlari

C. Ko'p homilalilik

D. Rivojlanishning chegaralangan nuqsonlari

E. Yagona homila

8. *Quyidagi holatga xavf ortganda kordotsentez o'tkaziladi:*

- A. Struktur mutatsiyalar bilan bog'liq bo'lgan xromosom sindromlar
- B. Qonning irsiy kasalliklari
- C. Yuqorida sanab o'tilganlarning barchasi
- D. Sonli mutatsiyalar bilan bog'liq xromosom sindromlar

9. *Birlamchi profilaktika – bu:*

- A. Irsiy kasallik bo'lgan bola bilan homilador bo'lishning oldini olish
- B. Irsiy o'tuvchi kasalliklar rivojlanishini bartaraf etish
- C. Nuqsonning fenotipik korreksiyasi

10. *Prenatal diagnostika – bu:*

- A. Bolada kasallik rivojlanishining oldini olish
- B. Bemor bola tug'ilish xavfi bo'lgan homiladorlikning oldini olish
- C. Embriyon yoki homiladagi kasalliklarni tashxislash
- D. Bo'lajak farzandda kasallik rivojlanish xavfini baholash
- E. Homiladorlarda patologik genlar geterozigot tashuvchanligini tashxislash.

10-BOB. KLINIK-MORFOLOGIK KO'RIK (FENOTIP XARITASI)

Irsiy kasalliklarda klinik-morfologik ko'rikning maqsadi bemor fenotipini baholashdan iborat bo'lib, tashxis u yoki boshqa sindromni tashqi tomondan «tanish»da «portret» tashxisga asoslangandir. Aksariyat holatlarda bemorning o'ziga xos bo'lgan tashqi ko'rinishi, ular garchi turli oilalarga mansub bo'lsa-da, hatto eng yaqin qarindoshlardan ham bir-biriga juda o'xshash bo'ladilar. Masalan, elf yuzi (Vilyams sindromi), qush boshli pakanalik (Sekkel sindromi), gargoilik dismorfizm (mukopolisaxaridozlar va mukolipidozlar), mushuk chinqirig'i (5-xromosoma kalta yelkasining deletsiya sindromi), mushuk ko'z (Shmid-Frakkaro sindromi), bug'u ko'zi (22 xromosoma bo'yicha uzun yelkaning qisman monosomiyasi sindromi) va boshqalar. Shifokorning diqqat-e'tibori hatto bemorning yaqin qarindoshlarida shu kabi belgilarni aniqlashga qaratilgan bo'lishi kerak.

Dismorfogenez belgilari irsiy va tug'ma kasalliklarning asosiy tarkibiy qismi sanaladi. Ular deyarli barcha tizimlar bo'yicha uchraydi va turli-tumandir. *Dismorfogenez belgilarining* aksariyati u qaysi a'zoga tegishli bo'lsa, o'sha a'zoning funksiyasi buzilishiga olib keladi.

Biroq bir necha o'nlab belgilar funksiyasi buzilmaydi. Ular rivojlanishning mikroanomaliyalariga, tug'ma morfogenetik variantlarga yoki dizembriogenez stigmalariga mansub bo'lib, bu rivojlanishning shunday morfologik buzilishlariki, ular me'yoriy variatsiyalar chegarasidan chiqadi, lekin a'zoning funksiyasini buzmaydi (rivojlanishning tug'ma nuqsonlaridan farqli ravishda). Ular rivojlanish gomeostazidagi buzilishlarni aks ettiruvchi embrional dizmorfogenezning nospetsifik belgilaridir. *Dizembriogenez stigmaları* sog'lom kishilarda uchraydi, biroq bir necha belgilarning (5-6 ta) mavjudligi bemorni tug'ma yoki irsiy patologiyaga tekshirish zaruriyatini ko'rsatadi.

Irsiy sindromlar va rivojlanishning tug'ma nuqsonlarining (RTN) keng miqyosdagi turli-tumanligi alohida-alohida belgilarning birga kelishi bilan tavsiflanadi, ularning umumiy soni uch mingdan ortadi. Ular 3 guruhga bo'linadi:

- *alternativ*: yoki bor yoki yo'q (preaurikular papillomalar, bo'yin fistulalari, kaftning to'rt barmoqli burmasi va h.k.);

- *o'ichovli*: miqdoriy ahamiyati bo'yicha aniqlanuvchi belgilar (uzayish, qisqarish, kattalashish, kichiklashish va boshqalar; araxnodaktiliya, braxidaktiliya, makrotsefaliya, mikrotsefaliya va boshqalar);

- *tavsiflanuvchi*: teri, soch, yumshoq to'qimalar va boshqalarning o'zgarishini tavsiflovchi belgilar bo'lib, ular taqqosiy tavsiflashni talab qiladi (terida «sutli qahva» rangidagi dog', «qush yuzi», «hushtak chaluvchi yuz», «elf yuzi» va h.k.).

Irsiy sindromning patologik fenotipi tashxis uchun asos bo'luvchi kasallikning «fenotipik yadrosini» tashkil qiluvchi simptomlar birikmasidan (minimal tashxisiy belgilar) iborat.

Irsiy sindromlar strukturasi yuqori informativ simptomlar bilan bir qatorda fenotipik belgilar ham ishtirok etadi: ko'plab irsiy sindromlarda uchrovchi simptomlar hamda umumiy populatsiyada «displastik» bola fonini tashkil qiluvchi: epikant, quloq suprasi deformatsiyasi, tanglayning tepa joylashishi, o'zgargan dermatoglifika, klinodaktiliya, sindaktiliyaning turli variantlari va boshqalar. Alohida olingan belgining tashxisiy ahamiyati bu guruhda uncha yuqori emas, biroq bolada jismoniy, aqliy yoki jinsiy rivojlanishdan ortda qolish ko'rinishidagi sabablar bo'lgan holatda ularga e'tibor bermaslik mumkin emas.

Ularni aniqlash uchun quyidagilar batafsil baholanadi:

- jismoniy rivojlanish (antropometriya);
- suyak yoshi (uzun naysimon suyaklar o'sish sohasining o'z vaqtida yopilishi);

- tana tuzilishi turi va skelet hamda uning qismlarining asimmetriyasi;

- teri va sochlar pigmentatsiyasi; teri qismlari; teri va shilliq qavatdagi tomirlarning buzilishi;

- rivojlanishning tug'ma nuqsonlari va dizembriogenez stigmatlari;

- mushaklarning a-, gipo-, gipertrofiyasi, tutqanoq, paralich;

- tashqi va ichki jinsiy a'zolar gipoplaziyasi, ikkilamchi jinsiy belgilarning yo'qligi, tashqi jinsiy a'zolar interseksual tuzilishi;
- bemorning terisi, ter suyuqligi va peshobidan o'ziga xos hid;
- noaniq etiologiyali gepato-, spleno-, gepatosplenomegaliya;
- skeletning dag'al anomalialari;
- ko'rlik, tug'ma katarakta, ko'z rangdor pardasi nuqsoni, ptoz;
- eshitishning buzilishi;
- tutqanoq sindromi va boshqa nevrologik simptomatika;
- psixomotor va nutq rivojlanishining ortda qolishi.

Irsiy kasalliklar belgilarini (sindrom) quyidagilarga ajratish mumkin:

Bosh (asosiy yoki spetsifik) **belgilar**. Ularga:

- *patognomonik belgilar* (pakanalikda bo'ynining pastligi);
- *yetakchi belgilar* (Lui-Bar sindromidagi ataksiya va teleangiektaziyalar);
- *aniq belgilar* (biriktiruvchi to'qima kasalliklaridagi skolioz).

Asosiy bo'lmagan (ikkilamchi yoki nospetsifik) **belgilar**. Masalan, jimjiloq klinodaktiliyasi me'yorda hamda Rassel-Silver sindromida uchraydi.

Shuni ta'kidlash joizki, barcha ko'rsatilgan belgilar alohida-alohida emas, balki ma'lum bir patologik jarayon ko'rsatkichi sifatida baholanishi lozim. Har qanday belgi irsiy kasallik belgisi bo'lishi, mutlaqo sog'lom insonda uchragan holda ahamiyatsiz bo'lishi ham mumkin.

KLINIK-MORFOLOGIK KO'RIK (FENOTIP XARITASI)

F.I.SH., yosh, tana og'irligi, bo'yi	
TANA TUZILISHI	Ushbu yosh guruhi va jins uchun me'yoriy ko'rsatkichlardan farq qilmaydi Anomal tarzda baland (past) bo'yi; tana asimmetriyasi (gemiatrofiya, gemigipetrofiya, gemimikrosomiya), braxi- va dolixomorfiya, disproporsional tana tuzilishi, makrosomiya, mushak tipi, semirish (umumiy, kushingoid tip) va boshqalar.
TERI, TERI OSTI YOG' KLECHATKASI	O'zgarishsiz Diffuz o'zgarishlar – quruqlik, ixtioz, ekzema, marmarsimon teri, fotodermatoz, teri yupqalashishi, teri zichligi, giper- yoki gipoelastiklik, teri osti yog' qavatining yo'qolishi. O'choqli o'zgarishlar – gipoplaziya o'choqlari (atrofiya), giperkeratoz, striya, anomal chandiqlar, ezilishlar va boshqalar. Teri pigmentatsiyasining buzilishi (disxromiya) – pigmentatsiyaning diffuz (o'choqli) kamayishi (kuchayishi), pigmentli nevus, «sutli qahva» rangidagi dog', vitiligo, lentigo va boshqalar. Terining tomirli o'zgarishi – teleangiektaziya, gemangioma va boshqalar. O'smasimon hosilalar – so'gal, ksantoma, neyrofibroma, teriosti tugunlari va boshqalar. Ter bezlari – giper- va gipogidroz, angidroz va boshqalar.
SOCHLAR	O'zgarishsiz Nozik, dag'al, sinuvchan, jingalak, giper- va gipotrikoz, alopetsiya (total, o'choqli), peshanada sochlarning baland yoki past o'sish chizig'i, bo'yinda soch o'sish chizig'ining pastligi, sochlarning o'choqli (polioz) yoki total depigmentatsiyasi va boshqalar.
TIRNOQLAR	O'zgarishsiz Yupqa, bo'rtib chiqqan, egatchali, qalinlashgan, ichkariga o'sib chiqqan.
MUSHAK TIZIMI	O'zgarishsiz Atrofiya, gipotrofiya, gipetrofiya, psevdogipetrofiya, gipoplaziya, aplaziya va boshqalar.

BOSH SUYAGI <i>bosh shakli</i> <i>bosh aylanasi</i> <i>bosh indeksi</i>	O'zgarishsiz Akrotsefaliya, braxitsefaliya (bosh indeksi 81,0, (chaqaloqlar uchun – 83 va katta), dolixotsefaliya (bosh indeksi 55 va 76 oralig'ida (chaqaloqlar uchun – 78 gacha), gidrotsefaliya, makrotsefaliya, mikrotsefaliya, platitsefaliya, paxitsefaliya, plagiitsefaliya, skafotsefaliya, trigonotsefaliya, tepa qism do'ngligi, bo'rtib chiquvchi ensa do'ngligi, yassi ensa, bosh suyagi nuqsonlari, skalp nuqsoni va boshqalar.
YUZ	O'zgarishsiz Yassi, ovalsimon, uzun, dumaloq, kvadratsimon, uchburchaksimon, tor, asimmetrik, keksalarga xos, groteskli, amimik, «qush», «hushtak chaluvchi» va boshqalar.
PESHANA	O'zgarishsiz Bo'rtib chiquvchi, baland, keng, tor, nishab va boshqalar.
QULOQ SUPRALARI <i>bo'ylama kattaligi</i> <i>ko'ndalang kattaligi</i> <i>nuqson joylashishi</i>	O'zgarishsiz Katta, kichkina, deformatsiyalangan, gipoplastik, bo'rtib chiquvchi, past yoki baland joylashgan, orqaroqda joylashgan, tog'aylari rivojlanmagan, gajaklari anomaliyalari bilan, qarama-qarshi gajaklar, yumshoq qismi o'sib ketgan, yumshoq qismi kattaligi anomaliyalari bilan, yumshoq qismida kertiklar bilan, preaurikular o'simtalar bilan va boshqalar.
KO'Z, QOVOQ, KIPRIK, QOSH SOHASI <i>ko'z tashqi burchaklari orasidagi masofa</i> <i>ko'z ichki burchaklari orasidagi masofa</i> <i>qorachiqqlar orasidagi masofa</i> <i>ko'z tirqishi, soqqasi, qovoq, kiprik, qoshlar usti yoyi tavsifi</i>	O'zgarishsiz giper- (orbitalaro aylana indeksi 6,8 dan ko'p) va gipotelorizm (orbitalaro aylana indeksi 3,8 va kam), mongoloid yoki antimongoloid ko'z tirqishlari, ekzoftalm, enoftalm, mikroftalm, makroftalm, kriptoftalm, ptoz, ektopion, epikant, telekant, katarakta, havorang sklera, rangdor pardaning geterokromiyasi, korektopiya – qorachiqning siljishi, polikoriya – bir necha qorachiq, sinofriz, politrixiya, distixiaz, bo'rtib chiqqan (qalindlashgan) qosh usti yoyi, ko'z yoshi oqishi anomaliyalari va boshqalar.

BURUN <i>burun uzunligi</i> <i>burun kengligi</i>	O'zgarishsiz Kichik (katta), kalta (uzun), keng (tor), egarsimon, yassi, yuqoriga ko'tarilgan, tumshuqsimon, sharsimon, ikkiga ajralgan uchli, burun teshigi qayrilgan, qanotlarining gipoplaziyasi bilan va boshqalar.
FILTR <i>filtr uzunligi</i>	O'zgarishsiz Chuqur (yassi), kalta (uzun), keng va boshqalar.
LABLAR, OG'IZ BO'SHLIG'I, TIL, TISHLAR <i>og'ish kengligi</i> <i>lablardagi, og'iz</i> <i>bo'shlig'idagi, yumshoq</i> <i>va qattiq tanglaydagi,</i> <i>tildagi, tishlardagi,</i> <i>prikusdagi o'zgarishlar</i> <i>tavsifi</i>	O'zgarishsiz Mikro- va makrostomiya, og'iz ochilgan, botiq, yupqa (qalin) lab, lab osilgan, qayrilgan, ko'tarilgan, bukilgan, baland ko'tarilgan; tanglay tor, keng, yuqori, arkasimon, kalta; xeylosxiz, palatosxiz, xeylopalatosxiz, oligo- va gipodontiya, tishlarning muddatidan oldin chiqishi, tishlar chiqishining kechikishi, kesuv tishlarning oldinga chiqishi, ochiq prikus (tishlarni to'liq birlashtirish imkoni yo'qligi), chuqur prikus (pastki frontal tishlar yuqori tishlar ustiga chiqishi), mikrognatiya (pastki jag'ning kichikligi), makrodentiya (markaziy kesuv tishlari juda katta), mikro-dentiya (noproportional mayda tishlar), adentiya (tishlarning tug'ma yo'qligi), «baliq tish» (qoziq tish kesuv tishga o'xshash), diastema, emal displaziyasi, erta karies; makro- va mikroglossiya, ankiloglossiya, glossoptoz, til lobulatsiyasi, keng alveolar o'siq va boshqalar.
YUQORI VA PASTKI JAG' <i>yuqori va pastki</i> <i>jag'ning o'zgarishi</i>	O'zgarishsiz Mikrognatiya, retrognatiya, mikrognatiya, prognatizm va boshqalar.
BO'YIN, YELKA KAMARI <i>bo'yin, yelka</i> <i>kamarining o'zgarishi</i>	O'zgarishsiz Bo'yin – uzun (kalta), keng asosli, bo'yin pterigiumi, spastik qiyshiq bo'yinlik va boshqalar. yelka – tor, nishab va boshqalar. o'mrov suyagi – gipoplaziya va boshqalar.
KO'KRAK QAFASI <i>Ko'krak qafasi</i> <i>o'zgarishlari tavsifi</i> <i>Ko'krak qafasi aylanasi</i>	Ko'krak qafasi – tor (keng), kalta (uzun), bochkasimon, qalqonsimon, voronkasimon, a- yoki mikroksifoidiya (xanjarsimon o'siqning bo'lmasligi yoki kichikligi), ko'krak faqasi asimmetriyasi, ko'krak mushaklarining rivojlanmasligi va boshqalar. qovurg'alar – kalta, anomal soni (qo'shimcha), shakli va boshqalar.

SUT BEZLARI	O'zgarishsiz So'rg'ichlar gipertelorizmi, gipotelorizm, ateliya, ko'plab so'rg'ichlar va boshqalar.
KURAK SUYAKLARI	Bo'rtib chiqqan, qanotsimon va boshqalar.
UMURTQA POG'ONASI <i>Umurtqa pog'onasining o'zgarishlari tavsifi</i>	Kifoz, kifoz-bukri, skolioz, kifoskolioz, lordoz, umurtqa pog'onasi harakatining chegaralanishi, lumbalizatsiya (bemorda dumg'aza umurtqasidan birining siljishi hisobiga 6 ta bel umurtqasi), sakralizatsiya (5-chi bel umurtqasi dumg'aza umurtqasi ko'rinishida va 1-chi sokral dumg'aza bilan qo'shilishi), spina bifida va boshqalar.
QORIN SOHASI <i>Qorin sohasi tavsifi</i> <i>Qorin aylanasi</i>	Diastaz, qorin oldi mushaklari gipo- yoki aplaziyasi, kindikning joylashishi, tug'ma grijalar (qorin oqish chizig'i, chov, son, kindik) va boshqalar.
TASHQI JINSIY A'ZOLAR <i>Tashqi jinsiy a'zolar tavsifi</i>	Gipogonadizm, kriptorxizm, anorxizm, monorxizm, makroorxizm, ro'molsimon moyak xaltasi, klitor gipertrofiyasi, kichik jinsiy lablar gipoplaziyasi, katta jinsiy lablarning rivojlanmaganligi, chov kanalining bitmasligi va boshqalar.
OYOQ VA QO'LLAR <i>Oyoq va qo'llarning uzunligi</i> <i>Yelka, bilak, kafilar, panja, panjaning o'rti barmog'i uzunligi.</i> <i>Son, boldir, tovon, bosh barmoq uzunligi.</i> <i>bo'g'imlar tavsifi</i>	O'zgarishsiz dolixostenomeliya, braxi- va dolixomeliya, fokomeliya, uch tish simptomi, oyoq panjasi I va 2-barmoqlari orasida sandal tirqish, braxidaktiliya, araxnodaktiliya, izodaktiliya, kamptodaktiliya, klinodaktiliya va boshqalar.
XULOSA – dismorfogenez, disembrionogenez stigmalarining asosiy belgilarini ajratish, ular ahamiyati va umumiy sonini aniqlash, bemorda irsiy kasallik mavjudligini taxmin qilish (fenotipik belgilar bo'yicha), ichki a'zolar patologiyasini aniqlash va yakuniy tashxis qo'yish uchun bemorni taxminiy tekshirish rejasini tuzish.	

IRSIY KASALLIKLAR BELGILARI

I belgi – shikastlanishning ko'p tizimliliigi va ko'p poliorganligi. Buning asosida pleyotropiya, ya'ni bir genning ko'plab fenotipik ta'siri yotadi.

II belgi – bir oila a'zolarida ma'lum bir kasalliklarning to'planishi. Tekshiruvlar vaqtida klinik-genealogik usulga katta e'tibor beriladi, batafsil yig'ilgan oilaviy anamnez va shajaraning tahlili shifokorga

irsiy kasallikni tashxislashda juda qo'l keladi. Shajarani tahlil qilish mobaynida shifokor mutant genning ekspressivligi va penetrantligini e'tiborga olishi zarur. Ayni vaqtda shajarada oila a'zolaridan faqat bittasida kasallikning bo'lishi ham bu kasallikning irsiy tavsifga ega ekanligini inkor qilmaydi (yangi mutatsiya, retsessiv gomozigotaning paydo bo'lishi).

III belgi – juda kam uchrovchi spetsifik simptomlar yoki ularning birga kelishi: tugallanmagan osteogenezda havorang sklera, alkoptonuriyada chaqaloq tagliklarida siydikning qorayishi, fenilketonuriyada sichqon hidi va boshqalar.

IV belgi – aksariyat bemorlarda rivojlanishning kichik anomaliyalarining mavjudligi (mikrobelgilar, disembriogenez stigmalari).

V belgi – ko'p irsiy kasalliklarda bemorlarda embrionogenezda hujayra qavatlarining o'zaro ta'siri natijasida somatik aplaziya, gipoplaziya yoki giperplaziya aniqlanadi (proliferatsiya yoki degeneratsiya jarayonlarining ustunlik qilishi).

VI belgi – homiladorlikning kechishi va homilaning prenatal rivojlanishining buzilishi (homiladorlikning to'xtashi, homila suvining ko'pligi yoki kamligi, homila va chaqaloqning gestatsion yoshiga nisbatan kattaligi va og'irligining mos kelmasligi).

VII belgi – ko'pgina irsiy kasalliklar tug'ma tavsifga ega bo'ladi. Gen kasalliklarining 25% ga yaqin qismining fenotipik manzarasi va barcha xromosom kasalliklar antenatal davrda shakllana boshlaydi.

VIII belgi – kasalliklarning klinik manifestatsiyasi bemor yoshiga bog'liq bo'ladi. Barcha irsiy kasalliklar ma'lum bir yoshda paydo bo'ladi. Aksariyat xromosom sindromlarning (Daun, Patau, Edvards) klinik jihatdan namoyon bo'lishi chaqaloq tug'ilish davriga to'g'ri keladi. Ayni vaqtda fenilketonuriyaning dastlabki belgilari 3-4-oylarda, podagra – 40 yoshdan so'ng paydo bo'ladi.

IX belgi – ko'pgina irsiy kasalliklar davolashga nisbatan chidamli sanaladi, biroq ba'zi hollarda samarali bo'lishi ham mumkin.

X belgi – aksariyat irsiy kasalliklar o'tkazilgan davolash ishlariga qaramasdan sekin avj olib borishga moyil bo'ladi.

XI belgi – etnik moyillik, ya'ni ma'lum bir millatlarda irsiy kasalliklarning to'planib borishi. Bunday to'planishning sababi – panmiksiyaning buzilishi (genotipni hisobga olmagan holda nikohdan o'tish). Panmiksiyaning buzilishiga izolatlar misol bo'la oladi.

Izolat – 1500 kishidan kam bo‘lgan populatsiya bo‘lib, ular ichida boshqa millat vakillari (millati, dini va h.k.) 1% dan ortmaydi, guruhlar ichidagi nikoh esa 90% ni tashkil qiladi. Agar izolat 100 yildan kam bo‘lmagan muddat (4 avlod) mavjud bo‘lgan bo‘lsa, unda ular a‘zolari o‘rtasidagi qarindoshlik darajasi amakivachcha va tog‘avachcha sibslar darajasida bo‘ladi. Kasalliklarga misollar: talassemiya – Janubiy-Sharqiy Osiyo va Dog‘istonda eng yuqori darajada; Tey-Saks kasalligi (amavrotik idiotiya) – autosom-retsessiv tipdagi lipid Ashkenazi yahudiylarida keng tarqalgan.

XII belgi – ko‘pgina irsiy kasalliklarda asosiy patologik jarayonning asoratli kechishi oqibatida o‘lim holati yuz beradi.

Irsiy kasalliklarning asosiy klinik belgilari:

- aqliy va jismoniy rivojlanishdan ortda qolish;
- oziq-ovqat va dori vositalarini ko‘tara olmaslik;
- akusherlik anamnezda bola tushishi va o‘lik bola tug‘ilishining

ko‘pligi;

- birlamchi bepushtlik (erkaklar va ayollar);
- birlamchi amenoreya va ikkilamchi jinsiy bezlarning yaxshi

rivojlanmaganligi;

- peshob va terning noodatiy hidi;
- yaqin qarindoshlar o‘rtasidagi nikoh.

Shifokor rivojlanishning mikroanomaliyalarini aniqlash uchun (organizm funksiyalarini buzmaydigan, me‘yoriy chegaralardan chiquvchi rivojlanishdagi siljishlarni) antropometriya o‘tkazish bilan (tana vazni va bo‘yi, tana tuzilishi, proporsiyasi, oyoq-qo‘l va tana uzunligi) bemorni ko‘rikdan o‘tkazish vaqtida ahamiyatli tashxisiy belgilarni oladi. Ular embrional dismorfogenez ko‘rsatkichlari hisoblanadi va irsiy patologiyalar bo‘lmagan insonlarda ham kuzatiladi, biroq 5–6-belgilarning uchrashi tug‘ma va irsiy patologiyaga tekshiruv o‘tkazishni ko‘rsatadi.

Shifokor bemorni ko‘rikdan o‘tkazishda taqqosiy tashxisni yengillashtiruvchi belgilarni aniqlaydi. Masalan, cho‘kkan qanchar – mukopolisaxaridoz va axondroplaziya; oyoqlarning qiyshayishi – nafaqat raxit, balki boshqa 25 ta irsiy kasalliklar belgisi sanaladi. Aqliy rivojlanishdan ortda qolish 100 dan ortiq irsiy sindromlarda ahamiyatlidir. Kasallikning irsiy shakllari okulistlar amaliyotida ko‘p uchraydi: ko‘ruv nervlarining atrofiyasi 15 irsiy kasallik, katarakta va ko‘z gavharining xiralashishi – 30 dan ortiq irsiy kasalliklar belgisidir.

Quyida shifokor-genetik amaliyotida uchrovchi ba'zi irsiy kasalliklarning fenotipik belgilari ko'rsatilgan.

Daun sindromi

Daun sindromi (21 xromosoma bo'yicha trisomiya) – genom patologiyaning bir shakli bo'lib, unda me'yordagi 46 ta xromosoma o'rniga 47 xromosoma bo'lishi bilan ifodalanadi, 21-juft xromosoma me'yordagi ikkita o'rniga uchta nusxa bilan namoyon bo'ladi (trisomiya, ploidlikka qarang). Ushbu sindromning yana ikki shakli mavjud: 21 xromosomaning tashqi xromosomaga translokatsiyasi (ko'pincha 15, kamroq 14, yanada kam 21, 22 va Y-xromosomaning) – 4% holatda, sindromning mozaikali ko'rinishi – 5% uchraydi.

Daun sindromi kamyob patologiya hisoblanmaydi – u 700 ta tug'uruqqa bitta holatda uchraydi; ayni vaqtda prenatal tashxislash evaziga Daun sindromi bilan tug'iluvchi bolalar soni 1100 ga 1 gacha kamaydi. Har ikki jins vakillarida bir xil chastotada uchraydi.

Daun sindromi bilan tug'ilish chastotasi 800 yoki 1000 ga 1 tani tashkil qiladi. 2006-yilda kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish Markazi ma'lumotiga ko'ra, AQSHda 733 ta tirik tug'ilgan chaqaloqlarga bir holat kuzatilgan (yiliga 5429 yangi holat). Ulardan taxminan 95% 21 xromosoma bo'yicha trisomiyadir. Daun sindromi barcha etnik guruhlarda va barcha iqtisodiy sinflar o'rtasida uchraydi.

Onaning yoshi Daun sindromi bo'lgan bolaga homilador bo'lish imkoniyatiga ta'sir etadi. Agar ona 20–24 yoshda bo'lsa, bu holatning ehtimoli 1:1562, 30 yoshgacha – 1:1000, 35–39 yoshda – 1:214, 45 yoshdan kattalarda esa 1:19 ga teng bo'ladi. Onaning yoshi bilan ehtimollik ortib borsa-da, tug'ilgan bolalarning 80% onasining yoshi 35 yoshgacha bo'ladi. Bu ushbu yosh guruhida yuqori tug'ilish ko'rsatkichi bilan bog'liq.

Daun sindromi tashxisi neonatolog tomonidan bola tug'ilishi bilan taklif etiladi, so'ng bu taxmin kariotipning tahlilidan so'ng tasdiqlanadi.

Daun sindromli bolalari o'ziga xos fenotipik xususiyatlari bilan, avvalo, har bir tibbiyot xodimiga yaxshi tanish bo'lgan yuzdagi anomaliyalar farqlanadi (47-rasm): ko'z tirqishining tashqaridan ichkariga va yuqoridan pastga ochilganligi, epikant (ko'z tirqishi medial tirqishini yopib turuvchi vertikal teri burmasi), keng va qisqa burun, kichik deformatsiyalangan quloqlar, tillari chiqib turgan holatda yarim ochilgan og'iz, pastki jag'ning oldinga turtib chiqishi, lablardagi

quruq yorilishlar, giperglossiya sababli so'rishdagi muammolar, «karp og'zi», umumiy gipotoniya va adinamiya.

Bemor qaddi-qomati sustlashgan, yurishi va harakati og'ir, ovozi yo'g'on, nutq oddiy, duduqlanish. Bundan tashqari, 45% holatlarda bemorlarda kaftida bitta, ba'zida har ikkisida ko'ndalang egatcha kuzatiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, 3% holatlarda bunday egatcha sog'lom kishilarda ham uchraydi, chunki bu autosom-dominant tipda avloddan avlodga o'tadi. Shuning uchun bu belgi asosida chaqaloqda Daun sindromini taxmin qilish mumkin emas va uning onasiga kariotiplash ma'lumotlarisiz bu taxmini aytish nojoizdir.



47-rasm. Daun sindromi. Daun sindromining o'ziga xos yuz ifodalari bilan turli yoshdagi bolalar (braxitsefaliya, dumaloq yuz, makroglossiya va og'zi ochiq, epikant, gipertelorizm, burun kengligi, «karp og'zi», g'ilyalik).

**Daun sindromi mavjud bemorlarda fenotipik belgilarining
uchrash darajasi**

Daun sindromining fenotipik belgilari	Umumiy bemorlar miqdori bo'yicha uchrashi
«Yassi yuz» – braxitsefaliya	90%
(bosh suyagining anomal qisqarishi)	81%
chaqaloqlar bo'ynida teri burmasi	81%
epikantus (ko'z tirqishi medial burchagini yopib turuvchi vertikal teri burmasi)	80%
bo'g'imlar o'ta harakatchanligi	80%
mushak gipotoniyasi	80%
yassi ensa	78%
oyoq-qo'llarning kaltaligi	70%
braximezofalangiya (o'rta barmoqning rivojlanmaganligi hisobiga barcha barmoqlarning qisqaligi)	70%
8 yoshdan katarakta	66%
og'izning ochiqligi (mushak tonusining pastligi va tanglayning o'ziga xos tuzilishi)	65%
tish anomaliyalari	65%
5-barmoq klinodaktiliyasi (qiyshaygan jimjiloq)	60%
arksimon tanglay	58%
yassi qanshar	52%
ajin bosgan til	50%
ko'ndalang kaft burmasi («maymun» burmasi)	45%
kalta keng bo'yin	45%
TYP (tug'ma yurak porogi)	40%
kalta burun	40%
strabizm (g'ilaylik)	29%
ko'krak qafasi deformatsiyasi, voronkasimon	27%
ko'z rang pardasi cheti bo'yicha pigment dog' – Brushfild dog'i	19%
episindrom	8%
12-barmoq ichak stenoz yoki atreziyasi	8%
tug'ma leykoz	8%

Daun sindromi mavjud bemorlarda yurak, o'tajratish tizimi tug'ma nuqsonlari, leykoz kuzatiladi. Barcha bemorlarda tug'ma aqli zaiflik mavjud. Daun sindromi bilan og'rikan bemorlar go'daklik paytida

apatik va anormal tarzda tinch bo'ladi, hech qachon yig'lamaydi, ularda mushak kuchi keskin susaygan. Daun sindromining o'ziga xos belgilari 18-jadvalda keltirilgan.

Xromosom kasalliklar bo'yicha yetakchi mutaxassis I.I. Shtilbans (1965) shunday yozadi: «Daun sindromi mavjud bolalar yoqimtoy, itoatkor, lekin vaqt-vaqti bilan injiq, qo'rqqoq va atrofdagilar bilan do'stlashishini sevadilar, shu tufayli ularni xo'jalik ishlarida yordam berishga, kiyinishga o'rgatish mumkin, lekin tizimli mehnatga ular qodir emas. Murakkab bo'lmagan maishiy ko'nikmalar, odatda, ular tomonidan o'zlashtiriladi». Biroq, yana bir bor ta'kidlaymiz, kasallikning eng yaqqol manzaralari ko'rinsa-da, yakuniy tashxis qo'yish uchun bemorning kariotipini tekshirish shart.

Shereshevskiy-Terner sindromi

Shereshevskiy-Terner sindromi (45,X) – tirik tug'ilgan chaqaloqlarda yagona monosomiya shakli hisoblanadi. 45,X kariotipli homilador bo'lishlarning 90% spontan tarzda bo'ladi. Abortuslar anomal kariotiplari ichida 15–20% ni X monosomiya tashkil qiladi.

Shereshevskiy-Terner sindromi uchrash darajasi tirik tug'ilgan qizaloqlar orasida 1:2000–1:5000 nisbatda uchraydi. Sindrom sitogenetikasi turli-tuman. Barcha hujayralarda haqiqiy monosomiya bilan bir qatorda jinsiy xromosomalar bo'yicha boshqa xromosom anomaliyalar ham uchraydi. Bu X-xromosoma qisqa yoki uzun yelkasining deletsiyasi [46,X,Xr-; 46,X,Xq-], izoxromosomalar [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)], halqasimon xromosomalar [46,X,R(X)] hamda mozaitsizmning turli variantlari. Shereshevskiy-Terner sindromi mavjud bemorlarning faqat 50–60% oddiy to'liq monosomiya bo'ladi (45,X). Yagona X-xromosoma 80–85% holatlarda onadan va faqat 15–20% otadan o'tadi.

Boshqa holatlarda sindrom turlicha mozaitsizm (30–40%) va deletsiya, izoxromosom, halqasimon xromosom kamyob variantlari bilan bog'langan.

Klinik jihatdan Shereshevskiy-Terner sindromi 3 yo'nalishda namoyon bo'ladi: 1) gipogonadizm, jinsiy a'zolar va ikkilamchi jinsiy belgilarning rivojlanmasligi; 2) rivojlanishning tug'ma nuqsonlari; 3) bo'yning pastligi.

Jinsiy tizim tomonidan gonadalar yo'qligi (gonadalar ageneziyasi), bachadon va bachadon naylari gipoplaziyasi, birlamchi amenoreya, qov va qo'ltiq osti yunglarning kamligi, sut bezlarining rivojlanmasligi,

estrogenlar yetishmasligi, gipofizar gonodotropinning ortiqchaligi kuzatiladi. Shereshevskiy-Terner sindromi mavjud bolalarda ko'pincha (25% gacha) yurak va buyrakning tug'ma nuqsonlari uchraydi.



48-rasm. Shereshevskiy-Terner sindromi. Oyoq panjasining limfatik shishi, kichkina bo'rtib chiqqan tirnoqlar. Bo'yinda qanotsimon burmalar, keng joylashgan va rivojlanmagan sut bezlari so'rg'ichlari.

Bemorlarning tashqi ko'rinishi o'ziga xos (hamma vaqt ham emas). Chaqaloqlar va emizikli bolalarda bo'yni kalta, bo'ynida teri qoplami ko'p va qanotsimon burmalar, oyoq panjasi (48-rasm), boldir, qo'l kafti va bilaklarni limfatik shishlari kuzatiladi.

Maktab yoshida, ayniqsa, o'smirlikda o'sishdan, ikkilamchi jinsiy belgilar rivojlanishining ortda qolishi aniqlanadi (48-rasm). Kattalarda tana suyaklari, yuz-jag' tizimi dismorfiyasi, tizza va tirsak bo'g'inlarining valgusli deviatsiyasi, metakarpal va metatarzal suyaklarning qisqarishi, osteoporoz, ko'krak qafasining bochkasimon bo'lishi, bo'yinda soch o'sishining kamligi, ko'z tirqishlarining antimongoloid ko'rinishi, ptoz, epikant, retrogeniya, quloq supralarining past joylashishi aniqlanadi. Katta yoshli bemorlar bo'yi o'rtacha ko'rsatkichdan 20–30 sm past. Klinik manzaraning og'irligi (fenotipik) hozircha noma'lum bo'lgan omillar, jumladan, xromosom patologiyalar (trisomiya, deletsiya, izoxromosoma) turiga bog'liq bo'ladi. Kasallikning mozaik shakli, odatda, 46XX:45X klonlari nisbatiga bog'liq holda kuchsizroq bo'lishi mumkin.

Shereshevskiy-Terner sindromida fenotipik belgilarning uchrash darajasi

Simptomlar	Umumiy bemorlar soniga nisbatan, %
Bo'yning pastligi	100
Tug'ma limfodema	65
Qanotsimon burmalar	65
Bo'yinda soch o'sishining kamligi	75
Ko'krak qafasining yassiligi	55
Bo'yin kaltaligi	50
Valgusli qiyshayish	45
Qo'l va oyoq panjalarida tirnoqlarning o'zgarishi	75
Tanglayning baland joylashishi	70

19-jadvalda Shereshevskiy-Terner sindromida fenotipik belgilarning uchrash darajasi bayon etilgan.

«Mushuk qichqirig'i» sindromi (Lejen sindromi)

«Mushuk qichqirig'i» sindromi – 5 (5r-) xromosoma kalta yelkasi bo'yicha qisman monosomiyadir. 5r- monosomiya sindromi ilk marta xromosom mutatsiyasi (deletsiya) bilan bog'liq holda topilgan. Bu kashfiyot J.Lejen tomonidan 1963-yilda amalga oshirilgan.

Bunday xromosom anomaliyalari bolalarda noodatiy yig'i, ya'ni mushuk miyovlashi yoki qichqirig'ini eslatadi. Shu sababli bu sindrom avval «mushuk qichqirig'i» deb nomlangan. Bu sindromning uchrash darajasi deletsion sindromlar uchun yuqori – 1:45000. Bu patologiya bilan bir necha ming bemorlar mavjudligi uchun sitogenetikasi va klinik manzarasi yaxshi o'rganilgan.

Aksariyat holatlarda sitogenetik 5-xromosoma qisqa yelkasini $\frac{1}{2}$ dan $\frac{1}{2}$ gacha bo'lgan uzunligining yo'qolishi bilan deletsiya aniqlanadi. Qisqa yelkasining butunlay yo'qolishi yoki, aksincha, bir qismining yo'qotilishi juda kam uchraydi. 5r- sindromining klinik manzarasining rivojlanishi uchun yo'qotilgan soha kattaligi emas, balki xromosomaning aniq bir fragmenti ahamiyatga ega. Sindromning to'liq namoyon bo'lishiga 5-xromosoma [5r- (15,1–15,2)] kalta yelkasidagi kam qismi javobgar. Bunda oddiy deletsiyadan tashqari boshqa sitogenetik ko'rinishlar aniqlanadi: halqasimon 5-xromosoma

(tabiiyki, kalta yelkasining mos keluvchi qismi deletsiyasi bilan); deletsiya bo'yicha mozaitizm; boshqa xromosoma bilan 5-xromosoma kalta yelkasi retsiprokli translokatsiyasi (kritik sohasini yo'qotish bilan).

Boshqa a'zolar rivojlanishining tug'ma nuqsonlari bilan birga kechganda 5r- sindromining klinik manzarasi tubdan farq qiladi. O'ziga xos belgi – «mushuk qichqirig'i» – yutqindagi o'zgarishlar bilan bog'liq (torayish, tog'aylarning yumshoqligi, tilchaning kichrayishi, shilliq qavatning noodatiy burmadorligi). Deyarli barcha bemorlarda bosh va yuz suyaklarining u yoki bu turdagi o'zgarishlari kuzatiladi: oysimon yuz, mikrotsefaliya, gipertelorizm, mikrojeniya, epikant, ko'z tirqishlarining antimongoloid ko'rinishi, tanglayning baland joylashishi, burun qirrasining yassiligi (49-rasm). Quloq supralari deformatsiyalangan va pastda joylashgan. Bundan tashqari, yurakning tug'ma nuqsoni va boshqa ichki a'zolarining o'zgarishi, suyak-mushak tizimidagi o'zgarishlar (oyoq panjalari sindaktiliyasi, qo'l panjasi V barmog'i klinodaktiliyasi, maymoqlik) uchraydi. Mushak gipotoniyasi, ba'zida esa qorin to'g'ri mushaklarining diastazasi aniqlanadi.



49-rasm. «Mushuk qichqirig'i» sindromining yaqqol (mikrotsefaliya, oysimon yuz, epikant, gipertelorizm, burun qirrasining keng yassiligi, quloq supralarining pastligi) va kam rivojlangan belgilari namoyon bo'lgan bola.

Alohida belgilar va klinik manzarasining namoyon bo'lishi yoshga bog'liq ravishda o'zgarib boradi. Masalan, «mushuk qichqirig'i», mushak gipotoniyasi, oysimon yuz yoshga bog'liq kattalashishi bilan

butunlay yo'qoladi, mikrotsefaliya esa yanada yaqqolroq ko'rinadi, psixomotor jihatdan rivojlanmaganligi, g'ilylik sezilarli bo'lib qoladi. Bunday toifadagi bemorlarning hayot davomiyligi ichki a'zolarning tug'ma nuqsonlarining (ayniqsa, yurakning) og'irlik darajasiga, umumiy klinik manzaraning namoyon bo'lishiga, ko'rsatilayotgan tibbiy yordam darajasiga va kundalik hayotiga bog'liq bo'ladi. Bemorlarning aksariyati hayotining birinchi yillarida nobud bo'ladi, taxminan 10% 10 yoshgacha yetadi. Bemorlarning 50 va undan katta yoshga yetib borganliklari to'g'risida ba'zi ma'lumotlar mavjud.

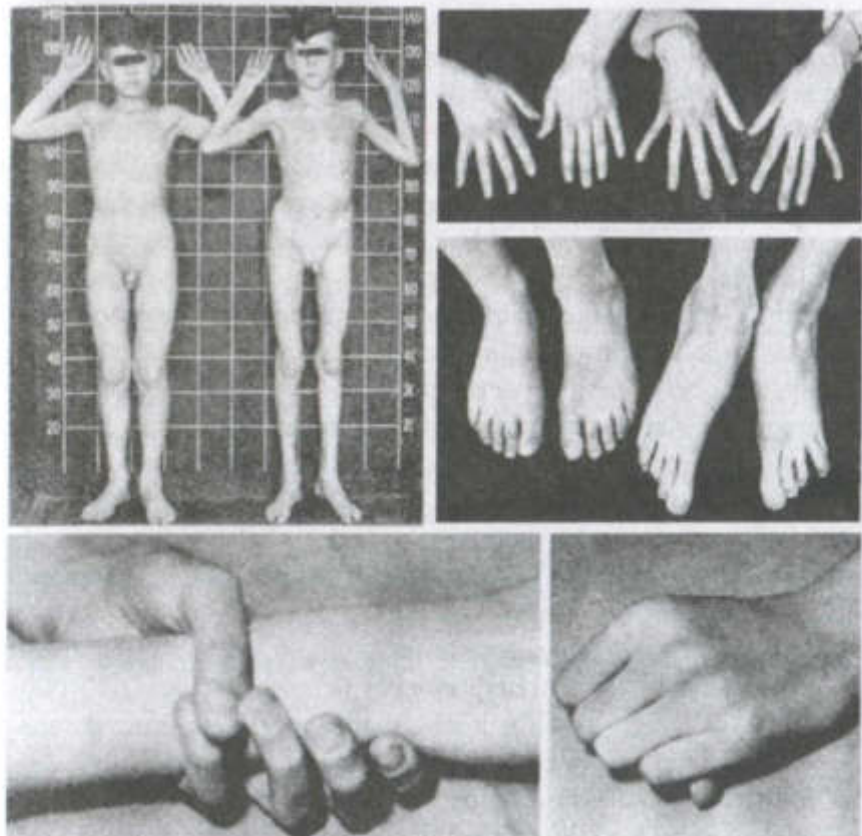
Hamma vaqt bemor va uning ota-onasiga sitogenetik tekshiruvlar tavsiya etiladi, chunki ota-onasidan biri muvozanatlashgan translokatsiya bo'yicha retsiprok bo'lishi mumkin va meyoziy bosqichida o'tishda 5r-sohasining deletsiyasiga sabab bo'lishi mumkin.

Marfan sindromi

Marfan sindromi – biriktiruvchi to'qimaning irsiy dominant kasalligi. Sindrom 1886-yili V.Marfan tomonidan klinik jihatdan identifikatsiyalandi. Marfan sindromining sababi fibrillin genidagi mutatsiyasidir (15q21 xromosomada joylashgan). Fibrillin sintezining buzilishiga olib keluvchi bir necha turdagi mutatsiyalar (asosan, missens) aniqlangan. Fibrillin genining Marfan sindromi bilan bog'liqligining aniqlanishi molekular-genetik tashxislash o'tkazish imkonini beradi, jumladan, prenatal tashxislashni. Marfan sindromining simptomatikasi ko'p tizimli va turlicha: me'yordan qiyin farqlanuvchi yengil shaklidan boshlab, to'xususiy kechishigacha.

Skeletning buzilishi, ko'z qorachig'ining chiqishi, yurak-qon tomir tizimida o'zgarishlar, miya qattiq pardasi ektaziyasi Marfan sindromi uchun eng spetsifik belgi bo'lib sanaladi.

1. Suyak-mushak tizimi: araxnodaktiliya, dolixostenomeliya, bo'yning baland bo'lishi, oyoq-qo'llarning uzunligi, umurtqa pog'onasi deformatsiyasi (skolioz, ko'krak lordozi, giperkifoz), ko'krak qafasi oldi devori deformatsiyasi (ezilgan ko'krak, «tovuq» ko'kragi yoki har ikki ko'rinish), bo'g'imlarning noodatiy harakatchanligi (o'ta harakatchanlik, tug'ma kontraktur yoki har ikkisi), yassi tovonlik, baland arkasimon tanglay, koks chuqurchasining rivojlanmasligi, mushak gipotoniya (50-rasm).



50-rasm. Ikki aka-uka. Chapda – 10 yoshdagi me'yordagi o'g'il bola. O'ngda 8 yoshli Marfan sindromi bor bola (qorachiqning chiqib qolishi oqibatida bola ko'zoynakda, bo'yi baland, teriosti kletchatkasi yo'q, skolioz, ko'krak qafasi deformatsiyasi). Keyingisi, qo'l va oyoq barmoqlari (chapda me'yorda, o'ngda Marfan sindromida). Pastda, Marfan sindromida araxnodaktilyani tashxislash mezonlari.

2. Ko'zlar: qorachiqning chiqib ketishi, miopiya, to'r pardaning ko'chishi, shox pardaning kattaligi, ko'z olmasi o'qining uzunlashishi, shox parda qalinlashishi.

3. Yurak-qon tomir tizimi: aortal regurgitatsiya, aorta ko'tariluvchi qismi anevrizmasi, aortaning qatlamlarga ajralishi, mitral regurgitatsiya, qon dimlanishi, mitral klapan prolapsi, mitral teshikning klassifikatsiyasi, aritmiya.

4. Tashqi qoplamlar: chov churrasi, striya atrofiyasi.

5. O'pka tizimi: spontan pnevmotoraks.

6. Asab tizimi: miya qattiq pardasi ektaziyasi, bel-dumg'aza meningotselesi bilan, asab tizimi rivojlanishining anomaliyalari.

Marfan sindromining tashxisiy mezonlari qat'iy saqlanishi zarur, chunki biriktiruvchi to'qimaning boshqa tug'ma displaziyalariga (irsiy yoki noaniq etiologiyali) Marfan sindromi sifatida qaralishi mumkin.

I darajali qarindoshlikda shubhasiz Marfan sindromi aniqlanganda, bu sindromning probandda ikki va undan ko'p tizimlarida (a'zo) kasallik belgilari namoyon bo'lganda ushbu tashxisni tasdiqlash mumkin. Qorachiqning chiqib qolishi, aortaning kengayishi, aortaning qavatlanib qolishi, miya qattiq pardasi ektaziyasi tashxislash uchun eng spetsifik belgilar bo'lib sanaladi. I darajali qarindoshlikda kasallik bo'lmaganda Marfan sindromi tashxisi probandda skeletning buzilishi va kamida ikki tizimda (ko'z, skelet, yurak) eng spetsifik belgilar bilan patologik jarayonga qo'shilishi bo'yicha tashxis qo'yiladi.

Marfan sindromida skeletning o'sish sohaslarining o'zgarishi va yopilishi erkaklarda 2,4 yilga erta, ayollarda esa 2,2 yilga erta kuzatiladi. Katta yoshdagi erkaklarning o'rtacha bo'yi 191 sm, ayollarniki esa – 175 sm ga teng bo'ladi.

Populatsiyada Marfan sindromining uchrash darajasi 1:10 000–1:15 000 ga teng. Kasallik klinik manzarasi va uchrash darajasi bo'yicha populatsion va etnik jihatdan farqlar kuzatilmaydi.

Marfan sindromi – tipik autosom-dominant kasallik bo'lib, klinik-genetik jihatdan yaxshi o'rganilgan. Klinik polimorfizmi yaqqol namoyon bo'lgani bilan, uning sabablari hanuzgacha noma'lumdir. Ota-onadan o'tgan va sporadik holatlarning klinik mazarasi bo'yicha ham farqlar kuzatilmaydi.

Dyushenn-Bekker miodistrofiyasi

Bu ko'p sonli irsiy asab-mushak kasalliklari ichida ko'p uchrovchi shakllardan biridir. Mushak distrofiyalari periferik motoneyronlarning birlamchi patologiyasiz ko'ndalang-targ'il mushaklardagi avj olib boruvchi degenerativ o'zgarishlar bilan tavsiflanadi.

Dyushenn-Bekker miodistrofiyasi distrofin oqsili sintezi uchun javobgar bo'lgan gen mutatsiyasi bilan bog'liq. Bu oqsil membrana butunligini saqlagan holda sarkolemma sohasida ko'p miqdorda joylashadi. Sarkolemmadagi struktur o'zgarishlar sitoplazmatik komponentlarning degeneratsiyasiga olib kelib, mushak tolalari ichiga ko'p miqdorda K⁺ kirishiga sabab bo'ladi va natijada miofibrillalar nobud bo'ladi.

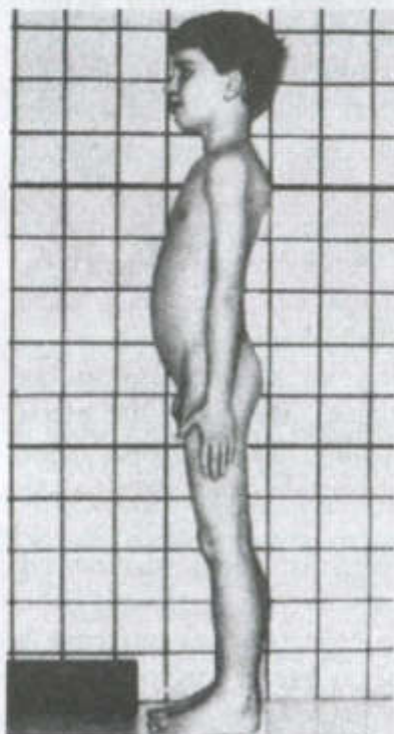
Genetik tomondan yagona bo'lgan Dyushenn-Bekker miodystroziasini klinik jihatdan Dyushenn miodystroziasini va Bekker miodystroziasiga ajratish mumkin.

Dyushenn miodystroziasini tirik tug'ilgan o'g'il bolalarda 3:10000 nisbatda uchraydi. Irsiy jihatdan u X-bog'langan retsessiv letal buzilishga mansub. Kasallik erta boshlanadi. Kasallikning ilk belgilari 2 yoshgacha bo'lgan davrda ko'zga tashlanadi: bolalar kech yuradi, yugirish va sakrashga qodir bo'lmaydi. Simptomlar 2-3 yoshlarga kelib yaqqolroq namoyon bo'la boshlaydi. Bu yurishning o'zgarishi («o'rdak yurish»), boldir mushaklar psevdogipertroziasini kuzatiladi (51-rasm). Mushaklar atrofiyasi jarayoni ko'tarilib boruvchi tarzda kechadi: son mushaklari → bel kamari → yelka kamari → qo'llar. Nafaqat boldir mushaklar psevdogipertroziasini, balki dumba, deltasimon, qorin va til mushaklarida ham kechadi. Bolalarda bel lordozini, kuraklarning qanotsimon ko'rinishiga aylanishi rivojlanadi. Bemorlar egilgan holatda tizzalariga tayangan holda bazo'r tiklanadilar.

Atrofik jarayonlar yurakda ham rivojlanadi (kardiomiopatiya)\ o'tkir yurak yetishmovchiligi – letal oqibatlar sababchisidir. Me'da-ichak tizimi motorikasi buziladi. Suyak tizimida ikkilamchi o'zgarishlar aniqlanadi. Bemor bolalar aql-zakovati pasaygan bo'ladi. Mushak nuqsonlari og'irligi va aql-idrokning pasayish darajasi o'rtasida korrelativ bog'lanish yo'q. Atrofiyaning (holsizlik) eng so'nggi bosqichida yuz, yutqin va nafas mushaklari zararlanadi. Bemorlar hayotining 2-3-o'n yilligida vafot etadi.

Dyushenn miodystroziasida biokimyoviy ko'rsatkichlardan qon zardobida kreatinfosfokinaza miqdorining ortishi (10-100 marta) eng xarakterlidir. Ushbu fermentning faolligi chaqaloqlar hayotining dastlabki kunlarida, hatto homiladorlik vaqtida ham ortgan bo'lishi mumkin.

Qiz bolalarda Dyushenn miodystroziasini klinik manzarasida X-xromosoma bo'yicha monosomiyani (Turner sindromi) inkor qilish kerak. 46,XX kariotipga ega qiz bolalarda rivojlanishning ilk bosqichlarida (16-32-hujayra blastotsista) barcha me'yoriy allellar bilan (yoki deyarli barcha) X-xromosoma inaktivatsiyasi sababli Dyushenn miodystroziasini ehtimoli inkor etilmaydi.



51-rasm. Dyushenn miodistrofiyasi. Boldir mushaklari psevdogipertrofiyangan. Pastda, lordoz, boldir mushaklari psevdogipertrofiyasi, boldir mushaklari atrofiyasi. O'ngda, egilgandan keyin tiklanishning qiyinligi.

Dyushenn miodystrofiyasi geterozigot tashuvchilari subklinik simptomlarga ega bo'lishlari mumkin: boldir mushaklar kattalashishi, jismoniy zo'riqishlarda o'ta charchashlik, elektromiogrammadagi o'zgarishlar. Dyushenn miodystrofiyasining kam yoki yaqqol namoyon bo'lgan simptomlari geterozigot tashuvchilarning 70% da uchraydi.

Oilaviy giperxolesterinemiya

Bu irsiy jihatdan geterogen autosom-dominant kasallik bo'lib, klinik jihatdan o'ta yuqori darajadagi giperxolesterinemiya bilan namoyon bo'ladi. Shunday ekan, klinik tomondan bu yagona nozologik shakldir. Kasallik yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZLP) retseptorlarini kodlovchi mutant genlar bilan bog'liq.

Hozirgi kunda YZLP retseptorlari mutatsiyasining 4 sinfi aniqlangan. Bu mutatsiyalar natijasida hujayrada YZLP sintezi, transporti, bog'lanishi va klasterizatsiyasi buziladi. 1-sinfidagi mutatsiya mos keluvchi allellarning «haqiqiyiligini» yo'qotadi, bu esa retseptorlar immunologik tanilishining yo'qligi bilan aks etadi. 2-sinfidagi mutant allellarda PZLP sintezlanuvchi retseptorlari transporti buziladi. 3-sinfidagi mutant allellar esa PZLP bog'lashga qodir bo'lmagan funksional nuqsonli retseptorlar hosil bo'lishiga olib keladi. 4-sinfidagi mutatsiyalarda barcha tomondan me'yoriy bo'lgan retseptorlar shakllanadi, biroq ular bir joyga to'planib (klasterizatsiya), PZLP bilan birikkandan so'ng, ularning hujayraga tortilib kirishiga (internalizatsiya) qarshilik qiladi.

Shunday qilib, oilaviy giperxolesterinemiya – irsiy patologiyalarning irsiy geterogen ekanligining yaqqol misolidir. Bundan tashqari, mutatsiyalarning har bir sinfi bo'yicha, ular irsiy nuqtayi nazardan alohida sanalsa-da (turli etiologiyali), patologik ta'sirga ega o'nlab mutant allellar aniqlangan.

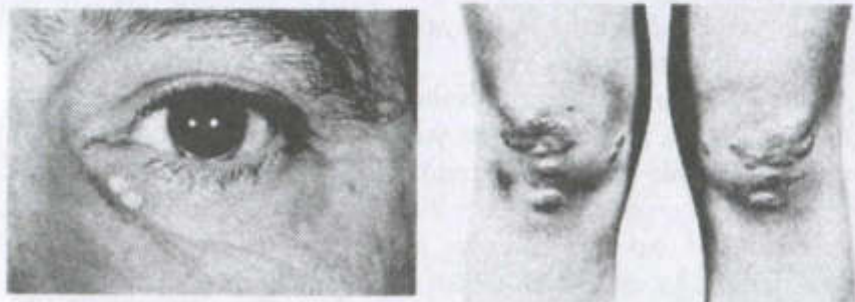
Oilaviy giperxolesterinemiyaning to'liq (gomozigot) shaklining klinik manzarasi noodatij tarzda yuqori darajadagi giperxolesterinemiya va bolalik davridayoq terida, paylarda ksantomalar paydo bo'lishi bilan tavsiflanadi. Ko'z to'r pardasida lipoid yoy yuzaga keladi. Jinsiy balog'at davrida aorta darvozasiining ateromatoz shikastlanishi hamda yurak-toj tomirlarining stenozu yuz beradi, bu esa aortada sistolik shovqin va angiografiyada aorta ildizi torayishi va koronar arteriyalar stenozu ko'rinadi. Yurak ishemik kasalligining klinik manzarasi rivojlanadi. Oilaviy giperxolesterinemiya bilan kasallangan bemorlar zamonaviy davolash usullari qo'llanilishidan

oldin o'tkir koronar yetishmovchilik oqibatida 30 yoshgacha to'satdan vafot etganlar. Patologoanatomik jihatdan aortal klapan va aorta yoyining ko'tariluvchi qismining massiv ateromatozi aniqlanadi. Yirik arteriyalarda shunga o'xshash, biroq kamroq namoyon bo'lgan o'zgarishlar kuzatiladi.

Kasallik rivojlangan yosh va uning klinik manzara PZLP retseptorlari holati bilan belgilanadi. Shuning uchun barcha bemorlarda biokimyoviy belgilar bo'yicha retseptornegativ va retseptordefitsit turlariga ajratish mumkin. YIKning eng erta shakli retseptornegativ gomozigotlarda kuzatiladi. 10 yoshgacha bo'lgan davrda ulardan 65% ida YIK aniqlanadi, 20% bemorlar 25 yoshgacha vafot etadilar. Retseptordefitsit gomozigotlarda YIK 10 yoshdan so'ng rivojlanadi, 25 yoshga kelib 4% bemorlar vafot etadi.

Gomozigot oilaviy giperxolesterinemiya har ikki jinsdagi shaxslarda ateroskleroz va YIK bilan shikastlanish darajasi bir xilda.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning geterozigot shakli katta yoshgacha, toki yurak-qon tomir yetishmovchiligi rivojlanmaguncha aniqlanmay qoladi. Bunday bemorlarda giperxolesterinemiya, ko'z to'r pardasida lipoid yoy, terida ksantelazmalar yoki xolesterinli hosilalar (52-rasm), paylarda ksantomalar (kaftning tashqi tomoni, tirsak bo'g'ini, tovon va tizza paylari) aniqlanadi. 50 yoshga kelib oilaviy giperxolesterinemiya bo'yicha geterozigot erkaklarning 50% da YIK rivojlanadi (populatsiyaga nisbatan 20 yil erta). Oilaviy giperxolesterinemiya bo'yicha geterozigot ayollarda esa YIK belgilar erkaklarga nisbatan 9-10 yil erta kelib chiqadi.



52-rasm. Giperxolesterinemiyaning geterozigot shakli mavjud 47 yoshli erkakda ko'z shox pardasida lipoid yoy va ksantelazma. O'ngda, oilaviy giperxolesterinemiyaning geterozigot shakli bilan kasallangan erkak oyoqlarida ko'p sonli ksantelazmalar.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning gomozigot turi mavjud bemorlarni davolash juda qiyin masala. Parhez va dori vositalari samarasiz. Ikki haftali tanaffus bilan plazmaferez samarali bo'lishi mumkin. Eng so'nggi chora – jigarni ko'chirib o'tkazish.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning geterozigot shaklida qondagi xolesterin miqdorini kamaytirishga qaratilgan dori vositalarini qo'llash, YIK xavf omillarini (ayniqsa, chekish) bartaraf etish, keyinchalik koronar arteriyalarni shuntlash operatsiyasi o'tkaziladi.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning har ikki shaklining tarqalishi umumiy populatsiya orasida 0,2% ni tashkil qiladi. Asosan, geterozigot shakli uchraydi. ZPLP retseptorlari 4-sinfi bo'yicha mutant genlar uchrashi 1:500, gomozigot shaklida esa 1:250000 ni tashkil qiladi.

Amaliy mashg'ulot maqsadi

Talabalarda klinik-morfologik ko'rikdan o'tkazish bosqichlari (fenotipik xarita tuzish), ahamiyati va mohiyati to'g'risidagi bilimlarni shakllantirish.

Mustaqil tayyorlanish uchun topshiriqlar

1. Mavzu bo'yicha materialni o'rganish va quyidagi savollarga javob berish:

1. Fenotip xaritasini tuzish mohiyatini tushuntirib bering.
2. Klinik-morfologik ko'rikda qanday uslubiy yondashishlar qo'llaniladi?
3. Klinik genetika amaliyotida klinik-morfologik ko'rikning amaliy ahamiyati.
4. Klinik-morfologik ko'rik o'tkazishda qanday bosqichlar amalga oshiriladi?
5. Xromosom kasalliklarda xavf qanday hisoblanadi?
6. Irsiy sindromlar va rivojlanishning qanday tug'ma nuqsonlarini bilasiz?
7. Irsiy sindromlar va tug'ma rivojlanish nuqsonlarining asosiy belgilarini aniqlashda qanday ko'rsatkichlar baholanadi?
8. Irsiy kasalliklar belgilarini bayon eting.
9. Fenotip xaritasini tuzishda qanday ko'rsatkichlar zaruriy hisoblanadi?
10. Irsiy sindromlar va rivojlanishning ko'plab nuqsonlarini tashxislash uchun klinik-morfologik ko'rikning ahamiyati va samarasini bayon qiling.

II. Vaziyatli masalalarni yechish va test savollariga javob berish.

O'quv jihozlari. Klinik-morfologik ko'rikni o'tkazish uchun jadvallar, ko'rgazmali materiallar, mavzu bo'yicha mantiqiy chizmalar.

Mashg'ulot rejasi

Fan bo'yicha nazariy materialni o'zlashtirish va muhokama qilish, klinik-morfologik ahamiyati va mohiyatini bilish, usulni o'tkazishning asosiy bosqichlari bilan tanishganlaridan so'ng talabalar irsiy moyillikka ega «bemorlarda» (irsiy nuqson haqidagi «afsona» bilan tayyorlangan talabalar guruhi) klinik-morfologik tekshiruvlar va natijalarni albomga yozadilar. Talabalar o'qituvchi bilan birgalikda natijalarni tahlil qiladilar, multimediali dasturlar bilan tanishadilar. Mashg'ulotning yakuniy qismida o'qituvchi albomdagi yozuvlarni tekshiradi, talabalar bilimni baholaydi, keyingi mashg'ulot topshiriqlarini tushuntiradi.

Masalalar

1. Sog'lom ota-onadan tana vazni kichik bo'lgan (2600 g) chaqaloq o'z muddatida tug'ildi. Bolada mikrotsefaliya, past nishab peshana, ko'z tirqishlari tor, mikrooftalmiya, shox pardaning xiralashishi, quloq supralarining deformatsiyasi, yuqori lab va tanglayning ikki tomonlama kemtikligi, oyoq barmoqlari sindaktiliyasi, qo'l kaftida to'rt barmoqli burma, yurak qorinchalararo devorining nuqsoni, aqliy rivojlanishda ortda qolish kuzatildi.

Kasallikka qanday taxmin qilish va qaysi tekshirish usullari bilan irsiy tashxisni tasdiqlash mumkin? Bu kasallikni tashxislash uchun prenatal tashxisning qaysi usullarini qo'llash zarur?

2. Amakivachcha bo'lgan sog'lom ota-ona oilasida o'z muddatida chaqaloq tug'ildi va onasi uni ko'krak suti bilan boqqan. Sekin-asta unda qusish va ich ketishi, sariqlik va aqliy zaiflik, jigar va taloqning kattalashishi, umumiy distrofiya, katarakta paydo bo'ldi va vaqt o'tishi bilan avj olib bordi.

Kasallikni qanday taxmin qilish mumkin? Qanday laborator tekshiruvlarini o'tkazish lozim? Kasallikning rivojlanishini bartaraf etish mumkinmi? Bu oilada ikkinchi bemor farzand tug'ilish ehtimoli qanday? Bu kasallikni tashxislash uchun prenatal tashxislashning qanday usullaridan foydalanish kerak?

3. Quyida sanab o'tilgan simptomlardan qaysi biri Edwards sindromi uchun diagnostik belgi sanaladi: a) aqliy zaiflik, jigar

va taloqning kattalashishi, umumiy distrofiya, katarakta; b) mikrotsefaliya, mikroftalmiya, yuqori lab va tanglayning ikki tomonlama kemtikligi, oyoq panjalari sindaktiliyasi, yurak qorinchalararo devorning nuqsoni, ruhiy rivojlanishning ortda qolishi; d) qorachiqning chiqib qolishi, yurak nuqsoni, bo'yning balandligi, uzun va nozik barmoqlar, tishning voronkasimon ezilishi; e) ko'z oq pardasining havorangligi, tug'ma karliklik, suyaklar mo'rtligi; f) tug'ma nuqsonlari, quloq suprasining past joylashishi, uzun bosh suyagi, oyoq kaftining anomal rivojlanishi, aqliy rivojlanishning ortda qolishi.

4. Yoshi o'tgan ota-ona oilasida (xotin – 45 yosh, er – 50 yosh) o'z muddatida chaqaloq tug'ildi. Chaqaloqning yuzi yassi, past qiyali peshana, boshi katta, ko'z tirqishi qiyshiq, epikant rivojlangan, ko'z rangdor pardasida oqish dog'lar mavjud, lablari qalin, tili yo'g'on, og'zidan chiqib turadi, yaxshi rivojlanmagan quloq supralari past joylashgan, tanglay yuqori joylashgan, yurak bo'lmachalari o'rtasidagi devorning nuqsoni, to'rt barmoqli ko'ndalang egatcha, bosh kaft chizig'i 65°; aqliy rivojlanishda ortda qolish mavjud.

Qaysi kasallik to'g'risida taxmin qilish va aniq tashxis qo'yish uchun qanday usullardan foydalanish mumkin? Ushbu bolaning keyingi hayotining bashorati qanday? Bu kasallikning tashxisi uchun qanday prenatal tashxis usulini qo'llash kerak? Ushbu kasallikning prenatal tashxisi uchun qanday ko'rsatmalar mavjud?

5. Oiladagi 5 yoshli bolada «sichqon» hidi, mushak tonuslarining ortishi, tutqanoqsimon epilepsiyasimon xurujlar, aqliy zaiflik, mikrotsefaliya, teri va sochlar pigmentatsiyasining kamligi aniqlangan.

Qanday kasallik to'g'risida taxmin qilish mumkin? Tashxis qanday qo'yiladi? Oilada xuddi shu patologiyali bolaning tug'ilish ehtimoli qanday? Ushbu irsiy patologiyani aniqlash uchun prenatal tashxisning qaysi turini qo'llash kerak?

Test savollari

1. Fenilketomuriyaning tashxisiy belgilari:

- A. Bemordan «sichqon» hidi keladi, aql-idrok buzilmagan
- B. Mushaklar qo'zg'aluvchanligi va tonusi ortgan, aqliy jihatdan ortda qolgan
- C. Mushaklar qo'zg'aluvchanligi va tonusi susaygan, teri pigmentatsiyasining kamayishi
- D. Tutqanoqqa o'xshash xurujlar, bo'g'imlarga qon quyilishi
- E. Qonda fenilalaningidroksilaza faolligining ortishi

2. Albinizmning tashxisiy belgilari:

- A. Ultrabinafsha nurlarga sezgirlilikning ortishi
- B. Terining oq rangdaligi
- C. Depigmentatsiyalangan sochlar
- D. Pigmentatsiyalangan sochlar
- E. Ko'rish o'tkirligining kamayishi

3. Galaktozemiyaning tashxisiy belgilari:

- A. Chaqaloqlar sariqligi
- B. Qusish, ich ketish, jigar va taloqning kattalashi
- C. Teri va sochlarning depigmentatsiyasi
- D. O'z-o'zini shikastlashga moyillik
- E. Aqliy zaiflik

4. Giperlipoproteinemiyaning tashxisiy belgilari:

- A. Qon zardobida oqsillar miqdorining kamayishi
- B. Qon zardobida oqsillar miqdorining ko'payishi
- C. Qon zardobida yog' kislotalar, triglitseridlar va xolesterinning ortishi
- D. Qon zardobida yog' kislotalar, triglitseridlar va xolesterinning kamayishi
- E. 35 yoshgacha infarkt yuz berishi

5. Vilson-Konovalov kasalligini tashxisiy belgilari:

- A. Qonda mis miqdorining ortishi
- B. Qonda temir miqdorining ortishi
- C. Jigar va miya to'qimasida misning to'planishi va keyinchalik ularning degeneratsiyasi

D. Jigar va miya to'qimasida temirning to'planishi va keyinchalik ularning degeneratsiyasi

E. Jigar va markaziy asab tizimi funksiyasining buzilishi

6. *Gemofiliya A ning tashxisiy belgilari:*

A. Qon ivish vaqti 5–6 daqqa

B. Burundan qon ketish va oyoqlar falajligi

C. Ko'p sonli qon quyilishlar

D. Yirik bo'g'imlarga qon quyilishi va aql-idrokning susayishi

E. Siydikda qon bo'lishi va arterial bosimning yuqoriligi

7. *Patau sindromining tashxisiy belgilari:*

A. Makrotsefaliya

B. Lab va tanglay kemtikligi

C. Polidaktiliya

D. Yutqinning rivojlanmay qolishi

E. Deformatsiyalangan quloq supralari

8. *Edwards sindromining tashxisiy belgilari:*

A. Makrotsefaliya

B. Yurak tug'ma nuqsoni

C. Pastki jag' va og'izning kattaligi

D. Hiqildoqning rivojlanmay qolishi

E. «Oyoq kaft kachalkasi»

9. *9-xromosoma qisqa yelkasi bo'yicha trisomiya sindromining tashxisiy belgilari:*

A. Mikrotsefaliya

B. Makrotsefaliya

C. Hiqildoqning rivojlanmay qolishi

D. Ko'z tirqishining antimongoloid ko'rinishi

E. Tirnoqlar va barmoqlar distal qismining rivojlanmay qolishi

10. *Irsiy moyillikka ega poligen kasalliklar quyidagilar bilan tavsiflanadi:*

A. Bitta mutant gen mavjudligi

B. Bir necha genlar kombinatsiyasi

C. Mendel qonuni bo'yicha irsiy o'tish

D. Medel qonunlariga zid tarzda irsiy o'tish

E. Tashqi muhit maxsus omillari ta'sirida namoyon bo'lishi

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. *Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Туйчибаева Н.М.* Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных заболеваний. Методические рекомендации. Т., 2013.
2. *Баранов В.С., Кузнецова Т.В.* Цитогенетика эмбрионального развития человека. – С.-Петербург: Н-Л, 2007.
3. Биология. Под ред. Ярыгина В.Н., в 2 т. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.
4. *Блажевич О.В.* Культивирование клеток (курс лекций). – Минск: БГУ, 2004.
5. *Глик Б., Пастернак Дж.* Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. – М.: «Мир», 2002.
6. *G'ofurov A., Fayzullayev S.* Genetika. – T.: «Tafakkur» nashriyoti, 2010.
7. *Калаев В.Н.* Цитогенетический мониторинг: методы оценки загрязнения окружающей среды и состояния генетического аппарата организма. – Воронеж, 2004.
8. *Калаев В.Н.* Клинико-генеалогический и популяционно-статистический методы генетики человека. – Воронеж, 2008.
9. *Karimov X.Y., Boboyev K.T., Assessorova Y.Y., Allanzarova B.R.* Tibbiyotda sitogenetik tadqiqotlar: fundamental va amaliy jihatlari. Т., 2015.
10. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишкова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: «Практика», 1996.
11. *Нишонбоев К.Н., Алимходжаева П.Р., Хамидов Д.Х.* Медицинская биология и генетика. – Т.: Государственное научное издательство «Ўзбекистон Миллий энциклопедияси», 2008.
12. *Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф.* Медицинская генетика. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.
13. *Alimxodjayeva P.R., Inog'omova D.R.* Tibbiyot genetikasi. 7-nashri. Т.: «ILM ZIYO», 2012.
14. Руководство по диагностическому лабораторному обеспечению трансплантации солидных органов. – М., 2013.

15. *Стояновский Н.* Диагностика заболеваний по кожным рисункам ладони. Практическая дерматоглифика. – Донецк: «Сталкер», 2001.
16. *Чупак Э.Л., Бабцева А.Ф.* Наследственные болезни обмена веществ. – Благовещенск, 2012.
17. *Щелкунов С. Н.* Генетическая инженерия. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2004.
18. *Gan S.D., Patel K.R.* Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. // *J Invest Dermatol.* – 2013.
19. *Kalendar R., Lee D., Schulman A.H.* Java web tools for PCR, in silico PCR, and oligonucleotide assembly and analysis. // *Genomics.* – 2011.
20. *Uehara-Ichiki T., Shiba T., Matsukura K., Ueno T., Hirae M., Sasaya T.* Detection and diagnosis of rice-infecting viruses. // *Front Microbiol.* – 2013.
21. *John R. Crowther.* The ELISA Guidebook, 2nd edition (Methods in Molecular Biology). – Humana Press, 2008.
22. *Wolff C., Beutel S., Scheper T.* Tubular membrane bioreactors for biotechnological processes. // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2013.

Internet manbalari

1. <https://www.genetests.org/> – medical genetics information resource
2. www.findacure.org.uk/research – findacure is building the fundamental diseases community to drive research and develop treatments.
3. www.nature.com/gim/ – Genetics in Medicine
4. www.medgenetics.ru/ – медицинская генетика
5. <http://www.ouh.nhs.uk/services/departments/genetics/clinical-genetics/default.aspx> – clinical genetics
6. <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> – Genes and human disease
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> – PubMed comprises more than 25 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books.
8. www.genetics.org/ – publishes the results of original research in genetics, biochemistry and molecular biology.
9. <http://www.news-medical.net> – News Medical's
10. <http://journals.plos.org/plosgenetics/> – PLOS Genetics publishes human studies, as well as research on model organisms – from mice and flies, to plants and bacteria.

Alimxodjayeve P.R. va boshq. Tibbiy genetikaning tekshirish
T46 usullari. O'quv qo'llanma. – Toshkent: «ILM ZIYO», 2015. – 228 b.

UO'K 616-092.6(075)
KBK 52.5

ISBN 9943-978-16-281-5

ALIMXODJAYEVA PARAXAT RUSTAMOVNA,
ABDUVALIYEV ANVAR ARSLANBEKOVICH,
TUYCHIBAYEVA NODIRA MIRATALIYEVNA,
GILDIYEVA MARGARITA SABIROVNA

TIBBIY GENETIKANING TEKSHIRISH USULLARI

O'quv qo'llanma

Toshkent – «ILM ZIYO» – 2015

Muharrir *T.Mirzayev*
Badiiy muharrir *M.Burhonov*
Texnik muharrir *F.Samadov*
Musahhah *M.Ibrohimova*

Noshirlik litsenziyasi AI № 275, 15.07.2015-yil.
2015-yil 10-dekabrda chop etishga ruxsat berildi. Bichimi 60x90 ¹/₁₆,
«Times New Roman» harfida terilib, ofset usulida chop etildi.
Bosma tabog'i 14,25. Nashr tabog'i 13,0. 100 nusxa. Buyurtma №: 29.

«ILM ZIYO» nashriyot uyi. Toshkent, Navoiy ko'chasi, 30-uy.
Shartnoma № 20/1–2015.

«PAPER MAX» xususiy korxonasiida chop etildi.
Toshkent, Navoiy ko'chasi, 30-uy.



«ILM ZIYO»

ISBN 978-9943-16-281-5



9 789943 162815