

Alimxodjaeva P.R., Tuychibaeva N.M., Usmanov Sh.U.

TIBBIYOT GENETIKASI

*tibbiyot institutlarinig
talabalari uchun*

Toshkent - 2022

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLYI VA O'RTA MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI**

**TIBBIY TA'LIMNI RIVOJLANTIRISH MARKAZI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

TIBBIYOT GENETIKASI

**O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi tibbiyot
institutlariniig talabalari uchun darslik sifatida tasdiqlangan**

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ _____

Toshkent – 2022

Tuzuvchilar:

Alimxodjaeva P.R. – biologiya fanlari doktori, TTA “Asab kasalliklar va psixologiya kursi” kafedrası professori

Tuychibaeva N.M. – tibbiyot fanlari nomzodi, TTA “Asab kasalliklar va psixologiya kursi” kafedrası dotsenti

Usmanov Sh.U. - tibbiyot fanlari nomzodi, ADTI “Asab kasalliklar” kafedrası dotsenti

Taqrizchilar:

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

Shomansurov Sh.Sh. - tibbiyot fanlari doktori, TMOI professori

Boboev K.T. – tibbiyot fanlari doktori, Gematologiya va qon qo'yish ilmiy tekshirish instituti professori

O'quv darslik O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi hamda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan bakalavriat ta'lim yo'nalishi uchun tasdiqlangan.

Darslikda tibbiy genetika fanining barcha sohalari yoritilgan bo'lib, 12ta bobdan tashkil topgan. Birinchi boblarida irsiy kasalliklar to'g'risida tushunchalar, ularning tasnifi va asosiy belgilari, ya'ni tashqi ko'rinishlari bayon etilgan. Ohirgi boblarida kasalliklarning tekshirish usulari, shuningdek etiologik, patogenetik va simptomatik davolash prinsiplari to'g'risida ma'lumotlar berilgan.

Darslik Davlat ta'lim standarti va Respublika tibbiyot oliy o'quv yurtlari davolash, tibbiy pedagogik va pediatriya fakultetlar talabalari uchun dastur asosida tuzilgan bo'lib, irsiy kasalliklari va tug'ma rivojlanish nuqsonlari bo'yicha ta'lim berish uchun mo'ljallangan.

O'quv darslik TTA MUXda muhokama qilingan va darslik sifatida tavsiya etilgan

_____ 2020 yil Bayonnoma №

O'quv darslik TTA ilmiy kengashida muhokama qilingan va tavsiya etilgan

_____ 2020 yil Bayonnoma №

TTA ilmiy kotibi G.A. Ismailova

ISBN: 978-9943-8895-0-7

© Alimxodjaeva P.R., Tuychibaeva N.M., Usmanov Sh.U.
© «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MCHJ, 2022.

MUNDARIJA

MUQQADIMA	6
KIRISH.....	7
I. BOB. IRSIY KASALLIKLAR TO'G'RIDISA TUSHUNCHA. TASNIFI VA BELGILARI.....	9
1.1. Klinik-morfologik ko'rik (Fenotip xaritasi)	9
1.2. Irsiy kasalliklarning belgilari.....	14
II BOB. XROMOSOM KASALLIKLAR.....	17
2.1. Autosomal sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar	17
2.2. Jinsiy xromosomalarning sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqadigan xromosom kasalliklari	26
2.3. Xromosom mutasiyalari	32
2.4. Xromosomalarning strukturaviy o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar	38
III BOB. GEN KASALLIKLAR.	46
3.1. Gen kasalliklari haqida tushuncha.	46
3.2. Gen kasalliklarning patogenezi	48
3.3. Gen kasalliklarning asosiy klinik belgilari	50
3.4. Gen kasalliklarning tasnifi.....	53
3.5. Gen kasalliklarnng alohida nozologiyalari	56
3.5.1. Enzimopatiyalar	56
3.5.1.1. Uglevodlar almashinuvining buzilishi bilan boradigan gen kasalliklari	56
3.5.1.2. Aminokislotalar almashinuvining irsiy kamchiligi.....	63
3.5.1.3. Lipidlar almashinuvining irsiy kamchiligi.....	70
3.5.1.4. Vitamin va mineral moddalarning almashinuvini buzilishlari.....	76
3.5.1.5. Gormonlar metabolizmning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklari	78
4. Latent shakllariga bo'linadi.....	79
3.5.2. Transport oqsillarining sintezini buzilishi bilan boradigan gen kasalliklari	81
3.5.3. Nerv- mushak kasalliklari.....	86
3.5.4. Biriktiruvchi to'qimani shikastlanishi bilan boradigan gen kasalliklar ..	93
IV BOB. MITOXONDRIYALAR VA MITOXONDRIAL KASALLIKLAR	98
4.1. Mioxondriyalar to'g'risida tushuncha.....	98
4.2. Mitoxondrial kasalliklarning alohida nozologiyalari.....	99

MUQQADIMA

O'quv darslik "Tibbiy genetika" Davlat ta'lim standarti va Respublika tibbiyot oliy o'quv yurtlari davolash, tibbiy pedagogika va pediatriya fakultetlari talabalari uchun dastur asosida tuzilgan bo'lib, irsiy kasalliklar va tug'ma rivojlanish nuqsonlari bo'yicha ta'lim berish uchun mo'ljallangan.

Darslik 12ta bobdan iborat bo'lib, unda tibbiy genetika fanining barcha sohaları yoritilgan. Birinchi boblarida irsiy kasalliklar to'g'risida tushunchalar, ularning tasnifi va asosiy belgilari, ya'ni tashqi ko'rinishlari bayon etilgan. Irsiy kasalliklar ikkita katta guruhga bo'lingan: xromosom va gen kasalliklarga. Irsiy moddadan tuzilgan tuzilmalar, ya'ni xromosomalarning soni va tuzilishini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklarning tasnifi, klinik manzarasi va kelib chiqish mexanizmlari aniq yoritilgan.

Darslikda xuddi shu tartibda gen kasalliklari to'g'risida ham ilmiy ma'lumotlar keltirilgan. Alohida e'tibor mitoxondrial, lizosom va imprintingning buzilishi tufayli kelib chiqqan irsiy kasalliklar va ularning davolash usullariga qaratilgan. Bundan tashqari, mahsus bo'limlarda onkogen va irsiyotga moyil bo'lgan kasalliklarning genetik asoslari va molekulyar darajadagi diagnostikasi keltirilgan.

Ohirgi boblarida kasalliklarning tekshirish usullari, shuningdek etiologik, patogenetik va simptomatik davolash usullari to'g'risida ma'lumotlar berilgan.

Darslikdagi ayrim rasmlar tibbiy genetika sohasidagi ilmiy adabiyotlardan olingan, ularning mualliflariga o'z minnadorchiligimizni bildiramiz. Darslikning shakllanishida tibbiy genetika yo'nalishi magistratura talabalari B.Ganiev va T.Nishonovlar katta yordam berganlari uchun mualliflar o'z minnadorchiligini bildiradi. Darslik tibbiyotning barcha sohalaridagi mutaxassislar uchun ham foydali degan umiddamiz.

KIRISH

Genetikaning tibbiyotdagi o'ri va ahamiyati juda katta, chunki ko'pchilik olimlarning fikri bo'yicha, genetika tibbiyotning nazariy poydevori hisoblanadi, ya'ni genetik qoidalar va qonunlar insonni individual rivojlanishi, irsiy kasalliklarning kelib chiqish mexanizmlari hamda davolash usullarini to'g'ri anglatadi va talqin qiladi.

Tibbiyotda genetikaning ahamiyatini tasavvur qilish uchun insonning irsiy moddasini bilish zarur, ya'ni organizm genomida u qanday holatda joylashganligini, qanday qilib hujayralarning bo'linishida nasldan naslga o'tishini, o'z-o'zini qayta tiklanishini. Inson genomi 46ta xromosomalardan tashkil topgan bo'lib, juda ko'p genlardan iboratdir. Olimlarning fikricha har bir hujayra yadrosida 25000 gacha genlar bo'ladi. Genlar, irsiy ma'lumotning tuzulish birligi bo'lib, xromosomalarda ketma-ket, bir chiziq hosil qilib joylashgandir. Organizmning embriogenez jarayoni, o'sishi, rivojlanishi, metabolizmi, qayta tiklanishi va h.k. to'g'risidagi irsiy ma'lumot genlarda saqlanadi.

Har bir turning o'ziga xos xromosomalarda to'plami, ya'ni kariotipi mavjud. Zamonaviy tasnifi bo'yicha kariotip – bu somatik hujayralardagi xromosomalarning diploid to'plami bo'lib, katta-kichikligi va sentromerasining joylashishiga qarab juftlarga va guruhlariga bo'linishidir. (AQSh, Denver shahri, 1960).

Xromosomalarda har bir genning o'z joyi (lokusi) bo'lib, genlar ketma-ket, bir chiziq hosil qilib joylashgandir. Genlarning xromosomalarda ketma-ket joylashuviga genetik xarita deyiladi. Genetik izlanuvchilarning ma'lumotlariga binoan, hozirgi kunda barcha inson xromosomalarining genetik xaritasi tuzib chiqilgan.

Odam genetikasini o'rganish bugungi kunda juda tez rivojlanib bormoqda. "Odam genetikasi" fani – antropogenetika - insonning morfologiyasi, fiziologiyasi va biokimyosi bilan bir qatorda irsiyotini ham o'rganadi. Har bir shifokor, qaysi soha mutaxassisi bo'lmasin, bemorning fiziologik ko'rsatkichlarini (reaksiya normasini) bilishi zarur. Ushbu ko'rsatkichlar esa, organizmning genotipiga bog'liq ekanligi xech kimda shubxa tug'dirmaydi.

Tibbiyot genetikasi, antropogenetikaning bir bo'limi bo'lib, irsiy kasalliklarning etiologiyasini, patogenezini, klinik ko'rinishini, tashxis qo'yish usullarini, davolash usullarini va oldini olish choralarini o'rganadi. Tibbiyot genetikasining yana bir muhim vazifasi – irsiy kasalliklarga moyillik tug'diradigan muhitni aniqlash, atrof muhitni mutagenlardan muhofaza qilish, irsiy kasalliklarning oldini olishga qaratilgan chora-tadbirlarni ishlab chiqishdan iborat.

Tibbiy genetik fani talabalarda nazariy bilimlar, amaliy ko'nikmalar, genetik hodisa va jarayonlarga yondashuv, dunyo qarashni shakllantirish

vazifalarini bajaradi. Demak, talaba tibbiy genetika fanini o'zlashtirib, quyidagi bilimlarga ega bo'lishi kerak: tibbiy genetikaning asosiy tushunchalari haqida, insonlarda ko'p uchraydigan irsiy kasalliklarning kelib chiqish mexanizmlari, klinik belgilari haqida. Shuningdek, talaba yangi texnologiyalar asosida erta tashxislash, ayrim tekshirish usullarni qo'llash ko'nikmalarini amalda oshirish va kasalliklarni oldini olish choralarini bilishi va taqdim eta olishi kerak.

Ma'lumki, irsiyot va tashqi muhit har qanday kasallikning kelib chiqishiga sabab bo'la oladi (etiologik omil), lekin ularning ahamiyati darajasi har xil. Shu nuqtai nazardan atoqli olim N.P.Bochkov (2011) insonda kuzatiladigan barcha kasalliklarni 4-ta guruhga bo'ladi:

1. Asl irsiy kasalliklar (xromosom va monogen kasalliklar).

2. Belgilari yuzaga chiqishi tashqi muhit omillariga bog'liq bo'lgan Irsiy kasalliklar (podagra, o'roqsimon anemiya).

3. Multiomilli kasalliklar, irsiyotga moyil bo'lgan kasalliklar deb ham nomlanadi, chunki etiologik omil deb tashqi muhitning salbiy ta'siri hisoblanadi, ammo omilning ta'siri individning genetik moyilligiga bog'liqdir (gipertoniya kasalligi, oshqozon va 12-barmoqli ichakning yarasi, havfli o'smalar, siydik yo'llari va o't pufagida tosh hosil bo'lishi, bo'g'ma kasalligi –bronxial astma, revmatizm, allergiya va h. k.)

4. Bu guruh kasalliklarning etiologik omili - faqat tashqi muhit ta'siri (jarohatlar, infeksiyon kasalliklar), lekin kasalliklarning cho'zilishi, davom etishi, natijasi hatto dori-darmonlarning ta'siri individning genetik hususiyatiga bog'liqdir.

Demak, tibbiyotning qaysi sohasi mutaxassisi bo'lishiga qaramay, har bir shifokor irsiy kasalliklar to'g'risida ma'lumotlarga ega bo'lishi zarur.

O'zbekistonda tibbiy genetika fani 1970 yillardan rivojlanib kelmoqda. Fanning rivojlanishiga o'zbek olimlari Ya.X.To'raqulov, J.X. Xamidov, N.M.Madjidov, A.T.Oqilov, Sh.Shomansurov va ularning shogirdlari katta hissa qo'shishgan. Masalan, 1971 yilda Toshkent davlat tibbiyot instituti qoshida J.X. Xamidov, A.T.Oqilov rahbarligida tibbiy genetik maslahatxonasi tashkil qilinib, O'zbekiston aholisida uchraydigan turli kasalliklarning kelib chiqishida irsiy omillarning roli, irsiy kasalliklarning tarqalganligi va epidemiologiyasi izchil o'rganila boshlandi.

I. BOB. IRSIY KASALLIKLAR TO'G'RISIDA TUSHUNCHA.

TASNIFI VA BELGILARI

Organizm genotipining o'zgarishi tufayli yuzaga keladigan kasalliklar irsiy kasalliklar deb ataladi. Irsiy kasalliklar soni yildan-yilga ko'paymoqda. Bunga sabab birinchidan, irsiy kasalliklarni aniqlovchi zamonaviy usullarning takomillashishi bo'lsa, ikkinchidan - atrof muhitning mutagen omillar bilan ifloslanishidir. Shu sababli har bir shifokor odam genetikasini o'rganishi va o'zbek populyatsiyasida ko'p uchraydigan irsiy kasalliklarni aniqlashi va kerak bo'lsa genetik mutaxassisga yo'llanma berishi lozim. Qanday tabiatli kasallik bo'lmasin, bemor albatta klinik fenotipik ko'rikdan o'tishi lozim. Shu maqsadda quyidagi fenotip xaritasini taqdim etamiz.

1.1. 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" ga - "portret" tashxisiga asoslangandir. Aksariyat holatlarda bemorlarning o'ziga xos bo'lgan tashqi ko'rinishi, ular garchi turli oilalarga mansub bo'lsada, xatto eng yaqin qarindoshlardan ham ko'proq bir-biriga o'xshash bo'ladi. Masalan, elf yuzi (Vilyams sindromi), qush boshli pakanalik (Sekkel sindromi), gargoilik dismorfizm (mukopolisaxaridozlar va mukolipidozlar) mushuk chinqirig'i (5 xromosoma kalta yelkasi deletsiyasi 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 xatto 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 tizimlarda uchraydi va turli-tumandir. Dismorfogenez belgilarining aksariyati u qaysi a'zoga tegishli bo'lsa, o'sha a'zoning funksiyasini buzilishiga olib keladi.

Biroq bazan bir necha o'nlab belgilar kuzatilsa ham, organ va to'qimalarning funksiyasi buzilmaydi. Ular rivojlanishning mikroanomaliyalariga, tug'ma morfogenetik variantlarga yoki dizembriogenez stigmalariga mansub bo'lib, bu rivojlanishning shunday morfologik buzilishlari-ki, ular me'yoriy varitasiyalar chegarasidan chiqadi, lekin a'zoning funksiyasini buzmaydi (rivojlanishning tug'ma nuqsonlaridan farqli ravishda). Ular rivojlanish gomeostazidagi buzilishlarni aks ettiruvchi embrional dizmorfogeneznning nospesifik belgilaridir. Dizembriogenez stigmallari sog'lom kishilarda ham uchraydi, bunday belgilarning soni 5-6 va undan ko'pligi bemorni tug'ma yoki irsiy patologiyaga tekshirish zaruriyatini ko'rsatadi.

Irsiy sidromlarning 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 guruxga bo'linadi:

- alternativ: yoki bor yoki yo'q (preaurikulyar papillomalar, bo'yin fistulalari, kaftning to'rt barmoqli burmasi va x.k.);
- o'lchanadigan: miqdoriy ahamiyati bo'yicha aniqlanuvchi belgilar (uzayish, qisqarish, kattalashish, kichiklashish va boshqalar; araxnodaktiliya, braxidaktiliya, makrosefaliya, mikrocefaliya 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", "xushtak chaluvchi yuz", "elf yuzi" va x.k.).

Irsiy sindromning patologik fenotipi tashxis uchun asos bo'luvchi kasallikning "fenotipik yadrosini" tashkil qiluvchi simptomlar yig'indisidan (minimal tashxisiy belgilar) iborat.

Irsiy sindromlar strukturasi yuqori informativ simptomlar bilan bir qatorda fenotipik belgilar xam ishtirok etadi: ko'plab irsiy sindromlarda uchrovchi simptomlar, xamda umumiy populyatsiyada "displastik" bola fonini tashkil qiluvchi: epikant, quloq suprasi deformatsiyasi, tanglayning yuqori joylashishi, o'zgargan dermatoglifika, klinodaktiliya, sindaktilyaning turli variantlari va boshqalar. Alohida olingan belgining tashxisiy ahamiyati bu guruxda uncha yuqori emas, biroq bolada jismoniy, aqliy yoki jinsiy rivojlanishdan ortda qolish kabi shikoyatlar bo'lgan holatda ularga e'tibor bermaslik mumkin emas.

KLINIK-MORFOLOGIK KO'RIK (FENOTIP XARITASI)	
FISH, yosh, tana og'irligi, bo'yi	
TANA TUZILISHI	Ushbu yosh guruxi va jins uchun me'yoriy ko'rsatkichlardan farq qilmaydi anomal tarzda baland (past) bo'y; tana asimmetriyasi (gemiatrofiya, gemigipertrofiya, gemimikrosomiya), braxi- va dolixomorfiya, disproportsional tana tuzilishi, makrosomiya, mushaklar o'ta rivojlanganligi, semirish (umumiy, kushingoid turda) va boshqalar.
TERI, TERI OSTI YOG' QATLAMI	o'zgarishsiz diffuz o'zgarishlar - quruqlik, ixtioz, ekzema, marmarsimon teri, fotodermatoz, teri yupqalashishi, teri zichligi, giper- yoki gipoelastiklik, teri osti yog' qatlamining yo'qolishi.

	O'choqli o'zgarishlar – gipoplaziya o'choqlari (atrofiyalar), giperkeratoz, striyalar (teri chiziqdari), anomal chandiqlar, ezilishlar va boshqalar.
	Teri pigmentasiyasi buzilishi (disxromiya) – pigmentasiyaning diffuz (o'choqli) kamayishi (ko'payishi), pigmentli nevus, "sutli qahva" rangidagi dog', vitiligo, lentigo va boshqalar.
	Teri osti tomirlarining o'zgarishi - teleangioektaziya, gemangioma va boshqalar.
	O'smasimon hosilalar - so'gal, ksantoma, neyrofibroma, teri osti tugunlari va boshqalar.
	Ter bezlari - giper- va gipogidroz, angidroz va boshqalar.
SOCHLAR	o'zgarishsiz
	Nozik, dag'al, sinuvchan, o'ta jingalak, giper- va gipotrikoz, alopetsiya (total, o'choqli), peshonada sochlarning o'sish chizig'i baland yoki past, bo'yinda soch o'sish chizig'ining pastligi, sochlarning o'choqli (polioz) yoki total depigmentasiyasi 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
	akrosefaliya, braxisefaliya (bosh indeksi 81,0 (chaqaloqlar uchun - 83 va undan katta), dolixosefaliya (bosh indeksi 55 va 76 oralig'ida (chaqaloqlar uchun – 78 gacha), gidrosefaliya, makrosefaliya, mikrocefaliya, platisefaliya, paxisefaliya, plagiosefaliya, skafosefaliya, trigonosefaliya, 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, "qushsimon", "xushtak chaluvchi" yuz va boshqalar.
PESHONA	o'zgarishsiz
	bo'rtib chiquvchi, baland, keng, tor, nishab va boshqalar.
	o'zgarishsiz

<p>QULOQ SUPRALARI <i>bo'ylama kattaligi</i> <i>ko'ndalang kattaligi</i> <i>nuqson joylashishi</i></p>	<p>katta, kichik, 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, preaurikulyar o'simtalar bilan va boshqalar.</p>
<p>KO'Z, QOVOQ, KIPRIK, QOSH SOXASI <i>ko'z tashqi burchaklari</i> <i>orasidagi masofa</i> <i>ko'z ichki burchaklari</i> <i>orasidagi masofa</i> <i>qorachiq</i> <i>orasidagi masofa</i> <i>ko'z tirqishi, soqqasi, qovoq, kiprik, qoshlar</i> <i>usti yoyi tavsifi</i></p>	<p>o'zgarishsiz giper- (ko'z orbitalari orasidagi aylana indeksi 6,8 dan ko'p) va gipotelorizm (aylana indeksi 3,8 dan kam), mongoloid yoki antimongoloid ko'z tirqichlari, ekzoftalm, enoftalm, mikroftalm, makroftalm, kriptoftalm, ptoz, ektropion, epikant, telekant, katarakta, xavorang sklera, rangdor pardaning geteroxromiyasi, korektopiya – qorachiqning siljishi, polikoriya – bir necha qorachiq, sinofriz, politrixiya, distixiaz, bo'rtib chiqqan (qalinlashgan) qosh usti yoyi, ko'z yoshi oqishi anomaliyalari va boshqalar.</p>
<p>BURUN <i>burun uzunligi</i> <i>burun kengligi</i></p>	<p>o'zgarishsiz kichik (katta), kalta (uzun), keng (tor), egarsimon, yassi, yuqoriga ko'tarilgan, tumshuqsimon, sharsimon, uchi ikkiga ajralgan, burun teshigi qayrilgan, qanotlarining gipoplaziyasi va boshqalar.</p>
<p>FILTR <i>filtr uzunligi</i></p>	<p>o'zgarishsiz chuqur (yassi), kalta (uzun), keng va boshqalar.</p>
<p>LABLAR, OG'IZ BO'SHLIG'I, TIL, TISHLAR <i>og'iz kengligi, lablardagi, og'iz bo'shlig'idagi, yumshoq va qattiq tanglaydagi, tildagi, tishlardagi,</i></p>	<p>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, oldingi tishlarning oldinga chiqishi, ochiq prikus (tishlarni to'liq biriktirish imkoni yo'qligi), chuqur prikus (pastki oldingi tishlar yuqori tishlar ustiga chiqishi), mikrognatiya (pastki jag'ning kichikligi), makrodentiya (markaziy kesuv</p>

<i>prikusdagi o'zgarishlar tavsifi</i>	tishlari juda katta), mikrodentiya (noproportional mayda tishlar), adentiya (tishlarning tug'ma yo'qligi), "baliq tish" (qoziq tish kesuv tishga o'xshash), diastema, emal displaziyasi, erda karies; makro- va mikroglossiya, ankiloglossiya, glossoptoz, til lobulyatsiyasi, keng alveolyar o'siq va boshqalar.
YUQORI VA PASTKI JAG' yuqori va pastki jag'ning o'zgarishi	o'zgarishsiz mikrognatiya, retrognatiya, mikrogeniya, prognatizm va boshqalar.
BO'YIN, YELKA KAMARI bo'yin, yelka amarining o'zgarishi	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 Ko'krak qafasi o'zgarishlari tavsifi Ko'krak qafasi aylanasi	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 mushaklarini 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'ANASI Umurtqa pog'onasining o'zgarishlari tavsifi	kifoz, kifoz-bukri, skolioz, kifoskolioz, lordoz, umurtqa pog'anasi xarakterini chegaralanishi, lyumbaliziya (bemorda dumg'aza umurtqasidan birini siljishi xisobiga 6 ta bel umurtqasi), sakraliziya (5-chi bel umurtqasi dumg'aza umurtqasi ko'rinishida va 1-chi sokral dumg'aza bilan qo'shilishi), spina bifida va boshqalar.
QORIN SOXASI Qorin soxasi tavsifi Qorin aylanasi	diastaz, qorin oldi mushaklari gipo- yoki aplaziyasi, kindikni joylashishi, tug'ma grijarlar (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 lablarni rivojlanmaganligi, chov kanalining bitmasligi va boshqalar.
OYOQ VA QO'LLAR <i>Oyoq va qo'llarning uzunligi</i> <i>Yelka, bilak, kafilar, panja, panjaning o'rta barmog'i uzunligi</i> <i>Son, boldir, tovon, bosh barmoq uzunligi, bo'g'imlar tavsifi</i>	o'zgarishsiz dolixostenomeliya, braxi- va dolixomeliya, fokomeliya, uch tish simptomi, oyoq panjasi 1 va 2 barmoqlari orasida sandal tirqish, braxidaktiliya, araxnodaktiliya, izodaktiliya, kamptodaktiliya, klinodaktiliya va boshqalar.
XULOSA – dismorfogenez, disembrionogenez stigmalarining asosiy belgilarini ajratish, ular axamiyati va umumi 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.	

1.2. Irsiy kasalliklarning belgilari

Shifokor-genetik amaliyotida uchraydigan irsiy kasalliklarning asosiy fenotipik belgilari:

I belgi – shikastlanishning ko'p tizimliliigi va ko'p polia'zoligi (ko'p organlarda patologik o'zgarishlar kuzatiladi). Buning asosida pleyotropiya deb ataladigan genetik xodisa yotadi, ya'ni bir genni ko'plab fenotipik ta'siri kuzatiladi.

II belgi – bir oila a'zolarida ma'lum bir kasallikni to'planishi. Tekshiruvlar vaqtida klinik-genealogik usulga katta e'tibor beriladi, batafsil yig'ilgan oilaviy anamnez va shajarani taxlili shifokorga irsiy kasallikni tashxslashda juda qo'laylik keltiradi. Shajarani tahlil qilish mobaynida shifokor mutant genning ekspressivligi va penetrantligini etiborga olish zarur. Ayni vaqtda shajarada oila a'zolaridan faqat bittasida kasallikni bo'lishi ham bu kasallikni irsiy tavsifga ega ekanligini inkor qilmaydi (yangi mutasiya, resessiv gomozigotani paydo bo'lishi).

III belgi – juda kam uchraydigan xususiy belgilar (simptomlar) yoki ularni birga kelishi: to'liq rivojlanmagan osteogenez, havorang sklera,

alkoptonuriyada chaqaloq siydigini qorayishi, fenilketonuriyada sichqon xidini kelishi va boshqalar.

IV belgi – aksariyat bemorlarda rivojlanishning kichik anomaliyalarini mavjudligi (mikrobelgilar, disembriogenez stigmalari).

V belgi – ko'p irsiy kasalliklarda bemorlarning embriogenezi hujayra qavatlarini o'zaro ta'siri natijasida somatik aplaziya, gipoplaziya yoki giperplaziya aniqlanadi (proliferatsiya yoki degeneratsiya jarayonlarini ustunlik qilishi).

VI belgi – homiladorlikni kechishi va homilaning prenatal rivojlanishining buzilishi (homiladorlikni to'xtashi, homila atrfidagi suvning ko'pligi yoki kamligi, homila va chaqaloqning gestasion yoshiga nisbatan kattaligi va og'irligini 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 sindromlarni (Daun, Patau, Edvards) klinik jihatdan namoyon bo'lishi chaqaloq tug'ilish davriga to'g'ri keladi, Ayni vaqtda fenilketonuriyaning dastlabki belgilari 3-4 oylarga, Erba-Rota miopatiyasi 20 yoshda, 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 xam 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 kasalliklarni to'planib borishi. Bunday to'planishning sababi – panmiksiyani buzilishi (genotipni hisobga olmagan xolda nikohdan o'tish). Panmiksiyani buzilishiga izolyatlar misol bo'la oladi. Izolyat – 1500 kishidan kam bo'lgan populyasiya bo'lib, ular ichida boshqa millat vakillari (millati, dini va x.k.) 1% dan ortmaydi, guruxlar ichidagi nikoh esa 90% ni tashkil qiladi. Agar izolyat 100 yildan kam bo'lmagan muddat davomida (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; Teya-Saks kasalligi (amavrotik idiotiya) – autosom-resessiv tipdagi lipidov Ashkenazi yevreylarida keng tarqalgan.

XII belgi – ko'pgina irsiy kasalliklarda asosiy patologik jarayonni asoratli kechishi oqibatida o'lim holati yuz beradi.

Demak, irsiy kasalliklarning asosiy klinik belgilari:

- aqliy va jismoniy rivojlanishdan orqada qolish;
- oziq-ovqat va dori vositalarini ko'tara olmaslik;

- akusherlik anamnezda bola tushishi va o'lik bola tug'ilishining ko'pligi;
- birlamchi bepustlik (erkak va ayollar);
- birlamchi amenoreya va ikkilamchi jinsiy bezlarning yaxshi rivojlanmaganligi;

- peshob va terning noodatiy xidi;
- yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikoh.

Shifokor rivojlanishning mikroanomaliyalarini aniqlash uchun (organizm funksiyalari 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 xisoblanadi va irsiy patologiyalar bo'lmagan insonlarda xam kuzatiladi, biroq 5-6 belgilarni 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 qanshar – mukopolisaxaridoz va axondroplaziya; oyoqlarni qiyshayishi – nafaqat raxitni, balki boshqa 25 tagacha irsiy kasalliklar belgisi sanaladi. Aqliy rivojlanishdan orqada qolish 100 dan ortiq irsiy sindromlarda ahamiyatlidir. Kasallikning irsiy shakllari oftalmologla amaliyotida ham ko'p uchraydi: ko'ruv nervlarining atrofiyasi 15tagacha irsiy kasallikka, katarakta va ko'z gavharini xiralashishi – 30 dan ortiq irsiy kasalliklar belgisidir.

Shunday qilib, irsiy kasalliklar genotipini o'zgarishiga qarab ikkita guruhga bo'linadi:

- 1) xromosom kasalliklari;
- 2) gen kasalliklari.

Nazorat savollari:

1. Irsiy kasalliklar va tug'ma nuqsonlar to'g'risida tushuncha, farqi.
2. Fenotip va genotip.
3. Fenotipik xarita nima.
4. Irsiy kasalliklar va tug'ma nuqsog'larning tasnifi.
5. Asosiy irsiy belgilar.
6. Irsiyotning genetik materiali.
7. Xromosomalar tuzilishi.
8. Xromosomalar qoidalari.

II BOB. XROMOSOM KASALLIKLAR

Xromosom kasalliklar – xromosomalarning soni va tuzilishi jihatidan o'zgarishi tufayli kelib chiqqan kasalliklardir. Xromosomalar soni o'zgarishi mumkin gametalarning rivojlanish jarayonida: meyoz bo'linishida ayrim sabablar ko'ra xromosomalar qiz hujayralariga teng taqsimlanmaydi, natijada aneuploidiya, trisomiya, tetrasomiya va h. holatlar kelib chiqadi. Xromosomalar sonini o'zgarishi genom mutasiyalari deb ham yuritiladi.

Aneuploidiya – odamda kuzatiladigan genom mutasiyalari ichida eng ko'p uchraydigan mutasiya hisoblanadi. Odam kariotipida nazariy jihatdan aneuploidiyaning quyidagi shakllari uchrashi mumkin:

- nullisomiya – bir juft xromosomalarning mutlaqo bo'lmasligi;
- monosomiya – gomologik xromosomalardan bittasini bo'lmasligi;
- trisomiya – bir juft xromosomalarga bitta xromosomaning qo'shilib qolishi;
- tetrasomiya va polisomiya - gomologik xromosomalarga ikkita va undan ko'proq xromosomalarning qo'shilib qolishidir.

Ko'pincha bunday mutasiyalar embriogenezning buzilishiga, ya'ni o'limga olib keladi, faqat ayrimlari – jinsiy xromosomalar va ayrim autosomalalar bo'yicha trisomiya yoki monosomiyalar bilan chaqaloqlar tug'ilishi mumkinligi aniqlangan. Lekin, autosomalalar bo'yicha trisomiya yoki tetrasomiyalar, ayniqsa yirik xromosomalarning soni jihatidan o'zgarishi (guruhlar – A,B,C), hayot uchun muhim a'zolarida chuqur nuqsonlarga olib kelishi sababli bolani embrional rivojlanish davridayoq o'limga olib keladi.

2.1. Autosomalalar sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar

Autosomalalar bo'yicha trisomiyalardan keng tarqalgan Daun sindrom (xromosomalarning 21-chi juftini trisomiyasi), kamroq uchraydigan xromosomalarning 13-chi (Patau sindromi) va 18-chi juftlarini (Edwards sindromi) trisomiyalari hisoblanadi. Shuni takidlab o'tish kerakki Daun sindromli bemorlar 40-45 yoshgacha yashashi mumkin, Patau va Edwards sindromli bolalar esa, yoshligidayoq (2-3 oy – 1 yoshgacha) haloq bo'lishadi.

Daun sindromi. Daun sindromi (21-chi juft xromosoma bo'yicha trisomiya) – genom mutasiyalarning bir shakli bo'lib, unda meyordagi 46ta xromosoma o'rniga 47ta xromosoma bo'lishi bilan ifodalanadi, chunki 21-chi juft xromosomaga yana bitta shunga o'xshash xromosoma qo'shilib qoladi.

Daun sindromi birinchi marta 1866 yilda ingliz shifokori L.Daun tomondan tasvirlangan, lekin faqat 1959 yilga kelib fransuz genetigi J. Lejen kasallikning kelib chiqish sababi 21-chi juft xromosomani trisomiyasiga bog'liqligini aniqlagan. Kasallikning kelib chiqishi bo'yicha yana ikkita shakli kuzatiladi: bittasi – translokatsiya tufayli bo'lsa, ikkinchisi – mozaizm holati. Kasallik

asosan (95%) trisomiya tufayli kelib chiqqan, 3-4% - translokatsiya (akrosentrik xromosomalar orasidagi robertson translokatsiyasi – D/21 va G/21) va faqat 1% mozaizizmga bog'liqdir. Yana shuni aytib o'tish kerak-ki meyozi jarayonida, ya'ni gametalarning yetilishida, ko'proq (85-90%gacha) onaning xromosomalari ajralmay qoladi, otaniki esa ajralmay qolishi - 10-25%ni tashkil etadi.

Daun sindromi kam uchraydigan patologiya emas, olimlarning ma'lumotlari bo'yicha 800ta tug'ilgan chaqaloqlar ichida bittani tashkil etadi. Bolani kasallik bilan tug'ilish ehtimoli ko'proq ona yoshiga bog'liq: onaning yoshi qancha yuqori bo'lsa, shuncha ehtimollik ortib boradi, ayniqsa 35 yoshdan keyin ayolda birinchi bolasini tug'ilishida.

Daun sindromi tashxisi neonatolog tomonidan bola tug'ilishi bilan kuzatiladi, so'ng sitogenetik usuli bilan tasdiqlanadi. Kasallik o'ziga xos fenotipik ko'rinishga ega: yuzi yassi, ensa suyagi ham yassilangan, braxisefaliya, mongoloid ko'z kesimi (evropoid va negrioid irqilarida), epikant (ko'z tirqishi medial tirqishini yopib turuvchi vertikal teri burmasi), keng va qisqa burun, yarim ochilgan og'izdan semiz tili chiqib turadi, quloq supراسi kichik, deformasiyalangan va past joylashgan, shalpanquloq, ayrim holatlarda – g'ilaylik, umumiy gipotoniya. Rasm 1,2.



1-rasm. Daun sindromi.

Daun sindromini o'ziga xos yuz ifodalari bilan turli yoshdagi bolalar (braxisefaliya, dumaloq yuzi, makroglossiya va og'zi ochiq, epikant, gipertelorizm, burun kengligi, «karp og'zi», g'ilaylik).

Bemorlarning qaddi-qomati sustlashgan, yurishi va harakatlari og'ir, 45% holatlarda qo'l kaftida bittasi yoki ikkalasida ham ko'ndalang bukuvchi egatcha kuzatiladi.

Daun kasalligiga uchragan barcha bemorlar, har xil irqilarga mansub bo'lsa ham, tashqi qiyofasi bir-biriga juda o'xshash bo'ladi.

Daun sindromi mavjud bemorlarda yurak, o't ajratish tizimida tug'ma nuqsonlar kuzatiladi. Barcha bemorlarda har-xil darajada aqli zaiflik mavjud. Bunday holat kasallikning kelib chiqish mexanizmiga bog'liq bo'lsa kerak,

ya'ni trisomiya, translokatsiya yoki mozaizizm tufayli. Kariotipda qancha yirik o'zgarishlar kuzatilsa, shuncha nuqsonlar ham yirik bo'ladi.



2-rasm. Daun sindromi.

Kuyidagi jadvalda Daun sindromiga xos bo'lgan ko'p uchraydigan belgilarning uchrash darajasi:

Fenotipik belgilar	Umumiy bemorlar miqdori bo'yicha uchrashi
Braxisefaliya	90%
Yassi ensa suyagi	81%
Epikant	80%
Bo'g'imlar o'ta harakatchanligi	80%
Mushak gipotoniyasi	80%
Oyoq-qo'llarining kaltaligi	78%
Braximezofalangiya	70%
Og'izning ochiqligi (mushak tonusining susayishi tufayli)	65%
Tish anomalialari	65%
5-chi barmoqning klinodaktiliyasi	60%
Arkasimon tanglay	58%
Yassi qanshar	52%
Ajin bosgan til	50%

Ko'ndalang kaft burmasi ("maymun"egatchasi)	45%
Kalta keng bo'yin	45%
Tug'ma yurak nuqsoni	40%
Kalta burun	40%
G'ilaylik (strabizm)	29%
Ko'krak qafasi deformatsiyasi, voronkasimon	27%

Daun sindromi mavjud bemorlarda fenotipik belgilarni uchrash darajasi («Daunsayd Ap» markazi ma'lumotlari bo'yicha).

Daun sindromli bolalari o'ziga xos fenotipik xususiyatlari bilan, avvalo xar bir tibbiyot xodimiga yaxshi tanish bo'lgan yuzdagi anomalialar farqlanadi: ko'z tirqishini tashqaridan ichkariga va yuqoridan pastga, epikant (ko'z tirqishi medial tirqishini yopib turuvchi vertikal teri burmasi), keng va qisqa burun, kichik deformatsiyalangan quloqlar, tillari chqib turgan xolatda yarim ochilgan og'iz, pastki jag'ni oldingi turtib chiqishi, lablardagi quruq yorilishlar, giperglossiya sababli so'rishdagi muammolar, «karp og'zi», umumiy gipotoniya va adinamiya.

Bemor qaddi-qomati sustlashgan, yurishi va xarakati og'ir, ovozi yo'g'on, nutq oddiy, duduqlanish. Bundan tashqari, 45% holatlarda bemorlarda kaftida bitta ko'ndalang egatcha kuzatiladi, ba'zida xar ikkisida. Shuni ta'kidlash kerakki, 3% xolatlarda 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 taxminni aytish o'rinsiz.

Daun sindromi mavjud bemorlarda yurak, o't ajratish tizimi tug'ma nuqsonlari, leykoz kuzatiladi. Barcha bemorlarda tug'ma aqli zaiflik kuzatiladi. Daun sindromi bilan og'rigan bemorlar go'daklik paytida apatik va anormal tarzda tinch bo'ladi, deyarli yig'lamaydi, ularda mushak kuchi keskin susaygan. Daun sindromining o'ziga xos belgilari 2 rasmda keltirilgan.

Xromosom kasalliklar bo'yicha yetakchi mutaxassis I.I.Shtil'bans (1965) shunday yozadi: «Daun sindromi mavjud bolalar yoqimtoy, itoatkor, lekin vaqti-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'rsinada, yakuniy tashxis qo'yish uchun bemorni kariotipini tekshirish shart.

Daun sindromidagi dermatoglikfik ko'rsatgichlarga kiradi: barmoqlarda ul'nar halqalarning ustunligi, ko'p hollarda 10 ta halqa, halqalar baland, xarfsimon; 4-5 barmoqlardagi radial halqalar; gipotenar sohadagi (4) bilan assosiyasiyalangan katta ul'nar halqalar; baland joylashgan o'qsimon triradiuslar; tenar naqshlarining ko'p miqdorda bo'lishi; 3-chi barmoqaro yostiqchadagi naqshlarning ko'pligi; 4-chi barmoq yostiqchasidagi naqshlarning kam uchrashi; 11 maydondagi "D" yoki 3-chi barmoqaro yostiqchadagi bosh kaft chizig'ining ko'ndalang joylashishi; "S" maydonidagi bosh kaft chizig'i 3 barmoq yostiqchasidagi halqani shakllantirishi; "S" bosh kaft chizig'ining yo'qligi yoki uning abortiv (X) varianti; qo'l kaftining yagona bukiluvchi burmasi; Sidneycha bukiluvchi burma; jimjiloqning yagona bukiluvchi burmasi; oyoq kaftidagi fibulyar xalqa; oyoq kafti bosh barmog'i yostiqchasidagi yoyning tibial konfiguratsiyasi; oyoq kaftining 1 barmog'i yostiqchasidagi distal xalqa (tor xalqa) (me'yorda bu halqa yirik tojli); 4-chi barmoq yostiqchasidagi tojlar bilan qo'shilib ketgan distal halqa.

Patau sindromi (trisomiya 13). 13 xromosomaning to'lik trisomiyasi 1960 yili K. Patau tomonidan tasvirlangan bo'lib, to'liq autosoma trisomiyalar orasida uchrashish darajasi bo'yicha ikkinchi o'rinda turadi. Daun kasalligi singari Patau sindromli bolalar ko'proq katta yoshli onalardan tug'iladi. Sitologik jihatdan sindrom ikki variantda: oddiy trisomiya va tranlokatsiya shaklida uchraydi. Oddiy trisomiya 13-chi juft xromosomalarning ajralmaganligi tufayli bu juftlikda bitta ortikcha xromosoma bo'lib, bemor kariotipi 47 xromosomadan tashkil topgan bo'ladi. Translokatsiya variantida esa, kariotipda 46 ta xromosoma bo'ladi, lekin ko'pincha D guruxdagi xromosomalarga 13-chi juft xromosomalarning katta yelkasi qo'shilib qolgan bo'ladi.



Rasm 3. Patau sindromi.

Patau sindromli bolalarning tashqi ko'rinishi o'ziga xos. Yangi tug'ilgan bemor chaqaloqlarning tana og'irligi va katta-kichigligi me'yorida bo'ladi. Klinik jihatdan yaqqol aqliy zaiflik, mikrocefaliya, noto'g'ri shakllangan

a'zolarning kamchiliklari, bir yoki ikki yoqlama lab va tanglayning birikmaganligi (yoriqligi), polidaktiliya, bo'g'imlarning xaddan tashqari qayshoqligi, ichki a'zolarning tug'ma nuqsonlari (yurak to'siqlarining kamchiliklari, buyrak, ichak, ichki jinsiy a'zolar anomaliyalari) va boshqalar, tomir tortishlar keng uchraydi. 80-85% xollarda tug'ma karlik kuzatiladi. Rasm 3.

Dermatologik ko'rsatkichlar quyidagi o'zgarishlar bilan namoyon bo'ladi: triradius o'qini distal holatda bo'lishi (atd burchagi 1080 teng), radial sirtmoqlari qo'lining 4-5 barmoqlarida, yoylarning umumiy soni oshadi, radial haqalarning ko'p miqdorligi; 3-chi barmoq orasidagi yostiqchada ko'p sonli naqshlar, 4-chi barmoq orasidagi yostiqchada naqshlarni kam uchrashi; tenar soxadagi naqshlar; a" triradiusining radial joylashishi, kaftlarda bukiluvchi burmalar juda ko'p bo'lishi; oyoq kaftida fibulyar yoy ko'rinishidagi naqshlarni ko'pligi va S-simon yoylar; tojlar dissosiasiyasi va h.q.

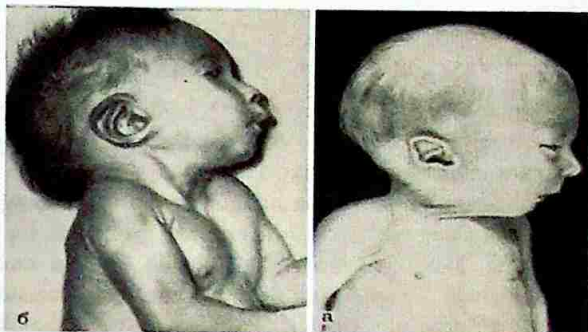
Patau sindromli bolalarning 90%-i rivojlanish nuqsonlarining ko'pligidan xayotining birinchi yili davomida halok bo'lishadi. Shu sababli ham bu sindrom patanatomik jihatdan ham yaxshi o'rganilgan. Deyarli barcha a'zo va tizimlarning bir qancha tashqi va ichki nuqsonlari ko'zga yaqqol tashlanadi. Bosh miya vazni kamaygan, oldingi miya ko'pchilik holda bo'lmaydi, miyacha rivojlanmagan, qon-tomir tizimi jiddiy o'zgarishlarga uchragan, buyrak (61,5%) va oshqozon ichak tizimi kamchiliklari kuzatilatiladi. Kasallar kam yashaydilar, samarali davo usullari yo'q.

Edwards sindromi (18-chi juft xromosoma bo'yicha trisomiya, Ye-guruhi trisomiyasi) birinchi bo'lib, Edvards tomonidan 1960 yilda tasvirlangan. Populyasiyada tarqalish chastotasi 1:6000 – 8000 ga teng, lekin qizlarda ko'proq uchrashi kuzatilgan, sababi noaniq. Xromosoma kasalliklar orasida tarqalishi bo'yicha Daun sindromidan keyin 2-chi o'rinni egallaydi. Kasallik asosan (90%) 18-chi juft xromosomalarni trisomiyasi tufayli kelib chiqqan, translokatsiyalar juda kam kuzatiladi. Lekin, hozirgi vaqtda sindromning asosiy belgilari 18-chi juft xromosomalarning g11 segmentiga bog'liq ekanligi (18 g11) aniqlangan.

Ye-guruhi trisomiyasi bilan tug'ilgan bola kichik vaznda, skelet mushaklari va teri osti yog' kletchatkasi gipoplaziyasi, dolixosefaliya, ensa suyagi turtib chiqqan, quloq suprasi deformatsiyalangan va past joylashgan, ko'z kosachalari kichkina, ptoz va epikant, gipertelorizm, dahani ingichka, jag'lari (ayniqsa pastki jag'i) va og'iz teshigi kichkina, tanglayi baland, qo'l barmoqlari fleksor holatda bo'ladi. Rasm 4.

Hayot uchun muhim bo'lgan ichki a'zolarida (yurak, buyrak, siydik yo'llari va ichak) yirik nuqsonlar kuzatiladi. Ruhiy va jismoniy rivojlanish orqada qoladi. Edvards sindromi bilan tug'ilgan bolalar ko'p yashamaydi, uzogi bilan bir yil yashashi mumkin.

Edwards sindromiga xos bo'lgan dermatoglikofik ko'rsatkichlar: yoylarning ko'p uchrashishi, umumiy qirralar soni kam, atd burchagi katta, kaft burmasi bitta, qo'l panjasini 5-chi barmog'ida bitta bukish burmasini o'lishi.



Rasm 4. Edwards sindromi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlar.

Quyidagi jadvalda Edwards sindromiga xos bo'lgan ko'p uchraydigan belgilarning uchrash darajasi:

Fenotipik belgilar	Umumiy bemorlar soniga nisbatan uchrashi, %
Kalla suyagining miya va yuz qismida nuqsonlar bo'lishi	100
Mikrogeniya	96,6
Quloq suprasining deformatsiyaga uchrashi va past joylashganligi	95,5
Dolixosefaliya	89,8
Baland tanglay	78,1
Tayanch-harakat sistemasidagi o'zgarishlar	98
Barmoqlarning fleksor holatda bo'lishi	91,4
To'sh suyagining kalta bo'lishi	76,2
Oyoq panjasini 1-chi barmog'ining juda kichik bo'lishi	79,6
Yurak-tomirlar sistemasidagi nuqsonlar	90,8

Hazm sistemasidagi nuqsonlar	54,9
Siydik ajratish sistemasidagi nuqsonlar	56,9
Jinsiy a'zolardagi nuqsonlar	50

8-chi juft xromosomaning trisomiyasi. Kasallikning klinik manzarasi birinchi marta aqli zaif bolalarda 1962 yilda tasvirlangan edi. Sitogenetik usul yordamida xromosomalarning S yoki D guruhida mozaizm shaklidagi o'zgarishlar aniqlangan, chunki o'sha davrda xromosomalarning individual identifikatsiyasi bo'lmagan edi. 8-chi juft xromosomaning to'liq trisomiyasi odatda letal bo'ladi, shu sababdan prenatal haloq bo'lgan embrionlar va murtaklarda aniqlanadi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlar orasida uchrash chastotasi 1:5000, ko'proq o'g'il bolalar kasallanadi (o'g'il bolalar va qizlar nisbati 5:2). Kasallikning kelib chiqishi ko'proq mozaizmga bog'liq. Ko'pincha 8-chi juft xromosomaning trisomiyasi xromosomalarning ajralmasligi tufayli yangi hosil mutasiyaning natijasidir (ayniqsa blastulaning dastlabki davrlarida va kamdan kam gametogenez jarayonida). 8-chi juft xromosomaning trisomiyasi va mozaizm tufayli kelib chiqqan kasalliklarning klinik manzarasida deyarli farqlar kuzatilishi aniqlanmagan. Rasm 5.

8-chi juft xromosomaning trisomiyasi bilan bolalar o'z vaqtida tug'iladi. Ko'zga tashlanadigan tashqi belgilari: o'ziga xos yuz tuzilishi, tayanch-harakat va siydik ayrish tizimlardagi nuqsonlar. Masalan, peshona suyagining bo'rtib chiqishi, g'ilyalik, epikant, ko'z soqqalarning chuqur joylashganligi, ko'z va sut bezlarining so'rg'ichinini gipertelorizmi, yuqori tanglov (ayrim holatlarda yoriq bo'lishi), lablarinin semizligi, pastki labini bo'rtib chiqishi, quloq supralari katta, quloq solinchagi (zirak taqadigan qismi) qalinlashgan, bo'g'imlarning kontrakturasi, tizza qopqog'ining aplaziyasi, barmoqlar aro yostiqchalar orasidagi burmalar chuqur, anusning anomaliyasi va boshqalar. Ul'tra tovush yordamida umurtqa pog'onasining anomaliyasi (qo'shimcha umurtqalar, umurtqa kanalining to'liq yopilmasligi), qovurgalarning anomalisi va h. Yana bitta patologik belgi – aqlning zaifligi, 97-98% bemorlarda uchraydi.



Rasm 5. 8 juft xromosomasi trisomiyasining mozaik shakli.

8-chi juft xromosomaning trisomiyasida asosiy patologik belgilarini uchrash chastotasi jadvalda ko'rsatilgan.

Patologik belgilar Umumiy bemorlar soniga nisbatan uchrashi, %

Aqlning zaifligi 97,5

Peshonaning do'ngligi 72,1

Yuzining o'ziga xos ko'rinishi 83,6

Yuqori tanglov 70,9

Pastki labini bo'rtib chiqishi 80,4

Mikrognatiya 79,2

Yirik quloq supralari 77,6

Skeletning anomaliyasi 90,7

Qovurgalarning anomaliyasi 82,5

Kontrakturalar 74,0

Uzun barmoqlar 71,4

Tananing yelka va tos qismining torligi 76,3

Tizza qopqog'ining aplaziya yoki displaziyasi 60,7

Barmoqlar aro yostiqlar orasidagi burmalar chuqur bo'lishi – 85,5

Kriptorxizm 73,2

Siydik ayrish tizimlardagi nuqsonlar 66,0

Yurak nuqsonlari 44,4

8-chi juft xromosomaning trisomiyasining dermatoglikfikasi to'liq o'rganilgan: yoylarning ko'p miqdorda uchrashi; gajaklar kam uchraydi, biroq barmoqlarda yoy naqshlar bilan birgalikda uchraydi; tenardagi naqshlarning ko'p bo'lishi; gipotenardagi kam miqdordagi naqshlar; 2-chi barmoq orasi yostiqlar orasida naqshlarning ko'p miqdorda uchrashi; 3-chi barmoq orasi yostiqlar orasida naqshlarning ko'pligi; 3-chi barmoq orasi yostiqlar orasida

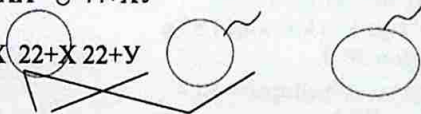
naqshlarning ko'pligi; qo'l kaftidagi yagona bukiluvchi burma; oyoq kafti 1. barmog'i yostiqtchasidagi ko'p soni yoqlar; oyoq kafti 1-chi barmog'i yostiqtchasidagi ko'p sonli gajaklar; oyoq kaftidagi ko'p sonli murakkab naqshlar; oyoq kaftidagi chuqur joylashgan ko'ndalang bukiluvchi burmalar kuzatiladi.

2.2. Jinsiy xromosomalarning sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqadigan xromosom kasalliklari

Jinsiy xromosomalarda odam jinsi rivojlanishini nazorat qiluvchi genlarning asosiy tashuvchilari hisoblanadi, shuning uchun xam ular soni yoki tuzilmasining jinsiy rivojlanishida turli o'zgarishlarni yuzaga chiqaradi. Odamda jinsiy xromosomalarda anomaliyasi ko'pincha trisomiya yoki monosomiya ko'rinishida uchraydi. Bunday anomaliyalar sababchisi bo'lib, ota-ona birida gametogenezning meyozi yoki zigotaning mitotik bo'linishlarida xromosomalarning noto'g'ri taqsimlanishi tufayli yuzaga keladi. Ikkala tipdagi anomaliyalar patologik gametalarning (ortikcha yoki kam bo'lgan jinsiy xromosoma) qo'shilishidan hosil bo'ladi yoki patologik blastomerlardan embrion rivojlangan bo'ladi. O'zgargan xromosoma to'plamining yuzaga kelish mexanizmini quyidagi sxemada ko'ramiz:

Me'yorda: P. ♀ 44+XX - ♂ 44+XY

Gameta tiplari 22+X 22+X 22+Y



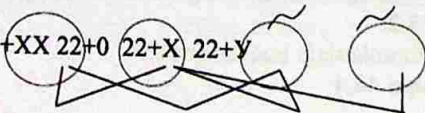
44+XX 44+XY

sog'lom qiz sog'lom o'g'il

Noto'g'ri taqsimlanishda:

P. ♀ 44+XX - ♂ 44+XY

Gameta tiplari 22+XX 22+0 22+X 22+Y



44+XXX 44+XXY 44+X0 44+Y0

X-trisomiyasi Klaynfelter Shereshevskiy Yashash sindromi -Terner sindromi qobiliyatiga ega emas

Monosomiya – bu genom mutasiyalarini bir shakli bo‘lib, qaysidir juft xromosomalarning bittasini yo‘qolib qolishiga aytiladi. Bunday mutasiya odam embrionning haloqligiga olib keladi. Faqat monosomiyalardan Turner-Sherishevskiy sindromli bemorlar hayotchang bo‘ladi (45 autosomalar + X0), ya‘ni jinsiy X- xromosomalalar bo‘yicha monosomiya. Bunday bemorlarda jinsiy a‘zolarining to‘liq rivojlanmasligi bilan birga jismoniy rivojlanish ham orqada bo‘lishi kuzatiladi.

Triploidiya - bu ham genom mutasiyalarning bir turi bo‘lib, organizmning kariotipida 3 karra gaploid sonli xromosomalalar to‘plami bo‘ladi, ya‘ni odamda nazariy jihatdan 46ta xromosoma emas, balki 69 xromosomalalar bo‘lishi mumkin (2p+p). Lekin, insonda bunday mutasiyalar deyarli uchramaydi, chunki spontan abortlar tufayli zigotalar eliminasiyaga uchraydi. Ammo shuni aytib o‘tish kerak-ki, barcha madaniy o‘simliklar triploid, tetraploid va oktaploid, ya‘ni poliploidlardir. Poliploidlarning yovvoyi diploidlarga nisbatan barglari, shoxlari xatto mevalari yirikroq va mazali bo‘ladi.

Shereshevskiy-Terner sindromi. Ushbu sindromning klinik manzarasini 1925 yili birinchi marta Shershevskiy N.A. ko‘rsatgan edi. Klinik manzarasini to‘liq tasviri esa Ternerga (1938) tegishli bo‘lgan sababli kasallik Shershevskiy-Terner sindromi deb ataladigan bo‘ldi. 44+X0 sindromini sitogenetik jihatdan 1959 yili Ford S.E. aniqlagan. Keyingi tadqiqotlar natijasida Shershevskiy-Terner sindromida ayollar organizmida jinsiy xromatin bo‘lmasdan, faqatgina bitta X-jinsiy xromosoma bo‘lishini ko‘rsatadi. X-xromosomal monosomiya embrional rivojlanishda 1%ni, spontan abortlar ichida esa, 18,5 % ni tashkil qiladi (Bochkov V.P. 1978 y). Taxminan 60% Shershevskiy-Terner sindromi kasallar kariotipida faqat bitta X-xromosoma, boshqa xollarda esa turli tipdagi tuzilmaviy o‘zgarishlar bo‘ladi. Shershevskiy-Terner sindromli bolalarning vazni kichik va bo‘yi past bo‘ladi, ko‘krak qafasi qalqonsimon ko‘rinishda, bo‘ynida sochlari past o‘sgan, teri burmalari serob, ko‘krak bezlari rivojlanmagan. Ko‘pchiligining bo‘yinlarida qalqonsimon burmalar, quloq suprachalar qing‘ir-qiyshiq, tovon suyagi qisqa, osteoporoz, yuzlarida bir qancha tug‘ma dog‘lar kuzatiladi. Bemorlarning pastki jag‘lari kichik. Ayrim kasallar aqliy zaifligicha qolishadi. Ular passiv, astenik psixogen reaksiyalarga moil bo‘ladi. Taxminan 35% bemorlarda tashqi eshituv yo‘li kaudal bo‘limining noto‘g‘ri shakllanganligi tufayli eshitish buziladi. 60% xollarda buyrak va siydik ajratish yo‘llarining kamchiliklari (Ignat‘eva M.S., Vel‘tishev Yu.E. 1978 y), 20% xollarda esa, yurak nuqsonlari kuzatiladi. Rasm 6.

Dermatologik tadqiqotlarda barmoq naqshlar umumiy sonining yuqori, bosh barmoqlarda ul‘nar sirtmoqlarining ko‘p bo‘lishi, keyingi barmoqlarda radial sirtmoqlar sonining kamayishi, triradiusning ul‘nar yoki distal tomonga surilishi kuzatiladi. Kaftda ko‘ndalang teri burmalari uchrab, jimjiloqda faqat bitta teri burmasi bo‘ladi. Yangi tug‘ilgan X-monosomiyali chaqaloqlarda

klinik tashxis qo'yish juda qiyin. Bu bolalar odatda juda kichik 30% bolalarni og'irligi 2500gdan oshmaydi. Oyoq va qo'l barmoqlaridagi limfoid shish xafta, xatto oylar davomida saqlanib qoladi. Bo'yidagi teri burmalari qanotsimon bo'lmasa xam, sochlarning past o'sishi saqlanib qoladi. Keng qalqonsimon ko'krak qafasi, qo'shilib ketgan qoshlar, epikantlik, ptoz, ekzoftalm voyaga yetgan davrda esa, qo'shimcha ikkilamchi jinsiy belgilarning rivojlanmasligi Shereshevskiy-Terner sindromidan darak beradi. Shereshevskiy-Terner sindromiga taxminiy tashxis klinik manzaralar asosida, jinsiy xromatin aniqlanganidan so'ng, aniq tashxis esa sitogenetik taxlillar natijasida qo'yiladi. Davosi asosan simptomatik bo'lib, odatda ikkilamchi jinsiy belgilarni muvofiqlashtirishga qaratilgan.



Rasm 6. 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.

Shereshevskiy-Terner sindromi (45,X) – tirik tug'ilgan chaqaloqlarda yagona monosomiya shakli xisoblanadi.. 45,X kariotipli homilador bo'lishlarning 90% spontan tarzda to'xtatiladi. Abortuslarning anomal kariotiplari ichida 15-20% 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 xaqiqiy monosomiya bilan bir qatorda jinsiy xromasomalar bo'yicha boshqa xromasom anomaliyalar xam uchraydi. Bu X-xromasoma qisqa yoki uzun yelkasining delesiya [46,X,Xr-; 46,X,Xq-], izoxromosomlar [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)], xalqasimon xromosomalar [46,X,R(X)], xamda mozasizmning turli variantlari. Shershevskiy-Terner sindromi mavjud bemorlarning faqat 50-60% oddiy to'liq monosomiya bo'ladi (45,X). Yagona X-xromasoma 80-85% holatlarda onadan va faqat 15-20% otadan o'tadi.

Boshqa holatlarda sindrom turlicha mozasizm (30-40%) va delesiya, izoxromasom, halqasimon xromasom kamyob variantlari bilan bog'langan.

Klinik jihatdan Shereshevskiy-Terner sindromi 3 yo'nalishda namoyon bo'ladi: 1) gipogonadizm, jinsiy a'zolar va ikkilamchi jinsiy belgilarni 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 gonodotropinni ortiqchaligi kuzatiladi. Shershevskiy-Terner sindromi mavjud bolalarda ko'pincha (25% gacha) yurak va buyrakning tug'ma nuqsonlari uchraydi.

Bemorlarning tashqi ko'rinishi o'ziga xos (xamma vaqt xam emas). Chaqaloqlar va emizikli bolalarda bo'yni kalta, bo'ynida teri qoplami ko'p va qanotsimon burmalar, oyoq panjasi, boldir, qo'l kafti va bilaklarni limfatik shishlari kuzatiladi.

Maktab yoshida, ayniqsa o'smirlikda o'sishdan, ikkilamchi jinsiy belgilarni rivojlanishining ortda qolishi aniqlanadi (3-rasm). Kattalarda tana suyaklari, yuz-jag' tizimi dizmorfiyasi, tizza va tirsak bo'g'inlarining valgusli deviasiyasi, metakarpal va metatarzal suyaklarini qisqarishi, osteoporoz, ko'krak qafasining bochkasimon bo'lishi, bo'yinda soch o'sishini kamligi, ko'z tirqishlarini antimongoloid ko'rinishi, ptoz, epikant, retrogeniya, quloq supralarini past joylashishi aniqlanadi. Katta yoshli bemorlarning bo'yi o'rtacha ko'rsatkichdan 20-30 sm past bo'ladi. Klinik manzaraning og'irligi (fenotipik) xozircha noma'lum bo'lgan omillar, jumladan xromasom patologiyalar (trisomiya, delesiya, izoxromosoma) turiga bog'liq bo'ladi. Kasallikning mozaik shakli, odatda 46XX:45X klonlari nisbatiga bog'liq holda kuchsizroq bo'lishi mumkin.

Belgilar	Umumiy bemorlar soniga nisbatan uchrashi, %
Bo'yinning pastligi	100
Tug'ma limfoadenoma	65
Qanotsimon burmalar	65
Bo'yinda soch o'sishini kamligi	75
Ko'krak qafasi yassi	55
Bo'yin kaltaligi	50
Valgusli qiyshayish	45
Qo'l va oyoq panjalarida tirmoqlarni o'zgarishi	75
Tanglayni yuqori joylashishi	70

Jadvalda Shershevskiy-Terner sindromida fenotipik belgilarning uchrash darajasi bayon etilgan. X-trisomiyali sindrom ("o'ta ayol"sindromi)

Birinchi marta X-trisomiyasi 1959 yili Patrisiya Djekobs va muallifdoshlar tomonidan ta'riflangan edi. Ular bemorlarning lunj shilliq qavati epiteliya hujayrasining yadrosida ikkita jinsiy xromatin tanachasini topishgan edilar. O'rtacha XXX kariotipli shaxslar 1000 taga yaqin bitta, yangi tug'ilganlar qizlar ichida 1-1,4 nisbatda uchraydi. Ruxiy kasalxona bemorlari orasida esa, bu daraja 7-8 marta oshgan bo'ladi. X-trisomiyali ayolni tashqi ko'rinishi jihatidan sog'lom ayoldan farq qilish juda qiyin. Bu kasallikning klinik ko'rinishlari turli tumandir. Psixiatr, endokrinolog va ginekologlar anik klinik ko'rinishli bemorlar bilan bir qatorda klinik belgilersiz kasallarni ham uchratishlari mumkin. Bunday bemorlarni asosan yangi tug'ilgan chaqaloqlar, maktab yoshidagi bolalar va ruxiy kasalxona bemorlarini yoppasiga tekshirilganda aniqlash mumkin. Ko'pchilik 47, XXX kariotipli kasallar normal jismoniy va aqliy status, farzand ko'ra olish qobiliyatiga ega, jismoniy rivojlanishida deyarli kamchiliklari bo'lmaydi. Shu bilan bir qatorda ayrim X-trisomiyali ayollarda jinsiy tizim ma'lum bir o'zgarishlarga uchraydi: ikkilamchi amenoriya, dismenoreya, ertangi menopauza va h.k. Nisbatan ko'pchilik XXX kariotipli ayollarda intellekt, emosional sfera saqlangan holda yoki qisman pasaygan bo'ladi. Bu ayollar umumiy populyasiyaga qaraganda ko'proq shizofreniyaga kasalligiga chalinishadi. Bunday ayolning bo'lajak avlodlarida xromosomalar sonining buzilishi xavfi ko'proq, lekin nazariy jihatdan xisoblab chiqilganda odatdagi miqdordagidan ancha kam aniqlanadi. Kasallarda somatik rivojlanish anomaliyalari faqat yaxshilab tekshirilgandagina topiladi, shuning uchun alohida a'zolar anomaliyasi ularni vrachga murojaat qilishlariga sababchi bo'la olmaydi.

44+XXX sindromda dermatoglikfika barmoqlarda halqalar miqdorini oshishi va umumiy naqshlar sonini esa, kamayishi bilan ifodalanadi. Ko'pchilik tadqiqotchilarning ma'lumotlariga ko'ra xromosomalar to'plamida qo'shimcha X - xromosomaning ko'payishi sindromning patologik belgilarini klinik ko'rinishini kuchaytiradi. Tetra - va pentasomiyali ayollar aqliy jihatdan ancha qo'lg'ib, ularda bola ko'rish xususiyati tamomila yo'qolgan bo'ladi. Davosi simptomatik bo'lib, asosan endokrinologik disbalansni to'g'rilashga qaratilgan.

Klaynfel'ter sindromi (44+XXY). Klaynfel'ter sindromining klinikasi 1942 yili Klaynfel'ter X.F va uning muallifdoshlari tomonidan 1942 yili tasvirlangan. 1956 yili Plankeyit Ye.R. va Barr M.L. lar ushbu sindromli erkaklar og'iz bo'shlig'i shilliq qavati xujayra yadrolarida jinsiy xromosoma tanachalarini topishgan. XXU" sindromni xromosoma konstitusiyasini 1959 yili bir vaqtning o'zida bir necha tadqiqotchilar (Ford S.E va boshkalar, Palani P.E va boshkalar) ochishgan. Bu sindromning genetik jihatidan o'ziga xosligi, sitogenetik variantlarning o'ziga xosligi va ularning birgalikda uchrashi, mozaitsizm xilma - xil bo'lishi bilan ajralib turadi. Erkak jinsida X va U xromosomalarining bir necha tipdagi polisomiyalari: 47, XXU; 48XXXU;

49XXXXXU; 47XUU; 48XUUU; 48 XXUU; 49XXXXUUU aniqlangan. X xromosoma bo'yicha polisomiyalardan eng keng tarqalgan variant XXU Klainfel'ter sindromi bo'lib, xar 1000 yangi tug'ilgan chakaloqqa 2-2,5 nisbat atrofida to'g'ri keladi. Kariotipda X-jinsiy xromosomalar soni qancha bo'lishidan qat'iy nazar U xromosoma bo'lsa, bunday bemorlar erkak jinsli bo'lishadi. Xromosoma to'plamida ortiqcha X-jinsiy xromosomasi bo'lgan o'g'il bolalar 46+XU kariotiplardan jinsiy voyaga yetguncha kadar kam farq qilishadi. Qo'shimcha X-xromosomaga bog'liq bo'lgan genetik nomutanosiblik jinsiy voyaga yetish vaqtida erkak jinsiy belgilarining rivojlanishligi bilan yuzaga chiqadi. Klainfel'ter sindromli erkaklar baland bo'yli bo'lishi, qo'l-oyoqlarining uzunligi, yevnuxoidizm (erkak kishida ikkilamchi ayollik belgilarini rivojlanganligi), yuzida soqol-mo'ylovning bo'lmasligi, ginekomastiya, ayollarga xos bulgan skelet tuzilmasi, spermatogenezni buzilishi natijasida kelib chiqadigan farzandsizlik kabi belgilar xos bo'ladi. Ortiqcha X-xromosoma bo'lishi psixikada deyarli o'zgarishlarga olib kelmaydi. Ayrim adabiyotlarda bemorlarda aqliy zaiflik, fikrlash kobilyatining pasayishi, depressiv psixozlar, paranoidlar kabi ruxiy belgilar uchraydi deb yozilgan, ammo bizning amaliyotimizda bunday holatlar sust, hatto sezilarli darajada, uchramadi. Patologik belgilarning og'irlik darajasi ortiqcha X-xromosomalar soniga bog'liq bo'lishi mumkin.



Rasm 7. Klainfel'ter sindromi. Ikkilamchi erkak jinsiy belgilari rivojlanmasligi, ginekomastiya va teri osti yog' kletchatkasining ayollarga hos joylashishi.

Jinsiy xromatinlar soni qancha ko'p bo'lsa, organizm kariotipda shuncha ortikcha X- jinsiy xromosomalar bo'ladi va akliy qoloqlik shunchalik kuchayishi mumkin, degan fikrlar mavjud. Klainfel'ter sindromli bemorlarda dermatoglyfikasi ulnar sirtmoqlar va yoylar, gipotenarda esa, naqshlar soni oshgan bo'ladi.

Davolash prinsiplari: erkak jinsiy gormonlari - testosteron va metiltestosteron bilan davolash ikkilamchi jinsiy belgilarini yuzaga chiqarishga qaratilgan. Lekin bunday davodan so'ng xam ular farzandsiz bo'lib qolishaveradi, ya'ni bepusht bo'lishadi.

46 XYY sindromi. XYY sindromi, Klaynfelter sindromining Y-xromosoma bo'yicha polisomiya bo'lib, o'ziga xos turlaridan biri xisoblanadi. Birinchi marta ushbu sindrom 1962 yili Xaushka J.S. va muallifdoshlar tomonidan finotipi normada bo'lgan erkak kishida tasvirlangan edi. Flyuroxromlar bilan interfaza davrida turgan yadrolarni bo'yash usuli kashf qilinishi bilan lyuminessent mikroskop yordamida populyasion tadqiqotlarda ortikcha U xromosomani aniqlash imkoniyati yaratildi. 70chi yillar o'rtalarida populyasiyalarda U- disomiyasining uchrashish darajasi 0,1-0,15% aniqlangan bo'lib, bu ko'rsatkich ruxiy bemorlar populyasiyasi orasida yuqori. 1978 yili Efroimson V.P. va Blyumin M.G. turli ruhiy o'zgarishli va antisosial qonun buzar erkaklar orasida XUU sindromlilarni tekshirishganda uchrash darajasi 0,45%dan to 15%ini tashkil etganligini aniqlashdi. U-disomiya sindromi klinik jihatidan Klaynfel'ter sindromini eslatadi, lekin bu kariotipga ega bo'lgan erkaklarning bo'ylari ancha yuqori, o'rtacha 180-185sm ni tashkil qiladi. Ko'pchilik bemorlarda fikrlash qobiliyati saqlanib qolgan, aqliy rivojlanishi past yoki o'rtacha, ba'zi birlari agressiv, xulqi va oligofreniya bilan ajralib turadi. Ularda aytarli somatik o'zgarishlar bo'lmagani uchun ham shifokor nazoratidan chetda qolishadi. Klaynfel'ter sindromi singari XUU-simptomatika kompleksida farzandsizlik, endokrinologik nomutunosiblik va urug'donlar gipoplaiyasi kuzatiladi.

44, XYYY kariotipli bemorlar juda kam uchraydi. Bir paytda X va U polisomialilar (48XXYY, 49XXYY) esa, onda-sonda uchrab, 25000 yangi tug'ilgan chaqoloqlarning bittasiga (25000:1) to'g'ri keladi. Ularning klinik ko'rinishlari Y-disomiyasiga juda o'xshash bo'lib, faqat xromosoma to'plamining sitogenetikasi bilangina farq qilinadi xolos. Y-disomiya va Y-polisomiya kasalliklarning radikal davosi yo'q.

2.3. Xromosom mutasiyalari

Xromosomalarning tuzilishini o'zgarishi kuyidagi shakllarda kuzatiladi: delesiya, duplikasiya, inversiya, insersiya, translokatsiya, izoxromosoma, ikki markazli xromosoma (disentrik) va halqa shaklidagi xromosomalarni hosil bo'lishi.

Struktur xromosoma qayta qurilishlari — bir yoki bir nechta xromosomalarni doirasida genetik material disbalansi bilan yoki usiz kechadigan kariotip buzilishidir (mos ravishda, xromosoma ichi va xromosomalaro qayta qurilishlar).

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

- Resiprok 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.

- Noresiprok translokatsiyalar — odatda noturg'un kariotipga olib keluvchi xromosomalar fragmentlari bilan almashinish.

- Robertson translokatsiyalari (rob), yoki xromosomalarning markaziy qo'shilishi — markaz atrofi tumanlarida ikkita akrosentrik xromosomalar yelkalarining qo'shilishi. Bunda kariotipdagi xromosomalar soni bittaga kamayadi, sababi, yadro hosil qiluvchi tumanlari joylashgan ikkita akrosentrik 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 — xromatidli va xromosomal bo'lishi mumkin.

- Delesiya (del) — xromosomaning bir qismini yo'qotish (chekka va interstisial oxirlarini).

- Duplikasiya (dup) — xromosoma bir qismini qayta taqrorlanishi.

- Inversiya (inv) — sentromera sohasini o'z ichiga olmasdan (parasentrik inversiya) yoki sentromera jalb etilishi bilan (perisentrik inversiya) kechadigan xromosoma fragmentining 180° to'ng'atilishi.

- Izoxromosoma (i) — genetik identik (ya'ni ikkilangan faqat uzun yoki ikkilangan kalta) yelkalariga ega metasentrik (mono- ili disentrik, idic) xromosoma.

- Halqali xromosomalar (r) bir yoki ikkita markaziy cheklarga ega bitta (kamroq ikkita) yopiq halqalar (mos ravishda, mono- yoki disentrik).

- Xromosoma fragmentlari (fr) va markerli xromosomalar (mar) xromosomalarning haddan tashqari miqdoriy hosilalarini belgilaydi: mayda asentrik (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 lokusspesifik DNK-zondlash hisoblanadi. Genetik barqaror xromosomal abberatsiyalar (translokatsiyalar, insersiyalar, inversiyalar), odatda, tashuvchi fenotipga ta'sir qilmaydi. Lekin ularning mavjudligi qonuniyat bo'yicha meyoziy profazasida gomologlar qo'shilishining buzilishiga, va buning natijasi ularoq,

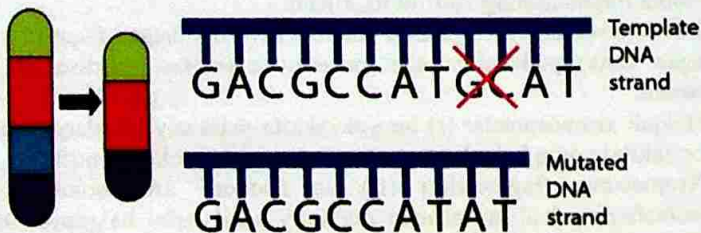
noturg'un xromosomalar abberatsiyasi (delesiya va duplikasiya)ga ega gametalar va xromosomaning mos qismlarida qisman mono- yoki trisomiyali zigotalar hosil bo'lishiga olib keladi.

Ko'pchilik hollarda kariotipida barqaror xromosoma qayta qurilishi bor, ya'ni segregasion genetik yuk qismi hisoblangan struktur xromosoma mutasiyalari ota-onaning bittasidan avlodiga o'tadi. Ota-ona kariotipida barqaror xromosom qayta qurilishlar (translokatsiya, inversiyalar) mavjudligi ushbu xromosomalarning meyoza segregasiya buzilishlari bilan muqarrar bog'liq, buning natijasi ularoq genetik noturg'un gametalarning paydo bo'lishi va, mos ravishda, abberant xromosomalarning mos segmentlari delesiylari va duplikasiyalariga 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.

Ancha kam hollarda struktur abberatsiyalar de novo gematogeneza, yoki embrion hujayralarida (mutasion genetik yuk) 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.

1. Delesiylar (yetishmovchilik) – xromosoma moddasining bir qismini uzilib, yo'qolib qetishiga aytiladi. Agarda xromosomani o'rta qismida bunday yetishmovchilik kuzatilsa, organizmning haloq bo'lishiga, kichikroq qismini yetishmovchiligi, irsiy belgi va xossalarning o'zgarishlariga olib keladi, ya'ni delesiylar xromosomalarning uchlarida (terminal delesiylar) va o'rta qismlarida esa (interstisial delesiya) kuzatilishi mumkin. Rasm 8.

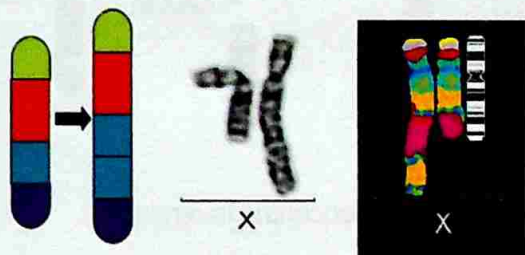


Rasm 8. Delesiya.

Delesiylarning fenotipik ko'rinishi ma'lum bir genlar yig'indisidan iborat bo'lgan xromosoma moddasining - yo'qolishiga bog'liq bo'ladi. Bundan tashqari, xromosomani uzilgan qismida genlarning ketma-ket joylashuvi ham o'zgaradi, natijada bunday jarayon belgilarning o'zgarishiga o'z xissasini qo'shadi. Ayrim holatlarda delesiylar bir nechta juft nukleotidlar kattaligida amalga oshish mumkin, shu sababdan ularni sitogenetik tashxisi qiyinchiliklar

tug'diradi. Molekulyar-sitogenetik texnologiyalar va ayniqsa mikrochiplarni qo'llash bunday mikrodesiyalarni aniqlashga, xromosomalar strukturasi o'zgarishi tufayli kelib chiqqan yangi xromosoma kasalliklarni tashxislash uchun imqoniyatlar yaratadi.

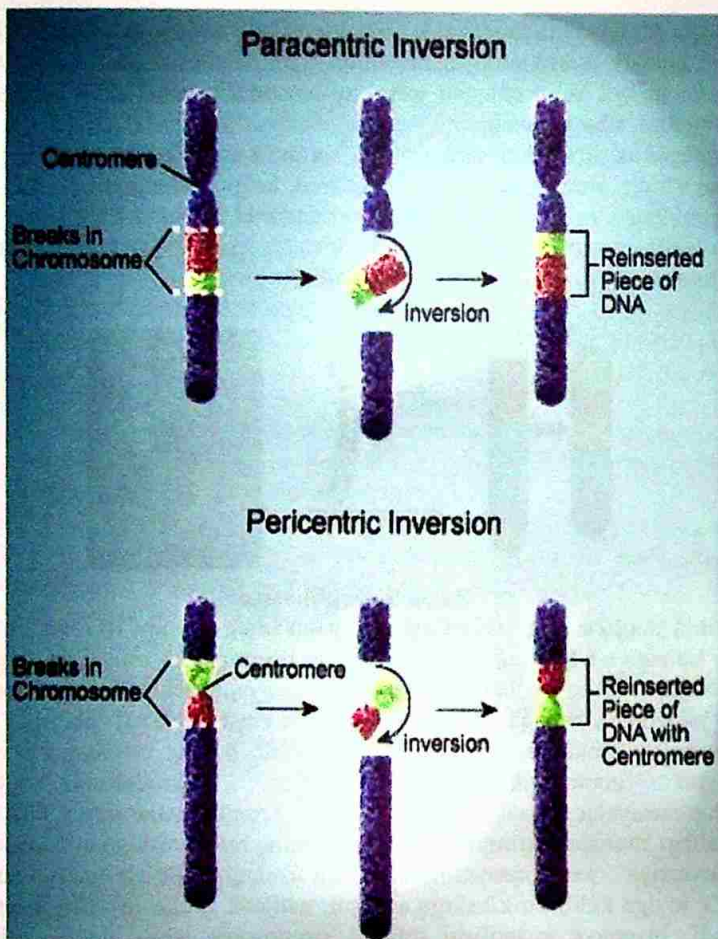
2. Duplikasiyalar (ikki xissa ortishi) – xromosomaning bir qismini qayta taqrorlanishidir. Buning natijasida yangi irsiy belgilar rivojlanadi. Masalan, Daun yoki Patau va shularga o'xshash sindromlarda 21-chi va 13-chi juft yoki boshqa juft xromosomalarning bir kichik qismi qayta taqrorlansa, kasalliklarning ayrim belgilari yuzaga keladi. Rasm 9.



Rasm 9. Duplikasiya

Agarda duplikasiyaga uchragan xromosomaning qismini davomi bo'lsa, bunday holatga tandem duplikasiya deyiladi. Fenotipik ko'rinishi genlarning kopyalariga bog'liq bo'ladi. Bunday duplikasiyaga uchragan xromosoma meyozi jarayonida boshqa gomologi bilan kon'yugasiya hosil qila olmaydi, natijada balanslanmagan gametalar hosil bo'ladi, buning natijada esa, allel bo'lmagan gomologik rekombinasiyalar, mikrodesiya yoki mikroduplikasiyalar hosil bo'lishi aniq. Xromosomalarning struktura o'zgarishlari shubxasiz xromosom kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi.

3. Inversiya – xromosomaning bir qismi uzuladi, 180° ga buriladi so'ng yana o'z joyiga kelib birikilishiga aytiladi, natijada genlar joylashish tartibi o'zgaradi. Inversiya kuzatilishi tufayli, xromosoma ikkita joyda uziladi. Agarda ikkala joydagi uzilishlar xromosomaning bitta yelkasida kuzatilsa, xromosomaning shakli o'zgarmaydi, faqat bitta yelkasidagi genlar tartibi o'zgaradi xolos, chunki ikkita xromatida birikkakan joy – birlamchi belbog'i (sentromera) o'z joyida qoladi. Bunday inversiyani parasentrik inversiya deyiladi. Uni sitogenetik tekshirish usuli (kariotip tuzish) yordamida aniqlash qiyin. Lekin uzilishlar xromosomaning ikkala yelkasida sodir bo'lsa, bu xolda sentromeraning joylashish joyi o'zgaradi, natijada mikroskop ostida aniq ko'rinadi. Bunday inversiyaga perisentrik inversiya deyiladi.

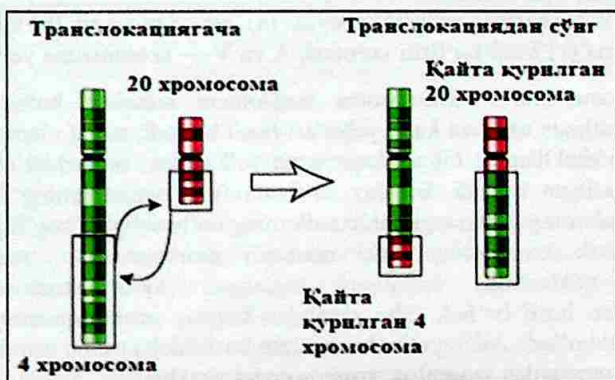


Rasm 10. Inversiya.

4. Inversiya – xromosomaning bir qismi uzilgan bo‘lib, shu yoki boshqa xromosomamaga kelib birikishiga aytiladi. Bunday inversiyalarga intraxromosom va interxromosom inversiyalar deyiladi. Ularning fenotipik ko‘rinishi struktur genlarning birikish guruhlariga bog‘liq bo‘ladi. Meyoz jarayonida o‘zgargan xromosomalarning harakati birikkan qismining kattakichligiga bog‘liqdir, lekin bundan qat’iy nazar segmentli aneuploidiyal gametalar hosil bo‘ladi. Olimlarning tekshirishlari bo‘yicha balanslanmagan inversiya bilan bolani tug‘ilish xavfi tashuvchi erkaklar uchun taxminan 32%, ayollar uchun – 36% -ni tashkil etadi, lekin tug‘ilish ehtimoli oshib boradi agarda tashuvchilardagi inversiya qismi kichikroq bo‘lsa, yirik inversiyalarga

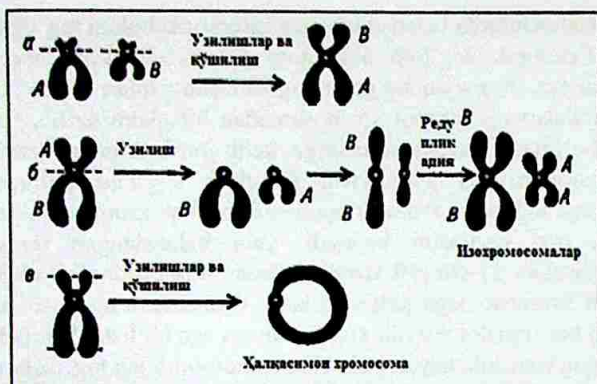
ega bo'lgan tashuchilarda balanslanmagan insersiyali bolani tug'ilish ehtimoli kamroqdir. Fenotipik sog'lom avlodning yarmi genotipik ham sog'lom bo'ladi, yarmi esa, insersiyaning geterozigota tashuvchilari bo'lib tug'iladi.

5. Translokatsiya – bir juft xromosomadan bir qismi uzilib, boshqa juft gomologik bo'lmagan xromosomalarga kelib birikishiga aytiladi. Odatda bunday translokatsiyada ayol kishi fenotipik sog'lom bo'ladi, chunki translokatsiyaga uchragan xromosoma qismi, boshqa xromosomaga birikkan bo'lsa ham, o'z vazifasini bajaradi, yani balanslangan translokatsiya kuzatiladi. Masalan, 21-chi juft xromosomadan – bittasidan bir qismi uziladi va 13-15 juft xromosomaga kelib birikadi. Gametalarning hosil bo'lishida, 50% ehtimoli bor translokatsiyali xromosomaga ega bo'lishi. Natijada bunday balanslanmagan translokatsiyali bola Daun sindromi bilan tug'ilishi mumkin.



Rasm. 11. 4- va 20-xromosomalar orasida resiprok translokatsiya

Ayrim xollarda translokatsiyalarga ikkita va uchta xromosomalar uchraydi. Robertson translokatsiyasi alohida e'tiborga ega Bunday holda akrosentrik xromosomalarning ma'lum qismlari uzilib, so'ng sentromera joyi bilan o'zaro birikadi. Agarda xromosomaning materiali yo'qolmagan bog'liq bo'ladi va natijada bunday translokatsiyalar balanslangan bo'lib, klinik belgilari kuzatilmaydi. Balanslanmagan translokatsiyalarda fenotipik o'zgarishlar nukleotidlar qismlarining sonini disbalansligiga bog'liq, natijada bemorlarning kariotipida xromosoma segmenlarning aneuploidiyalari kuzatiladi. Shu sababdan translokatsiyaga uchragan xromosoma tashuvchilarida meyozi jarayoni buziladi va balanslanmagan hamda aneuploiyali gametalarning hosil bo'lish ehtimoli juda yuqori bo'ladi. Bunday holatlar ko'pincha spontan abortlarga yoki bepushtlikka olib keladi.



Rasm 12. Robertson translokatsiyasi (a), izoxromosoma (b) va halqali xromosoma (v) hosil bo'lishi sxemasi, A va V — xromosoma yelkalari.

Isoxromosoma – xromosoma sentromera sohasida ko'ndalangiga bo'linadi, natijada uzun va kalta yelkalari hosil bo'ladi, so'ng ulardan ikkita xromosoma shakllanadi, bittasi faqat uzun yelkasidan, ikkinchisi esa, kalta yelkadan tuzilgan bo'ladi. Bunday strukturaviy o'zgarishlarning fenotipik effekti yelkalarining bittasidagi nukleotidlarning bo'lmasligiga bog'liq.

Disentrik xromosoma (ikki markazli xromosoma) – sentromera sohasidagi nukleotidlar izchiligini saqlangan ikkita xromosomaning qo'shilishidan hosil bo'ladi. Shu sababdan bunday xromosomaning ikkita sentromerasi bo'ladi. Adabiyotlardan ma'lum bo'lishicha ushbu usulda 15-chi juft xromosomalardan izosentrik xromosomani shakllangan. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda bunday o'zgarishlar hayot uchun muhim bo'lgan a'zolarida bir qancha chuqur nuqsonlarning rivojlanishi bilan xarakterlanadi.

Halqa shaklidagi xromosoma – hosil bo'ladi qachonki xromosomaning telomer qismlari uzilib, qolgan qismlari o'zaro birikadi natijala "halqa" shakl hosil bo'ladi. Bunday halqali xromosomalar hujayralarning bo'linishida chetda qoladi, natijada qiz hujayralariga o'tmaydi, ya'ni yo'qoladi. Fenotipik ko'rinishi xromosomaning bo'lmasligiga bog'liqdir.

2.4. Xromosomalarning strukturaviy o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar

Lejen yoki "mushuklar qichqirish sindromi" deb ham ataladigan xromosom kasalligi 5-chi juft xromosomalarning kalta yelkasini delesiya uchraishi tufayli kelib chiqadi (5r-). Bu kasallik Dj.Lejen tomonidan 1963 yilda o'rganilgan.

Ushbu sindrom bilan tug'ilgan bolalarda o'ziga xos belgi yani mushuklar miyovlaganda qanday tovushlar kuzatilsa, xuddi shunday tovushlar shaklida

bola yig'laydi. Sindromning kuzatilishi ehtimoli ancha yuqori (1:45000) bo'lgan sababli, yaxshi o'rganilgan.

Asosiy belgilaridan biri – bolaning yig'isi xuddi mushuklar miyovlashiga o'xshash bo'ladi. Bunday belgi xiqildoqning yaxshi rivojlanmasligiga bog'liqdir: torayishi, tog'aylarining o'ta yumshoq bo'lishi, xiqildoq usti suyagining kichik bo'lishi va h. Deyarli barcha bemorlarda kuyidagi belgilar kuzatiladi: tipik xollarda kilinik jixatdan gipertelorizli yumaloq yuz, antimongoloid ko'z kesimi, epikantlik, kichraygan pastki jag', kansharning keng bo'lishi, past joylashgan nuqsonli quloqlar, qisqa bo'yin, pastki sindaktiliya, kalta barmoqlar, klinodaktiliya tug'ma yurak va jinsiy a'zolar nuqsonlari, buyraklarning kamchiliklari kuzatiladi.

“Mushuk qichqirish” sindromida dermatoglikfik ko'rsatkichlar Patau sindromiga juda o'xshash, fakat barmoqlarda aylanmalarning ko'pligi bilan farq qiladi. Bemorlar ko'p yashamaydi. Bunda kasalliklarga sitogenetik tadkikotlar yordamisiz tashxis qo'yish, shuningdek oilada kasal bolalar tug'ilishi ehtimolini ham aniqlash qiyin.

Agar vrach bemorda xromosoma o'zgarishlari bor deb taxmin qiladigan bo'lsa, albatta uni o'zini, oila a'zolarini va qarindoshlarini tibbiy genetik maslahatxonaga tashxisni aniqlash uchun yuborishi shart.

“Mushuk qichqirish” sindromi – 5 (5r-) xromosoma kalta yelkasi bo'yicha qisman monosomiyadir. 5r- monosomiya sindromi birinchi marta xromosom mutasiyasi (delesiya) bilan bog'liq xolda topilgan. Bu kashfiyot Dj.Lejen tomonidan 1963 yilda amalga oshirilgan.

Bunday xromosoma anomaliyalari bolalarda noodatiy yig'i, ya'ni mushuk miyovlashi yoki qichqirig'ini eslatadi. Shu sababli bu sindrom avval “mushuk qichqirig'i” deb nomlangan. Bu sindromni uchrash darajasi delesiya sindromlari 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 1/3 dan 1/2 gacha bo'lgan uzunligini yo'qolishi bilan delesiya aniqlanadi. Qisqa yelkasini butunlay yo'qolishi yoki, aksincha, bir qismini yo'qotilishi juda kam uchraydi. 5r- sindromining klinik manzarasini rivojlanishi uchun yo'qotilgan soxaning kattaligi emas, balki xromosomaning aniq bir fragmenti ahamiyatga ega. Sindromni to'liq namoyon bo'lishiga 5 xromosoma [5r- (15,1-15,2)] kalta yelkasidagi kam qismi javobgar. Bunda oddiy delesiyadan tashqari boshqa sitogenetik ko'rinishlar aniqlanadi: halqasimon 5 xromosoma (tabiiyki, kalta yelkasining mos keluvchi qismi delesiya bilan); delesiya bo'yicha mozaizizm; boshqa xromosoma bilan 5 xromosoma kalta yelkasi resiprokli translokatsiyasi (kritik sohasini yo'qotish bilan).

Boshqa a'zolarini 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 (lakluk) kichrayishi, shilliq qavatning noodatiy burmadorligi). Deyarli barcha bemorlarda bosh va yuz suyaklarining u yoki bu turdagi o‘zgarishlari kuzatiladi: oysimon yuz, mikrocefaliya, gipertelorizm, mikrogeniya, epikant, ko‘z tirqishlarining antimongoloid ko‘rinishi, tanglayni baland joylashishi, burun qirrasini yassiligi. 13 rasm. Quloq supralari deformasiyalangan va pastda joylashgan. Bundan tashqari yurakning tug‘ma nuqsoni va boshqa ichki a‘zolarning o‘zgarishi, suyak-mushak tizimidagi o‘zgarishlar (oyoq panjalari sindaktiliyasi, qo‘l panjasi V barmog‘i klinodaktiliyasi, maymoqlik) uchraydi. Mushak gipotoniyasi, ba’zida esa qorinning to‘g‘ri mushaklarig diastazasi aniqlanadi.

Alohida belgilar va klinik manzarasining namoyon bo‘lishi bemor yoshiga bog‘liq ravishda o‘zgarib boradi. Masalan, “mushuk qichqirish” sindromida, mushak gipotoniyasi, oysimon yuz bemorning yoshi uzayishm bilan butunlay yo‘qoladi, mikrocefaliya esa, yanada yaqqolroq ko‘rinadi, psixomotor jihatidan rivojlanmaganligi, g‘ilaylik sezilarli bo‘lib qoladi.



13-rasm. “Mushuk qichqirig‘i” sindromining yaqqol (mikrocefaliya, oysimon yuz, epikant, gipertelorizm, burun qirrasini keng yassiligi, quloq supralarining pastligi) va kam rivojlangan belgilari namoyon bo‘lgan bola.

Bunday toifadagi bemorlarning xayot davomiyligi ichki a‘zolari tug‘ma nuqsonlarining (ayniqsa yurakni) chuqurlik darajasiga, umumiy klinik manzarani namoyon bo‘lishiga, ko‘rsatilayotgan tibbiy yordam darajasiga va kundalik hyotiga bog‘liq bo‘ladi. Bemorlarning aksariyati hayotining birinchi yillarida nobud bo‘ladi, taxminan 10% 10 yoshgacha yetadi. Bemorlar 50 yil va undan kattaroq yoshga yetib borganlari 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 resiprok bo'lishi mumkin va meyoznig bosqichida o'tishda 5r- soxasini delesiyasiga (15,1-15,2) sabab bo'lishi mumkin.

«Mushuk qichqirish» (5r-) sindromidagi dermatoglifika: barmoqlarda gajaklar sonining biroz ko'pligi; o'qsimon triradiusning balandligi; tenardagi naqshlar sonining biroz ko'payishi; gipotenar soxada naqshlar sonining kamligi; asosan bosh kaft chizig'i xisobiga 4 barmoq yostiqchasida naqshlarning ko'pligi; "vs"qo'shimcha barmoqlararo triradius (4 barmoq yostiqchasidagi naqsh bir qismi sifatida paydo bo'lgan qo'shimcha triradius); kaftning yagona bukiluvchi burmasi.

Angel'man sindromi (AS) – neyrogenetik kasallik bo'lib, bemorning intellektual va jismoniy rivojlanishini orqada qolishi, uyqusining buzilishi, tutqanoqlarning xuruji, keskin harakatlar, sababsiz va noo'rin kulishi va h. belgilari bilan boshqa kasalliklardan farq qiladi. Odatda Angel'man sindromi bilan kasallangan bemorlar guyo “o'ta bahtli” bo'lib ko'rinadi. Rasm 14.



Rasm 14. Angelman sindromi.

AS sindromi genom imprintinga klassik misol bo'la oladi, chunki odatda onadan olingan 15 xromosomaning kopiyasi delesiya va genlarining inaktivatsiyasiga bog'liq bo'ladi. Kasallikning klinik belgilari:

- og'ir jismoniy funksional orqada qolishi;
- so'zlashishning buzilishi, hatto til harakatini mutlaqo bo'lmasligi yoki minimal harakatda bo'lishi;
- verbal bo'lmagan ko'nikmalar verbal ko'nikmalarga nisbatan yaxshiroq rivojlangan;

- harakatlar va muvozanat saqlash funksiyalarning buzilishi, oyoq-qo'llarining qaltrashi kuzatiladi;

- hulk-atvorini buzilishi: to'satdan sababsiz tez-tez kulishi, o'zini "bahtli" sezishi, o'ta ta'sirotchanglik, tez-tez chapak cholip turishi, gipermotor xulki va kuyi darajada e'tibor berish belgilari bilan boshqa irsiy kasalliklardan ajralib turadi.

Prader-Villi sindromi (qisqacha PVS) – bu kamdan-kam uchraydigan irsiy kasallik bo'lib, u 15-chi otaning xromosomasini (Q 11-13) yettita genlari (yoki ularning ayrim qismlari) yoki mutlaqo bo'lmaydi, yoki normal funktsiya bajarmaganligi tufayli kelib chiqqan kasallik (masalan, 15Q xromosomani qisman delesiyasi).

Birinchi marta kasallik 1956 yilda Andrea Prader va Genrix Villi tasvirlashgan. PVSning uchrash chastotasi 1:25000 yangi tug'ilgan chaqaloqlarga nisbatan. Eng mug'imi shu narsani esda tutish kerak, ya'ni genetik moddaning o'zgarishi ota xromosomasida kuzatiladi, chunki 15-chi xromosomaning shu sohasida imprinting kuzatiladi. Demak, shundan kelib chiqadi, ushbu sohadagi ayrim genlarning faqat bitta nushasi (kopiyesi) imprinting orqali normal funktsiyaga ega.

Klinik manzarasi: katta va keng burun; qo'l va oyoqlari, barmoqlari kichik; terisi o'ta sezuvchan, yog' kletchatkalari ortiqcha, ayniqsa tana qismida; peshonasi yuqori va tor, ko'zlari qisqa s tonkimi opushennqmi vekami; teri va sochlari oqishroq, boshqa oila o'zolariga nisbatan; jinsiy belgilarining rivojlanishi o'zgargan; dermatilomaniya (skin picking); harakatlar jarayoni susaygan.

Vol'f-Xirshxorn sindromi (4r- qisman monosomiya) - 4-chi juft xromosomaning kalta yelkasini delesiyasiga bog'liq bo'lgan xromosom kasalligi. O. N. Wolff va K. Hirschorn tomonidan, bir biriga istisno, 1965 yilda tasvirlangan. Vol'fa-Xirshxorn sindromining klinik manzarasi kuydagicha: hayot uchun muhim bo'lgan ichki a'zolarining yirik nuhsnlari; jismoniy va ruhiy rivojlanishini keskin orqada qolishi; embrion gipoplaziyasi; yangi tug'ilgan chaqaloqning vazni 2000g dan oshmaydi; asosiy belgilar: mikrosefaliya, tumshuq shaklidagi burun, gipertelorizm, epikant, quloq suprasini anomal tuzilishi, lab va tanglayining yorig'lari, ko'z soqasining anomaliyasi, antimongoloid ko'z kesimi, og'iz teshigining kichikligi, gipospadiya, kriptorxizm, oyoq suyaklarining deformatsiyasi va hokazo. Rasm 15. Tashqi a'zolarining nuhsnlari bilan birga 50%dan yuqori bemorlarda ichki a'zolarining ham nuhsnlari kuzatiladi (yurak, buyrak, oshqozon-ichak tizimi).

Bolalar odatda uzoq yashamaydi, ko'pincha bunday bemorlar 1 yoshga yotmaydanoq haloq bo'lishadi. 80% bemorlarda 4-chi juft xromosomasining kalta yelkasini delesiyasi kuzatiladi, ota-onaning kariotipi normal holatda bo'lsa ham. Lekin ayrim holatlarda ota-onaning birida balanslangan translokatsiya kuzatilishi aniqlangan. Qolgan bemorlarda translokatsiya,

halqasimon xromosomalar kabi o'zgarishlar kuzatiladi, lekin barcha holatlarda albatta 4r16.fragmentini yo'qolishi aniqlanadi.

Dermatoglikfik belgilari: barmoqlarida yoylarning ko'p uchrashi, umumiy qirralar sonini kamayishi, atd burchagini kattalashishi, kaft burmasini yolg'izligi, thenar tepaligida teri naqshlarning ortishi kuzatiladi.

Oilada Vol'fa-Xirshxorn sindromi bilan tug'ilgan bola bo'lsa, yana shunday bemor bolani tug'ilish ehtimolini aniqlash uchun albatta ota-onaning kariotipi aniqlanishi zarurdir

Vol'fa-Xirshxorn sindromi bilan tug'ilish ehtimoli 1:100000 nisbatda bo'ladi.

Odatda bolalar embrional taraqqiyoti to'liq vaqt davomida o'tgan bo'lsa ham kichik vazn bilan tug'iladi. Bemor bolalarning jismoniy va ruhiy rivojlanishi orqada qoladi. Shartsiz reflekslar, mushak tonusi sust rivojlangan. Mikrocefaliya, gipertelorizm, quloq supralari kichik va past joylashgan, burun keng va yassilangan, lab va tanglovining yoriqligi kuzatiladi.



Rasm 15. Volf- Xirshxorn kasalligi.

Ayrim holatlarda kalla suyagining asimetriyasi, kriptorxizm, gipospadiya, klinodaktiliya, maymoqlik, toz-son bo'g'imlarining displaziyasi, yurak va ichki a'zolaning nuqsanlari kuzatiladi.

9-chi juft xromosomasini kalta yelkasining qisman trisomiyasi (9r+) – qisman trisomiyalar ichida ko'p uchraydigan xromosom aberratsiyasi. Sindrom klinik jihatidan 1970 yilda aniq ifodalangan.

Klinik manzarasi: o'sish va aqliy rivojlanishning orqada qolishi; mikrobraxisefaliya; antimongoloid ko'z kesimi, enoftal'm (ko'z sokkasi

chuqur joylashgan); gipertelorizm; burun uchi yumaloqligi; og'izning ikkala burchagi past joylashgan; quloq suprasi deformatsiyaga uchragan va past joylashgan, shalpanquloqlik; tirnoqlar gipoplaziyasi; epikant, g'ilyalik; mikrognatiya; sindaktiliya kuzatiladi. Rasm 16.

9r+ sindromli bolalar o'z vaqtida tug'iladi, lekin vazni 2500-3000 g dan oshmaydi, ya'ni prenatal gipoplaziya kuzatiladi.

Tashqi patologik belgilari bilan birga ichki a'zolar nuqsonlari kuzatiladi, masalan, 25% bemorlarda yurak nuqsonlari aniqlangan.

Dermatoglikfik ko'rsatgichlar: barmoqlarda yoylarning ko'p uchrashi, Nypothernar yostiqchasida teri naqshlar soni kamaygan, 2,3,4-chi barmoqlar ostida teri naqshlar soni ortgan, oyoqning 1-chi barmog'ida yoy naqshlarning miqdori ko'payaygan bo'ladi.



A B

Rasm 16. 9 juft xromosoma qisman trisomiyasi. A – 3 yoshli bola. B – 21 yoshli ayol

Tashxis qo'yilishi: sitogenetik tekshiruvlar o'tkaziladi. Ko'pchilik holatlarda balanslanmagan (muvozanatlashmagan) translokatsiyalar tufayli kelib chiqishi aniqlagan.

Vil'yams sindromi ("el'f'yuzi) 1961 yilda tasvirlangan bo'lib, kuzatilish chastotasi 1:10000 nisbatda. Bemorlarni 2 ta guruhga bo'lish mumkin:

1) - klassik shakli - 7q11 delesiya bog'liq bo'lib, 96% holatlarda uchraydi;

2) - ancha kam uchraydigan shakli bo'lib, 11 va 22-chi xromosomalarning delesiya - 11q13-q14 i 22q- tufayli kelib chiqqan, asosan molekulyar-sitogenetik usullari yordamida aniqlanadi. Asosiy diagnostik belgilar bo'lib, kuydagilar hizmat qilishi mumkin: o'ziga xos yuzining tuzilishi, epikant, vovoqlari ishgan, buruni qisqa, burun teshiklari yuqoriga qarab ochilgan, mikrognatiya, mikrognatiya. Ichki organlarning patologiyasi kuyidagilardan iborat: o'pka arteriyasi va aortani stenozi, yurak kamalarini chegaralarida har

xil defektlarning bo'lishi. Har xil darajadagi aqlning zaifligi, ruhiy o'zgarishlar, intellekt juda sust rivojlangan. Yoshi kattalashishi bilan kasallik og'irlashadi.

Tashqi ko'rinishidagi patologik belgilar borgan sari chuqurlashib boradi. Masalan, bo'yin qismi uzayadi, kukrak qafasi torayadi, oyoqlarning ko'rinishi X-shaklida bo'ladi. Bemorlarning bo'yinnini o'sishi va vaznini og'irlashishi yoshlik davrida orqada bo'lsa, kattalik davrida teskarisi kuzatiladi: tana vazni ortiqcha og'irlashadi, guyo semiz bo'lib ko'rinadi. otlichayutsya rixlost'yu i polnotoy tela.

Vil'yams sindromi bilan kasallangan bolaning o'ziga xos yuz tuzilishi – "elf yuzi": peshonasi o'ta keng, o'ziga xos ko'z kesimi, kamalak pardasining rangi – havo rangda, ko'z soqqalari ham xuddi shunday rangda bo'lishi mumkin. Deyarli barcha bemorlarda og'zi va lablari katta, yuzi to'liq, ikkala tomondan osilib turadi.

Nazorat savollari:

1. *Kariotip. Tushuncha.*
2. *Genom mutatsiyalari. Aneuploidiya va uning shakllari.*
3. *Autosomalar. Autosomalar sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar kelib chiqish mexanizmi.*
4. *Daun, Patau, Edvards sindromlar. Klinik manzarasi, tashxis qo'yilishi.*
5. *Xromosoma aberratsiyalari. Delesiya, duplikasiya, inverziya.*
6. *Xromosoma aberratsiyalari. Inversiya, izoxromosoma, disentrik xromosoma, halqa shaklidagi xromosoma.*
7. *Xromosoma aberratsiyalari tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklari.*
8. *Lejen, Angel'man, Prader-Villi sindromlar. Klinik manzarasi, tashxis qo'yilishi.*
9. *9-chi juft xromosomasini kalta yelkasining qisman trisomiyasi, Vil'yams sindromi. Klinik manzarasi, tashxis qo'yilishi.*
10. *Jinsiy xromosomalar. Jinsiy xromosomalar sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan xromosom kasalliklar. Klinik manzarasi, tashxis qo'yilishi.*

III BOB. GEN KASALLIKLAR.

3.1. Gen kasalliklari haqida tushuncha.

Gen – irsiyotning elementar struktura birligi bo‘lib, oqsil tuzilishi to‘g‘risida ahborot saqlaydi. Genlar xromosomada ma‘lum lokusni egallab, bitta chiziq hosil qilib joylashgan bo‘ladi.

Gen kasalliklari - gen mutasiyalari, ya'ni irsiy mustaxkam bo‘lgan genetik kodning o‘zgarishi (mutasiyalari) tufayli yuzaga keladigan kasalliklardir. Mutasiyalarni chaqiruvchi omillar mutagenlar deb ataladi. Mutagenlar bo‘lib xizmat qilishi mumkin: tashqi muhit omillari (fizikaviy, kimyoviy, biologik) va hujayrada va organizmda buzilgan modda almashinuvi jarayonlari. Mutasiya sodir bo‘lishi uchun DNK va bir yoki ikki juft nukleotidlarning tushib qolishi yoki ma‘lum bir aminokislota kodini to‘liq buzilishi mumkin bo‘lgan kodonda nukleotidlarning almashib qolishi yetarli. Nukleotidlarining o‘zgarishi tufayli hosil bo‘lgan gen mahsuloti normal alleli gen mahsulotiga umuman o‘xshamaydi. Bunday mutasiyalarning barchasi oqsil tuzilmasi va uning xususiyatlarining o‘zgarishiga olib keladi, natijada oqsillarning funksiyasi buziladi. Bunday nuqsonli oqsil bir qator patologik o‘zgarishlarni rivojlanishiga olib keladi. Hatto hujayraning intakt tuzilmalari (strukturalari) ham mutasiya o‘zgarishlari ta‘sir qilishi tufayli o‘z vazifasini bajaraolmaydi. Barcha biokimyoviy jarayonlar genetik nazorat ostida bo‘lib, gen mutasiyasi ma‘lum bir fermentning sintezi o‘zgartiradi. Natijada ushbu ferment kataliz qiluvchi kimyoviy reaksiya tuxtaydi va navbatdagi biokimyoviy jarayonlarning kechishiga ta‘sir qiladi.

Gen kasalliklarining asosan ikkita katta guruxga bo‘lish mumkin.

1. Monogen kasalliklar (monofaktorial), ya'ni bitta gen o‘zgarishi tufayli kelib chiqadigan;

2. Poligen (mul'tifaktorial, ya'ni ko‘p omilli) kasalliklar - 2ta va undan ham ortiq genlarning o‘zgarishi tufayli kelib chiqqan kasalliklardir.

Monogen kasalliklari Mendel qonunlariga bo‘ysingan holda nasllanadi. Ularning kelib chiqishi gendagi nuqtali mutasiyalarga bog‘liq.

Xozirgi kunga qadar monogen kasalliklarning 4500 yaqin nozologiyalari ma‘lum. VOZ ma‘lumotlariga ko‘ra yangi tug‘ilgan chaqaloqlar ichida 3% monogen kasalliklar bilan tug‘ular ekan. Monogen kasalliklar tibbiyotning barcha sohalarida uchraydi. Masalan, dermatovenerologiyada – 400 tadan ortiq, nevrologiyada – 350 atrofida, otolaringologiya va oftalmologiyada har qaysida 200-250 tadan va hokazo.

Agarda Mendel' qonunlariga to‘liq to‘g‘ri keladigan monogen shakllariga to‘xtasak, odamda taxminan 100 ming gen bo‘ladi deb hisoblangan, shuncha mikdorda irsiy kasalliklari soni bo‘lishi mumkin, chunki har bir gen mutasiyaga uchrashi mumkin. Xozirgi zamon ma‘lumotlariga ko‘ra har bir gen kamida 500 nukleotidlardan tuzilib, bir necha o‘n, hatto yuz marta mutasiyaga

uchrashi mumkin. Gen kasalliklarini o'rganishda xromosom kasalliklari kabi genetik va no-genetik tadqiqot usublari qo'llaniladi. Ularni uch yo'nalishga bo'lish mumkin:

1. Patologik ta'sirga ega bo'lgan mutagen allellarni aniqlash (klinik manzarasini tasvirlash va kasallikning diagnostikasi).

2. Mutagen genning birlamchi effektini qayd qilish (patogeneznining boshlang'ich qismini aniqlash).

3. Genlarning o'zaro ta'sirini ochib berish (kasallik patogenezini bo'yicha).

Mutagen allellarning (genlarning) aniqlash bir kancha usulblar yordamida olib boriladi: biokimyoviy, immunologik, klinik - genealogik (oilaviy-shajara), populyasion, somatik xujayralar gibridlash, molekulyar-genetik va boshqalar.

Gen kasalliklarning patogenez zanjirini quyidagicha ta'riflash mumkin: mutagen omil – gen - birlamchi patologik mahsulot (oqsil) – biokimyoviy reaksiyalar zanjiri – hujayra – to'qima – a'zo (organ) – tizim (sistema) – organizm. Demak, kasalliklarning patogenezini molekulyar darajasidagi buzilishlaridan boshlanadi. Masalan, o'roqsimon hujayrali anemiya gemoglobin moddasining bitta zanjirida valin aminokislota glutamiga almashib qoladi. Natijada hosil bo'lgan gemoglobinni eruvchanligi kamayadi, polimerizatsiyasi kuchayadi, kislorodi kam bo'lgan sharoitda kristal holatga keladi va eritrositlar o'roqsimon shaklga aylanadi.

Gen kasalliklarda shart emas patologik oqsilni hosil bo'lishi, oqsilni ortiqcha miqdorda sintezlanishi ham kasallikning kelib chiqishiga sababchi bo'ladi. Natijada oqsilning tuzilishi o'zgarmagan bo'lsa ham, u hujayra, to'qimalarda to'planib boradi va patologik holatlarga olib keladi. Olimlarning fikricha, kasallikning patogenezini genlarning o'ta faolligiga bog'liq bo'lsa kerak.

Gen kasalliklarning kelib chiqishiga yana bitta muhim omil sababchi bo'ladi: birlamchi mahsulot, ya'ni oqsil mutlaqo sintezlanmaydi. Misol qilib, fenilketonuriya kasalligini olishimiz mumkin. Ushbu kasallikda bemorning qonida fenilalanin miqdori ko'payib boradi, chunki fenilalanin gidroksilaza fermenti bo'lmagan tufayli fenilalanin tirozinga aylanmaydi. Tirozinning almashinuvi buzilishi tufayli tiroksin va melanin ham hosil bo'lishi buziladi. Gomogentizin kislotani parchalovchi ferment oksidazaning yetishmovchiligi tufayli alkaptonuriya deb ataladigan gen kasalligi kelib chiqadi. Agarda DNK reparatsiyasini katalizlovchi ferment yetishmasa, bir necha xil irsiy kasalliklar rivojlanishi mumkin.

Genning mahsuli – oqsil, ammo yetarli miqdorda emas, natijada bunday holat ham gen kasallikning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Misol qilib talassemiya va akatalaziya gen kasalliklarini keltirish mumkin.

Agarda morfogenezni boshqaruvchi genlarning tuzilishi yoki faoliyati o'zgarsa, bu holda tug'ma nuqsonlarning rivojlanishi mumkin, masalan: polidaktiliya, Lorens-Mun, Mekkel, Xolt-Oram va boshqa sindromlar.

3.2. Gen kasalliklarning patogenezi

Irsiy kasalliklarning patogenezida qujayra darajasidagi buzilishlar katta ahamiyatga ega, chunki ayrim gen kasalliklarda asosiy patologik jarayonlar ma'lum bir tipdagi hujayralarda kuzatiladi. Boshqacha aytilganda genning birlamchi patologik effekti hujayraga ta'sir qiladi. Hujayraning ma'lum tuzilmalari mutant genning ta'siri ostida o'z faoliyatini o'zgartiradi va har xil gen kasalliklarga sababchi bo'ladi (lizosomalar, peroksisomalar, membrana va mitoxondriyalar).

Hujayra darajasidagi patogenetik jarayonlar "jamg'arilish kasalliklari" deb ataluvchi kasalliklarning (lizosoma kasalliklari) rivojlanishiga olib keladi. Bunday kasalliklar lizosomalardagi fermentlarning faoliyatini nafaol bo'lishi tufayli kelib chiqadi. Masalan, hujayra va asosan hujayralar aro moddalarda glikozaminoglikanlarning (mukopolisaxaridlar) yig'ilishi mukopolisaxaridozlar kasalliklariga olib kelishi aniqlangan. Lizosomalarda glikozaminoglikanlarning to'planishi ularning degradasiyaga uchramasligi tufayli kuzatiladi, degradasiyaning jarayonini buzilishi esa, maxsus degradasiya jarayonini katalizlovchi fermentlarning defektlariga bog'liq.

Yana bitta misol qilib, glikogenozlar deb ataluvchi gen kasalliklarni olishimiz mumkin. Jigar va mushak hujayralarida glikogen to'planib boradi, chunki glikogeni glyukozaga aylantiruvchi bir qator fermentlarning yetishmovchiligi kuzatiladi.

Mutasiyaga uchragan genning birlamchi effekti bo'lib, hujayra membranasi va organoidlari xizmat qilishi mumkin. Masalan, hujayra membranasi ustida maxsus oqsil reseptorlarni bo'lmasligi oila giperxolesterinesiyaga olib kelishini aniqlangan.

Mutagen genning birlamchi effekti bo'lib, peroksisomalar ham bo'lishi mumkin. Peroksisomalardagi kuzatiladigan biokimyoviy jarayonlarning buzilishi mutant fermentlarning hosil bo'lishi tufayli amalga oshadi, natijada peroksisom kasalliklar deb ataluvchi gen kasalliklari kelib chiqadi. Peroksisom kasalliklarni modda almashinuvi buzilishi bilan boradigan gen kasalliklar guruhiga kiritish mumkin, chunki kasalliklarning natijasida hosil bo'lgan rivojlanishning ko'p nuqsonlari molekularlarning defektlariga bog'liqdir.

Androgenlarga sezuchanligini bo'lmasligi X-jinsiy xromosomada joylashgan genning mutasiyasiga bog'liq. Ushbu gen hujayra ichidagi androgenlar reseptorlarining sintezini kodlaydi. Hujayraning androgenlarga sezuvchanligi bo'lmasligi, erkak organizmlarda jinsiy xromosomalar XU bo'lishiga qaramay, ayollar fenotipi rivojlanadi. Bunday bemorlarda tashqi

jinsiy a'zolar ayollarga xos, lekin qorin bo'shlig'ida urug'donlar ham rivojlangan, qon tarkibidagi androgenlarning miqdori esa ham normal bo'ladi.

Misolardan vitamin D-ga rezistent raxit kasalligini olish mumkin (autosom-dominant nasllanadi, jinsiy X-xromosomaga birikkan holatda), kasallikning rivojlanishi 1,25-digidroksixolekalsiferol reseptorlarining defektiga bog'liqdir.

Mukovissidoz kasalligida epiteliy hujayralar membranasi orqali xloridlarning transporti (tashilishi) qiyinlashadi. Membrana orqali xlorid moddalarni o'tishi normada maxsus "kistofibrozi transmembran" deb ataluvchi boshqaruvchi gen faoliyati tufayli amalga oshadi. Ushbu genning mutasiyalari RNK prosessingning to'liq amalga oshmasligi yoki membranadagi xlor kanallarini tuzilishining buzilishlariga olib keladi.

Gen kasalliklarning hujayra darajasidagi patogenezi faqat maxsus organoidlarda kuzatilishidan tashqari yana fuksiyasini koordinasiyasining buzilishlari shaklida ham amalga oshadi. Masalan, onkogenlardagi mutasiyalari hujayralarning normal ko'payishining boshqarilishini susaytiradi yoki mutlaqo yo'qotadi, ya'ni antionkogenlarning repressiyasiga olib keladi, natijada yo'g'on ichakning xavfli irsiy o'smasini va retinoblastoma kabi kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi.

Shunday qilib, hujayra - gen kasalliklarning molekulyar darajadagi patogenezi asosiy zveno bo'lib xizmat qiladi. Masalan, mushak oqsili distrofinni sintezlanmasligi (kodlovchi genning mutasiyasi tufayli) muskullarning asta-sekin degradasiyasiga olib keladi, natijada irsiy miopatiyalar rivojlanadi.

Gen kasalliklarning a'zolar (organlar) darajasidagi patogenezi.

Gen kasalliklarning organlar darajasidagi patogenezi molekular va hujayra darajasidagi patogenezlardan kelib chiqqan bo'ladi. Har xil kasalliklarda birlamchi va ikkilamchi jarayonlarning natijasida har xil organlar patologik o'zgarishlar rivojlanadi. Masalan, Vil'son-Konovalov kasalligida misning jigar va miyaning ekstrapiramid sistemasida yig'ilishi - bu birlamchi jarayon bo'lsa, parenximatov organlarning gemosiderozi ikkilamchi jarayon hisoblanadi, chunki eritrositlarning parchalanishi tufayli hosil bo'ladi. Yoki, al'kaptonuriya kasalligida bo'g'im yuzasidagi tog'aylarda gomogentizin kislotaning tuzlarini tuplanishi, bu ikkilamchi jarayon, chunki birlamchi jarayon - bu gomogentizin kislotani maleilasetouksus kislotaga aylanish uchun mahsus ferment - oksidazaning yetishmovchiligi tufaylidir. Bunday patologik o'zgarishlar asta-sekin yurak nuqsonlarini va bo'g'imlarning harakatlarini qiyinlashtiradi.

Irsiy kasalliklarning tarqalish nisbati turli populyasiyada va turli geografik zonalarda ancha farq qiladi. Bular bir qancha

sabablarga bog'liq bo'ladi: izolyasiya uchragan genlarga, o'zakning effektiga, tanlash omiliga va hokazo. Qaysi bir modda (uglevodlar,

aminokislotalar, lipidlar, nukleotidlar, metallar, sirkulyasiyadagi oqsillar va h.k.) almashinuvining buzililishiga qarab enzimopatiyalar bir necha guruhlarga bo'linadi.

Gen kasalliklarning organizm darajasidagi patogenezini

Organizmدا patologik o'zgarishlar molekula, hujayra va organ darajasidagi o'zgarishlardan kelib chiqadi. Mutant allelning ta'siridagi patologik jarayon butun organizmga ham ta'sir etadi, lekin kasallikning rivojlanishi, belgilarini yuzaga chiqish darajasi har bir individning genotipiga (bemorning jinsi, somatik mozaizmi, modifikator genlari) bog'liqdir. Shu sababdan bir xil shakldagi kasallikning patologik belgilari har xil individlarda har xil tezlikda rivojlanadi va turli darajada namoyon bo'ladi.

3.3. Gen kasalliklarning asosiy klinik belgilari

Gen kasalliklarning klinik manzarasi albatta qanday genlar va ularning qanday darajada shikastlanishga bog'liq, lekin gen kasalliklariga xos bo'lgan umumiy ko'rinishlar ham kuzatiladi. Masalan, kasallikning juda ko'p belgili bo'lishi, har xil yoshda boshlanishi, klinik manzarasini progredientligi va surunkali bo'lishi, og'ir kechishi, klinik polimorfizm va genetik geterogenlik kuzatilishidir.

Gen kasalliklarining ko'p belgili bo'lishi bir qator omillarga bog'liq: har bitta kasallikning o'ziga xos belgilari mavjud, ammo ko'pincha patologik jarayon bitta organ yoki bitta tizimda kuzatilib qolmasdan, balki bir nechta organlar xatto sistemalar (tizimlar) patologik jarayonda ishtiroq etishadi. Ayniqsa bunday holatlar moddalar almashinuvini buzilishi bilan boradigan gen kasalliklarga xos, ya'ni enzimopatiyalarga.

Bundan tashqari, ayrim kasalliklarning kelib chiqishi mutasiyaning birlamchi effekti hujayra yoki hujayra aro tuzilmalari kuzatilgan bo'lib, natijada qaysi to'qimalarning hujaralari shikastlansa, shunga qarab organ va butun tizimning a'zolari shikastlanadi va patologik belgilar bo'lib namoyon bo'ladi. Masalan, Marfan sindromida biriktiruvchi to'qimaning hujayralari shikastlanishi tufayli, patologik jarayonda skelet-mushak va yurak qon-tomirlar tizimi, teri-qoplovchi to'qima (derma), ko'zlar, o'pka, markaziy asab tizimi ishtiroq etishadi; Elers-Danlo sindromida ham asosan biriktiruvchi to'qima shikastlanadi, natijada teri o'ta cho'ziluvchan, bo'g'imlar o'ta harakatchan bo'ladi, qon-tomirlar tizimida, ko'krak qafasi, bosh va orqa miya, tishlarda patologik o'zgarishlar kuzatiladi.

Gen kasalliklarning yana bir umumiy belgisi bu boshlanish vaqtining variabelligi. Ayrim gen kasalliklar individning embriogenez davrida boshlanadi, boshqalari bemorning o'rta yosh va qarilik davrida namoyon bo'ladi. Adabiyotlardagi ma'lumotlar bo'yicha 25% gen kasalliklari bemorning embriogenez davrida boshlanadi, ya'ni tug'ma nuqsonlar bilan namoyon bo'ladi, birinchi yoshlik davrida (1-3 yil) - 50%, bolaning pubertat

davrining ohirida deyarli barcha gen kasalliklari boshlanadi (99%). Lekin shunday kasalliklar borki, individning har qanday yoshida boshlanishi mumkin. Masalan, Gentington xoreyasi bolaning yoshlik davridan boshlab to 60 yoshgacha rivojlanishi mumkin, miotonik distrofiya kasalligining tug'ma, yuvenil va klassik deb ataluvchi shakllari mavjud. Nima sababdan gen kasalliklar ontogeneznig har xil davrlarida rivojlanishi balki genlarning faollashishiga bog'lik bo'lsa kerak, lekin har bitta kasallik uchun sabablarini aniqlash mumkin.

Molekulyar-biologik izlanishlar yordamida ayrim gen kasalliklari individual rivojlanishning har xil davrlarda boshlanishini sabablari aniqlandi. Masalan, Gentington xoreyasini boshlanish vaqti ota genining imprintingiga bog'liq (agarda patologik genni otadan olingan bo'lsa, kasallik erta boshlanadi), miotonik distrofiyaning boshlanishi esa, nukleotid tripletlarning qayta taqrorlanishini soniga bog'liq: nukleotid tripletlari qancha ko'p taqrorlansa, shuncha kasallik erta boshlanadi va og'ir kechadi.

Ko'pchilik gen kasalliklarga xos: klinik manzarasini progredientligi va surunkali residivlar bilan cho'zilishi, kasallik qancha uzoq vaqt davom etsa, shuncha patologik jarayon og'irlashib boradi va kasallik belgilari o'ta namoyon bo'ladi. Masalan, 1-chi tipdagi neyrofibromatoz kasalligi terida havfsiz sariq (kofe bilan sut aralashmasining rangi) pigment dog'lari paydo bo'lishi bilan boshlansa, keyinchalik neyrofibroma, o'sma va suyaklarda o'zgarishlar paydo bo'ladi. Fenilketonuriyada aqliy zaiflik borgan sari kuchayib boradi, shu bilan birga teri va sochlarning gipomelanozi progressivlashadi. GM-2-gangliozidoz kasalligida nerv tolalarning demielizatsiyasi bolaning 6 oyligidan boshlanib to uning o'limigacha (2-4 yosh) davom etadi. Surunkali davom etish xususiyati ko'pchilik gen kasalliklarga xos (mukovissidoz, gepatoventikulyar degeneratsiya va hokazo). Lekin klinik manzarasining progredientligi barcha gen kasalliklarga xos emas. Masalan, axondroplaziya bemorning ma'lum yoshida kasallikning klinik manzarasi (fenotip) to'liq shakllanadi, ya'ni suyaklarning o'sishini to'xtashi bilan, yangi belgilar paydo bo'lmaydi.

Ko'pincha gen kasalliklar og'ir kechadi, lekin qaysi a'zolarida patologik jarayonning kuzatilishiga qarab, og'irlik darvjasi har xil bo'lishi mumkin: hayot uchun muhim bo'lgan a'zolar shikastlangan bo'lsa, rivojlangan patologik o'zgarishlar og'ir kasallikning rivojlanishiga olib keladi.

Klinik poliformizmning kelib chiqish sabablari ko'p omillarga bog'liq, chunki birinchidan, kasalliklarning kelib chiqish etiologyasi har xil, xatto bir turdagi kasallik har xil individlarda klinik manzarasi bilan farq qiladi. Ayrim individlarda kasallikning yengil shakli kuzatilsa, boshqalarida og'ir patologik belgilar bilan namoyon bo'ladi. Klinik manzaraning shakllanishi etiologik omillarga, organizmning immun statusiga, tashqi muhit omillariga (stress holati, harorat, sovuq sharoitda qolish va h.), qolaversa individning genotipiga

bog'liqdir. Genetik qoida bo'yicha normal genotip normal fenotipni yuzaga chiqaradi, mutasiyaga uchragan genotip mutant fenotipni kodlaydi (irsiy kasallik). Yana shuni aytish kerakki, mutasiyaga uchragan gen, mutlaqo oqsil sintezini bloklaydimi, yoki qismanmi. Shunga qarab kasallikning klinik manzarasi, ya'ni patologik belgilari har xil darajada namoyon bo'ladi. Masalan, distrofin oqsil sintezini boshqaruvchi gen mutasiyaga uchrasa, ikki xil kasallikni rivojlanishiga olib keladi Dyushen miopatiya va Bekker miopatiyasiga. Agarda gen to'liq blokga uchrasa og'ir Dyushen miopatiyasi, qisman delesiyaga uchragan bo'lsa kasallikning yengil shakli Bekker miopatiyasi rivojlanadi. Ko'pincha splayning jarayonlari mutasiyaga uchragan bo'lsa, matrisali RNKning sintezi to'liq bloqlanmaydi, natijada kasallikning yengil shakli rivojlanadi.

Olimlarning tadqiqotlari bo'yicha mutasiyaning shakli bilan kasallikning klinik manzarasi o'rtasida aniq korrelyasiya faqat ayrim gen kasalliklar uchun aniqlangan xolos. Masalan, gendagi uchnukleotidlar (nukleotidlar tripleti) qayta taqrorlanishini (amplifikasiyasi) mutasiyaga uchrasa, ya'ni nukleotidlar tripleti qancha ko'p taqrorlansa, shuncha kasallik og'ir kechadi. Bunday korrelyasiya "X-jinsiy xromosomaning o'ta sinuvchan" sindromida yaqqol ko'rinadi: aqliy zaiflikning darajasi uchnukleotidlar qayta taqrorlanish soniga qarab ortib boradi.

Gen kasalliklarning klinik manzarasi mutasiyaga uchragan genlarning dozasiga (miqdori) ham bog'liq, ya'ni allellarning soniga. Masalan, autosom-dominant kasalliklarda gomozigota holati (ikkita allel), og'ir kechuvchi kasalliklarning klinik manzarasini rivojlanishiga sababchi bo'ladi, xatto embriogenez davrida o'limga ham olib kelishi mumkin (miononik distrofiya, Gentington xoreya, Fridreyx ataksiya va boshqalar). Autosom - resessiv kasalliklarda ayrim belgilar geterozigota holatlarda namoyon bo'lishi mumkin (o'roqsimon hujayrali anemiya).

Gen kasalliklarning rivojlanishi faqat genotipga bog'liq bo'lib qolmasdan, tashqi muhit ham katta ahamiyatga ega. Masalan, fenilketonuriya kasalligi og'irroq kechadi, agarda bolaning embrional davrida onaning rasionida fenilalanin miqdori ko'p bo'lgan bo'lsa. Odatda nasliy distrofiyalar bemorning stress, o'ta charchash va qattiq sovuq sharoitda qolib ketishidan so'ng kasallikning kechishi og'irlashadi; 1-chi tipdagi neyrofibromatoz kasalligi bilan kasallangan homilador ayollarda neyrofibrinamallarning o'sishi tezlashadi.

"Genetik geterogenlik" deb nomlangan tushuncha kasallikning klinik manzarasi xromosomani har xil lokuslarda joylashgan genlarning mutasiyalariga yoki ko'p allellik xodisaga (bitta lokusda joylashgan mutasiyalarga) bog'liq bo'lib, o'xshash fenotipni yuzaga chiqaradi. Irsiy kasalliklarning genetik geterogenligi to'g'risida birinchi marta rus olimi Davidenkov S.N. tushuncha beradi va ilmiy asoslaydi. V.Mak-K'yusik (1960) irsiy kasalliklarni genetik geterogenlik asosida o'rganishni tavsiya etadi.

Har qanday irsiy kasallikning genetik geterogenlik darajasini o'rganish kuyidagi etaplarni o'z ichiga oladi tuzilgan: klinik belgilarni tasvirlash, nasllanish tipini, genning joylashgan lokusini va birlamchi biokimyoviy defektni, DNK molekulasida mutasiyaga uchragan qismini aniqlashdan iborat. Har xil lokuslarda joylashgan mutant genlarning faoliyati tufayli kelib chiqqan genetik geterogenlik – lokus oraligidagi geterogenlik bir necha kasalliklarda kuzatishimiz mumkin: Elers-Danlo sindromi (10ta shakli), neyrobromatoz (6ta shakli), glikogenoz (10ta shaklidan ko'proq), gipertrofik kardiomiopatiya (11 shakli) va h.

Genetik geterogenlikning kuzatilishini yana bir sababi – ko'p allellik xodisa va genetik kompaundlar. Bunday genetik geterogenlik shakliga lokus ichidagi geterogenlik deyiladi. Allel genlar ikkitadan ham ortiq allelarda bo'lib, fenotipik har xil namoyon bo'lishi mumkin, masalan ayrim mukopolisaxaridozlar. Genetik kompaund – bu individda xromosomaning bitta lokusida joylashgan ikkita har xil patologik allellarning birga kuzatilishi tufayli o'ziga xos klinik manzara rivojlanadi. Genetik kompaundlarning fenotiplari ikkita belgi bo'yicha gomozigotalarning fenotiplaridan farq qiladi. Masalan, HbSC gemoglobinopatiyaning fenotipi ikkala mutant gomozigotalarning HbSS va HbCC fenotiplardan farqlanadi. Ayrim guruh kasalliklarda genetik geterogenlikning lokus ichidagi va lokus oraligidagi shaklliri mavjud (mukopolisaxaridozlar, glikogenozlar).

Fenotipning tahlilini faqat organizm darajasida o'rganishdan tashqari hujayra va molekular darajasida olib borish zarur. Barcha genetik usullar yordamida aniqlash mumkin: kasallikning irsiyotga bog'liqligini, qanday tipda nasllanishini, patologik gen qanday xromosomalarda joylashganligini – autosomal yoki jinsiy xromosomalarda, qaysi juft xromosomalarda va qanday lokuslarida, genlarning o'zaro ta'sirini, qrlaversa kasal bolani tug'ilish ehtimolini.

Shunday qilib, gen kasalliklarga xos bo'lgan asosiy umumiy belgilar bilan tanishildi.

3.4. Gen kasalliklarning tasnifi

Gen kasalliklarning kelib chiqishi, irsiylanish tipi, tizim va a'zolarning shikastlanishi va birlamchi modda qanday oqsilning buzilishiga asoslangan holda bir necha guruhlarga bo'lish mumkin. Gen kasalliklarning tasnifi ko'p, xilma-xil, lekin birontasi ham to'liq, yetarlicha ushbu patologiyani xususiyligini mukammal yoritmaydi. Tasnifning asosiy prinsiplari kuydagilar:

Etiologiyasi bo'yicha gen kasalliklari 2 ta guruxga bo'linadi:

- monogen kasalliklari, birlamchi molekulyar defekti aniqlangan;
- poligen kasalliklar. Bu kasalliklar barcha multiomilli kasalliklarni o'z

ichiga oladi.

Irsiylanishi bo'yicha gen kasalliklari bo'linadi:

- autosomno-dominant (A-D), (axondroplaziya, yetilmagan osteogenez, Reklingauzen neyrofibromatozi, petinoblastoma, oilaviy giperxolerigemiya, Kruzon, Marfan va Xolt-Oram sindromlari, Gentington xoreyasi;

- autosomno-resessiv (A-R), (alkaptonuriya, albinizm, ataksiya-teleangiektaziya, Tey-Saks sindromi, buyrak usti bezini po'stloq qismining giperplaziyasi, galaktozemiya, mukovissidoz, fenilketonuriya, adenoindezaminazaning yetishmovchiligi va h);

- jinsiy - X xromosomaga birikkan, dominant nasllanish (gipofosfatemiya – vitamin D-rezistent raxit, pigmentni ushlab turaolmagan sindrom);

- jinsiy X- xromosomaga birikkan, resessiv nasllanish (gemolitik anemiya, gemofiliya A va B, daltonizm, Dyushenn va Bekker miodistrfiyasi, ter bezlarining rivojlanmasligi, Lesh-Nayan, Lou, Martin- Bell va Menkes sindromlari);

Tizim va a'zolarining zararlanishiga kura:

- nerv mushak kasalliklari (ataksiya-teleangiektaziya, Gippel-Landau va Shturge-veber angiomatozlari, neyrofibromatoz, miotoniya, Dyushen-Bekker va Verdign – Goffman kasalliklari);

- oshqozon-ichak kasalliklari shikastlanishi bilan boradigan kasalliklar (laktozaning va enterokinazaning yetishmovchiligi, seliakiya, gipomagnezemiya va boshqalar);

- teri va uning hosilalarini kasalliklari (angidrotik va gidrotik ektodermal displaziya, terining tug'ma aplaziyasi, bo'shashgan teri, ixtioz, dermatozlar, giperkeratozlar);

- nafas olish a'zolarining kasalliklari (alveolyar mikrolitiya, idiopatik o'pka diffuz fibrozi, o'pka gemosiderozi, irsiy spontan pnevmotoraks, birlamchi o'pka gipertenziyasi, traxeobronxomegaliya);

- buyrak va siydik yo'llarining kasalliklari (Alport sindromi, de Toni-Debre-Fankoni kasalligi, glyukodiabet, gipofosfat raxit, irsiy nefrit, qandsiz diabet, buyrak kanalchalarining asidoz kasalligi);

- yurak va qon tomirlar tizimining kasalliklari (giperxolesterinemiya, glikoproteinemiya va giper- trigliserinemiya oilaviy shakllari, irsiy amiloidoz, karnitin va oilaviy lipoprotein lipazaning yetishmovchiligi);

- biriktiruvchi to'qimaning shikastlanishi bilan boradigan kasalliklar (axondroplaziya, maymoqoyoqlik, mukolipidozlar, mukopolisaxaridozlar, to'liq rivojlanmagan osteogenez, psevdaxondroplaziya, spondilodisplaziya, ko'p miqdorli suyaklarning epifizar displaziyasi, Marfan va Elers-Danlo sindromlari);

- ichki sekresiya bezlarining (endokrin bezlar) shikastlanishi bilan boradigan kasalliklar (tug'ma gipotireoz, gipofizar nanizm);

- boshqa a'zo va tizimlarning shikastlanishi bilan boradigan kasalliklar.

Genning mahsuloti oqsil deb bo'lsak, gen kasalliklari qanday oksillarni shikastlanishiga qarab 3ta guruxga bo'lish mumkin:

1. I-chi gurux - tuzilmaviy oqsillarni shikastlanishi (masalan, kollagenozlar);

2. II-chi gurux - transport oqsillarining buzilishi (gemoglobinopatiyalar);

3. III-gurux – oqsil-fermentlarning buzilishi (fermentopatiyalar).

Fermentopatiyalar yoki enzimopatiyalar o'z navbatida qaysi moddalar almashinuvida fermentlarning qatnashishiga asoslangan holda quyidagi guruhlarga bo'linadi:

□ aminokislota almashinuvi buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (FKU, tirozinoz, alkaptonuriya, gomosistinuriya, leysinoz, gistidinemi, al'binizm va b.);

□ uglevod almashinuvi buzilish bilan ifodalanadigan kasalliklar (galaktozemiya, fruktozuriya, glikogenoz, mukopolisaxaridoz);

□ lipid almashinuvi buzilish bilan ifodalanadigan kasalliklar (essensial oilaviy lipidozlar, gangliozidozlar, sfingolipidozlar, serebrozidozlar, leykodistrofiyalar, giperlipidemiya va b.);

□ kortikosteroidlar biosintezi buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (adreno-genital sindrom, gipoal'dosteronizm va b.);

□ purin va pirimidin almashinuvini buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (orotat asiduriya, Lesh-Nayana sindromi, podagra, progeriya va b.);

□ porfirin va bilirubin almashinuvini buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (Jil'ber va Krigler-Nayyar sindromlari, porfirii va b.);

□ eritron kasalliklari (Fankoni anemiyasi, gemolitik anemiya, glyukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmasligi va b.);

□ metall almashinuvini buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (Vil'sona-Konovalov kasalligi, oilaviy periodik falajlanishlar va b.)

□ buyrak tizimi transportini buzilishi bilan ifodalanadigan kasalliklar (de Toni-Debre-Fankoni kasalligi, vitamin D-rezistent raxit, tubulopatiya va b.).

Enzimopatiyalar barcha gen kasalliklar ichida 2/3 qismini egallaydi, chunki organizmda kechadigan biokimyoviy reaksiyalar fermentlar ishtiroqida amalga oshadi.

Bulardan tashqari, quyidagi gen kasalliklari ajratiladi.

1. Mitoxondrial kasalliklar (mitoxondriyalarda kuzatiladigan oqsidlanish va fosforillanish jarayonlarning buzilishi tufayli kelib chiqadi. Bunday kasalliklarga kiradi: ARP- sindromi, Leber atrofiyasi, Leya kasalligi, MELAS, MERRE, MIMYCA, Al'per, Vol'fram sindromlar va boshqalar);

2. Peroksisom kasalliklar (Sel'veger sindromi, neonatal adrenoleykodistrofiya, chaqaloqlarning Refsum kasalligi, kattalarning Refsum kasalligi, Rizomielik nuqtali osteoxondrodizplaziya, X-xromosomaga birikkan adrenoleykodistrofiya);

3. Imprinting tufayli kelib chiqqan irsiy kasalliklar (genlar va xromosomalar imprintingi va imprintingning buzilishi tufayli kelib chiqqan irsiy kasalliklar - Prader-Villi sindromi, Bekvitt-Videman sindromi va boshqalar);

4. Prion kasalliklar (Kreytsfeld-Yakob kasalligi, Levi tanachalarining kasalligi yoki parkinsonizm, Pik kasalligi yoki Pik demensiyasi, oilaviy fatal insomniyasi, Alsgeymer kasalligi, yoki qariyalar aqliy zaifligi).

5. Poligen kasalliklar yoki multiomilli kasalliklarga kuyidagilar misol bo'ladi: onkogen kasalliklari, arterial gipertenziya kasalligi, ateroskleroz, qand diabeti I tipi (QD I tipi) yoki insulinga bog'liq bo'lgan qand diabeti, oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi, bronx-o'pka kasalliklari va hokazo.

3.5. Gen kasalliklarnng alohida nozologiyalari

3.5.1. Enzimopatiyalar

3.5.1.1. Uglevodlar almashinuvining buzilishi bilan boradigan gen kasalliklari

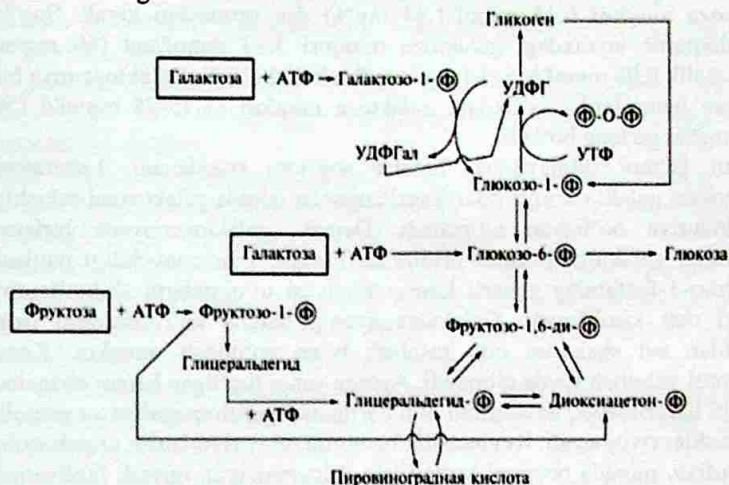
Uglevodlar almashinuvining irsiy kamchiligi orasida ozuqa bilan kiradigan (galaktozemiya, fruktozuriya, disaxaridlarni o'zlashtira olmaslik) monosaxarid yoki disaxaridlarni parchalovchi fermentlarni nazorat qiluvchi genlar mutasiyasi bilan bog'liq bo'lgan bir qancha shakldagi kasalliklar uchraydi. Shuningdek organizmda hosil bo'luvchi polisaxaridlar molekulalarini parchalovchi fermentlar kamchiligi kasalliklari xam ma'lum. Glikogenoz-glikogenlarni to'planishi, mukopolisaxaridoz-uglevod aminlarini to'planishi kasalliklari o'ziga xos o'rin tutadi.

Galaktozemiya. Autosom-resektiv kasallik bo'lib, birinchi marta 1908 yilda A.Ress tomondan ta'riflangan. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda kasallik 15 mingtadan 1sida uchraydi. Odatda kasallik bola tug'ilgandan sung, sut bilan oziqlantirilganda rivojlanadi. Dastlabki belgilar: bola qusadi, vazni kamayib boradi, teri va shilliq pardasi asta-sekin sarg'ayib ketadi, keyinchalik gepatomegaliya, assit, dispepsiya, akliy zaiflik, katarakta rivojlanadi. Ushbu belgilar odatda galaktozemiya bilan kasallangan oilada kuzatiladi.

Galaktozemiya (qonda galaktoza uglevodini yuqori konsentratsiyada bo'lishi), galaktoza almashinuvi uchun zarur bo'lgan fermentlardan biri - 1-fosfat-uridiltransferaza fermentini yetishmovchiligidan kelib chiqadi.

Me'yorda ovqat bilan tushuvchi sut shakari (laktoza) organizmda glyukoza va galaktozaga parchalanadi va so'ng galaktoza galaktozo-1-fosfaturidiltransferaza fermenti ta'sirida glyukozaga aylanadi. Ushbu fermentni kodlovchi gen mutasiyasi tufayli ferment organizmda sintezlanmaydi, natijada galaktoza glyukozaga aylana olmaydi va 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, jigar hujayralarida va qonda galaktozo-1-uridiltransferaza fermenti bo'lmasa galaktozemiya kasalligi deb tashxis qo'yiladi. Jigar hujayralarida galaktozani

glyukozaга aylantiruvchi fermentning yetishmovchiligini uchta varianti mavjud. Kuyidagi sxemada galaktozemiyanı kelib chiqishidagi metabolik bloklari ko'rsatilgan.



Rasm 17. Galaktoza metabolizmi

Sxemadan ko'rinib turibti, metabolik jarayonlarning birinchi etapida ozuqadagi laktoza jigarda galaktozakinaza yoki galaktozo-1-fosfarilaza (gen joylashgan 17r24 segmentida) ta'sirida galaktozo-1-fosfat hosil bo'ladi. Hosil bo'lgan modda esa, galaktozo-1-fosfaturidil transferaza ferment (G1FUT) ta'sirida (gen 9r13 segmentida joylashgan) uridildifosfogalaktoza (UDP-galaktoza) va glyukozo-1-fosfatga aylanadi. Keyingi etapda UDP-galaktoza UDP-galaktozo-4-epimeraza (1r38) ta'sirida uridilfosfoglyukoza (UDP-glyukoza) va glyukozo-1-fosfatlarga aylanadi.

Barcha reaksiyalar orqaga qaytishlari mumkin va glyukoza osongina galaktozaga aylanadi. Galaktozemiyaning 1-chi tipi keng tarqalgan kasallik bo'lib, G1FUT (9r13), bitta nukleotidlarning almashinishiga bog'liqdir. Kasallikning klinik manzarasi metabolik jarayonlarda hosil bo'lgan zaharli oralik moddalarning miya, jigar, ichak va buyraq hujayralariga ta'siri tufayli kelib chiqadi. Ushbu to'qima va organlarda leykositlarning bakterisid faolligi susayadi va septik alomatlar (belgilar) kuzatiladi. Galaktozaning miqdori hujayrada ancha yig'ilib qolsa, boshqa metabolik yo'l bilan parchalanib, galatiol spirtini hosil qiladi, natijada spirt ko'z gavharining eonulyar tolalarini uzadi va kataraktani rivojlanishiga olib keladi.

Chaqaloqlarning qonida galaktozaning konsentratsiyasi — 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

rivojlanganda 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/sut (60 mg/sut), keyinchalik 0,08 mmol/sut (14 mg/sut) dan kam bo'ladi. Galaktozemiya bilan og'rigan bemorlarda siydikdagi galaktoza miqdori 18,75-75 mmol/l (500-2000 mg%) ge teng bo'ladi.

Sut ist'mol qilmaydigan bolalar sog'lom rivojlanadi. Laboratoriya tadqiqotlari galaktozemiya bilan kasallanganlar qonida galaktozani oshishini - galaktozuriya bo'lishini ko'rsatadi. Demak, galaktozemiya birlamchi kamchiligi galaktoza-1-fosfat uridiltransferazani yetishmovchiligi natijasida galaktoza-1-fosfatning zaharli konsentratsiyasi to'qimalarni shikastlantirish oqibati deb xisoblanadi. Galaktozemiyaning barcha ko'rinishlarini bemor ovqatidan sut shakarini olib tashlash bilan yo'qotish mumkin. Kerakli fermentni yuborish foyda qilmaydi. Agarda yangi tug'ilgan bemor chaqaloqni birinchi haftasidayoq davolashni olib borilmasa, gepatomegaliya va gemolitik o'zgarishlar rivojlanadi. Keyinchalik bemorda ruhiy rivojlanish orqada qolish, gipotrofiya, miyada bosimni ko'tarilishi (gipertenziya), buyrak faoliyatining susayishi kabi patologik belgilar rivojlanadi. Kasallik miya va buyrak faoliyatlarining yetishmovchiligi tufayli o'limga olib kelishi mumkin.

Galaktozemiyaning rivojlanishini oldini olish uchun barcha tug'ilgan chaqaloqlarni biokimyoviy skrining tekshirish olib borish kerak. Prenatal tashxis qo'yish ham mumkin: GFUT faolligi xomila hujayrarisida va galaktizol amnion suyuqligida aniqlanadi.

Aniqlanishi xlorid kislotasi ta'sirida pentozandan furfural hosil bo'lishiga asoslangan (Tollens sinamasi).

Fruktozuriya. Fruktozuriyada birlamchi biokimyoviy defekt bo'lib, jigar, buyrak va ichak shilliq qavatini hujayralarida fruktoza 1-fosfat-aldolaza fermentini yetishmovchiligi yotadi. Buning natijasida qon va to'qimalarda fruktoza va fruktoza-1-fosfatning miqdori ko'payib ketishi kasallikning rivojlanishiga olib keladi. Qancha erta tashxis qo'yilsa, shuncha davolash natijalari ijobiy bo'ladi. Kasallik autosom-resessiv tipda nasldan naslga o'tadi.

Bu kasallik bilan kasallangan bemorlar tarkibida fruktoza bo'lgan mahsulotlarni, mevalarni iste'mol qilganda og'ir gipoglikemiya rivojlanadi, ko'ngil aynishi, qayt qilish, talvasa bo'lish, ko'p terlash kuzatiladi. Kichik yoshdagi bolalar uzoq davomida fruktozali mahsulotlar iste'mol qilsa bo'ynini o'sishi, aqliy rivojlanishi tengdoshlaridan orqada qolishi, teri va shilliq pardalarning sarg'ayishi, keyinchalik gepatomegaliya, al'buninuriya, aminoasidouriya, kaxeksiya, qon aylanish sistemasining faoliyatini buzilishi, sianoz rivojlanadi. Eng asosiy davosi: oziq ovqatdan tarkibida fruktoza bo'lgan

ozuqaning rasiondandan chiqarib tashlash bemorni ahvolini yaxshilanishiga olib keladi.

Fruktozani irsiy ko'tara olmaslikka tashxis qo'yish: kasallikni siydikda fruktozani aniqlanishi, gipoglikemiya, fruktoza 1-fosfatal'dolaza miqdorini pastligiga asoslangandir.

Uglevodlar almashinuvining buzilishi bilan boradigangen kasalliklarga "jamg'arilish" deb ataluvchi gen kasalliklari ham kiradi: glikogenoz va mukopolisaxaridozlar.

Glikogenozlar – glikogenning sintezi va parchalanishini buzilishi bilan boradigan gen kasalliklardir. Normal va anomal glikogen jigar va boshqa ichki a'zolarining hujayra sitoplazmasida to'planib boradi.

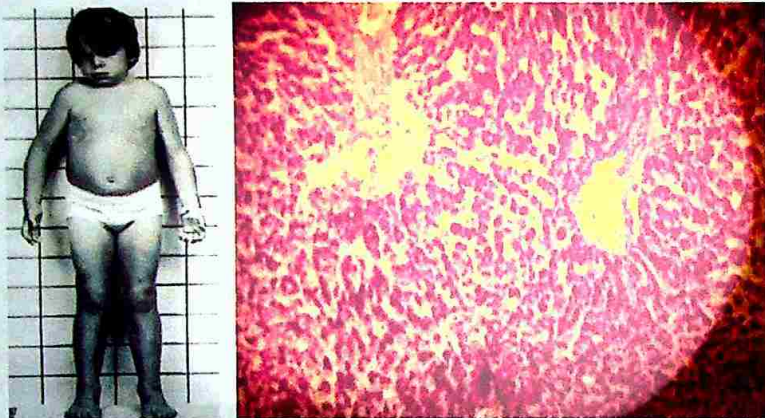
Glikogenozlarning 12 xil turi aniqlangan, 11-tasi autosom-recessiv tipda nasllansa, 12-chi turi - jinsiy X-xromosomaga birikkan bo'lib, resessiv holda nasldan naslga o'tadi. Kasallikning tasnifi patogenezida ishtiroq etuvchi fermentlar qanday shakldagi defektlar uchraganligiga bog'liqdir.

- 1-chi turdagi glikogenoz yoki Girke kasalligi (glyukoza-6-fosfatazaning yetishmovchiligi). Rasm 18. Glikogenozlar orasida eng ko'p uchraydigan shakli (37%) bo'lib, 3ta genetik variantlardan tashkil topgan: birinchisi 17–chi xromosomada (17q21) joylashgan genning mutasiyasi, ikkinchisi – Sa2+ ni bog'lovchi oqsil sintezini kodlovchi gen (glyukoza-6-fosfataza faolligini stabillashtiruvchi gen) mutasiyasi tufayli kelib chiqadi va uchinchi varianti – T1 (11 q22) genini mutasiyasi bilan bog'liq. T1 gen glyukoza-6-fosfatning transportini amalga oshiruvchi oqsil sintezini kodlaydi.



Rasm 18. Girke kasalligi.

- II – chi tipdagi glikogenoz yoki Pompe kasalligi. Rasm 19 Kasallikning kelib chiqishi lizosoma fermentining (al'fa- D-glyukozidaza, bolalarda) va kislotali maltazaning (etuk organizmlarda) yetishmovchiligiga bog'liq. Natijada gidrolizlanmagan glikogen yurak va skelet muskul hujayralarining lizosomalarida to'planib, guyo mushak distrofiyasining klinik manzarasini eslatadi. Kasalliknin geni 17-chi xromosomani 17q23 segmentida joylashgan.



Rasm 19. Pompe kasalligi. Jigarda glikogenning to'planishi.

- III – tipdagi glikogenoz yoki Forbs-Kori kasalligi. Kasallikda amilo-1,6-glyukozidaza fermentining faolligi susaygan yoki mutlaqo yo'qolgan. Kasalliknin geni 1-chi xromosomani 1r21 segmentida joylashgan.

- IV- tipdagi glikogenoz (amilopektinoz) yoki Andersen kasalligi. Amilo -1,4,1,6-transglyukozidaza fermentining yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadi. Kasallikni geni 3-chi xromosomani 3r12 segmentida joylashgan.

- Y- tipdagi glikogenoz yoki Mark-Ardl kasalligi. Mushak fosforilaza fermentining yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadi. Kasalliknin geni 11-chi xromosomani 11q13 segmentida joylashgan.

- YI - tipdagi glikogenoz yoki Gers kasalligi. Jigarning fosforilaza fermentini yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadi. Gen taxminan 14-chi xromosomada joylashgan.

- YII - tipdagi glikogenoz yoki Tarui kasalligi. Fosfofruktokinaza fermentinig faolligi susaygan bo'ladi. Kasalliknin geni 1-chi xromosomani (1q32) segmentida joylashgan.

- VIII, IX, X tipdagi glikogenozlar juda kam uchraydi.

Glikogenozlarning belgilari: bemor bolalarning hayotini birinchi yilidayoq gipoglikemiya va laktat-asidoz belgilari rivojlanadi, qusish,

tortishlar, xushidan ketish hatto komaga tushish alomatlari kuzatiladi. Bolalarning jismoniy rivojlanishi orqada qoladi, yog' kletchatka tananing lokal qismlarida to'planadi: yuzida ("qo'g'irchoq yuzi"), ko'krakda va sonda; tirsak va tizzalarda ksantomalar paydo bo'lishi mumkin.

Kasallikning klinik belgilarini rivojlanishi glikogen qaysi a'zoda to'planishiga bog'liq: jigar, buyrak va muskul to'qimada. Shuning uchun kasallikning har xil shakllari mavjud: jigar sirrozi, buyrak va mushak shakllari, yurak shakli.

Gipoglikemiyaning borgan sari rivojlanishi ikki xil sindromning hosil bo'lishiga olib keladi: "to'satdan o'lim" (beshikdagi o'lim) va "respirator distress-sindrom"ga. Natijada kasallik o'lim bilan tugaydi.

Davolash: simptomatik. Odatda bemorlar 1-3 yoshgacha yashaydi.

Mukopolisaxaridozlar (MPS) – dastlabki shakllaridan biri Gurler tomonidan 1917 yilda tasvirlangan, shu sababdan Gurler kasalligi deb ham ataladi.

MPS – geterogen kasalliklar bo'lib, kislotali mukopolisaxarid-larning katalizida ishtiroq etuvchi fermentlarning yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadigan gen kasalliklardir. MPSning ko'pchiligi autosom-recessiv tipda nasllanadi, Xanter kasalligidan tashqari (jinsiy X-xromosomaga birikkan recessiv tip). MPS ning manifestasiyasi bemor bolalarning 7ti yoshigacha kuzatiladi (odatda 2-3 yoshda). Xos bo'lgan klinik manzara: bo'yining o'sishi orqada qolishi (nanizm), pakanalik, bo'g'imlarining kontrakturasi, kifoskolioz, kalla suyagi katta, bo'yin qismi kalta, ko'krak qafasi deformasiyaga uchragan, qiyshiq qovurg'alar, naysimon suyaklar kaltalashgan, ko'zning shoh pardasi xiralashgan, aqliy rivojlanishi orqada qolgan, gepatosplenomegaliya, yurak poroklari (nuqsonlari), glikozoaminoglikanuriya (1 sutkada 100-200 mg gacha). Bunday simtomokompleks gargoilik dismorfizm deyiladi.

Kasallikning 10taga yaqin genokopiyalari aniqlangan. Shularning 5tasi sulfataza, 4tasi - glikozidaza va 1tasi - transferaza fermentlarning yetishiovchiligi tufayli kelib chiqqan.

1-chi tipdagi MPS yoki Gurler kasalligi al'fa-L-iduronidaza fermentining faolligini susayishi, to'qimalarda dermatan- va geparatansul'fatlarning to'planishi (yig'ilishi) bilan boradigan kasallik. Geni 4-chi xromosomada joylashganligi aniqlangan (4r16.3). Rasm 20.

MPS- larning IS va H-Stiplari. Ikkala tipi 1-chi tipdagi MPS-ning genini allel shakllari xisoblanadi. Kasallik yengil shaklda kechadi.



Rasm 20. Gurler sindromi.

II-chi tipdagi MPS yoki Xanter kasalligi L-idurosul'fatsul'fataza fermentining faolligini susayishi, to'qimalarda dermatan- va geparansul'fatlarning to'planishi bilan boradigan kasallik. Geni jinsiy X-xromosomada joylashgan (Xq28). Kasallikning belgilari to'liq rivojlanmagan. Rasm 21.



Rasm 21. Xanter sindromi.

III- chi tipdagi MPS yoki Sanfillipo kasalligiga hos bo'lgan belgilar: ruhiy buzilishlar – agressivlik va demensiya. Qanday fermentning yetishmovchiligiga qarab kasallikning 4-ta shakli aniqlangan:

A shakli – geparansulfatazaning;

B shakli – N-asetil-al'fa-glyukozaminidazaning;

C shakli - glyukozamin- N-asetiltransferazaning;

D shakli – N-asetil- glyukozamin-6sul'qatsulfataza deb atalgan fermentlarning yetishmovchiligi kuzatiladi. Bunday bemorlar ko'pincha 20

yoshgacha yashaydi. MPS-ning D shaklini geni 12-chi xromosomada joylashgandir (12q14). Qolgan shakllarining genlari aniqlanmagan.

IV- chi tipdagi MPS yoki Morkio kasalligini ham 2ta varianti mavjud. A-varianti galaktozamin-6-sul'fatsul'fataza fermentining yetishmovchiligi bo'lsa, V-variantida beta-galaktozidaza yetishmaydi. To'qimalarda keratansulfatning to'planishi kuzatiladi. Skeletning rivojlanishi buziladi, bemorning bo'yi o'ta no'prorsional past bo'ladi.

V- chi tipdagi MPS yoki Sheye kasalligi klinik manzarasi jihatidan 1-chi tipdagi MPS o'xshaydi, lekin geni aniqlanmagan.

VI- tipdagi MPS yoki Maroto-Lami kasalligida N-asetil-galaktozamin-4-sul'fatsul'fatazaning yetishmovchiligi kuzatiladi. To'qimalarda dermatansul'fat to'planadi. Bemorlarning fenotipi 1-chi tipdagi MPS o'xshaydi, lekin aqliy zaiflik kuzatilmaydi. Gen 5q13.- q14 segmentlarda joylashgan.

VII- tipdagi MPS yoki Slay kasalligida betaglyukuronidaza yetishmovchiligi aniqlanadi. To'qimalarda dermatan,- geparan va xondroitinsul'fatlar to'planadi. Fenotip jihatidan 1-chi tipdagi MPS o'xshab ketadi, lekin kasallik yengilroq o'tadi. Gen 7q21.1- q22 segmentlarda joylashgan bo'ladi.

MPS kasalliklarning tashxisi klinik-genealogik va biokimyoviy ko'rsatgichlar asosida qo'yiladi (siydik tarkibida oksiprolin va mukopolisaxaridlar fraksiyalarining miqdori aniqlanadi). Lekin MPS tiplarini aniqlash uchun leykosit, jigar hujayralar, limfosit va teri fibroblastlarda, siydik tarkibida fermentlarning miqdori va faolligi aniqlanadi.

Davolash: simptomatik va patogenetik.

3.5.1.2. Aminokislotalar almashinuvining irsiy kamchiligi.

Almashinuvning irsiy kamchiliklari orasida irsiy aminoasidopatiyalar eng katta guruhni tashkil qiladi. Tarqalish nisbati (chastotatasi) 20-100ming chaqaloqqa 1ta to'g'ri keladi. Nasldan-naslga berilish tiplari deyarli barchasi autosom – resessiv. Patogenez aminokislotalar katabolizm yoki anabolizmga javob beruvchi u yoki bu fermentning yetishmovchiligi tufayli yuzaga keladi.

Fenilketonuriya. Ushbu kasallik birinchi marta 1934 yili shifokor-biokimyochi Fyoling tomonidan ta'riflangan, ba'zan uning nomi Fyoling kasalligi deb ham ataladi. Fyoling rivojlanishidan orqada qolgan ikki bolaning siydigini biokimyoviy usulda tekshirganda, unda ko'p miqdorda fenilpirouzum kislotasi borligi aniqlandi. Fenilpirouzum kislotani aniqlash uchun FeCl₃ tomiziladi, eritma yashil rangga buyaladi.

Kasallik 12-chi xromosomada joylashgan gen (12q22) mutasiyasi tufayli rivojlanadi. Fenilketonuriya (FKU) irsiy kasallik bo'lib, ovqat bilan kiruvchi fenilalaninni tirozinga aylantirish reaksiyasini katalizlovchi

fenilalaningidroksidaza fermentining yetishmovchiligi natijasida yuzaga kelishi aniqlangan.

Fenilketonuriyaga xos bo'lgan qonuniyatlar:

- FKUning uchrash chastotasi ko'pchilik yevropoid populyasiyasi tarqalgan regionlarida nisbatan yuqori (tahminan 1:10000). Masalan, Irlandiyada - 1:4,5 ming, Belorussiyada - 1:5,6 ming, Rossiyada - 1:6,35 ming, Moskva shaharida - 1:11,8 ming.

- odatda 6 oygacha tashxis qo'yilmasa va davolanmasa og'ir natijalarga olib keladi (o'lim).

- geterzigotalarning uchrash chastotasi yuqori darajada: 1:50.

Fenilketonuriya patogenezida qator holatlar ahamiyatli, jumladan:

• bemor organizmi to'qima va suyuqliklarida ko'p miqdorda fenilalanin va uning hosilalarini (fenilpirouzum, fenilsut, fenilsirka, gippur kislotasi, feniletilamin, fenilasetilglyutamin) to'planishi va ular natijasida asidoz kelib chiqishi.

• ko'rsatilgan moddalarni markaziy asab tizimiga bevosita zaharli ta'sir etishi oqibatida qator fermentlarni, jumladan piruvatkinaza (glyukozani oksidlanishi) tirozinaza (melanin sintezi), tirozin-gidroksilaza (katexolaminlar sintezi) va monoamin neyromediatorlar - tiramin, oktopaminlar sintezini buzilishi.

• serotonin sintezini buzilishi, chunki fenilalanin-4-monooksigenaza bir vaqtini o'zida triptofanni serotonin o'tmishdoshi 5-gidrok-sitriptofanga aylanishini ta'minlaydi.

• fenilalanin tomonidan aromatik aminokislotalar - triptofan va tirozinni hujayraga transportini raqobatli susaytirishi.

• to'qimalarda oddiy va murakkab oqsillari sintezini buzilishi, natijada aksariyat bemorlarda miyaning og'ir shikastlanishi va jigar funksiyasini buzilishi kuzatiladi.

Fenilketonuriyani tashxislash yarim miqdoriy test yoki qonda fenilalaninni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Davolanmagan holatlarda siydikda fenilalaninni parchalanish mahsulotlari - fenilketonlarni aniqlash mumkin (chaqaloq xayotining 10-12 kunlarida). Bundan tashqari jigar biopstatida fenilalaningidroksilaza fermenti faolligini aniqlash va fenilalaningidroksilaza genida mutasiyalarni izlash orqali amalga oshiriladi.

Fenilketonuriyani erta tashxislash uchun Feling sinamasi qo'llaniladi. Qonda fenilalanin miqdorini yuqori bo'lishida Feling sinamasining musbat bo'lishi kuzatiladi. Sinama nospesifik sanaladi, gistidinemiya, alkaptonuriya, hamda ba'zi dori vositalarini (aminazin, fosfat kislotatuzlari) qabul qilishda xam 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. .FKU ga tashxis (diagnoz) hozirgi vaqtda xech kandy qiyinchilik tug'dirmaydi. Fyoling reaktivi yordamida oldindan tashxis qo'yish mumkin. Fenilpirozum kislotasi uch valentli temir ionlari bilan ko'k-yashil rangli kompleks birikma hosil qiladi.

Fenilketonuriya bilan tug'ilgan chaqaloq (gudak) sog'lom bo'ladi, lekin birinchi xaftaning o'zidayoq nevrologik yo'nalishdagi klinik manzara ko'zga tashlanadi.



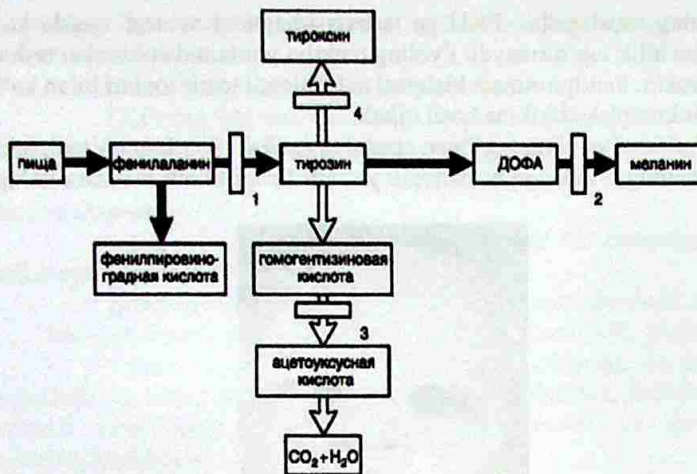
Rasm 22. FKU bilan og'riydigan 10 yoshlik bolada ekzematoid toshma, ko'zlarining ichki burchagi (epikant) kuchli rivojlangan, chap tomolama ichki strabizm (g'ilyalik).

Xozirgi vaktida biokimyoviy yo'l bilan FKU ning 3 ta asosiy shakli tafovut qilinadi:

1. Klassik FKU (Fenilalaningidroksidaza yetishmovchiligi).
2. Atipik FKU (Fenilalaninni tirozinga gidrosillanishini to'liq bo'lmagan jarayoni).
3. Degidropteridinreduktaza yetishmovchiligi tufayli bo'ladigan FKU.

Xozirgi vaqtda 15 dan ortiq FKU ning yangi genetik shakllari aniqlangan. Fenilalanin almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalarga mansub bo'lib, u hayvonlar organizmi ushbu aminokislotaning benzol xalqasini sintezlashga qodir emas. Uni tirozinga aylanishini xar qanday turdagi buzilishida fenilketonuriya kelib chiqadi. 23 -rasm.

Fenilketonuriyaning 1 turi eng ko'p tarqalgan aminoasidopatiya hisoblanadi. Ommaviy skrining ma'lumotlariga ko'ra turli mamlakatlarda ushbu patologiya o'rta 10000 boladan 1sida uchraydi, biroq bu ko'rsatkich populyasiyaga bog'liq ravishda o'zgaruvchandir: Irlandiyada 1:4560, Yaponiyada 1:100000 gacha. Kasallik autosom-resessiv ravishda nasldan-naslga o'tadi va fenilalaninni tirozinga aylanishini ta'minlovchi fenilalanin-4-monooksigenaza fermenti faolligini susayishi bilan kechuvchi mutasiya bilan bog'liq. Ferment jigar, buyrak va me'da osti bezida sintezlanadi.



Расм 23. Fenilketonuriyada fenilalaninning o'zgarishi.

Fenilketonuriyaning 2-chi turi esa digidrobiopterinreduktaza fermentining autosom-resessiv nuqsoni bilan bog'liq. Ferment yetishmovchiligi natijasida fenilalanin va triptofan gidrosilazasi kofaktori sifatida ishtirok etuvchi tetragidrobiopterinning faol shaklini qaytarilishi buziladi. Buning natijasida fenilalaninni tirozinga, triptofanni 5-gidroksitriptofanga aylanishi buziladi.

Fenilketonuriyaning 3 turi autosom-resessiv tarzda nasldan-naslga o'tadi va digidroneopterin-trifosfatdan tetragidrobiopterin sintezlanish jarayonida ishtirok etuvchi 6-piruvoil-tetragidropterinsintezning yetishmovchiligi bilan bog'liq.

Davosi: Dietoterapiya. Fenilalaninni miqdori kamaytirilgan uglevod, mineral tuzlar, vitaminlarga boy dieta buyurish.

Al'kaptonuriya. Juda kam uchraydigan kasallik bo'lib, uchrash chastotasi 3-5:1000000. Kasallikning kelib chiqishi gomogentizin kislotasini malenlasitouksusga aylantiruvchi katalizator - oksidazaning genetik kamchiligiga bog'liq. Al'kaptonuriya birinchi marta ingliz olimi A. Yarod tomonidan 1908 yili ta'riflangan. Kasallikni o'rganish moddalar almashinuvi tug'ma irsiy kasallik degan shakldagi konsepsiyani yaratilishiga sababchi bo'ldi. Al'kaptonuriyaning yaqqol klinik ko'rinishlari 40 va undan ortiq yoshda qo'l-oyoq va umurtqa pog'ona bo'g'imlari va boshqa biriktiruvchi to'qimaga boy bo'lgan tana qismlari patologiyasi bilan boshqa irsiy kasalliklardan ajralib turadi. Ko'p miqdordagi gomogentizin kislota siydik bilan tashqariga chiqib, xavoda qorayadi. Bu belgi tug'ilgan paytidanok namoyon bo'ladi. Keyinchalik sklera va shilliq qavatlarini oxra rangiga bo'yalishi kuzatiladi. Oxoroz artritlar 30-40 yoshdan keyin rivojlanadi. Rasm 24.



Rasm 24 Alkaptonuriyada ko'z oxronozi

Kasallik autosom-resessiv tipda nasllanadi, asosan erkaklar kasallanadi. Insonda gomogentizinat kislotasi oksidazasi geni (HGD) 3-chi xromosomasining uzun yelkasida (3q 21-23) joylashgan.

Me'yorda tirozin va fenilalanin parchalanishin oraliq maxsuloti gomogentizinat kislotasi maleilasetosirka kislotasiga aylanib, undan oxir-oqibatda boshqa biokimyoviy sikllarga kiruvchi fumar va asetosirka kislotalari xosil bo'ladi. Ferment nuqsoni natijasida bu jarayon tormozlanadi va ortiqcha gomogentizinat kislotasi polifenol-oksidaza ishtirokida polifenol xinoniga (alkapton yoki benzoxinonasetat) aylanadi va buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Rasm 25. Siydik orqali to'liq chiqib ketmagan alkapton tog'ay va boshqa biriktiruvchi to'qimalarda to'planib, ularni xiralashishi va noziklashuviga sabab bo'ladi. Avvalo ko'z shox pardasi va quloq tog'aylarida pigmentasiyalar paydo bo'ladi. Al'kaptonuriyada gomogentizin kislotasi bug'imlar va paylarda yig'ilib qolishi natijasida ular o'ziga hos ko'kimtir tusda bo'lib, shishib qoladi.



Rasm 25. Alkaptonuriya. Klinik ko'rinishi.

Siydikda gomogentizinat va benzoxinonsirka kislotalarini aniqlash alkaptonuriyani tashxislashda eng informativ usul sanaladi. Alkaptonuriyani tashxislashda gomogentizinat kislotasini aniqlashdan iborat.

Davosi: fenilalaninni va tirozinni juda kam bulgan dieta, oksidlovchi jarayonlarni yaxshilash uchun katta dozada S vitamini tavsiya etiladi.

Albinizm. 3,4 - digidroksifenilalanin, tirozindan melanin sintezini katalizlovchi tirozinaza fermentining faolligini bloklovchi gen mutasiyasi

tufayli yuzaga chiqadi. Kasallikning asosiy ko'rinishlari soch terisi xujayralarida va ko'zning kamalak pardasida melaninning bo'lmasligi va UF nurlanishiga sezgirlikning oshishi xisoblanadi. Populyasiyalarda umumiy chastota turli regionlarda 1:5000 dan 1:25000 gacha. Xayvonot olamida ham tez-tez uchrab turadi. Klinik ko'rinishi al'binizm quyidagi shakllarida uchraydi.

1. kuz- teri albinizmi;
2. kuz albinizmi;
3. teri albinizmi.

Ko'z - teri al'binizmining o'ziga xos xususiyatlari bor. Rasm 26. Ulardan ko'pchiligi autosom – resessiv tipda nasldan - naslga o'tadi, kuz al'binizmi X-xromosomaga birikkan resessiv belgi shaklida nasldan- naslga o'tadi



Rasm 26 Albinizm.

Teri al'binizmi karlik bo'lmagan, al'binizm va karlik bilan boradigan al'binizm dominant belgi bo'lib nasllanadi.

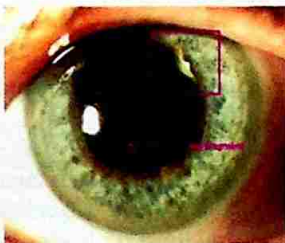
Gomosistinuriya – autosom–resessiv tipda nasldan-naslga o'tuvchi irsiy kasallik bo'lib (gen 21q22.3 joylashgan), 15 ta oltingugurt tutuvchi aminokislotalar metabolizmini buzilishi bilan kechadi, natijada ko'ruv a'zolari, tana suyaklari, tomirlar va asab tizimining shikastlanishi kuzatiladi. Sistationsintetaza uchun gen mutasiyasi natijasida ushbu ferment faolligi buziladi, oqibatda biologik suyuqliklarda metionin, gomosistein va uning unumlarining to'planishi kuzatiladi. Gomosistein tomir devorlarini shikastlab, yallig'lanish mediatorlari ajralishini kuchaytiradi, hamda kuchli koagulyator sanalib, fibrin to'planishi va tromb hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Gomosistinuriyaning 2 shakli tafovut qilinadi:

1. Piridoksinga bog'liq (kasallik xolatlarining deyarli yarmi) va iridoksinrezistent.

2. Gomosistinuriyaning klassik shakli: chaqaloqlik ilk davrida ko'zning (miopiya), suyak tizimini (yassi valgusli tovon, oyoq-qo'llarning valgusli shikastlanishi) shikastlanishi. Keyinchalik bolaning yurishi o'zgaradi ("Charli Chaplin yurishi"), ruxiy, so'zlashuv (xatto aqliy zaiflik) va jismoniy rivojlanishdan ortda qolish; ko'z gavxarini siljishi, yuqori darajadagi

astigmatizm (8-10 yoshda) va boshqa oftal'mologik buzilishlar (g'ilaylik, katarakta, glaukoma, ko'z to'r pardasining pigmentli degeneratsiyasi). Rasm 27. Bemorlarning ko'pchiligida ruxiy muammolar yuzaga keladi: depressiya, shizofreniyasimon buzilishlar, psixozlar. Trombozlar, serebrovaskulyar asoratlar, epileptik xurujlar xosdir.



Rasm 27. Gomosistinuriya. Ko'z gavxarining siljishi

Qonda metionin va gomosistein miqdorini ortishi bo'yicha kasallik tashxislanadi. Siydikda gomosistein mavjudligiga skrining-test – natriy nitroprussid bilan sifat testi sanaladi.

Gomosistinuriya – autosom–reessiv turda irsiy tarzda nasldan-naslga o'tuvchi irsiy kasallik bo'lib (gen 21q22.3 joylashgan), 15 ta oltingugurt tutuvchi aminokislotalar metabolizmini buzilishi bilan kechadi, natijada ko'ruv a'zolari, tana suyaklari, tomirlar va asab tizimining shikastlanishi kuzatiladi. Rasm 28. Sistationsintetaza uchun gen mutasiyasi natijasida ushbu ferment faolligi buziladi, oqibatda biologik suyuqliklarda metionin, gomosistein va uning unumlarining to'planishi kuzatiladi. Gomosistein tomir devorlarini shikastlab, yallig'lanish mediatorlari ajralishini kuchaytiradi, hamda kuchli koagulyator sanalib, fibrin to'planishi va tromb hosil bo'lishini kuchaytiradi.



Rasm 28. Al'kaptonuriya. Suyaklarning shikastlanishi

Qonda metionin va gomosistein miqdorini ortishi bo'yicha kasallik tashxislanadi. Siydikda gomosistein mavjudligiga skrining-test – natriy nitroprussid bilan sifat testi sanaladi.

3.5.1.3. Lipidlar almashinuvining irsiy kamchiligi

2 guruhga bo'lish mumkin:

1. Lipidoz yoki sfingolipidozlar.

2. Ko'p miqdorda qonda bo'ladigan lipidlar almashinuvining buzilishi natijasida yuzaga keladigan gen kasalliklari.

Sfingolipidozlar (SFL) – gen kasalliklarning ichida geterogen guruh xisoblanadi. Sflgomielinlar (galaktozid, serebrolizid va seramidlar) - murakkab lipidlarning parchalanishini katalizlovchi fermentlarni genetik yetishmovchiligi tufayli yuzaga keladi.

SFL ni geterogenligi hujayra membranalar, bosh miya va boshqa to'qimalar tarkibiga kiruvchi sfingolipidlarning o'ziga hosligi va joylashishiga joyiga bog'liq. Bundan tashqari, SFL ni geterogenligi metabolizm zanjirining qaysi joyida metabolik bloklarning hosil bo'lishiga ham bog'liq bo'ladi. SFL autosom-recessiv tipda nasllanadi. Ayrim shakllarning mutant geni jinsiy X-xromosomada joylangan bo'lishi mumkin.

Kasalliklar kamdan-kam uchraydi (1:360000), lekin Tey-Saks sindromi yevrey-ashkinazilar orasida uchrash chastotasi ancha yuqori (1:3600 nisbatda).

Kasalliklarning belgilari: harakatlarning buzilishi, parenximatоз a'zolar (jigar, talok, buyrak), teri va ko'zning to'r qavati, tayanch- harakat apparatining shikastlanishi kuzatiladi. Bunday chuqur o'zgarishlar tufayli akliy zaiflik rivojlanadi va borgan sari kuchayadi. Bemorlarning hayotchanlik darajasi juda sust bo'ladi.

SFL ning markaziy nerv sistemaga ta'siri bo'yicha ikkita guruhga ajratish mumkin:

1. Miyaning oq moddasida joylashgan mielinning almashinuvini buzilishi bilan boradigan kasalliklar;

2. Miyaning kul rang moddasida joylashgan serebrozidning almashinuvini buzilishi bilan boradigan kasalliklar.

SFL orasida ko'pchilik uchun taniqli bo'lgan gangliozidozlar deb ataladigan shakli. Gangliozidozlar kuzatiladi: gangliya hujayralari parchalanadi, natijada glioz va demielinizasiya rivojlanadi.

Tey-Saks kasalligi yevrey-ashkinazilar orasida ko'p tarqalgan gangliozidozlarning shakli bo'lib, kelib chiqishi barcha to'qima va a'zolaridagi geksoaminidaza A lizosoma fermentini yetishmovchiligi va geksoaminidaza V ning faolligini kuchayishiga bog'liqdir. Tey-Saks kasalligining geni 15-chi xromosomada joylashgan (15q22.4). Geksoaminidaza A ning yetishmovchiligi tufayli bemorlarning miya to'qimasida Gm-2 gangliozid to'planadi (100-300 marta ko'proq normaga nisbatan).

Kasallik bolaning 5-6 oyligidan boshlab rivojlanadi. Bola atrof muhitga qiziqmaydi, yig'isi kuchsiz va uzoq davom etadi, giperakuziya (to'satdan bo'lgan shovqindan cho'chib ketadi) paydo bo'ladi, Asta sekin mushaklarning

atonyasi rivojlanadi, harakatlarning faolligi susayadi. Keyinchalik xatto minimal ta'siri natijasida ham opistotonus tortishlar paydo bo'ladi. Bemorlarda makrosefaliya va "qo'g'irchoq" yuzi kuzatiladi. Ko'zning to'r pardasida sariq dog' joylashgan joyga yaqin olcha-qizil rangli dog' paydo bo'ladi, bu esa "olcha danagi" deb ataluvchi Tey-Saks kasalligining patognomik belgisi xisoblanadi. Rasm. 29.



Rasm 29. Tey-Saks sindromi. "Qo'g'irchoq" yuzi

Tey-Saks kasalligining terminal stadiyasida bemor mutlaqo harakatlanmaydi, qulog'i eshitmaydi, ko'zi ko'rmaydi, trofik o'zgarishlar rivojlanadi, kaxeksiya kuzatiladi, dekortikasiya belgilari paydo bo'ladi, oqibatda o'lim bilan tugaydi.

Kasallikning tashxisi klinik-genealogik va laboratoriya ma'lumotlarga asoslangan.

Niman-Pik kasalligi SFL orasida tarqalish chastotasi bo'yicha ikkinchi o'rinni egallaydi. Kasallik autosom-resessiv tipda nasllanadi. Niman-Pik kasalligini kelib chiqishi ikkita genlar mutasiyasiga bog'liq. Birinchisi - 11r15.3 segmentida joylashgan bo'lib, sfingomielinaza fermentini kodlaydi, ikkinchisi - 18q11-12 segmentida joylashib, membrana bog'lovchi sterosezuvchan oqsil - fosfolipaza sintezini boshqaradi.

Kasallikning uchrash chastotasi 1:100 000. Sfingmielinaza fermentining yetishmovchiligi tufayli sfingomielin retikuloendotelial to'qimaning hujayralarida yig'iladi.

Kasallikning belgilari: jigar va taloq kattalashadi, sarg'ayadi. Bemor qusadi, gipotoniya va giperrefleksiya kuzatiladi va aqliy zaiflik rivojlanadi. "Olcha danagi" deb ataluvchi belgi (ko'zning to'r pardasida) paydo bo'ladi.

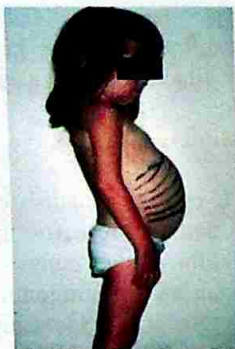
Niman-Pik kasalligining 4ta shakli mavjud:

1. A tipi - klassik infantil shakli (kasallikning yarmidan ko'prog'ini tashkil qiladi: gepatomegaliya kuzatiladi, jismoniy va aqliy rivojlanishi orqada qoladi, dastlabki belgilar tug'ilgan chaqaloqlarning birinchi oylaridayoq namoyon bo'ladi. Ko'pchilik bemorlar 3 yoshgacha yashaydi). Rasm 30.



Rasm 30. Niman – Pik kasalligi. A tipi

2. B tipi – visseral yoki surunkali shakli - (kasallik kech boshlanadi, ichki a'zolar shikastlanadi, asab tizimiga deyarli ta'sir etmaydi). Rasm 31.



Rasm 31 Niman – Pik kasalligi. V tipi

3. S tipi – unchalik o'tkir bo'lmagan yoki o'spirin shakli (asab tizimidagi o'zgarishlar asta sekin rivojlanadi, gapatosplenomegaliya va anemiya kuzatiladi, muskullarda "tomir tortishuvlari" paydo bo'ladi, miyachaning faoliyati buziladi).

4. D tipi – Shotlandiya mamlakatidagi oilalarda aniqlangan bo'lib, sfgnomielinni fosforilxolin va seramidgacha parchalashini katalizlovchi fermentning yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadi.

Tashxisni qo'yilishi asoslangan: progressiv shaklda rivojlanadigan aqliy zaiflik bilan birga gapatosplenomegaliya va anemiyaning kuzatilishiga. Bundan tashqari suyak iligi, limfa tugunlari va periferik nervlardan biopsiya qilinadi. Bemorlarning qonida gipoxrom anemiya, trombositopeniya aniqlanadi. Qonda bog'lanmagan xolesterinning miqdori, ayrim holatlarda lesitin va sfgnomielinlarning konsentratsiyasi oshadi. Rentgenologik usul

yordamida suyaklarda osteoporoza va osteomalyasiya belgilari aniqlanadi. Prenatal tashxisda amnion suyuqligidagi fibroblastlarni sun'iy usulda o'stirib, ularda sfingomielinaza miqdori aniqlanadi.

Goshe kasalligi (GK) – gen kasalligi bo'lib, lizosoma fermenti \square -D-glyukozidazaning yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadi. Natijada glyukoserebrozid retikuloendotelial to'qimaning hujayralarida, ayniqsa jigar, taloq, va suyak iligida to'planib boradi. Umumiy odam populyasiyasida tarqalish chastotasi 1:40000. Yevrey-ashkenazi populyasiyasida kasallikning uchrash chastotasi 1:450. \square -D-glyukozidazaning geni xromosomaning (1q21) segmentida joylashgan, autosom-resessiv tipda nasllanadi.



Rasm 32. Goshe kasalligi. Hepatosplenomegaliya.

Asosiy klinik belgilari: asteniya, hepatosplenomegaliya, gemorragiya, bo'g'imlarning harakatini buzilishi va bo'g'imlar joylashgan joylarning giperemiyasi, suyaklarning patologik sinuvchanligi va qattiq og'rishi, jismoniy va jinsiy rivojlanishning orqada qolishi, tana haroratini ko'tarilishi, qonda leykositlar miqdorini oshishi, eritrositlarning cho'kish reaksiyasi tezlashishi va h.k. Rasm 32. Davolash prinsipi: patogenetik terapiya.

Qon plazmasidagi lipidlar almashinuvining buzilishi. Lipoproteidlar metabolizmi fakat genetik faktor nazoratida bo'lib qolmasdan, balki ma'lum darajada parxezga bog'liq bo'ladi. Shuning uchun qon plazmasida lipidlar almashinuvining buzilishi murakkab tuzilmani tashkil qilib, monogen, asosan mil'tiomilli tabiatli buzilishlarga yoki ovqatlanishni buzilishiga bog'liq ikklamchi yetishmovchiliklarni tashkil qiladi.

Oilaviy giperxolesterinemiya Bu irsiy jixatdan geterogen autosom-dominant kasallik bo'lib, klinik jihatdan o'ta yuqori darajadagi giperxolesterinemiya bilan namoyon bo'ladi. Shunday ekankn, klinik tomondan bu yagona nozologik shakldir. Kasallik yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YuZLP) reseptorlarini kodlovchi mutant genlar bilan bog'liq.

Xozirgi kunda YuZLP reseptorlari mutasiyasining 4 sinfi aniqlangan. Bu mutasiyalar natijasida hujayrada YuZLP sintezi, transporti, bog'lanishi va klasterizasiyasi buziladi.

- 1 sinfdagi mutasiya mos keluvchi allellarni "xaqiqiyligini" yo'qotadi, bu esa reseptorlarni immunologik tanishini yo'qligi bilan aks etadi.

- 2 sinfdagi mutant allellarda PZLP sintezlanuvchi reseptorlari transporti buziladi.

- 3 sinfdagi mutant allellar esa PZLP bog'lashga qodir bo'lmagan funksional nuqsonli reseptorlar hosil bo'lishiga olib keladi. 4 sinfdagi mutasiyalarda barcha tomondan me'yoriy bo'lgan reseptorlar shakllanadi, biroq ular bir joyga to'planib (klasterizasiya), PZLP bilan birikgandan so'ng, ularni hujayraga tortilib kirishiga (internalizasiya) qarshilik qiladi.

Shunday qilib, oilaviy giperxolesterinemiya – irsiy patologiyalarning irsiy geterogen ekanligini yaqqol misolidir. Bundan tashqari, mutasiyalarning xar bir sinfi bo'yicha, ular irsiy nuqtai-nazardan alohida sanalsada (turli etiologiyali), patologik ta'sirga ega o'nlab mutant allellar aniqlangan.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning to'liq (gomozigot) shaklining klinik manzarasi noodatiy tarzda yuqori darajadagi giperxolesterinemiya va bolalik daridayoq terida, paylarda ksantomalar paydo bo'lishi bilan tavsiflanadi. Ko'z to'r pardasida lipoid yoy yuzaga keladi. Jinsiy balog'at davrida aorta darvozasini ateromatoz shikastlanishi, xamda yurak toj tomirlarini stenoz yuz beradi, bu esa aortada sistolik shovqin va angiografiyada aorta ildizi torayishi va koronar arteriyalar stenoz ko'rinadi. Yurak ishemik kasaligining 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 qismini massiv ateromatozi aniqlanadi. Yirik arteriyalarda shunga o'xshash, biroq kamroq namoyon bo'lgan o'zgarishlar kuzatiladi.

Kasallik rivojlangan yosh va uning klinik manzara PZLP reseptorlari holati bilan belgilanadi. Shuning uchun barcha bemorlarda biokimyoviy belgilar bo'yicha reseptornegativ va reseptordefisit turlariga ajratish mumkin. YuK ning eng erta shakli reseptornegativ gomozigotlarda kuzatiladi. 10 yoshgacha bo'lgan davrda ulardan 65% ida YuK aniqlanadi, 20% bemorlar 25 yoshgacha vafot etadilar. Reseptordefisit gomozigotlarda YuK 10 yoshdan so'ng rivojlanadi, 25 yoshga kelib 4% bemorlar vafot qiladi.

Gomozigot oilaviy giperxolesterinemiya har ikki jinsdagi shaxslarda ateroskleroz va YuK bilan shikastlanish darajasi bir xilda.

Oilaviy giperxolesterinemiyaning geterozigot shakli katta yoshgacha, toki yurak-qon tomir yetishmovchiligi rivojlanmaguncha aniqlanmay qoladi. Bunday bemorlarda giperxolesterinemiya, ko'zning shox pardasida lipoid yoy, terida ksantelazmalar yoki xolesterinli to'plamlar (rasm 33), paylarda

ksantomalar (kaftning tashqi tomoni, tirsak bo'g'ini, tovon va tizza paylari) aniqlanadi. Rasm 34. 50 yoshga kelib oilaviy giperxolesterinemiya bo'yicha geterozigot erkaklarning 50% YuIK rivojlanadi (populyasiyaga nisbatan 20 yil erta). Oilaviy giperxolesterinemiya bo'yicha geterozigot ayollarda esa YuIK belgilar erkaklarga nisbatan 9-10 yil erta kelib chiqadi.



Rasm 33. Giperxolesteriniyani geterozigot shakli mavjud 47 yoshli erkakda ko'z shox pardasida lipid yoy va ksantelezma.



Rasm 34. Oilaviy giperxolesteriniyani geterozigot shakli bilan kasallangan erkak oyoqlarida va qo'llarida ko'p sonli ksantelazmalar.

Oilaviy giperxolesteriniyaning gomozigot turi mavjud bemorlarni davolash juda qiyin masala. Parhez va dori vositalari samarasiz. Ikki haftali tanaffus bilan plazmoforez samarali bo'lishi mumkin. Eng so'nggi chora-jigarni ko'chirib o'tkazish.

Oilaviy giperxolesteriniyaning geterozigot shaklida qondagi xolesterin miqdorini kamaytirishga qaratilgan dori vositalarini qo'llash, YuIK xavf omillarini (ayniqsa, chekish) bartaraf etish, keyinchalik koronar arteriyalarni shuntlash operatsiyasini o'tkaziladi.

Oilaviy giperxolesteriniyaning xar ikki shaklini tarqalishi umumiy populyasiya orasida 0,2% ni tashkil qiladi. Asosan geterozigot shakli uchraydi. ZPLP reseptorlari 4 sinfi bo'yicha mutant genlar uchrashi 1:500, gomozigot shaklida esa 1:250000 ni tashkil qiladi.

3.5.1.4. Vitamin va mineral moddalarning almashinuvini buzilishlari

D-vitaminga rezistent raxit (DVRR, fosfat diabet). Oddiy vitamin D-ning dozalari bilan davolanmaydigan raxit bo'lib, organizm fosfat tuzlarini o'zlashtira olmaydi, natijada raxit kasalligi kelib chiqadi. Bemor bolalarning o'sishdan orqada qolishi bilan nomoyon bo'ladi. Kasallik jinsiy X-xromosomaga birikkan holda dominant tipda nasllanadi. Buyrak kanalchalarida kalsiy fosfat tuzlarini tashuvchi oqsillarni yetishmovchiligi - gipofosfatemiya va giperfosfaturiyaga olib keluchi kasallikdir.

Kasallik bolaning 1-2 yoshida nomoyon bo'ladi: o'sishdan orqada qolish, progressiyalanuvchi skelet deformasiyasi, ayniqsa oyoq suyaklarinig (U- yoki O-simon qiyshaishtar), yurishning buzilishi ("o'rdaksimon yurish"), suyak va muskullarda og'riq, mushaklar gipotoniyasi kuzatiladi. Klinik belgilarida polimorfizm kuzatiladi. Manmfestasiya muddati, klinik-biokimyoviy belgilari va vitamin D-ga sezgirlik darajasiga qarab kasallikning kuyidagi shakllari aniqlanadi:

1. Kasallik belgilari erta (1 yoshda) nomoyon bo'ladi: qisman suyaklar deformasiyalari, gipofosfatemiya, qonda paragormon miqdorini ortishi va h, lekin vitamin D-ni yaxshi o'zlashtiraoladi.

2. Kasallik belgilari kech (2 yoshda) yaqqol nomoyon bo'ladi, vitamin D-ning yuqori dozalariga ham organizmning rezistentligi kuzatiladi.

3. Kasallik belgilari juda kech (5-6 yoshda) nomoyon bo'ladi: skeletning deformasiyalari, yaqqol gipofosfatemiya, ichakda fosfor reabsorbsiyasini buzilishi, normal yoki qisman giperfosfaturiya, D-vitaminga sezuvchanlikning susayishi kuzatiladi.

4. Kasallik belgilari 2 yoshdan boshlab namoyon bo'ladi, suyaklar deformasiyaga uchraydi (rasm 35), D-vitaminga yuqori sezuvchanligi va gipervitaminoz rivojlanishiga moyillik kuzatiladi. D-gipervitaminozning belgilari: qusish, ko'ngil aynish, suvsizlanish, giperkalsiemiya, giperkalsituriya va h.k.



Rasm 35. D-vitaminga rezistent raxit.
Val'gussimon (X-shaklli) deformasiya.

Kasallikning aniqlashda kuyidagi ko'rsatkichlarga e'tibor berish kerak: qon zardobida fosforning kamayishi, kalsiy miqdori esa, normada bo'lishi, ishqoriy fosfataza faolligining ortishi, rentgenologik tekshirishda suyak epifizida tog'ay proliferatsiya zonasini kengayishi, osteomalyasiya belgilari, suyak kanali va trabekularining tuzilmalarini (strukturasini) buzilishi, osteoporoz zonalarini aniqlanadi.

Lavolash metabolik buzilishlarni korreksiyalash, katta dozada vitamin D va uning metabolitlar beriladi.

Vil'son-Konovalov kasalligi - gepatoserebral distrofiya deb ham ataladigan kasallik bo'lib, misning metabolizmini tug'ma buzilishi tufayli markaziy asab tizimini va ichki a'zolarining chuqur o'zgarishlariga olib keladigan og'ir irsiy kasallikdir. Autosom-recessiv tipda nasllanadi. Tarqalish chastotasi 3:100000. Bolalik yoki usmirlik davridan boshlanadi. Vil'son -Konovalov kasalligining geni 13- chi xromosomani uzun yelkasida joylashgan (13q14.3). Gen P-tipdagi ATFazani sintezini boshqaradi, ferment esa, misni o't suyuqligiga olib boradi va seruloplazmin tarkibiga o'tkazadi.

Misning organimdagi ahamiyati katta:

□ organizmda temirning o'zlashtirishi bilan bog'liq bo'lgan ferment va oqsillar tarkibiga kiradi;

□ gemoglobinni sintezida temirning o'z funksiyasini bajarishiga yordam beradi, sog'lom o'sish va reproduktiv xossalarni amalga oshiradi;

kollagen oqsilini sintezida muhim ahamiyatga ega, chunki kollagen teri, barcha biriktiruvchi to'qima – pay, boylamlar, nerv tolalarning himoya po'stlog'i tarkibiga kiradi. Mis har xil yaralarning bitishida muhim rol o'ynaydi. Qonda mis seruloplazmin oqsili yordamida tarqaladi.

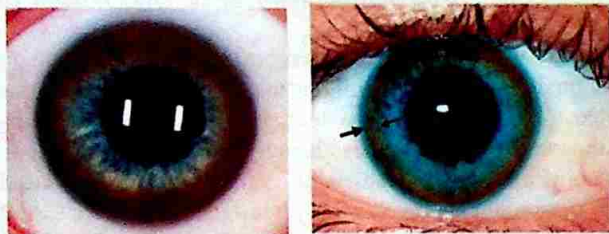
Patomorfologiyasi yasmiksimon, dumsimonyadro va miyacha tishsimon yadrosi kata yarim sharlar pustlogida tarkalgan o'zgarishlar aniqlanadi. Jigarda atrofik skleroz manzarasi kuzatiladi. Kam darajada boshqa ichki a'zolar ham zararlanadi

Jigar funksiyasi yetishmovchiligi natijasida misni o'ziga boglovchi seruloplazmin sintezi buziladi. Seruloplazmin kon zardobida 60-100 mg/l (6-10 yed.) gacha pasayadi (normada 250-450 mg/l ili 25-45 yed.). Qonda misni ortiqcha to'planishi organizmga toksik ta'sir ko'rsatadi.

Klinik manzarasi. Asab tizimi va ichki a'zolar zararlanishi bilan nomoyon bo'ladi Asosiy o'zgarishlar ekstrapiramid buzilishlar – mushak rigidligi va giperkinezlar (kaltirash, miokloniya) ko'rinishida bo'ladi. Harakat paytida katta amplitudali qaltiroqlar kuzatilib oeq - qo'lni, boshini xatto kuz olmasini, yumshok tanglay, xiqildok, ovoz paylari, diafragmani ham qaltiradi. Tinch holatda va uxlaganda qaltiroqlar kuzatilmaydi. Qullarda «qushni qanot qoqishi»ni eslatuvchi qltirashlar kuzatiladi. Ba'zi holatlarda mushak rigidligi, amimiya, dizartriya, yurishni kiyinlashishi kuzatiladi. Intellekt, xotira, e'tibor pasayib boradi.

Kuz tomondan o'zgarish o'ziga hosdir. Muguz parda qirgogi buylab yashil kulrang miss tutuvchi pigment joylashgan bo'ladi, buni Kayzer-Fleysher halqasi deyiladi. Rasm 36.

Klinik manzarasida jigar patologiyasi ham muhim o'rin egallaydi. Bemorlarda teri va shilliq pardasini sarg'aishi, splenomegaliya, assit, dispeptik buzilishlar kuzatiladi. Gipoxrom anemiya va gemorragik diatez belgilari ham namoyon bo'lishi mumkin.



Rasm 36. Vil'son-Konovalov kasalligi. Kayzer-Fleysher halqasi

Kasallikning biokimyoviy belgilari: orka miya suyukligida miss mikdorini ortishi (do 7,85 mkmol/l ili 50 mkg%).

N.V.Konovalov kasallikni qorin, rigid, qaltiroq-rigid, qaltiroq va ekstrapiramid-po'stloq shakllarini ajratgan.

Davolashda tiol preparatlari, unitiola va penisillamin preparatlari qo'llaniladi. Davolash uzoq davom etadi. Jigar parxezi buyuriladi. Odatda bunday bemorlarninevrologlar davolaydi.

3.5.1.5. Gormonlar metabolizmning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklari

Gormonlar metabolizmning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklariga kiradi adrenogenital sindrom, Kalman va testikulyar feminizasiya sindromlari, gipofizar nanizm va boshqalar.

Adrenogenital sindrom - sinonimi buyrak usti bezi virilizasiyalanuvchi giperplaziyasi bo'lib, u buyrak usti bezi steroid gormonlarini biosintezini irsiy buzulishi bilan xarakterlanuvchi kasalliklar guruxiga kiradi. Nasldan naslga autosom resessiv tipda o'tadi.

Eng ko'p tarqalgan shakli pregesteronni dezoksikortikosteronga va 17-gidroksipregesteronni 11- dezoksikortizonga aylanishini katalizasiya qiluvchi 21 gidroksilaza fermentini yetishmasligidan kelib chiqadi. Ushbu kasallikni ikkita klassik varianti va ikkita noklassik varianti mavjud.

Klassik variantini 1. Tuz yo'qotilishi bilan kechuvchi shakli)

2. Oddiy viril shakli tafovut qilinadi.

Noklassik varianti 3. Kechki shakli

4. Latent shakllariga bo'linadi.

Tuz yo'qotilish bilan kechuvchi shaklida ferment to'liq yetishmaydi va tuz almashuvi buzulishi (mineralokortikoidlar yetishmaydi) belgilari namoyon bo'ladi. Patologik jarayonga renin al'desteron tizimi xam qo'shiladi. Bola tug'ilgandan keyin birinchi kunlaridayoq klinik belgilari namoyon bo'la boshlaydi. Chaqaloqda qusish, qayt qilish, pereferik qon aylanishini yetishmaslik belgilari, uyquchanlik, ozib ketish kuzatiladi. Suvsizlanish xisobiga bolada chanqash belgilari paydo bo'ladi. Bioximik tekshiruvlarda giperkalimiya, giponatrimiya, asidoz aniqlanadi.

Oddiy viril shaklida jadallashuvchi virilizasiya, somatik rivojlanishni tezlashishi, buyrak usti bezi garmonlarini ekskresiyasini ortishi kuzatiladi. Rasm 37. Chaqaloq qizlarda kariotip 46XX bo'lsada, maskulinizasiyani turli darajalari (klitorni sust gipertrofiyasidan to yorg'oq va penis rivojlanishigacha) namoyon bo'ladi. Ichki jinsiy a'zolari ayollar tipida bo'ladi, o'g'il bolalarda tug'ilganda xech qanday belgi kuzatilmaydi. Tashxis bemorning 5-7 yoshida erta jinsiy rivojlanish belgilari namoyon bo'lganda qo'yiladi.



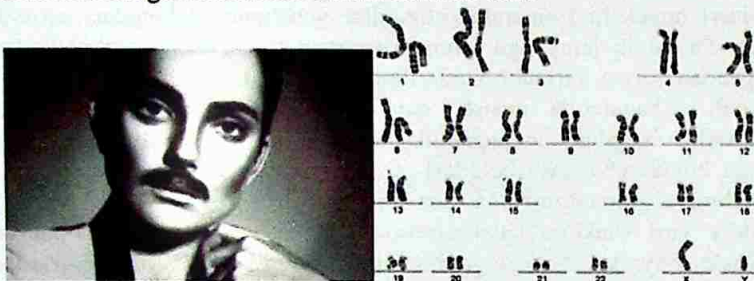
Rasm 37. 20- yoshdagi ayolda adrenogenital sindrom. Oddiy viril shakli.

Kechki shakli o'smirlik davrida kuzatiladi. Qizlarda klitorni kattalashishi, sut bezlarini erta rivojlanishi, menstrual siklni buzulishi girsutizm, suyak yoshini tezlashishi kuzatiladi. O'g'il bolalarda androgen ortiqcha ishlab chiqishi suyak yoshini tezlashishi qov soxasini erta tuklanishi bilan namoyon bo'ladi.

Latent shakli. Klinik belgilari bo'lmaydi, lekin qonda kortizondan oldingi xosilalar ortishi aniqlanadi.

Testikulyar feminizasiya sindromi (Morris sindromi, to'liq shakli). Kasallik jinsiy-X xromosomaga birikkan holda nasllanadi. Asosiy kelib chiqish sababi: hujayralarda testosteronning reseptorlari hosil bo'lmaydi, natijada erkaklarda jinsiy a'zolar va kariotipi erkaklarga xos, lekin fenotipi ayollarga o'xshaydi. Kasallikning belgilari bemorning pubertat davrida namoyon bo'ladi: ko'krak bezlari kattalashadi, tashqi jinsiy a'zolar ko'proq

ayollarnikiga xos, lekin bachadon rivojlanmaydi, fallopiy naylarida fibrin tolalari ko'rinadi, lekin faol spermatogenez kuzatilmaydi. Rasm 38. Taxminan 25% bemorlarda gonadalarida o'smalar hosil bo'ladi.



Rasm 38. Morris sindromi. Kariotipi erkaklarga xos, lekin fenotip ayollarga o'xshaydi.

Siydik va qon plazmasida testosteron miqdori me'oriy, 17 ketosteroidlar va gonadotropin miqdori me'oriy yoki undan ham ortiq, estrogenlar ham normada bo'lishi aniqlanadi.

Davolash: gormonoterapiya.

Germafroditizm. Klinik manzarasi jihatidan germafroditizm chin va yolg'on shakllarga ajraladi. Chin germafroditizmada ham erkak, ham ayolga hos bo'lgan jinsiy a'zolar rivojlangan bo'ladi. Tashqi jinsiy a'zolar ko'pincha (70-80%) erkaklarniki bo'lgan sababli fenotipi ko'proq erkak organizm. Ichki jinsiy organlaran bir tomonda tuxumdon, qorin bo'shlig'ining ikkinchi tomonida urug'don rivojlangan bo'ladi. Gonadalarning joylashishiga ko'ra chin germafroditizmning quyidagi shakllari uchrash chastotasi bilan aniqlangan:

- lateral shakli (bir tomonda tuxumdon, ikkinchi tomonda urug'don) - 40%;
- bilateral shakli (ikkala tomonda ham tuxumdon, ham urug'donlar joylashagan bo'ladi) - 20%;
- unilateral shakli (bir tomonda ham tuxumdon, ham urug'don, ikkinchi tomonda - ikkita urug'don rivojlangan) - 40%.

Sitogenetik jihatidan quyidagi kariotiplar aniqlangan: 46,XX (50%); 46,XU (20%); mozaik shakllari: X0/XU; XX/XU (30%).

Pseudogermafroditizmda ham xam erkak, ham ayolga xos gonadalar rivojlangan bo'ladi. Lekin germafroditizmning bunday shakli organizmining genotipga bog'liq bo'lib, quyidagi genetik o'zgarishlar tufayli kelib chiqadi: xromosom anomaliasi - 45, X0/46,XU; gen mutasiyasi, autosom-resessiv nasllanadigan (testikulyar feminizasiya sindromi yoki fenotipi normal ayol, kariotipi esa erkakniki - 46,XU); gen mutasiyasi 46,XX/46,XU. Bunday

sindromda tashqi jinsiy a'zolar ayolniki, lekin bachadoni yo'q, tuxumdonlari esa, rudimentar holatda bo'ladi.

Psevdogermafroditizmning erkaklik shaklida uchta klinik shakllar kuzatiladi: android (tashqi jinsiy a'zolari erkakniki, lekin ayollarga xos bo'lgan ayrim tashqi jinsiy organlar ham rivojlangan bo'ladi); yevnuxoid (tashqi jinsiy organlari bo'yicha ayol yoki erkak ekanligini aniqlash qiyin, ya'ni Klaynfelter sindromining klinik ko'rinishi); terner shakli (tashqi jinsiy organlar deyarli rivojlanmagan, yoshi bo'yicha voyaga yetgan qizlar bo'lsa ham, fenotipi yosh qizchalarga o'xshash, ya'ni klinik belgilari Turner –Sherishevskiy sindromiga o'xshash).

Psevdogermafroditizmning ayollik shaklida kariotip erkaklarga xos bo'lsa xam, ayollik belgilari rivojlangan bo'ladi, masalan, adrenogenital sindromida shunday klinik manzara kuzatiladi.

3.5.2. Transport oqsillarining sintezini buzilishi bilan boradigan gen kasalliklari

Transport oqsillarining sintezini buzilishi bilan boradigan gen kasalliklarga gemoglobinopatiyalar kiradi: o'roqsimon anemiya, talassemiya, eritrositoz va h.

Talassemiya (Kuli anemiyasi) – autosom-resessiv tipda nasllanadigan kasallik bo'lib, normal gemoglobin tarkibidagi polipeptid zanjirlarning sintezini susayishi tufayli kelib chiqadi. Yoshi katta odamlarda 97% gemoglobinni gemoglobin A tashkil kiladi. U α zanjirli ikkita monomer va β zanjirli ikkita monomerlardan tuzilgan bo'ladi. 3% gemoglobinni gemoglobin A2 tashkil kiladi. U ikkita al'fa va ikkita del'ta zanjirlardan tashkil topgan bo'ladi. Gemoglobin sintezini amalga oshiruvchi genlar mutasiyasi zanjirlarning sintezini buzilishiga olib keladi, natijada aminokislotalar yetarli miqdori sintezlanmaydibo'lmaydi.

Kaysi monomer al'fa, beta va del'ta sintezini buzilishiga bog'lik holda al'fa, beta va del'ta - talassemiyalar farqlanadi. Klinik belgilarini namoyon bo'lishiga karab og'ir, o'rta va yengil shakllari tafovut kilinadi.

Kichik talassemiyada ko'pincha β -T geni geterozigota holatda bo'ladi. Uning klinik belgilari β -bog'larini sintezini susayish darajasiga bog'liq bo'lib, «tinch tashuvchilik»dan tortib to simptomokompleks rivojlanishigacha (engil anemiya, nisbiy kompensator mikrositar polisitemiya, yengil gipoxromiya, eritrositlarni osmotik rezistentligini ortishi) holatlari kuzatiladi. β -T talassemiyada doimo NbA miqdori ortgan bo'ladi.

Katta talassemiyada (yoki Kuli anemiyasi) β -T geni gomozigota holatda bo'ladi. Agarda α -T geni bo'yicha organizm gomozigota holatda bo'lsa, homila tug'ilmasdan nobud bo'ladi. β -bog'lar bo'lmaganda α - bog'lar γ -bog'lar bilan birikib NbF ni hosil qiladi. Lekin ularning ko'pchilik qismi normoblastlarga birikadi va suyak ko'migida parchalanadi. Katta

talassemiyanı klinik belgilari bola hayotining ikkinchi olti oyligidan boshlab namoyon bo'ladı (normada NbF. sintezi to'xtaganda). Bolada anemiya, gepato- va splenomegaliya, suyaklarning gipertrofiyasi, kardiomegaliya kuzatiladi. Rasm 39. Periferik qonda kam miqdorda fragmentasiyalangan va o'zgargan shakldagi qizil qon tanachalar (eritrositlar) aniqlanadi. Bunday bemorlarga doimo gemotransfuziya tavsiya etiladi, aks holda ular nobud bo'ladilar. Doimiy qon quyish bilan bemorlar xayoti bir necha yilga uzayadi, lekin ularda yurak yetishmovchiligi, gemosideroz rivojlanadi. Oxirgi yillarda gemosiderozga qarshi desferol qo'llanilmoqda. U organizmdan ortiqcha temirni chiqarib tashlaydi. Kasallikni birinchi kunlaridan gemotransfuziya va desferaloterapiya birgalikda olib borilsa, kardiomegaliya va suyak tizimida rentgenologik o'zgarishlar aniqlanmaydi.



Rasm 39. Talassemiya. Eritrositlarning shakli (a). Bemorlar – yoshlik davri (b) va katta yoshdagi davri (v)

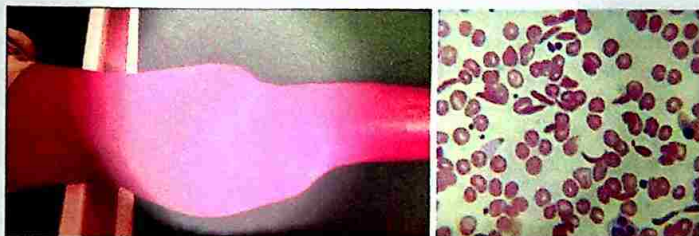
Oraliq talassemiya klinik belgilari gemoglobin sintezini buzulish darajasiga qarab katta talassemiya va kichik talassemiya o'xshab ketadi. Bunday bemorlarda suyaklarda gipertrofiyasi, gepato-, splenomegaliya kuzatiladi. Odatda bunday bemorlar gemotransfuziyaga muxtoj bo'lmaydi, biroq ba'zida splenomegaliya kuzatiladi. Bu holda anemiyanı korreksiya qilish talab qilinadi, ba'zida splenoektomiya qilish tavsiya etiladi.

O'roqsimon anemiya - SS, SC, SD, ST- talassemiya gemoglobin genotiplarida aniqlanuvchi patologik holatlar guruxidir. O'roqsimon anemiya davriy xurujlar kuzatiluvchi surunkali gemolitik anemiya bilan xarakterlanadi. Patogenezida organizmda gipoksiya va asidoz yarim kristall taktoid hosil bo'lishiga olib keladi. (gemoglobin S eruvchanlik xolati gemoglobin Aga nisbatan 50 marta kam.) natijada disksimon eritrositlar o'roqsimon shaklga aylanib qoladi. Bu jarayon kapilyarlarda parchalangan eritrositlar bilan to'silib qolishi birga kuzatiladi. Bu o'z navbatida lokal ishemiya hatto to'qima va a'zolari infarktga sabab bo'lishi mumkin.

Kasallikni klinik kechishi nisbatan kompensasiya va xurujlar holati navbatlashib kelishi bilan amalga oshadi. Xurujlarni provokasiya qiluvchi omillar eritrositlarni o'roqsimon shaklga o'tishi, shu jumladan infeksiya,

isitma, atrof muxitni nisbiy namligini keskin ortib ketishi, mensturatsiya va b. lardir. Xurujlar soni ortib borgan sari u yoki bu asoratni kumulyativ effekti ortib boradi. Stabil holatlarda anemiya darajasi o'zgarib turadi, xar bir bemorni o'zi moslashgan gemoglobin ko'rsatkichisi rivojlanadi. Taxminan bemorlarni yarmida skleralarni sarg'ayishi, to'g'ri bilirubin miqdorini 1,8 dan 3,0gacha ortishi kuzatiladi. SS genotipidagi bemorlarda jismoniy rivojlanishdan ortda qolishi, «baraban tayoqchasi» tipida barmoqlarni deformasiyasi, gepatomegaliya aniqlanadi. 2,5 yoshdan katta bolalarda kompensator kardiomegaliya rivojlanadi. Eritrositlarni yashash sikli susayishi natijasida suyak ko'migini kompensator giperplaziyasi kuzatiladi.

9 oylikdan boshlab flyuktuasiyalanuvchi splenomegaliya, aniqlanadi va 5-6 yoshda maksimumga yetadi. Keyin taloq kichrayadi va fibroz holatiga o'tadi. Ko'pincha o'roqsimon anemiyada burundan qon ketishi, ko'z ichiga qon quyilishi, gematuriya, kuzatiladi. Rasm 40. Xuruj paytlarida og'riq ham kuzatiladi, og'riq isitma bilan ham kechishi mumkin. Isitma doimo sariqlikning rivojlanishi bilan kuzatiladi. Bilirubin ko'tariladi. Jigar sinamali gepatit, gemoliz, obstruksiya manzarasi ro'y beradi.



**Rasm 40. O'roqsimon anemiya. Bo'g'imga qon quyilishi (a).
Qon preparati (b).**

O'roqsimon anemiyani bemor holati stabil bo'lganda hech qanday davo talab qilinmaydi, birok infeksiyani oldini olish, immunizasiya, teri, og'iz bo'shlig'ini sanasiyasi, yaxshi ovqatlantirish, doimiy foliy kislotla berib turishni nazorat qilib turish lozim. Agar xurujlar keskin gemoglobin miqdori kamayishi bilan kechsa, gemotransfuziya qilinishi kerak. Og'riqlarda simptomatik davo olib boriladi.

O'roqsimon anemiyani tez tez uchraydigan asoratlari surunkali osteomieliit, suyaklarni kalta bo'lib qolishi va deformasiyasi, bo'g'imlar deformasiyasi va aseptik nekrozi, bir tomonlama ko'rlik, oyoqlarni surunkali yaralari, xolelitiaz, xolangit belgilar kuzatiladi.

Kasallik Afrikada, Gresiya, Tursiya, Xindistonda ko'p uchraydi. SNG davlatlaridan Ozarbayjonda ko'proq aniqlangan.

Mukovissidoz yoki kistofibroz – yosh bolalarda og‘ir kechuvchi kasalliklaridan biri bo‘lib, ekzokrin bezlar (bronxial, ter, ko‘z yoshi, so‘lak,) va oshqozon osti bezi va jigar patologiyasi bilan rivojlanadi.

Kasallik autosom-resektiv tipda nasllanadi. Kasallikning geni 7-chi xromosomaning 7q32.1 segmentida joylashadi. Gen xlor ionlarini membrana orqali o‘tkazuvchi oqsil sintezini boshqaradi (cfr – kisto-fibroz transmembran regulyator). Ushbu oqsil ATF-aza ning transport oqsil vazifasini bajaradi. Kasallikning rivojlanishi ko‘pincha major mutasiya yoki kodon delesiyasiga bog‘liq. Hammasi bo‘lib mukovissidoz genini 1400 nuqtali mutasiyalari ajratilgan (umumiy miqdori taxminan 5 mingtaga boradi). Demak, kasallikning polimorf shakllari bitta genning har xil lokuslarida kuzatilgan mutasiyalariga bog‘liq bo‘ladi.

Ekzokrin bezlar sekretidagi elektrolitlar va oqsil miqdorini o‘zgarishi tufayli uning fizikaviy va kimyoviy xossalari o‘zgaradi, natijada degidratasiya va yopishqoqligi kuchayib, bezlarning chiqarish yo‘llarini, ayniqsa ingichka, mayda yo‘llarini to‘sadi va asosan o‘pka, oshqozon osti bezi va ichakning patologik o‘zgarishlariga olib keladi. Kasallikning klinik manzarasi gendagi nuqtali mutasiyalar tipiga bog‘liq bo‘lib, politizimlik (polisistem) shikastlanishi bilan amalga oshadi. Eng og‘ir kechuvchi nafas yo‘llarining yallig‘lanishi, chunki tezgina bronxit, pnevmoniya, abscess va bronxoektaz kabi kasalliklar rivojlanadi. 27% bemorlarda bronxial astma rivojlanadi. Nafas olish jarayonini yetishmovchiligi kuzatiladi. Hatto pnevmotoraks, balg‘am bilan qon ketishi mumkin. Rasm 41.



Rasm 41. Mukovissidoz. O‘pkaning rentgenoskopiyasi (a), gipoksiya natijasida barmoqlarning “baraban tayoqchalar” va tirnoqlarning “soat shishasi”simon tusga kirishi (b)

Oshqozon-ichak tizimining shikastlanishi ham og‘ir kechuvchi kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi, ayniqsa oshqozon osti bezi patologik o‘zgarishlarga uchraydi, natijada bez ajratadigan fermentlarning

yetishmovchiligi kuzatiladi. Ichakdagi chirish jarayonlari qorinning shishishiga, hosil bo'lgan ahlatning o'ta xidli va yog'li bo'lishiga olib keladi, xatto bemorlarning ichki kiyimda yog' dog'lar kuzatilish mumkin.

Bemorlar uchun xarakterli belgilar: gipotrofiya (ishtahasi yaxshi bo'lsa ham), K- avitaminozga xos bo'lgan belgilar (gematoma, qon ketishi va qon quyilishi), A, Ye va D avitaminozlar.

Klinik manzarasi bo'yicha quyidagi shakllari ajratiladi: aralashma (70%); o'pka (11%, oshqozon-ichak tizimi deyarli shikastlanmaydi); ichak (5%); belgilari aniq ko'rinmaydigan (11%). Lekin barcha shakllari bir biriga o'tishi mumkin.

Mukovissidoz kasalligiga tashxis qo'yish qiyin emas: ter bezlarining chiqargan mahsulotida tuzning (NaCl) miqdori 50-70 mmol/l teng yoki undan ham ko'p bo'lishi kasallik bor ekanligini ko'rsatadi.

Brom sinamasi yoki ter sekretida va qonda brom konsentratsiyasini nagruzkasidan keyin aniqlash. Sinama ijobiy hisoblanadi agarda brom konsentratsiyasi 50-100%gacha borsa (norma 20%).

Bundan tashqari, ahlat va 12-barmoq ichak ichidagi mahsulotida proteolitik faolligini yoki oshqozon osti bezi fermentlari konsentratsiyasi aniqlanadi.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning ommaviy skrining tekshiruvlar olib borish tavsiya etiladi. Birinchidan, qon dog'larida immunoreaktiv tripsin va mekoniyda albumin, so'ng terda elektrolitlar konsentratsiyasi aniqlanadi.

Davolash simptomatik: antibiotikoterapiya, bronxodilyatatorlar, gormonoterapiya, vitaminlar, fermentlar va parhez. Genoterapiya usuli ishlab chiqish arafasida.

Nazorat savollari:

1. Gen kasalliklari. Tushuncha, tasnifi.
2. Gen kasalliklarning patogenezi.
3. Gen kasalliklarning asosiy klinik belgilari.
4. Enzimopatiyadar. Uglevodlar almashinuvini irsiy yetishmovchiligi.
5. Aminokislotalar almashinuvini irsiy yetishmovchiligi.
6. Moddalar to'planishini irsiy buzilishi.
7. Lipidlar almashinuvini irsiy yetishmovchiligi.
8. Oilaviy giperxolesterinemiya.
9. Vitaminlar va mineral moddalarning irsiy yetishmovchiligi.
10. Gormonlar metabolizmning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklari.
11. Transport oqsillarning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklari.
12. Nerv-mushak irsiy kasalliklari.
13. Biriktiruvchi to'qimaning buzulishi bilan boradigan gen kasalliklari.
14. Mukovissidoz kasalligi. Klinik manzarasi. Tashxis qo'yish usuli.

3.5.3. Nerv- mushak kasalliklari

Neyrofibromatoz yoki Reklingsauzen kasalligi – og‘ir politizimli kasallik bo‘lib, asosan asab tizimi shikastlanadi, shu sababdan asab kasalligi hisoblanadi. Kasallik autosom-tipda nasllanadi. Neyrofibromatozning ikkita tipi mavjud: I va II tipi.

Neyrofibromatozning I tipini klinik belgilari har xil, chunki patologik jarayonga bir necha tizimlar kirishadi, ya‘ni mutasiyaga uchragan gen pleyotrop xossasiga ega. Kasallikning belgilari:

- och jigar rang dog‘lar. Ularning soni 5-6 ta, diametri 5 mm- bolalarda, katta yoshdagi bemorlarda - 15 mm dan kam emas. Pigment dog‘lar ko‘pincha 3 yoshdan boshlab paydo bo‘ladi va borgan sari ko‘paib boradi. 95% bemorlarda kuzatiladi;

- asosiy belgi bo‘lib neyfibromiomalarning paydo bo‘lishi hisoblanadi. Neyrofibromalar tananing har xil joylarida paydo bo‘lishi mumkin. Rasm 42. Neyrofibromalar joylashgan joydar qichiydi, lovullaydi va og‘riydi. 30 yoshga yetgan bemorlarda 95%da shunday neyrofibromalar bo‘ladi;

- qo‘ltiq va qorinning ostki qimsida, qorin bilan son orasidagi terisida sepkillarga o‘xshagan dog‘lar paydo bo‘ladi. Bunday dog‘lar 80% bemorlarda uchraydi;

- suyak tizimidagi o‘zgarishlar: bosh skeletidagi asosiy suyagining qanotlarini displaziyasi, uzun naysimon suyaklarining tug‘ma qiyshaishi va yuqqalashtirilishi, “yolg‘on” bo‘g‘imning hosil bo‘lishi;

- neyrofibromatozning I tipida albatta ko‘rish nervining gliomasi rivojlangan bo‘ladi. KT va MRT da ko‘rish nervining qalinlashgani ko‘rinadi;

- Lish tugunchalarini ko‘zning kamalak pardasida paydo bo‘lishi. Bemor bola jinsiy balog‘atga yetganda barchasida Lish tugunchalari aniqlanadi;

- neyrofibromatozning I tipi bemorning qarindosh-urug‘larida uchrashi ko‘pincha kuzatilganligi aniqlangan. Kasallikga xos bo‘lgan belgi – penetrantlik bilan nasllanishi, shu sababdan, qarindoshlarda neyrofibromatozning kuzatilishi diagnostik belgi bo‘lib xizmat qilishi mumkin.



Rasm 42. Neyrofibromatoz

Neyrofibromatoz kasalligini I tiping kechishi borgan sari og'irlashib boradi. Yuqorida aytib o'tgan belgilaridan tashqari kognitiv o'zgarishlar ham kuzatiladi (o'rgatish, o'qitish qiyinlashadi). Bundan tashqari, xavfli o'smalarning rivojlanishi aniqlangan. 30% bemorlarda kasallikning kechishi o'lim bilan tugaydi.

Asosiy belgilardan tashqari neyrofibromatozda bir nechta qo'shimcha belgilar ham kuzatiladi. Masalan, bemorlarning bo'yi past – 25-35%, bosh og'riqlari – 20%, ko'rish nervining gliomasi – 7%. Kamroq uchraydigan belgilarga kiradi: epilepsiya -1-2%, gidrosefviya -2%, ksantogranulemlar -1-2% va hokazo.

Neyrofibromatoz kasalligining I tipini fenotipik ko'rinishlari xilma xil, hattoki bitta oilaninig bolalarida ham farq qiladi. Asosiy rolni shvann hujayralar bajaradi, lekin somatik mutasiya tufayli ularning genotipi geterozigota holatini yo'qotadi, natijada xavfli o'smalar rivojlanadi, chunki mutasiyaga uchragan gen o'smalarning supressori bo'lib xizmat qiladi.

Neyrofibromatoz kasalligi I tipi bilan kasallangan bemorlar ko'pincha nevrolog va dermatologlarga murojat qilishadi.

Kasallik nasliy ekanligi allaqachon genealogik tekshiruvlar yordamida aniqlangan. Hozirgi kunda geni ham aniqlangan. Neyrofibromatoz I tipining lokusi 17-chi xromosomaning kalta yelkasida joydashgan bo'ladi. Gen 350000 juft nukleotidlardan tashkil topgan. Gen to'liq sekvenirlangan. Uning tarkibida 59 ta ekzon bo'ladi. Kasallikning geni o'smalarning supressor genlari qatoriga qiradi, shu sababdan bemorlarda o'smalarning rivojlanishi tushunarlidir. Genda 500taga yaqin mutasiyalar aniqlangan: translokatsiya, delesiya, duplikatsiya va nuqtali mutasiyalar. Bundan tashqari, modifikator genlar ham aniqlangan, lekin ularning vazifalari to'liq o'rganilmagan. Neyrofibromatoz I tipini genining birlamchi mahsuloti oqsil bo'lib, uni neyrofibromin deb atashadi

Neyrofibromatoz I tipini tarqalish chastotasi 1:3500-5000 tug'ilgan chaqaloqlarga nisbatan. Nasllanish tipi autosom-dominant. Kasallikning tasodifan uchrashi 50-70%ni tashkil qiladi.

Davolash: simtomatik va jaroh usuli. Hozirgi kunda patogenetik davolash usullari ishlab chiqarilmoqda (antifibrozo vositalar).

Miotonik distrofiya yoki Rossolimo – Batten – Shteyner – Kurshman kasalligi – distrofik miotoniya kasalligi deb ataladi. Kasallik autosom-dominant tipda nasllanadi. Yuzaga chiqaruvchi gen variabel ekspressiyaga ega bo'lgan sababli, kasallikda klinik polimorfizm kuzatiladi. Asosiy klinik belgilari: miotoniya, mushaklarning bo'shishi, katarakta, yurak aritmiyasi, peshonadan boshlab sochlarni tushib ketishi, aqliy zaiflik. Rasm 43. Mushaklarning tortishlari ayniqsa qo'l, jag' va tilda yaqqol seziladi. Miotoniya va mushaklarning bo'shishi borgan sari kuchayib boradi, chunki shikastlangan mushak hujayralari degeneratsiyaga, muskul tolalar esa, atrofiyaga uchraydi.

Bemorlarning so'zlashishi va yutishi qiyinlashib boradi. Muskullarning titrashi va bo'shashi odatda assimetrik tarzda kuzatiladi. Patologik jarayonga avval yuz va chakka muskullar kirishadi, so'ng bo'yin, yelka va son muskullari. Natijada bemorlarning mimik muskullar bo'shshadi, yuzi amimik holatga o'tadi, ptoz kuzatiladi va chaynash muskullari atrofiyaga uchraydi.



Rasm 43. Rossolimo – Batten – Shteyner – Kurshman miotonik distrofiyasi.

Miotonik distrofiyaning ikkita tipi aniqlangan. Kasallikning 1-chi tipi miotonik distrofiyalar ichida 98% ni tashkil etadi va muskullarning bo'shashi bilan boshlanadi. Muskullarning bo'shashi distal tomondan proksimal tomonga qarab amalga ohsa, miotonik distrofiyaning ikkinchi tipida teskarisi, muskullarning bo'shashi proksimal tomondan boshlanadi va distal tomonga o'tadi.

Miotonik distrofiyada asosiy belgilardan tashqari kuzatilishi mumkin bo'lgan belgilarga kiradi: katarakta, gipogonadizm, amenoreya, dismenoreya, tuxumdon kistalari, yurak aritmiyasi, abdominal o'zgarishlar va progressiv rivojlanayotgan aqliy zaiflik.

Klinik manzarasining manifestasiyasi bemorning prenatal davridan to 50-60 yoshgacha kuzatilishi mumkin. Qaysi davrdan kasallikning belgilari yuzaga chiqishiga qarab, 4ta shaklini ajratish mumkin: tug'ma, o'spirin, klassik (20-30yosh) va minimal (50-60 yosh). Olimlarning tekshiruvlari bo'yicha bunday shakllar gendagi uchnukletidlarning taqrorlanishini miqdoriga bog'liq: miqdori qancha ko'p bo'lsa, shuncha erta kasallik rivojlanadi va og'ir kechadi.

Kasallikning tarqalish chastotasi 1:7500-10000.

Miotonik distrofiyaning 1 tipida bemorlarda mushak distrofiyasi proteinkinaza genini mutasiyasi aniqlangan. Gen 19 xromosomaning 19q13.2-19q13.3 lokusida joylashgan. Miotonik distrofiyaning 2 tipida boshqa geninig mutasiyasi aniqlangan: gen 3chi xromosomaning 3q23.3 lokusida joylashgan.

Ilmiy adabiyotlarda kuyidagi ma'lumotlar keltirilgan: bir nechta oilalarning bemor avlodlari tekshirilganda, birinchi avlodning bemorlarida faqat katarakta, ikkinchi avlodida o'rta darajadagi mushaklarning bo'shashi, uchinchi avlodning bemorlari kasallikning tug'ma shakli kuzatilgan. Demak, kasallikning qanday kechishi gendagi uchnukletidlarning taqrorlanishini miqdoriga bog'liq ekan.

Miotonik distrofiya kasalligida imprinting xodisasi ham kuzatiladi. Bemorlar kasal onadan tug'ilgan bo'lsa, kasallik erta boshlanadi va og'irroq kechadi, kasal otadanga nisbatan. Kasallikning tug'ma shakli faqat kasal onadan tug'ilgan bemorlarda aniqlangan xolos, chunki tripletlarning ekspansiyasi ayollarning meyozi jarayonida kuzatiladi, spermatogenezda esa kuzatilmaydi.

Parkinson kasalligi va parkinsonizm

Parkinson kasalligi - markaziy nerv tizimini surunkali progressivlanuvchi degenerativ kasalligi bo'lib, ko'proq ekstrapiramid tizimini zararlanishi bilan kechadi.

Parkinson kasalligi birlamchi idiopatik parkinsonizmga tegishli. Bu kasallik autosom-dominant va autosom-recessiv tipda nasllanadi. Birlamchi parkinsonizm bilan birgalikda ikkilamchi parkinsonizm ham farqlanadi. Bu boshqa kasalliklarning oqibati hisoblanadi. "Parkinsonizm" tushunchasi istalgan sindromga tegishli bo'lib, bunda Parkinson kasalligi uchun xarakterli bo'lgan nevrologik ko'rinishlarni uchratish mumkin. Bunday belgilar Gentington xoreyasi, gepatoserebral distrofiya, oilaviy bazal gangliyalarning kalsifikatsiyasida ham uchraydi.

Birinchi marta bu patologiyani Djeym Parkinso 1817 yil 6 ta kasalda tushuntirib bergan va bu kasallikka "titroq falaji" deb nom qo'ygan. Parkinson kasalligi keksalarning ko'p uchraydigan muammosi hisoblanadi. Kasallik boshlanishini o'rtacha yoshi 55-60 yoshga to'g'ri keladi, lekin kasallik 40 yoshdan ham boshlanishi mumkin. Parkinsonizm kasalligi jins, irq va yashash joyiga bog'liq emas.

Parkinson kasalligini kelib chiqishi to'liq hozir kungacha ham o'rganilmagan, lekin bu kasallik paydo bo'lishida quyidagi omillarning ta'siri aniqlangan: nasliylik, qarilik va ba'zi toksin moddalarning ta'siri katta ahamiyatga ega, masalan, pestisidlarning.

Parkinsonizmi kasallikning etiologik tasniflashi bo'yicha uchta guruhga ajratiladi (Xalimova va boshq., 2019).

1. Idiopatik shakli (Parkinson kasalligi va irsiy yuvenil parkinsonizm).
2. Ikkilamchi shakli (qon tomirli, toksik, jarohatdan so'ng, dori vositali, metabolik, o'smali, gidrosefalitik).
3. "Parkinsonizm plyus" (multitizimli atrofiya, progressiyali paralich, kortikobazal degeneratsiya, Alsgaymer kasalligi).

Parkinsonizmning asosiy nozologik shakli bo'lib Parkinson kasalligi hisoblanadi (75-80%). Boshqa parkinsonizm kasalliklardan farqli ravishda zararsizroq kechadi va dofaminergik vositalarga moyillik ko'rsatadi. Parkinsonizmning boshqa shakllari tezlik bilan rivojlanadi va 5 yil ichida bemorlar yuraolmaydi, parkinsonizma qarshi vositalarga chidamli bo'ladi.

Parkinsonizmning yagona sababidan biri bo'lib yosh kattapashgan sari miya neyronlarning sonini kamayishi (har 10 yilda odam 8% neyron yo'qotadi, lekin kasallik belgilari neyronlarning 80% yo'qolganida namoyon bo'ladi. Ammo hozirgacha parkinson kasalligining nasliy xarakterga ega ekanligi to'liq isbotlanmagan bo'lishiga qaramay oilaviy kasallanish holatlar uchraydi. Ilmiy adabiyotlarning taxlilidan xulosa qilmish mumkin, Parkinson kasalligi poligen kasalliklar qatoriga kiradi, ya'ni multiomilliy kasallikdir.

Grek olimi Polimeropulos 1997 yilda parkinsonizmning nasliy shakli italiyalik va grek oilalarida al'fa-sinuklin deb nomlangan oqsil sintezini kodlovchi genida mutasiya aniqlaydi. Keyinchalik yapon olimlari 1998 yilda parkin oqsilini kodlovchi genini aniqlashadi. Ushbu genning mutasiyasi ham irsiy parkiesonizm kasalligini rivojlanishiga olib keladi, lekin kasallikning boshqa shakliga. Bunday mutasiya 40 yoshgacha kasal bo'lgan bemorlarda aniqlangan. Bemorlarning yoshi qancha yosh bo'lsa, parkin genida mutasiyaning kuzatilish ehtimoli ko'proq bo'ladi. Yana shu narsa aniqlandiki, parkin genida mutasiyalar ko'proq kuzatiladi, al'fa-sinuklin geniga nisbatan, lekin aniq dalillar yo'q. Oxirgi yillarda parkinsonizma tegishli bir nechta genlarning mutasiyalari aniqlanadi. Masalan, PINK-1 genining mutasiyasi natijasida qora substansiya neyronlarining haloqligi kuzatiladi. Shunday genlar tipiga o'xshash yana bitta gen – dardarin deb atalgan gen LRRK2 parkinsonizmga tegishli, chunki “dardarin” degan so'z “tremor” ma'nosini anglatadi, ya'ni kasallikning asosiy belgisini. Birinchi marta LRRK2 genida mutasiya G2019S yapon oilasida autosom-dominant tipida nasllanadigan Parkinson kasalligida aniqlangan. Keyinchalik parkinson kasalligi bilan kasallangan yevropalik oilalarida ham bunday mutasiyala kuzatilishi tasdiqlangan.

Shunday qilib, Parkinson kasalligiga oid bo'lgan autosom-dominant nasllanadigan genlarga kiradi: PARK1 (alfa-sinuklin sintezlaydi) va 4-chi xromosomaning 4q21 lokusida, PARK3- 2-chi xromosomaning 2r13 lokusida,, PARK5- 4-chi xromosomaning 4r14 lokusida? RARK8 - 12-chi xromosomaning 12q12 lokusida joylashgan; autosom-resessiv nasllanadigan genlar: PARK2 (parkin sintezlaydi) va 6-chi xromosomaning 6q25.2- q27 lokusida, PARK6- 1-chi xromosomaning 1r36 lokusida, PARK7 (protein DJ-1) - 1-chi xromosomaning 1r36 lokusida joylashgan.

Bundan tashqari, Parkinson kasalligiga moyillik hosil qiladigan genlar ham aniqlandi masalan: hujayra detokikasiyasini amalga oshiruvchi, antioksidant himoya qiluvchi, dofamin transporti va metabolizmida ishtiroq etuvchi,

mitoxondrial genomi, apoliprotein Ye geni, neyrotrofik omillarining genlari va boshqalar. Ushbu genlarning nobop allellarining tashuvchilarida kasallanish xavfi yuqori bo'ladi.

Asosiy sabablaridan yana biri bo'lib odamning bosh miyasiga toksik moddalarning ta'sirining natijasidir, chunki 1977 y. (giyohvandlar) sintetik heroin qabul qilayotgan yoshlarda og'ir parkinsonizmga uchraganligi bilan bog'liqligi aniqlangan.

Bundan tashkari, parkinsonizmni sababi bo'lib virusli infeksiya, bosh miyani tomiri kasalliklari, og'ir va qaytalangan bosh miya jarohatlari hisoblanadi. Dorilarni uzoq vaqt qabul qilinishi (masapan, neyroleptiklar, rezepin, sinnarizin) parkinsonizm rivojlanishiga olib kelishi mumkin degan fikrlar ham mavjud. Parkinsonizm marganes, is gazi bilan zaharlanganda rivojlanadi degan ma'lumotlar ilmiy adabiyotlarda keltirilgan.

Parkinson kasalligining patologik asosi bo'lib, miyaning qora substansiyasini dofaminergik neyronlarini ko'p qismining degeneratsiyasidir. Bu boshqa neyrotransmitterlarning - asetilxolinergik, adrenergik, serotoninergik va boshqa disbalanslariga olib keladi.

Harakat jarayoni asosi bo'lib ixtiyorsiz harakatlar hisoblanadi va buni ekstrapiramid tizimi amalga oshiradi, ular harakatlarni sillikligini va boshlangan harakatni to'xtatishni ta'minlaydi. Bu jarayonni dofamin neyrotransmitteri amalga oshiradi.

Ixtiyoriy harakatlarni peshona po'stlogi nazorat qiladi va ular 'impulslarni bazal gangliyadan qabul qiladi va harakatlarni premotor po'stloq va talamus orqali ixtiyorsiz nazorat qiladi.

Parkinson kasalligini va parkinsonizmni bir necha klinik shakllari farqlanadi: 1) titroq; 2) titroq-rigid; 3) rigid-bradikinetik.

Klinik ko'rinishlari: gipokineziya, mushak rigidligi, tremor (titroq) va postural buzilishlar hisoblanadi. Rasm 44.



Rasm 44. Parkinson kasalligining rivojlanishi

Gipokineziya (yoki bradikineziya) harakatlarni sekinlashishi va kamayishi bilan kechadi. Bu kasallikda bemorlar uchun harakatni boshlab olish qiyin.

Yurishi sudrab yuruvchi, mayda qadamli. Koordinasiyasi buzilganligi sababli bilak va kaft mushaklarida mikrografiya kuzatipadi (yozuvi mayda). Gipokineziya natijasida ko'zni yumishi ham qisin, bemorni nigohi bir nuqtaga qaratilgan bo'ladi. Yutinish buzilgani sababli gipersalivasiya kuzatiladi. Bemorlarning nutqi monoton, oxirida so'nib boradi.

Rigidlik bunda mushak tonusi oshadi, bemorlarda passiv harakatlarni tekshirilganda oyok va qo'l mushaklarida karakterli karshilik aniqlanadi bu "tishli g'ildirak" fenomeni nomi bilan ma'lum. Skelet mushaklarning mushak rigidligi bemorga karakterli "so'rab turuvchi" holatni beradi, yurganda (tananing bukuvchn mushaklarida rigidligi hisobiga) bukchayishni beradi. Mushaklar rigidligi mushaklarda og'riq paydo bo'lkshiga olib keladi va bu kasallikning birinchi simptomi bo'lib xisoblanadi

Tremor parkinsonizm kasalligi bilan kasalanganlar uchun asosiy komponent hisoblanmaydi. Tremor antagonist mushaklarni ritmik qisqarishi hisobiga paydo bo'ladi va tinchlikdagi tremor kuzatiladi. Titrash, ayniqsa, kaftlarda ko'rinarli bo'lib "tanga sanash" ko'rinishida bo'ladi Faol harakat qilganda titroq kamayadi yeki yo'qoladi. Parkinsonik tremordan essensial yoki oilaviy tremorni farqi shuki, ular kamaymaydi

Postural noturg'unlik, Parkinson kasalligining asosiy ko'rinishlaridan biri bo'lib hisoblanadi (rigidlik, gipokineziya va gremor bilan kechadi). Postural reflekslar turish va yurishni regulyasiya kilishda ishtirok etib, ixtiyorsiz hisoblanadi Parkinson kasalligida bu reflekslar buziladi: ular bo'lmasligi yoki kuchsizlangan bo'lishi mumkin. Postural refleks buzilganda bemorlar tez-tez yiqilib turadi (propul'siya, lateropul'siya, retropul'siya). Bundan tashqari bemorlarda vegetativ buzilishlar (ichakni kisqarish xususiyatini kuchsizligi hisobiga) va emosional-ruhiy buzilishlar ko'rinishida kuzatiladi.

Parkinson kasalligida tashxislash bu kasallik uchun tipik bo'lgan quyidagi mezonlarni o'z ichiga oladi: kasallikni bir tomondan boshlanishi; titrash faqat tinch holatda bo'lishi; simptomatikani doimo simmetrik bo'lishi; L- DOFA ni yaxshi ta'sir etishi; progressivlanuvchi kechishi.

Parkinson kasalligini simptomatik parkinsonizmdan (dorilar ta'siri, infeksiyadan keyingi, toksik, metabolik, travmalardan keyingi, qon tomir kasalliklari) va degenerativ kasalliklardan (mul'titizimli atrofiya, progressivlanuvchi o'zak usti falaji va po'stlok bazal degeneratsiya) farqlash lozim.

Davolash: patogenetik mexanizmlarni hisobga olgan holda olib boriladi. Bu kasallikda dofamin va asetilxolin o'rtasida balans buziladi, bunda dofamin miqdori kamayadi, ASX faolligi oshadi.

Parkinsonizumni patogenetik davolash quyidagi asosiy yo'nalishlar bo'yicha ta'sir egadi: ASX neyrotransmitter aktivligini so'ndirish, bu dofamin bilan ASX o'rtasida balansni giklanishiga olib keladi, dofamin mikdorini normagacha ko'tarilishi.

Kasallikning belgilari : gepatomegaliya, sarg'ayish, qusish, jigar sirrozi, aqliy zaiflik, yutish refleksning susayishi, mushaklarning gipertonusi, tremor, Kayzer-Fleysher halqasi, qon zardobida misning miqdori 100 ml da 80 mg dan kam, seruloplazmin konsentratsiyasi esa, 100ml da 20 mg dan kam bo'ladi. Misning siydik bilan ekskresiyasi bir sutkada 100 mg dan ko'proq.

Mumkin emas: shokolad, yongoq, turshaklar, qisqichbaqalar, jigar va bug'doy doni.

3.5.4. Biriktiruvchi to'qimani shikastlanishi bilan boradigan gen kasalliklar

Marfan sindromi – irsiy autosom-dominant tipda nasllanadigan biriktiruvchi to'qima kasalligi. Kasallikning klinik manzarasi birinchi marta 1886 yilda V.Mavfan tomonidan tasvirlangan. Marfan sindromini kelib chiqish sababi bo'lib fibrillin genining mutasiyasidir. Gen xromosomaning 15q21 lokusida joylashgan. Fibrillin genini Marfan sindromi bilan bog'liqligini aniqlanishi molekulyar-genetik tashxislash o'tkazish imkonini beradi. Marfan sindromining simptomatikasi ko'p tizimli va turlicha: me'yordan qiyin farqlanuvi yengil shaklidan boshlab, to xususiy kechishigacha.

Kasallikning asosiy belgilari: suyak tizimining shikastlanishi, ko'z gavharini joyidan chiqishi, yurak va qon tomirlarda o'zgarishlar kuzatilishi, miyaning qattiq qobig'ini ekstaziyasi.

- Mushak-skelet tizimi: araxnodaktiliya, dolixostenomiliya, bemorlarning bo'yi baland bo'ladi, umurtqa pog'onasi va ko'krak qafasini deformatsiyasi, bo'g'imlarning o'ta harakatchangligi, yassi oyoqlik, baland tanglay, mushaklarning gipotoniyasi. Rasm 45.

- Ko'zlar: gavharini joyidan chiqishi, miopiya, ko'zning to'r pardasini joyidan ko'chishi, shox pardaning kattalashuvi va yassilanishi.

- Yurak va kon tomirlar tizimi: aortaning dilyatatsiyasi, aortani yuqoriga ko'tarilayotgan qismining anevrizmasi, mitral klapaning prolapsi va teshigining kal'sifikatsiyasi, aritmiya.

- Asab tizimi: rivojlanishning anomaliyalari, miya qattiq pardasi ekstaziyasi va bel-dumg'aza meningoseliyasi.

- Tashqi qoplamlar: chov churrasi, striya atrofiyasi.

- O'pka tizimi: spontan pnevmotoraks.

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 sindromni probandda ikki va undan ko'p tizimlarida (sistema) kasallik belgilari namoyon bo'lganda ushbu tashxisni tasdiqlash mumkin.



Rasm 45. Marfan sindromi bor yer kak (bo'yi baland, teri osti klechatkasi yo'q, skolioz, ko'krak qafasi deformasiyasi). Qo'l barmoqlari - uzun (araxnodaktiliya).

Ko'z gavharini chiqib qolishi, aortaning kengayishi, aortani qavatlanib qolishi, miya qattiq pardasi ektaziyasi tashxislash uchun eng xususiy belgilar bo'lib hisoblanadi I darajali qarindoshlikda kasallikni bo'limganda Marfan sindromi tashxisi probanda skeletni buzilishi va kamida ikki tizimda (ko'z, skelet, yurak) eng spesifik belgilar bilan patologik jarayonga qo'shilishi bo'yicha tashxis qo'yiladi.

Marfan sindromida skeletning o'sish soxalarini o'zgarishi va yopilishi erkaklarda 2,4 yilga erta, ayollarda esa 2,2 yilga erta kuzatiladi. Kata yoshdagi erkaklarning o'rta bo'yi 191 sm, ayollarnikki esa – 175 sm ga teng bo'ladi.

Populyasiyada Marfan sindromining uchrash darajasi 1:10 000- 1:15 000 ga teng. Kasallik klinik manzarasi va uchrash darajasi bo'yicha populyasion va etnik jihatdan farqlar kuzatilmaydi.

Marfan sindromi – tpik autosom-dominant kasallik bo'lib, klinik-genetik jihatdan yaxshi o'rganilgan. Klinik polimorfizmi yaqqol namoyon bo'lgani bilan, uning sabablari xanuzgacha noma'lumdir. Ota-onadan o'tgan va sporadik holatlarni klinik mazarasi bo'yicha ham farqlar kuzatilmaydi.

Elers-Danlo sindromi ham biriktiruvchi to'qima kasalligi bo'lib terini elastikligi, cho'zuluvchanligi yuqori bo'lishi, tomirlarni nozik va tez jaroxatlanishi mayin bo'lishi bilan, bo'g'im-pay apparatini cho'ziluvchanligi xisobiga bo'g'imlarni xaddan ziyod xarakatchanligi, ichki a'zolar patologiyasi bilan xarakterlanadi. Klinik belgilari. Tug'ilishidan namoyon bo'ladi. Terisi elastik bo'lib, teri burmasini tanadan ancha masofagacha cho'zish mumkin. Ayniqsa bu holat tabiiy burmalar soxasida, yuzda va bo'g'im soxalarida yaqqol namoyon bo'ladi. Rasm 46. Tirsak va tizza bo'g'imlari terisi nozik, pergamentsimon bo'ladi. Yuz terisini tirish ko'pligi sababli qarilik ko'rinishini beradi. Quloq supralari odatda g'ayrioddiy uzun bo'ladi. Noziklashgan teri orasidan tomir tarmoqlari o'tadi. Ozigina ezilish va lat yeyish terini jaroxatlanishiga va maxalliy qon quyilishiga olib keladi. Shikastlangan joyda tezda chandiqlar paydo bo'ladi.



Rasm 46. Elers-Danlo kasalligi. Terining o'ta cho'ziluvchanligi.

o'zgarish yoki yumshoq fibrozli teri va teri osti pigmentlashgan o'sma xosil bo'ladi. Tomirlarni sinuvchanligi va tezda jaroxatlanishi ko'plab qon quyilishlarga olib kelishi mumkin. Masalan terida, bo'g'implarda, ichki a'zolarida, asab tizimida.

Bemorlarda xaddan ziyod bo'g'implarni bukilishi, bo'shshishi kuzatiladi. Ba'zida pay-bo'g'im apparatida o'zgarishlar asosiy klinik manzarasini namoyon qiladi. Og'ir xolatlarda visseral belgilar o'pka emfizemasi, yurak yetishmovchiligi kuzatiladi.

Bemorlarda yana tomirlarda rivojlanish nuqsonlari (o'pka arteriyasini stenoz, aorta koarktasiyasi) tug'ma kindik, chov churrasi, to'g'ri ichak bachadon tushib qolishi, oshqozon-ichak trakti siydik pufagi divertikuli, kuzatiladi. Ko'z tomonidan qovoq terisi atrofiyasi, shishi, ularni osilib qolishi, muguz pardada degenerativ o'zgarishlar bo'lib ko'rishni pasayishi, yorug'likdan qo'ro'ish kuzatiladi. Ba'zida ko'z simptomlari, teri simptomlaridan ustun bo'ladi.

Intellekt o'zgarmaydi. Agar kasallik bosh va orqa miyaga, ichki a'zolarga qon quyilishi bilan asoratlanmasa xayot uchun kasallik xavf tug'dirmaydi. Tananing ochiq qismlarida, yuz soxada sezilarli teri def

Dyushenn-Bekker miodistrofiyasi - bu ko'p sonli irsiy asab-mushak kasalliklari ichida ko'p uchraydigan shakllaridan biridir. Mushak distrofiyalari periferik motoneyronlarni 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 mutasiyasi bilan bog'liq. Bu oqsil membrana butunligi saqlagan holda sarkolemma soxasida ko'p miqdorda joylashadi. Sarkolemmadagi struktur o'zgarishlar sitoplazmatik komponentlarni 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 miodistrofiyasining klinik jihatdan Dyushenn miodistrofsi va Bekker miodistrofiyasiga ajratish mumkin.

Dyushenn miodistrofiyasi tirik tug'ilgan o'g'il bolalarda 3:10000 nisbatda uchraydi. Irsiy jihatdan kasallikning kodlovchi gen X-xromosomaga birikkan resessiv letal buzilishlarga oid. 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 psevdogipertrofiyasi kuzatiladi. Mushaklar atrofiyasi jarayoni progressiv tarzda kechadi: son mushaklari → bel kamari → yelka kamari → qo'llar. Nafaqat boldir mushaklar psevdogipertrofiyasi, balki dumba, del'tasimon, qorin va til mushaklarida xam kechadi. Bolalarda bel lordozi, kuraklarni qanotsimon ko'rinishga aylanishi rivojlanadi. Bemorlar egilgan holatda tizzalariga tayangan holda bazo'r tiklanadilar. Rasm 47.

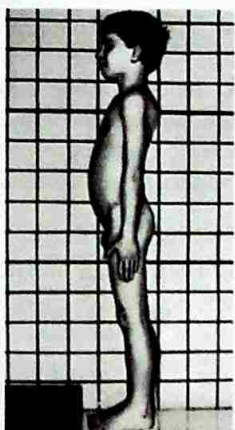
Atrofik jarayonlar yurakda xam rivojlanadi (kardiomiopatiya), o'tkir yurak yetishmovchiligi – letal oqibatlar sababchisidir. Me'da-ichak tizimi motorikasi buziladi. Suyak tizimida ikkilamchi o'zgarishlar aniqlanadi. Bemor bolalar aql-zakovati pasaygan. Mushak nuqsonlari og'irligi va aql-idrokni pasayish darajasi o'rtasida korrelyativ bog'lanish yo'q. Atrofiyaning (holsizlik) eng so'nggi bosqichida yuz, yutqin va nafas mushaklari zararlanadi. Bemorlar xayotining 2-3 o'n yilligida vafot etadi.

Dyushen miodistrofiyasida biokimyoviy ko'rsatkichlardan qon zardobida kreatinfosfokinaza miqdorini ortishi (10-100 marta) eng xarakterlidir. Ushbu fermentning faolligi chaqaloqlar xayotining dastlabki kunlarida, xatto homiladorlik vaqtida ham ortgan bo'lishi mumkin.

Qiz bolalarda Dyushen miodistrofiyasi klinik manzarasida X-xromosoma bo'yicha monosomiyani (Turner sindromi) inkor qilish kerak.

46,XX kariatipga ega qiz bolalarda rivojlanishning ilk bosqichlarida (16-32-hujayra blastosista) barcha me'riy allellar bilan (yoki deyarli barcha) X-xromosoma inaktivasiyasi sababli Dyushenn miodistrofiyasi ehtimoli inkor etilmaydi.

Dyushen miodistrofiyasi geterozigot tashuvchilari subklinik simptomlarga ega bo'lishlari mumkin: boldir mushaklar kattalashishi, jismoniy zo'riqishlarda o'ta charchashlik, elektromiogrammadagi o'zgarishlar. Dyushenn miodistrofiyasining kam yoki yaqqol namoyon bo'lgan simptomlari geterozigot tashuvchilarning 70% uchraydi.



Rasm 47. Dyushen miodystrofiyasi. Boldir mushaklari psevdogipertrofiyasi. Pastda, lordoz, boldir mushaklari psevdogipertrofiyasi, boldir mushaklari atrofiyasi. O'ngda, egilgandan keyin tiklanishning qiyinligi.

IV BOB. MITOXONDRIYALAR VA MITOXONDRIAL KASALLIKLAR

4.1. Mioxondriyalar to'g'risida tushuncha.

Mitoxondriyalar birinchi marta 1894 yilda R.Al'tman tomondan tasvirlangan, lekin atama "mitoxondriya" 1897 yilda K.Benda tomonidan fanga kiritilgan. Mitoxondriyalar hujayra organoidi bo'lib muhim vazifa bajaradi. Tuzilishiga keladigan bo'lsak, boshqa organoidlardan farqli ravishda (xloroplastlardan tashqari) tarkibiga DNK va ribosomalar kiradi, ya'ni o'z-o'zini qayta tiklashga qodir, shu sababdan yarim avtonom organoidlar guruhiga mansub. Mitoxondriyalar barcha hujayralarda aniqlangan, eritrositlardan tashqari. Hujayra tarkibida miqdori bir necha yuzga yetishi mumkin. Masalan, oositlarda mitoxondriyalar soni ko'p bo'ladi, spermatozoidlarda esa, faqat 4ta, otalanganda spermatozoidlarning mitoxondriyalari zigotaga o'tmaydi.

Mitoxondriyalarning asosiy vazifasi – organik moddalarning aerob parchalanish reaksiyalari va ATF moddasini sintezini amalga oshirishdir. Bundan tashqari, limon kislotasini almashinuvida ishtiroq etish: aminokislotalar, gem, vitaminlar, lipid va pirimidinlar sintezi; yog' kislotalarni oqsildash kabi reaksiyalarni amalga oshirish.

Mitoxondriyalarning genomi to'liq o'rganilgan.

Mitoxondriyalarning nafas olish zanjirida yadro DNK bilan mtDNK tomonidan kodlangan 5ta kompleks-subbirliklar ishtiroq etadi. Ularning miqdori 10-35gacha boradi, mtDNK kichik kattalikda bo'lsa ham 5ta fermentdan to'rttasini tarkibiga kiruvchi 13ta polipeptidning sintezini boshqaradi. Shularning 7-tasi 1-chi kompleks tarkibiga kiradi (NADH-degidrogenaza oksireduktazaning koenzim Q bilan), 1-ta polipeptid III-chi kompleksning subbirlik vazifasini bajaradi (koenzim Q sitoxrom-s-oksireduktaza bilan), 3-ta polipeptid IY-chi kompleksning (sitoxrom-s-oqsadza bilan) subbirliги va 2-ta polipeptid - Y-chi kompleksning (ATF-sintetazaning) subbiligidir.

II-chi kompleksga kiruvchi oqsillarning subbirliklarini (suksinatdegidrogenaza ham) sintezi yadro DNK-si tomonidan kodlanadi (boshqariladi). Yadro DNK-si tomonidan kodlanadigan mitoxondriyalarning barcha oqsillari sitoplazmaning ribosomalarda sintezlanadi va mitoxondriyalarning kristalar va matriksiga kelib joylashadi.

Mitoxondrial kasalliklar mitoxondriyalarda kuzatiladigan oqsildanish va fosforillanish jarayonlarning buzilishi tufayli kelib chiqadi.

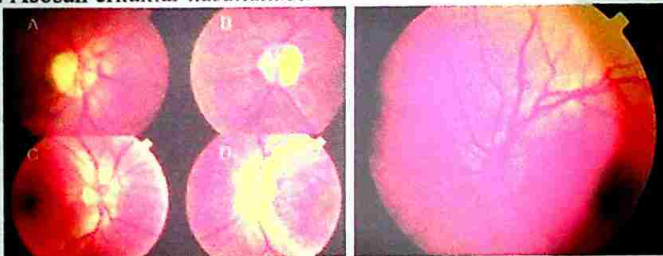
Mitoxondrial kasalliklar 4-ta sinfga ajraladi: bittasi – nasldan naslga o'tmaydigan bo'lsa, uchtasi- nasldan naslga o'tadigan kasalliklar. Birinchi sinfga kiradi – mitoxondriyalarga zaharli moddalarni ta'siri natijisida kelib chiqqan, qolganlari esa, mitoxondriyalarning genomini buzilishi tufayli rivojlanadi.

Ikkinchi sinfga kiruvchi mitoxondrial kasalliklar Krebs siklining buzilishi, oqsidlanish va fosforillanish jarayonlarning buzilishi, nafas olish jarayonining defekti, mitoxondriyalarga kelib tushgan oqsillarning defekti tufayli rivojlanadi. Uchinchi sinfga kiruvchi mitoxondrial kasalliklar mtDNKning defektlariga bog'liq: struktura oqsillarini kodlovchi gelarning nuqtali mutasiyalari va yirik delesiyalari. To'rtinchi sinf – mitoxondriyalarning intergenom defektlariga bog'liq bo'lgan kasalliklar.

4.2. Mitoxondrial kasalliklarning alohida nozologiyalari.

ARP- sindromi – ataksiya, neyropatiya va pigment retinit sindromi. 1990 yilda tasvirlangan. Kasallik belgilari bemorning 3 yoshidan boshlab namoyon bo'ladi, masalan: ataksiya, demensiya, rivojlanishning orqada qolishi, oyoq-qo'llarning proksimal qismlarini bo'shishi, sensor neyropatiya, tomir tortishishlar, pigment retinit. Sindromning rivojlanishi mtDNKni nuqtali mutasiyasiga bog'liq.

Leber atrofiyasi – irsiy optik Leber neyretinopatiyasi (LHON) deb ataladigan kasallikka xos bo'lgan belgilar: bemorlarning 20 yoshigacha juda tezlik bilan, ko'rish nervlarini atrofiyasi tufayli, ko'zlari ko'rmaydigan bo'lib qoladi. Keyinchalik retrobulbar neyropatiya rivojlanadi. Ko'z tubi tekshirilganda ko'rish nervining diskini shishib qolishi va to'r pardani qon tomirlarining shikastlanishi kuzatiladi (mikroangiopatiya). Rasm 48. Bemorlarda harakat, nevrologik va ruhiy o'zgarishlar rivojlanadi: giperrefleksiya, distoniya, koordinasiyaning buzilishi, periferik neyropatiya, tremor. Asosan erkaklar kasallanadi.



Rasm 48. Leber optik neyropatiyasi. Kuruv nervi atrofiyasining darajalari.

KT-da bosh miya po'stlog'ini umumiy atrofiyasi, EKG-da yurak ishini buzilishi aniqlanadi.

Kasallikning kelib chiqishi nuqtali mutasiyaga bog'liq. Nuqtali mutasiyalar bir necha xil bo'lishi sababli Leber atrofiyasini bir necha hil shakllari mavjud. Xatto kasalliklarning bitta shakli X-xromosomaga birikkan mtDNK defektining ekspressiyasini modifikasiya qiluvchi genga bog'liqligi aniqlangan. Shunday qilib, mtDNKdagi nuqtali mutasiyalar mitoxondriyalarda

kuzatiladigan elektronlar tashish va nafas olish zanjirlarining shikastlanishiga olib keladi.

Ley (Leigh) kasalligi – mtDNK ning delesiya tufayli kelib chiqqan kasallik xisoblanib, kuyidagi belgilari bilan namoyon bo'ladi: nekrozlar hosil qiluvchi ensefalomiopatiya, ataksiya, gipotenziya, mushaklarning bo'shishi, nafas olish jarayonining buzilishi, tana vaznini kamayishi, ko'rish va eshitish funksiyalarning susayishi. Kasallikning belgilari bemorlarning chaqaloq davridan yoki hayotini birinchi yilidan boshlab yuzaga keladi. Rasm 49.



Rasm 49. Ley (Leigh) kasalligi. Ensefalomiopatiya (A) va mushaklarning bo'shishi (B)

Kasallikning neonatal va kech yuzaga keladigan shakllari mavjud. Kasallikning neonatal shakli og'ir kechadigan kasallik bo'lib, bemor hayotining birinchi haftalarida yoki birinchi yilidayoq o'limga olib keladi. Kech yuzaga keladigan shaklida kuyidagi belgilar kuzatiladi: ko'rish nervining atrofiyasi, g'ailaylik, o'sish jarayonini orqada qolishi, miyachaning funksiyasini buzilishi, qusish, tomir tortishlari, tetraparez.

Leya kasalligida piruvatdehidrogenaza kompleksi va sitoxrom S-oksidadaning yetishmovchiligi kuzatiladi.

4.2.1. Dominant tipda nasllanadigan mitoxondrial miopatiyalar

Dominant tipda nasllanadigan mitoxondrial miopatiyalar mitoxondrial kasalliklarning alohida guruhini hosil qiladi. Mitoxondrial miopatiyalarga kiradi: MELAS, MERRE, MIMYCA, Al'per va Vol'fram va b. sindromlar.

MELAS - sindromga xos miopatiya, ensefalopatiya, laktat-asidoz. Sindromning belgilari bemorning 40-yoshgacha namoyon bo'ladi: demensiya, insultga xos bo'lgan xurujlar, tortishlar va hokazo. Ayrim holatlarda kuzatilishi mumkin gemiparezlar, oyoq-qo'llarning mushaklarini bo'shashishi, bo'yining pastligi, eshitishni susayishi. Barcha bemorlarda laktat-asidoz va mushak biopatlarda yirtiq muskul tolalar aniqlanadi. Bundan tashqari, bazal gangliyalarning kalsifikatlari va oftalmoplegiya belgilari rivojlanishi mumkin. Rasm 50.

MELAS – sindromning kelib chiqishi mtDNKning nuqtali mutasiyasiga bog'liq.

MERRF – sindromi – bu tobora ko‘chayib boradigan mioklonal epilepsiya ham mtDNKning nuqtali mutasiyasiga bog‘liqdir.



A B C
Rasm 50. MELAS – sindromi. MtDNKning mutasiyalari: 14470T/S, 14766S/T, 15326A/G

Kasallikning asosiy belgilari: mioklonik epilepsiya, ataksiya, sezuchanlikning buzilishi, umumiy tortishlarning xurujlari, eshitishning susayishi, ba‘zan ko‘rish nervlarning atrofiyasi, ko‘pkina holatlarda bo‘yinning kaltaligi va o‘ziga hos ikki tomonida lipomalar rivojlanadi. Rasm 51.



Rasm 51. MERRF – sindromi. Bo‘yin sohasidagi lipomalar.

MIMYCA – sindrom – bu kardiomiopatiya yoki miopatiya sindromi bo‘lib, markaziy asab tizimi shikastlanmagan holda rivojlanadi. Molekulyar-genetik defekti mtDNK ni nuqtali mutasiyasi.

Al‘per sindromi – tobora zo‘rayib boradigan bolalar polidistrofiyasi bo‘lib, bosh miyaning xususiy degeneratsiyasi tufayli kelib chiqadi. Kasallikning belgilari: demensiya, jigarning disfunksiyasi, ko‘rlik, tortishlar, spazmalar (siqilishlar).

Molekulyar-genetik defekti noaniq.

Vol'fram sindromining belgilari bemorning bir yoshidan to 20 yoshgacha namoyon bo'ladigan kasallikdir. Kasallikning belgilari: ko'ruv nervining atrofiyasi, jismoniy va aqliy rivojlanishning orqada qolishi, ko'zning to'r pardasini degeneratsiyasi, qand diabeti.

Molekulyar-genetik defekti – mtDNKning delesiyasi.

Mitoxondrial miopatiyalarning asosiy diagnostik testlariga kiradi:

- to'qimalar biopstatida geteroplaziya belgilarini aniqlash;
- mtDNKda nuqtali mutasiya va delesiyalarini aniqlash;
- qon va mushak biopstatlarda metabolitlar konsentratsiyasini oshishi oqsidlanish-fosforillanish jarayonini buzilishini biokimyoviy markyorlari bo'lib xizmat qiladi;

- nafas olish zanjiri fermentlarining faolligini buzilishi dehidrogenaza va sitoxrom-s-oksidadaning yetishmovchiligiga olib keladi.

Davolash prinsipi: asosan simptomatik.

Nazorat savollari:

1. Mitoxondriyalar. Tuzilishi. Vazifasi.

2. Mitoxondrial kasalliklar. Tushuncha.

3. ARP- sindromi, Leber atrofiyasi.

4. Leya kasalligi, Dominant tipda nasllanadigan mitoxondrial miopatiyalar.

5. MELAS, MERRE, MIMYCA. Klinik manzarasi. Tashxis qo'yilishi.

6. Al'per va Vol'fram sindromlar. Klinik manzarasi. Tashxis qo'yilishi.

7. Mitoxondrial miopatiyalarning asosiy diagnostik testlari.

8. Mitoxondrial kasalliklarning nasllanishini o'ziga xosligi.

V BOB. PEROKSISOM KASALLIKLAR

5.1. Peroksisomalar to'g'risida tushuncha

Peroksisomalar – yumaloq yoki oval shaklidagi hujayra organoidlari bo'lib, barcha hujayralarda, eritrositlardan tashqari, aniqlangan. Diametri 0,2-1,0 mikrongacha boradi va bir qavat elementar biologik membrana bilan qoplangan.

Peroksisomalarning miqdori, katta-kichikligi va shakli jihatidan har xil to'qima hujayralarida farqlanadi: jigar va buyrak hujayralarida ko'p, teri va miya - hujayralarida kam.

Peroksisomalarda 50taga yaqin fermentlar bo'lib, ular kislorod yordamida har xil substratlarning oksidlantiradigan, asosan oksidazalardan tashkil topgan. Peroksisomalar anabolik va katabolik funksiyalarni ham bajaradi. Masalan, peroksisomalar mitoxondriyalarda hosil bo'lgan atomar kisloroddan katalazalar yordamida hujayralarni saqlaydi.

Peroksisomalarning fermentlari esterifisirlangan fosfolipidlar, sintezida, glyutar va fitan kislotalarning oqsidlanishida, D-aminokislota va ayrim fenollarning oqsidlanishida, prostglandinlar va xolesterin metabolizmidan qatnashadi. Yana bitta vazifasi, xolesterinni o'zlashtirib, o't kislotalarga aylantiradi, degan ma'lumotlar bor.

Peroksisomalarda gliserolipidlarning dastlabki biosintezini amalga oshadi. Gliserolipidlar hujayra membranasini tarkibiga (5-20%) kiradi va mielin strukturasi (tuzilmasini) shakllantiradi. Bundan tashqari, trombositlarni faollashtirishda, erkin radikallarni chiqarib yuborishda, xolesterinni o't kislotalarga aylantirishda ishtiroq etadi.

5.2. Peroksisom kasalliklarning kelib chiqish mexanizmi.

Peroksisomalarning sintezini buzilishi yoki amalga oshmasligi peroksisom kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi.

Demak, peroksisom kasalliklarning kelib chiqishi peroksisomalarning struktura va funksiyalarni buzilishi tufaylidir, ya'ni murakkab metabolik reaksiyalar, shuningdek oqsillarning membrana orqali o'tishi va membrana reseptorlarning buzilishi bilan bog'liq.

Peroksisom kasalliklarning uchrash chastotasi 1:25-50ming ga teng. Ularning bir nechta shakllari mavjud. Deyarli barchasi autosom-recessiv tipda nasllanadi va barchasining belgilari bemorning yoshlik davridan boshlab namoyon bo'ladi, adrenoleykodistrofiya kasalligidan tashqari. Adrenoleykodistrofiya kasalligi jinsiy X-xromosomaga birikkan holda nasldan naslga o'tadi. Peroksisom kasalliklarning ko'p tarqalgan shakllariga adrenoleykodistrofiya, Refsum va Sel'vegar sindromlari kiradi. Ushbu kasalliklarga hos: genetik heterogenlik va klinik polimorfizm. Masalan, bitta gendagi mutasiyalar bir necha xil simtomokomplekslarni nomoyon qilsa, bir

xil simtomokompleks har xil genlarning mutasiyalari tufayli kelib chiqadi. Birinchi hodisa ko'p allellik yoki pleyotropiya tufayli kuzatilgan bo'lsa, ikkinchisi – har xil alell genlardagi mutasiyalar va genokopiyalar tufaylidir.

Peroksisom kasalliklarning morfofunktsional tasnifi bo'yicha 3ta guruhga ajratish mumkin:

1. Peroksisomalarning sonini o'zgarishi tufayli kelib chiqqan kasalliklar (serebrogepatorenal sindromi yoki Sellveger sindromi).

2. Peroksisomalarning soni o'zgarmagan, lekin bir nechta biokimyoviy reaksiyalarning o'zgargarishi tufayli kelib chiqqan kasalliklar (Sellveger sindromiga o'xshash kasalliklar).

3. Peroksisomalarning soni o'zgarmagan, lekin barcha biokimyoviy reaksiyalar kuzatilmaydi, chunki peroksisomalar o'z vazifasini bajarmaydi, natijada kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi (Refsum kasalligi).

Ohirgi yillarda peroksisom kasalliklarni 2ta sinfga ajratish tavsya etiladi. Birinchi sinf kasalliklar –peroksisomalar miqdori hujayrada juda kam yoki mutlaqo bo'lmagan tufayli kelib chiqqan (chaqaloqlarning Refsum kasalligi, neonatal adrenoleykodistrofiya, serebrogepatorenal Sel'veger sindromi va boshqalar). Ikkinchi sinf kasalliklar – peroksisomalar tuzilishi o'zgarmagan, ammo fermentni kodlovchi gen mutasiyaga uchrashi tufayli rivojlangan (akatalaziya, kattalarning Refsum kasalligi, giperoksaluriya- I tip, glyutar asiduriya-III tip, X-xromosomaga birikkan adrenoleykodistrofiya va hokazo).

Peroksisom kasalliklarning kelib chiqish mexanizmlari quyidagi o'zgarishlarga bog'liqligi aniqlangan:

- juda uzunzanjirli yog' kislotalar, di- va trigidroksiolestan kislotalar yoki yog' kislotalarning metabolitlarini oqsidlanishi;
- fitan va pinekolin kislotalarnig degradasiyasi;
- piroksin-oqsillarning membrana orqali transporti va ularning reseptorlarini funksiyasi;
- plazmalogenlarning sintezi; natijada hujayrada to'planib borayotgan metabolitlarning zaharli ta'siri buyrak usti bezi po'stlog'ining atrofiyasiga, miyaning oq moddasini dimielinizasiya va sudanofil leykodistrofiyasi bilan limfositlarning qisman perivaskulyar yig'ilishiga, jigarning fibrozini rivojlanishiga olib keladi.

Peroksisom kasalliklarning asosiy belgilari - asab tizimini shikastlanish belgilari bilan nomoyon bo'ladi: ruhiy rivojlanishning orqada qolishi, mushaklarning gipotoniyasi, eshitishning neyrosensor susayishi, retinopatiya yoki katarakta, kalla va yuz skeletining dismorfizmi, skeletning rivojlanish anomaliyalari.

5.3. Peroksisom kasalliklarning alohida nozologiyalari.

Sell'veger sindromi – geterogen kasalligi bo'lib, peroksin genlarining mutasiyalari tufayli kelib chiqadi. Ayrim holatlarda 7-chi xromosoma 7q11.3. segmentining delesiya yoki inversiyasiga bog'liq bo'ladi. Kasallikning belgilari bemor bolaning tug'lishidan boshlab yuzaga chiqadi. Bemorlarda tortishish xurujlar va gemorragik sindrom kuzatiladi. Bolalarning vazni 2500 g dan ortmaydi, bosh-yuz skeletining dismorfizmi, peshonasi katta, mongoloid ko'z kesimi (evropoid irqida), burun qismi kichik, mikrognatiya belgilari rivojlanadi. Rasm 52, 53. Bemor bolaning hayotini birinchi oylaridayoq teri va shilliq pardalari sarg'ayadi, sarg'ayishi uzoq davom etadi, buyrak usti bezining funksiyasini yetishmovchilik belgilari rivojlanadi. Bundan tashqari, mushak gipotoniyasi va buyraklarning polikistozi kuzatiladi.



Rasm 52. Sell'veger sindromi. Gidrosefaliya, mikrognatiya.



Rasm 53. Sell'veger sindromi. Burun qismining kaltaligi.

Barcha bemorlarda bosh miyaning nuqsonlari – gidrosefaliya, lizensefaliya, polimikrogiriya, oq moddasida dimielinizasiyaga uchragan joylar aniqlanadi. Ba'zan tug'ma katarakta va glaukoma, yurak nuqsonlari ham uchraydi. Lekin, kasallikning eng muhim belgisi – bu aqliy rivojlanishning orqada qolishidir.

Bemorlar ko'pincha 1 yoshga yetib-etmay haloq bo'lishadi.

Morfologik tekshiruvlarda aniqlanadi: jigar hujayralarida peroksisomalar miqdori juda kam yoki mutlaqo bo'lmaydi. Biokimyoviy ko'satgichlarga kelsak – plazmalogenlarni sintezida (teri fibroblast va eritrositlardagi), fitan kislotaning metabolizmida, yog' kislotalarning beta-oqsidlanishida ishtiroq etgan fermentlarning faolligi juda ham susaygan bo'ladi. Siydikda esa, juda uzunanjirli yog' kislotalarnig konsentratsiyasi yuqori darajada bo'lishi anmqlangan.

Neonatal adrenoleykodistrofiya – bu ham geterogen sindrom bo'lib, klinik manzarasi jihatidan Sel'veger sindromiga o'xshaydi, lekin molekulyar-genetik va biokimyoviy defektlari xozirgacha aniqlanmagan. Ko'zga tashlanadigan asosiy belgilari bo'lib - bosh miyaning demielinizasiyasidir, ya'ni markaziy asab tizimi degeneratsiyasi kuzatiladi.

Chaqaloqlarning Refsum kasalligi – bu ham Sel'veger sindromiga o'xshash, lekin kasallik ancha yengil davom etadi va bemorlarning hayotchanlik darajasi yuqoriroq bo'ladi (1,5 – 3 yil). Bemor chaqaloqlar hayotini birinchi 6 oy davomida ovqatlanishga qiynaladi, shu sababdan zond orqali ovqat yuboriladi.

Chaqaloqlarning Refsum kasalligida kuzatiladi: gepatomegaliya, uzoq davom etadigan sarg'ayish, gipoxolesterinemiya va gipotrofiya.

Peroksisom kasalliklarning og'irlik kechish darajasiga ko'ra kuyidagi tartibda kuzatiladi: Sel'veger sindromi (eng og'ir) - neonatal adrenoleykodistrofiya-chaqaloqlarning Refsum kasalligi (nisbatan yengil).

Kattalarning Refsum kasalligi - belgilari bemorlarning 50 yoshigacha namoyon bo'ladi. Fitan kislotasining gidroksilazasini yetishmovchiligi tufayli qonda, har xil to'qimalarning hujayralarida uning miqdori oshib boradi. Orqa miya suyuqligida oqsil moddaning konsentratsiyasi yuqori, miyacha ataksiyasi, periferik polinevropatiya, pigment retinit kabi kasallik belgilari kuzatiladi. Bundan tashqari yurak va skelet nuqsonlari, ixtioz, neyrosensor eshitmaslik aniqlanishi mumkin.

Rizomielik nuqtali osteoxondrodisplaziya degidroksiasetonfosfatasiltransferaza fermentining yetishmovchiligi tufayli kelib chiqadan kasallikdir. Kasallikning manifestasiyasi bemorning neonatal davridayoq, kamdan kam hayotining birinchi yilida namoyon bo'ladi. Rizomielik nuqtali osteoxondrodisplaziya og'ir kechadigan kasallik bo'lib, bemorlar hayotining birinchi yilida haloq bo'ladi.

Kasallikning belgilari: o'sish jarayonini orqada qolishi, mikrosefaliya, yuzi yassi, qanshari past, ko'z kesimi antimongoloid, katarakta, oyoq-qo'llari disproporsional kaltalashgan, bo'g'imlarning kontrakturasi, ixtioz shaklli teri displaziyasi, alopesiya kuzatiladi. Eng muhimi – bemorlarda aqlning zaifligi tobora kuchayib boradi. Bosh miyaning KT (komp'yuter tomografiyasi) va MRTsida (magnit rezonans tomografiyasi) o'zgarishlar aniqlanadi. Kasallikda

plazmogenlarning sintezi, fitan kislotaning oqsidlanishini buzilishi kuzatiladi

Morfologik tekshiruvlar yordamida aniqlanadi: jigar hujayralarida peroksisomalarning miqdori kamaygan yoki mutlaqo bo'lmagan, ammo fibroblastlarda organoidlarning tuzilishi o'zgarmaganligi aniqlangan.

Rentgenogrammada – suyaklarning mineralizatsiya manzarasi aniqlanadi: masalan, kalsifikatlar, umurtqalarni ventral va dorsal qismlarining ossifikatsiyasi, yelka va son suyaklarni metafizlarining simmetrik kaltalanishi va deformatsiyasi.

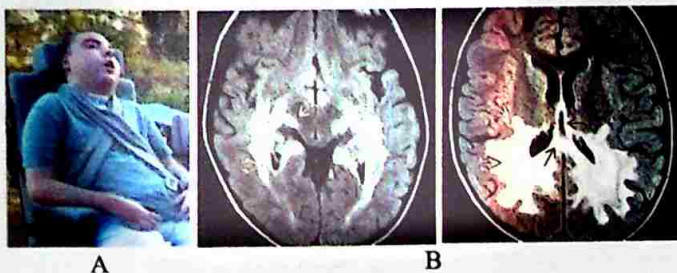
Kasallikning geni aniqlanmagan. Biokimyoviy defekti: peroksinlarning importini buzilishi.

X-xromosomaga birikkan adrenoleykodistrofiya – moddalar almashinuvini buzilishi bilan boradigan gen kasallikning ichida keng tarqalgan kasallik xisoblanadi, tarqalish chastotasi 1:20 mingga teng.

Kasallik belgilarini yuzaga chiqish vaqti, ekspressivligi va progredientligi bo'yicha bir necha shakllarga bo'linadi.

2. Og'ir kechadigan shakli bo'lib, kuyidagi belgilari bilan xarakterlanadi: bemorlarning ko'zi ojiz, eshitmaydi, gapira olmaydi, xech qanday harakatlar bo'lmaydi, faqat zond orqali ovqatlantirish mumkin. Keyinchalik bosh miya to'qimasida yallig'lanish va dimielinizatsiya jarayonlari va tutqanoqlar qo'shiladi.

3. Kasallikning bu shakli ham ko'p uchraydi, ammo odamlarning katta yoshida boshlanadi va kuyidagi belgilari bilan ajralib turadi: tos qismidagi organlarning disfunksiyasi, orqa miyaning shikastlanishi tufayli kuchayib boradigan paraparez kuzatiladi.



Rasm 54. X-xromosomaga birikkan adrenoleykodistrofiya. Bemorning umumiy ko'rinishi (A) va bosh miyaning shikastlanishi (B)

Kasallikning ikkala shaklida ham buyrak usti bezini funksiyasining yetishmovchilik belgilari va asab tizimining buzilishlari aniqlanadi. Rasm 54.

Birlamchi molekulyar-genetik defekti peroksisomalarning membrana oqsilini kodlovchi genini mutasiyasidir (gen ALDP). Natijada miyaning neyronlarida, buyrak usti bezini po'stloq qismida, leykosit, eritrosit va

fibroblastlarda shu oqsilning yetishmovchiligi kuzatiladi. Gen X-xromosomaning Xq28 segmentida joylashgan.

Shunday qilib, peroksisom kasalliklarning diagnostikasiga kelsak, quyidagi belgilarga asoslanish kerak:

- morfologik va fiziologik kriteriyalar: peroksisomalarning miqdori va funksiyasining susayishi;

- klinik manzarasi: asab tizimining buzilishlari, buyrak usti bezi va jigar faoliyatining yetishmovchiligi, gepatomegaliya, arefleksiya, giporefleksiya, mushak gipotoniyasi, neyrosensor yaxshi eshitmaslik, ko'zning to'r pardasini pigment degeneratsiyasi, tutqonoqlar;

- laborator ko'rsatgichlar: qon plazmasida di- va uchgidroksi-5-beta-xolestan kislotaning va transaminazaning yuqori konsentratsiyasi, gipoxolesterinemiya, bog'langan bilirubin miqdorini ko'payishi.

Bundan tashqari tekshiriladi: ko'zning tubi, audiometriya, bioptatlarning elektron mikroskopiyasi, bosh miyaning EEG, KT, MRT, jigar va buyraklarning ul'tratovush tekshirish.

Davolash simptomatik, radikal terapiya aniqlanmagan.

Nazorat savollari:

1. *Peroksisomalar to'g'risida tushuncha. Tuzilishi, vazifasi.*

2. *Peroksisom kasalliklarning kelib chiqish mexanizmi.*

3. *Peroksisom kasalliklarning morfofunktsional tasnifi.*

4. *Peroksisom kasalliklarning kelib chiqish mexanizmlari.*

5. *Peroksisom kasalliklarning asosiy belgilari.*

6. *Peroksisom kasalliklarning alohida nozologiyalari. Sel'veger sindromi.*

Neonatal adrenoleykodistrofiya.

7. *Chaqaloqlarning Refsum kasalligi, kattalarning Refsum kasalligi.*

8. *Rizomielik nuqtali osteoxondrodizplaziya.*

9. *X-xromosomaga birikkan adrenoleykodistrofiya.*

10. *Peroksisom kasalliklarning diagnostikasida qanday belgilarga asoslanish kerak.*

VI BOB. PRION KASALLIKLAR

6.1. Prionlar kasalliklar to'g'risida tushuncha.

Prion – bu oqsil bo'lib, uning fazoga oid tuzilmasining shakllanishini buzilishi tufayli kelib chiqqan kasalliklar prion kasalliklar deb ataladi. 1982 yilda S.Pruziner o'zining kasbdoshlari bilan birga prion oqsilini kasal hayvonlarning bosh miyasidan ajratib olishgan. Oqsil o'zgacha xossalarga ega ekan: issiqlikga chidamli, proteinaza fermenti va mochevina ta'sirida o'z faolligini saqlaydi, nukleazalar uni parchalamaydi. Lekin, kislorodli sharoitda radiyasiyaga sezuvchan, ya'ni lipidlar bilan bog'langan gidrofob oqsillarga xos xususiyatlarga ega ekan.

Prion oqsili ilmiy adabiyotlarda PrP (Prion Protein) deb ataladi. Oqsilni birlamchi strukturasi aniqlangandan so'ng uning kodlovchi gen ham aniqlandi – PRNP. PRNP geni barcha sut emizuvchilar, qushlar, hatto baliqlarning genomida bo'lar ekan.

Odamda bunday gen 20-chi xromosomaning kalta yelkasida joylashgan bo'lib, 16 ming nukleotidlar tartibidan tashkil topgandir, tarkibiga 2ta ekzon kiradi. Prion oqsili hujayra membranalar tarkibiga kiradi va har xil to'qimalarda (asosan, markaziy asab sistema va retikuloendotelial to'qimada) ekspresseyaga uchraydi.

PrP oqsilning normal shakli PrPs deb atalsa, patologik shakli, ya'ni infeksiyon shakli PrPSc (scrapie shakli) deb nomlanadi.

Prionlarning patologik va normal shakllari aminokislotalarning tartibi bo'yicha farq qilmaydi, lekin molekularini strukturasi har xil konformasiyaga ega bo'ladi. Olimlarning tekshiruvlari bo'yicha normal prionning shakli patologik shakliga (infeksiyon xossalarga ega bo'lish) konformasiyasini o'zgarishi bilan bog'liqligi aniqlangan.

S.Pruzinerning tajribalari asosida prionlarning konsepsiyasi yaratiladi. Konsepsiyaning tadqiqotlari: infeksiyon agent bo'lib PrPSc oqsil hisoblanadi, ushbu oqsil, nuklein kislotalar bo'lmagan sharoitda ham, replikasiya qilaoladi; normal prionning shakli PrPs patologik shakliga PrPSc konformasiyasini o'zgarishi tufayli amalga oshadi. Normal prion oqsilini konformasiyasining o'zgarishi tasodifan bo'lishi mumkin, ya'ni tashqi muhitdan patologik shaklini PrPSc organizmga tushishi yoki PRNP genini mutasiyaga uchrashi tufayli (irsiy shakli).

Prionlar konsepsiyasi yangi ma'lumotlar bilan tasdiqlanadi:

- PrPs bo'lmagan organizmlar infeksiyalarga chidamli bo'ladi;
- siklik amplifikasiya yordamida, ya'ni PrPSc prion oqsilini sun'iy usulda o'stirilganda (in vitro), uning infeksiyon xossasiga ega ekanligi tasdiqlandi;
- oqsilning patologik shakli PrPSc amplifikasiyaning birinchi siklida o'zining matrisasi asosida hosil bo'ladi, keyingi sikllarda esa, PrPs ning

patologik shakliga aylanishida hosil bo'lgan patologik shakli PrPSc sababchi bo'lar ekanligi aniqlandi;

- konformasiya tufayli normal oqsilni PrPs patologik shakliga PrPSc aylanishi ultratovushlar ta'sirida o'zgaradi;

- oqsilning patologik shaklini PrPSc sog'lom hayvonlarga intraserebral yuborilganda, hayvonlarda kasallik rivojlanadi va ular xaloq bo'ladi;

- o'lgan hayvonlarning nerv to'qimasini degeneratsiyasi in vivo hosil qilingan patologik oqsil PrPSc yuborilgan hayvonlarning nerv to'qimasini degeneratsiyasidan farq qilmaydi;

- in vitro hosil qilingan oqsilning patologik shakli in vivo hosil qilingan shakliga nisbatan infeksiyon (zararlanish, yuqish) xususiyati kam ifodalangan bo'ladi;

- patologik oqsil PrPSc tufayli rivojlangan kasallik yuqumli bo'lib, odamdan odamga yuqishi mumkin.

Demak, prion kasalliklar prion oqsillarning fazoviy tuzilmasini (strukturasi) shakllanishini buzilishi tufayli kelib chiqadi, natijada hujayra ichidagi va hujayra aro jarayonlarning o'zgarishi kuzatiladi. Bunday kasalliklarga amiloid kasalliklar deb ataladigan kasalliklar kiradi, masalan, Al'sgeymer va Parkinson kasalliklar, Gentington xoreyasi va boshqalar. Bunday kasalliklarda hujayra ichi va hujayra aro muhitda patologik fibrillar oqsillar to'planadi.

Xozirgi kungacha ma'lum bo'lgan prion kasalliklar juda og'ir kechadigan kasalliklar bo'lib, o'lim bilan tugaydi (6 oy-5 yil davomida). Kasallikning yuqish xususiyati R.L.Chandler tomonidan 1961 yilda aniqlangan. Keyinchalik D.K.Gaydushek kasbdoshlari bilan odamdan maymunga kasallikni o'tkizishadi. Odamga va hayvonlarga kasallik yuqishi mumkin, agarda kasal hayvonning miyasi iste'mol qilinsa.

Prion kasalliklar asosan sporadik shaklda paydo bo'ladi (80-85%), nasldan-naslga o'tishi 15-20% gacha aniqlangan, yuqtirilgan shakli – 1%dan kam.

Kasalliklarning kelib chiqishi PRNP genining mutasiyasi tufaylidir. Nasllanish tipi autosom-dominant. Genning tarkibida 25 nuqtali mutasiyalar aniqlangan: missens- va nonsens mutasiyalar kuzatilishi aniqlangan.

6.2. Prion kasalliklarning alohida nozologiyalari

Kreytsfeld-Yakob kasalligi. Kasallikning ikki xil tipi ajratiladi: asosiy (panensefalitik) Itip va qo'shimcha II-chi tipi.

Panensefalik tipdagi kasallikning klinik belgilari: kuchayib borayotgan asab tizimining yaqqol buzilishlari, neyrodegenerativ regress, demensiya. Kasallikning belgilari 20-50 yoshlarda namoyon bo'ladi: qadam tashlash va yutish og'irlashadi, reflekslar va mushak tonusi kuchayadi, Keyinchalik, tobora kuchayib boradigan aqliy zaiflik (demensiya), asta sekin o'qish, yozish va sanash ko'nikmalar yo'qolib boradi. EEGda "Cpayk to'lqinlari", ENMGda

– demielinizasiya belgilari aniqlanadi. Patomorfologik tekshirularda markaziy asab tizimining degeneratsiyasi, fokal va diffuz glioz kuzatiladi. Rasm 55.



Rasm 55. 20 yoshli bemorda Krejtsfeld-Yakob kasalligi, demensiya belgilari (A). Bosh miya to'qimasida prion oqsillarining to'planishi (B)

Kasallikning II-chi tipida ham belgilari o'sha vaqtda namoyon bo'ladi va tobora kuchayib boradigan demensiya kuzatiladi, lekin yashash muddati juda kam, taxminan 2 yil. Kasallikning belgilari: apatiya (hech narsa qiziqirmaydigan holat), depressiya (og'ir ruhiy kayfiyat), tanglay va skelet mushaklarining miokloniyalari, ataksiya va tremor shaklidagi miyachaning o'zgarishlari, yutish va so'zlash jarayonining qiyinlashishi, uyquning buzilishi, giperrefleksiya, bosh miya nervlarning bulbar qismini shikastlanishi, mushaklarning proksimal qismlarini atrofiyasi va sezuvchanligini susayishi, supranuklear oftalmoplegiya, giperkinezlar va emosional o'zgaruvchanlik.

Elektrofiziologik tekshiruvlar yordamida aniqlanadi: EEGda faolligining susayishi, ENMGda nerv impulsning o'tkazuvchanlik tezligini susayishi, EMGda orqa miyaning oldingi shoxlarini o'ta faoligi. Patomorfologik tekshiruvlar: miya qobig'ining frontal qismida va talamusda kistalar va bo'shliqlar kuzatiladi, bundan tashqari aniqlanadi umumiy serebral atrofiya, bazal qismida joylashgan gangliyalarda kalsinatlar.

Krejtsfeld-Yakob kasalligini kelib chiqishida PRNP genining 11ta nuqtali mutasiyalari kuzatilgan, asosan bitta nukleotid boshqa nukleotidga almashib qolishi. Nasllanish tipi autosom-dominant.

Levi tanachalarining kasalligi – kasallikning klinik belgilari Parkinson kasalligiga yaqin, lekin demensiya belgilari rivojlangan bo'ladi. Levi tanachalari parkinsonizm va Al'sgeymer kasalligida ham aniqlanadi. Klinik belgilarining manifestatsiyasi bemorning 10 yoshidan boshlab va undan ham kechroq namoyon bo'ladi.

Nevrologik status: oyoq-qo'llar muskullarining atrofiyasi, gallyusinasiyalar, kuchayib boradigan disfagiya va demensiya (rasm...), gipotenziv yoki gipertenziv krizlar, tana ataksiyasi, tremor va boshqalar.

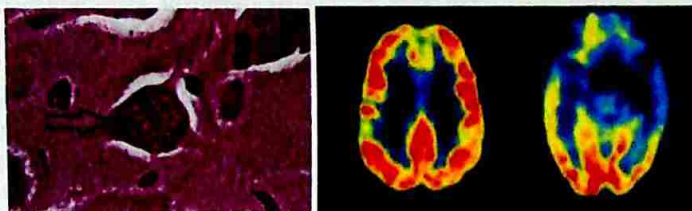


A **B**
Rasm 56. Levi tanachalari kasalligi.
Demensiya (A). Levi tanachalari (B)

Morfologik tekshiruvlarda bosh miyaning subkortikal qismlarida Levi tanachalari aniqlanadi. Rasm 56.

Kasallikning kelib chiqish sababi prion oqsilining konformasiya shaklini hosil bo'lishiga olib keluvchi nuqtali mutasiyadir MET232ARG.

Pik kasalligi yoki Pik demensiyasi – og'ir kasallik bo'lib, diagnostikasi qiyin. Kasallik belgilari 20-50 yoshda namoyon bo'ladi: so'zlash qiyinlashadi, apatiya, depressiya va tobora kuchayib boradigan demensiya rivojlanadi. Rasm. 57.



Rasm 57. Pik kasalligi. Argirofil kiritmalar (A). PET (B). Normal miya metabolizmi (chap) va Pik kasalligida (o'ng) peshona va chakka qismlarda metabolizm susayishi

Morfologik tekshiruvlarda umumiy va lokal miya qobig'ining atrofiyasi, degeneratsiya, glioz va hujayralar ichida kiritmalar bo'lib, neyrofibrillar tugunchalar shaklida aniqlangan (argirofil kiritmalar).

Oilaviy fatal insomniyasi – birinchi marta I.Royter tomonidan 1979 yilda tasvirlangan. Olim umr yo'ldoshining ikkita qarindoshi uyqusizlikdan haloq bo'lganini guvohi edi. Kasallikning belgilari 30-60 yoshda rivojlanadi.

Klinik jihatidan kasallikni 4ta davrga ajratiladi: birinchi davri (4 oy davom etadi) – bemorlar uyqusizlikdan qiynaladi, fobiyalar kuzatiladi; ikkinchi davri (5 oy) – qo'rquvlik alomatlari kuchayadi, galyusinasiyalar paydo bo'ladi;

uchinchi davr (3 oy) – bemorlar umuman uxlamaydi, borgan sari oriqlaydi, to‘rtinchi davr (6 oy) – bemor umuman gapirmaydi, atrofiga e‘tibor bermaydi, nihoyatda komaga tushib haloq bo‘ladi. Rasm 58.

Belgilarni yuzaga chiqishidan boshlab, 7 oy – 3 yil yashashi mumkin.

Morfologik tekshiruvlarda talamus yadrolarida degenerativ o‘zgarishlar aniqlanadi.



Rasm 58. Fatal oilaviy insomniya. Gening lokusi

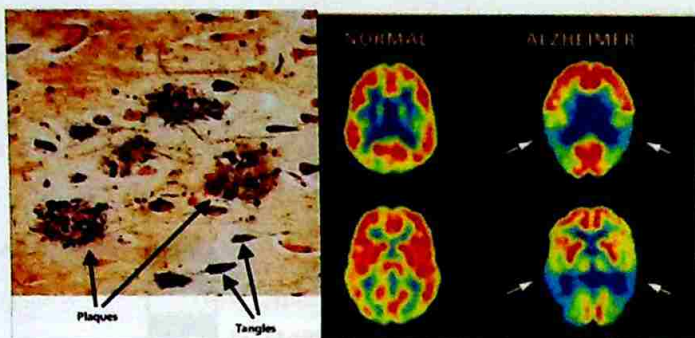
Kasallik autosom-dominant tipda nasllanadi. Etiologiyasi PRNP genida nuqtali mutasiya kuzatilib, natijada prion oqsilini konformasiyasi o‘zgaradi, ya‘ni patologik shakliga aylanadi, talamusda esa, uyqusizlikga olib keluvchi amiloid toshmalar hosil bo‘ladi.

Alsgeymer kasalligi, yoki qariyalar aqliy zaifligi – alohida kasallik bo‘lib, bir nechta genlarning nuqtali mutasiyalari tufayli rivojlanadi. Genlar har xil xromosomalarda joylashganligi aniqlangan: 1q31-q42 - gen PS1, 17q11.2 - gen PS2, 19q13.2 – gen PS3, 21q21.3-q22.05- gen PS4, demak kasallikning 4ta genokopiyasi bor ekan.

Kasallikning belgilarini yuzaga chiqishi 20-50 yoshda kuzatiladi. Asosiy belgilari: umumiy tutqanoqlar, disfaziya (afaziya), miokloniyalar, ayniqsa yumshoq tanglay muskullarini, tobora kuchayib borayotgan muskullarning tarangligi va aqliy zaifligi (demensiya), tremor. Keyinchalik qariyalar aqliy zaifligi rivojlanadi. Rasm 59.

Morfologik tekshiruvlarda miyada qobig‘ining atrofiyasi, neyrofibrillarning tugunchalari va Levi tanachalari aniqlanadi.

Alsgeymer kasalligida bosh miya hujayralarida fosfolipidlarning yo‘qolish tezligi susaygan sari fosfolipazaning faolligi ham susayishi aniqlangan.



Rasm 59. Alsgeymer kasalligi. Miya to'qimasida (A) blyashkalar (chap) va tugunchalar (o'ng). PET (B). Bosh miya metabolizmi

Amiloid peptidlar ishtiroq etuvchi xolin tutuvchi fosfolipidlarning metabolizmi buzilishi tufayli gliserofosforilxolin miqdori ko'payadi lizofosfolipid-asetiltransferazaning faolligi kuchayadi. Amiloid peptidlarning ushbu reaksiyalarda ishtiroq etishi tufayli Alsgeymer kasalligini prion kasalliklar qatoriga qo'shish mumkin. Bundan tashqari, yana bitta dalil, Alsgeymer kasalligi bilan kasallangan bemorda MET129VAL nuqtali mutasiya aniqlandi, gen PRNPda adenin guaninga almashib qolgan, buning natijasida prion oqsilini konformasion shakli hosil bo'lgan va mutasiyaning gomo- va heterozigota shakllari aniqlangan.

Prion kasalliklarning aniqlash uchun bemorning bodomsimon bezini shilliq pardasini shpatel bilan qirib olinadi va proteinakinaza K bilan ishlov beriladi. Bemorlarda proteazaga chidamli PrPSc qismi aniqlanadi. Ensefalopatiya rivojlangan bemorlarda, kasallikning boshlanish davrlarida siklik amplifikasiya usuli yordamida to'qima va biologik suyuqliklarda PrPSc ning patologik shakli aniqlanadi.

Davolash prinsipi, xozircha faqat simptomatik. Lekin ohirgi yillarda antitanachalar (antitela) bilan vaksinasiya usuli ishlab chiqilmoqda.

Nazorat savollari:

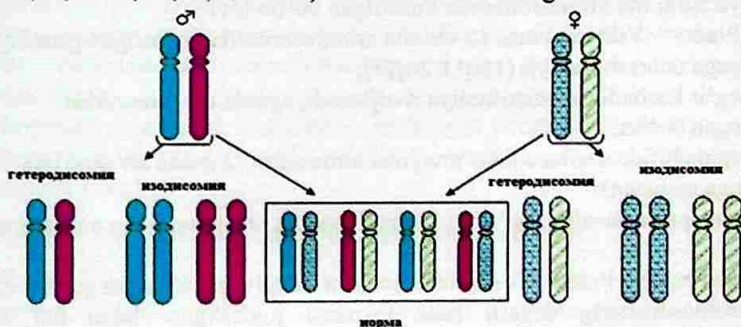
1. Prionlar kasalliklar to'g'risida tushuncha.
2. Prionlar konsepsiyasi qanday ma'lumotlar tasdiqlaydi.
3. Kreytsfeld-Yakob va Levi tanachalarining kasalliklar. Klinik manzarasi. Tashxis qo'yilishi.
4. Oilaviy fatal insomniyasi. Davrlari, klinik manzarasi. Tashxis qo'yilishi.
5. Alsgeymer kasalligi, yoki qariyalar aqliy zaifligi. Klinik manzarasi. Tashxis qo'yilishi. Oldini olish choralari.
6. Prion kasalliklarning davolash prinsiplari.

VII BOB. IMPRITING VA IMPRITING BUZILISHI TUFAYLI KELIB CHIQQAN KASALLIKLAR

7.1. Imprinting va uning shakllari.

Imprinting – molekulyar-genetik jarayon bo‘lib, bunda ota-ona genlarining allellari modifikatsiyaga (yoki markirlanishga) uchraydi, natijada belgini yuzaga chiqishi monoallel ekspressiya tipda amalga oshadi. Imprinting jarayoni - yoki “genom xotira”si ham deyiladi, markirlangan genlar esa, imprintlangan genlar deb nomlanadi.

Xozirgi kunda odam genomida imprintingga uchragan genlarning miqdori 100tadan to 200gacha aniqlangan. Ular asosan autosomalarda joylashgan (1-3, 5-7,11,13-15, 18,19, 20 va 22) va X-xromosomaning lokuslarida.



Rasm 60. Xromosomal imprinting mexanizmlari

Modifikatsiyaga uchragan genlarning lokuslarida har xil mutasiyalar uchraydi, masalan, delesiya, inversiya, translokatsiyalar va boshqa tuzilmaviy o‘zgarishlar. Demak, genom xotirasining mexanizmlari imprintingga uchragan genlarning ekspressiyasi bilan bog‘liq.

Etiologiyasi bo‘yicha imprintingga bog‘liq bo‘lgan kasalliklarning bir necha xil shakllari mavjud:

- genlar imprintingiga bog‘liq bo‘lgan kasalliklar;
- xromosomal imprintingni tufayli rivojlangan kasalliklar;
- imprinting jarayoning buzilishiga tufayli kelib chiqqan kasalliklar.

Genlar imprintingni tufayli kelib chiqqan kasalliklarda ota-ona birining xromosomalarni lokuslarida monoallel ekspressiyasi kuzatiladi, ya’ni avlodda allel genlaridan yoki ota, yoki ona geni o‘z funksiyasini bajaradi (genetik faol bo‘ladi). Buning sababi – ota-ona birining ekspressiyaga uchragan genlarida nuqtali mutasiyalar kuzatilib, genetik nofaol holatga olib keladi. Qanday kasalliklarning rivojlanishi esa, imprintingga uchragan genlar qaysi xromosomada joylashganligi va kasallikning nasllanish tipiga bog‘liq bo‘ladi. Bunday kasalliklarga misol qilib olish mumkin:

- Girshprung kasalligi RET (10q11.2) genidagi mutasiyasiga bog'liq, ko'pincha ona orqali nasllanadi;

- Reklingauzen neyrobromatozi (2chi tip) - SCH (22q12) genidagi mutasiyasiga bog'liq, ona orqali nasllanadi;

- psoriaz – kasallik og'irroq kechadi, agarda otadan o'tgan bo'lsa;

- oilaviy gipertrofik kardiomiopatiya - ona orqali nasllanadi;

- Angel'man sindromi 15-chi ona xromosomasida joylashgan genning delesiyaga uchrashi tufayli (15q11.2-q13);

- Vil'yams sindromi – jismoniy va aqliy rivojlanishini yaqqol orqada qolishi, mikrocefaliya kuzatilishi, agarda delesiya 7-chi ona xromosomasini (7q11.23) segmentida joylashgan bo'lsa;

- “mushuk qichqirish” sindromi – kasallik og'irroq kechadi agarda delesiya 5-chi ota xromosomasida kuzatilgan bo'lsa (5r15.3);

- Prader – Villi sindromi 15-chi ota xromosomasida joylashgan genning delesiyaga uchrashi tufayli (15q11.2-q13);

- og'ir kechadigan shizofreniya rivojlanadi, agarda ota tomonidan nasllangan bo'lsa;

- spina bifida nasllanadi ko'proq ona tomonidan (2 marta ko'proq ota tomoniga nisbatan);

- epilepsiya kasalligi og'irroq kechadi, agarda ona tomonidan nasllangan bo'lsa.

Angel'man va Prader – Villi sindromlarini delesiyaga uchragan genlari 15-chi xromosomaning deyarli bitta lokusida joylashgan, lekin har xil kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi, buning sabablari quyidagi omillar: gomologik rekombinasiya, meyoziyning stabil bo'lmagan holati va xromosomaning shu lokusida aberratsiyalarning yuqori darajada kuzatilishidir.

Bundan tashqari, havfli o'smalar hujayralari xromosomalarida ayrim fragmentlarni tushib qolishi aniqlangan, ya'ni geterozigota holatini yo'qotgan hisoblanadi. Masalan, neyroblastomada ona xromosomaning 1r36 lokusi tushib qolgan yoki ota geni N-Myc ning 2r24 lokusi giperamplifikasiyaga uchraganligi tufaylidir.

Xromosomalar imprintingi uchun xarakterli bo'lgan ota-ona bittasining disomiyasi yoki ota, yoki ona xromosomasining 2ta nushada (kopiya) bo'lishi. Rasm 60. “Ota-ona bittasining disomiyasi” degan atama 1980 yilda E.Enjel tomonidan fanga kiritilgan. Olim sut emizuvchi hayvonlarning gametalarida kuzatilgan aneuploidiyaning bir shaklini shunday atagan. Demak, diploid avlodda qaysidir xromosomaning 2-ta lokusi bo'lib, ikkalasini ham ota-onaning biridan olingan bo'ladi, normada esa, bitta lokusi otadan, ikkinchisi – onadan olgan bo'lishi kerak. Bunday kasalliklarga misol kilib olish mumkin:

- 2-chi ona xromosomasi bo'yicha disomiya, bemorning rivojlanishi orqada qolishi, dizembriogenez kuzatiladi;

- 6-chi ota xromosomasini uzun yelkasining (6q23-q24) segmenti bo'yicha disomiyasi neonatal qand diabetini rivojlanishiga olib keladi;

- 7-chi ona xromosomasini uzun yelkasi bo'yicha disomiyasi mukovissidoz kasalligida kuzatiladi;

- 11-chi ota xromosomasini qisman trisomiyasi (11r15.5) yoki 11-chi ona xromosomasida uzulishlari bo'lgan, lekin balanslangan translokatsiya Bekvitt-Videman sindromida kuzatiladi;

- 14-chi ona xromosomasi bo'yicha disomiya kuyidagi belgilarni rivojlanishiga olib keladi: akromikriya, gipotoniya, jismoniy va aqliy rivojlanishni orqada qolishi, skolioz, kalla-yuz skeletining qisman dismorfizmi, shu xromosoma otaniki bo'lsa, suyak-mushak anomalialar va og'ir aqliy zaifligiga olib keladi.

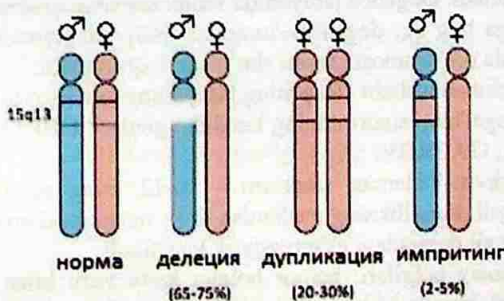
Shunday qilib, xromosomalar imprintingining mexanizmi kariotipda bitta xromosomaning 2ta nusxasini bo'lishi, lekin ikkalasini ham yoki otadan, yoki onadan olingan bo'ladi, normada esa, bittasi otadan, ikkinchisi – onadan olgan bo'lishi kerak.

Imprinting jarayoning buzilishi – imprintingga uchragan genlarning ishini boshqaruvchi genlarda yoki imprinting markazlarida mikrodelesiyalar kuzatilishi tufayli.

7.2. Imprinting kasalliklarning alohida nozologiyalari

Prader-Villi sindromi birinchi marta 1956 yilda tasvirlangan. Uchrash chastotasi 1:10-20 mingga teng. Ko'pincha sporadik shaklda uchraydi, kamdan-kam oilaviy shakllari ham kuzatilgan.

Asosiy belgilari: kalla-yuz skeletining dismorfizmi: dolixosefaliya, bodomqovoq ko'zlar, gipertelorizm, epikant, mikrognatiya, “baliq og'iz”, yuqori tanglay, quloq supراسi yassilangan, akromikriya; bo'yi past, mushaklar gipotoniyasi, gipogonadizm, gipopigmentasiya, aqliy rivojlanishning orqada qolishi va boshqalar. Rasm 61.



Rasm 61. Prader – Villi sindromi. Mexanizmi.

Bemorlar 25-30 yildan ortiq yashamaydi.

Prader-Villi sindromini kelib chiqishini uchta genetik sabablari aniqlangan.

Birinchi (asosiy) sababi – 15-chi ota xromosomasini (15q11.2-q13) segmentida delesiyani kuzatilishi, bunday holat gen imprintingini 95% tashkil etadi. Yuqori darajada mutasiyalarni shu joyda kuzatilishi meyoza jarayonini stabil bo'lmisligiga bog'liqdir. Delesiyalar gametogenez jarayonida xromosomalar ichi va xromosomalar aro o'zgarishlarda (perestroyka) sodir bo'lishi aniqlangan. Xromosoma ichidagi delesiyalar katta halqalar (3-4mln nukleotidlar soni) hosil qilishi bilan amalga oshadi.

Ikkinchi sababi – 15-chi ona xromosomasini disomiyasi tufayli kasallik rivojlanadi (25% gacha).

Uchinchi sababi - imprinting jarayoning buzilishi tufaylidir.

Prader-Villi sindromining kandidat genlari: SNURF-SNRPN, ZNF127, NDN, 15-chi xromosomaning P-lokusi.

Birinchi marta 1965 yilda tasvirlangan bo'lib, "bahtli qo'g'irchoq" deb atalgan. Asosiy belgilari: yassilangan ensa suyagi bilan mikrobraxisefaliya, pastki jag'i katta, og'zi ochiq, tili og'izdan chiqib turadi, makrostomiya, tishlari yakkam-dukam, gipopigmentasiya.

Bemor bolalar aqliy zaif, o'qitish va o'rgatish qiyin, ataksiya, giperkineziya, mushaklar gipotoniyasi va giperrefleksiya belgilari rivojlangan bo'ladi.

Angel'man sindromini kelib chiqish sabablari xuddi Prader-Villi sindromini kelib chiqishiga o'xshash, ammo shikastlangan ota xromosomasi emas, ona xromosomasidir.

Birinchi sababi – 15-chi ona xromosomasining (15q11.2-q13) segmentini delesiyasi. Delesiyalar gametogenez jarayonida xromosomalar ichi va xromosomalar aro o'zgarishlarda kuzatiladi.

Ikkinchi sababi - 15-chi ota xromosomasini disomiyasi tufayli kasallik rivojlanadi. Oogenez jarayonida xromosomalar ajralmaydi, bu xodisa onaning yoshiga bog'liq, degan ma'lumotlar ilmiy adabiyotlarda keltirilgan, natijada avlodda ota xromosomasini shu qismi taqrorlanadi.

Uchinchi sababi - imprinting jarayoning buzilishi tufaylidir.

Angel'man sindromining kandidat genlari: UBE3A – asosiy gen kandidat, ATR1, GABRB3.

Bekvitt-Videman sindromi - 10-12 ming tug'ilgan boladan bittasida uchraydi. Kasallikning nasllanish tipi – autosom-dominant, chala penetrantlik va har xil darajadagi ekspressivlik kuzatiladi.

Asosiy belgilari: bemor bolalar katta vazn bilan tug'iladi (3900 g dan yuqori), barcha ichki organlar ham kattalashgan – visseromegaliya, kalla-yuz skeletining dismorfizmi (dolixosefaliya, yuqori jag'ning gipoplaziyasm, makroglossiya), peshonada gemangiomaslar, yuz va ensa sohasi terisida

pigment dog'lar kuzatiladi. Rasm 62. 15% bemorlar aqliy zaif bo'ladi. Ko'pchilik bemorlarda onkogen kasalliklarga moyillik aniqlangan, masalan, nefroblastomani rivojlanishi 59% gacha, buyrak usti bezining karsinomasini 15% gacha boradi.



Rasm 62. Bekvitt – Videman sindromi.

Gemigipertrofiya Bekvitt-Videman sindromida muhim diagnostik belgi hisoblanadi, chunki 12,5% bemorlarda kuzatiladi, agarda o'smalar rivojlangan bemor bo'lsa, belgini uchrash chastotasi 50% gacha boradi.

Kasallikning kritik rayoni bo'lib 11-chi xromosomaning kalta yelkasini (11r15.5) segmenti hisoblanadi, shu sohada imprintinggiga uchragan genlar joylashgan bo'ladi. Xromosomaning kritik sohasida 13ta gen joylashgan bo'lib, har bittasi normada o'z vazifasini bajaradi, lekin ularning strukturaviy o'zgarishlari va imprintingi genetik kasalliklarning rivojlanishiga sababchi bo'ladi.

Bekvitt-Videman sindromini aniqlash uchun molekulyar-genetik va sitogenetik usullar qo'llaniladi. Davolanishi simptomatik.

Nazorat savollar:

- 1. Imprinting to'g'risida tushuncha.*
- 2. Genlar imprintingi. Misollar.*
- 3. Xromosomalarning imprintingi. Misollar.*
- 4. Imprinting jarayonini buzilishi.*
- 5. Prader-Villi va Bekvitt-Videman sindromlari. Klinik manzarasi. Genetik etiologiyasi.*
- 6. Imprinting kasalliklarining klinik manzarasining o'ziga xosligi*

VIII. BOB. MULTIOMILLI (MULTIFAKTORIAL) YOKI POLIGEN BELGILAR VA KASALLIKLAR

Organizmدا normal va patologik belgilarning npsllanishi genetik o'zgaruvchanlikka bog'liq bo'lsa ham, faqat ayrim genlarning mutasiyasi tufayli kelib chiqmaydi, chunki hatto monogen nasllanishda ham, bitta belgi yoki fenotipning yuzaga chiqishi bir nechta genlarning mutasiyalariga yoki genokopiyalarga bog'liq bo'ladi.

Masalan, odamning bo'yi, tana vazni, tana qismlarining mutanosibi, terisining rangi, qon bosimi, aqlning zaifligi yoki yuqori darajada rivojlangan intellekt bir nechta genlarning nazoratida bo'lganligi aniqlangan.

XX asrning o'rtalarida ma'lum bo'ldi-ki bunday belgilarning rivojlanishi faqat organizm genotipiga bog'liq bo'lib qolmay, balki tashqi muhit omillariga ham bog'liqdir. Shu sababdan bunday belgilarni multiomilli belgilar deb ataladigan bo'ldi.

Multiomilli belgilar (kasalliklar) uchta katta guruhga bo'linadi:

- ko'rsatgichlari doimo aniq bo'lgan belgilar. Bunday belgilarga kiradi norma chegarasidan yuqoriga yoki pastga tushib ketgan belgilar;

- rivojlanishning tug'ma nuqsonlari (tanglay va labining yoriqligi, mikrognatiya, glossoptoz, qizilo'ngachning atreziyasi, tug'ma pilorostoz, tug'ma maymoqoyoq, yassioyoq, nerv nayining nuqsonlari – spina bifida, anensefaliya, yurak va buyrak nuqsonlari, bo'yin umurtqalarining anomaliyalari va boshq.);

- surunkali keng tarqalgan yuqumli bo'lmagan kasalliklar yoki asl multifaktorial kasalliklar: arterial gipertenziya, bronxial astma, yurak ishemiyasi, rak kasalligining har xil shakllari, psoriaz, shizofreniya, bod kasalligi va boshqalar. Yuqumli bo'lmagan patologiyaning ichida bunday kasalliklar 94-96%ni tashkil etadi.

Demak, multiomilli kasalliklarning rivojlanishi ham genotipga, ham tashqi muhit omillariga bog'liq, lekin ayrimlarini kelib chiqish sababi ko'proq irsiyotga, boshqalariniki - tashqi muhit omillariga bog'liq, ammo har ikkala omillar albatta birgalikda ta'sir etadi, lekin kasalliklarning etiologiya va patogenezigga iqqalasini qo'shgan hissasi har xil darajada bo'ladi. Bunday kasalliklarga irsiyotga moyil bo'lgan kasalliklar ham deyiladi.

Irsiyotga moyillik – bu kasallikni (belgini) kelib chiqishida, ya'ni etiologiyasida, irsiyotning tashqi muhitga nisbatan yuzaga chiqishidagi roli tushuniladi. Moyillik koeffisienti aniqlanadi agarda nasllanishda bir nechta genlar ishtiroq etishsa. Moyillik koeffisienti foiz (%) da o'lchanadi yoki 1,0 qismiga nisbatan, masalan, 60% yoki 0,6 va undan yuqori bo'lsa, demak kasallikning rivojlanishi organizmning genotipiga ko'proq bog'liq bo'ladi, ya'ni irsiyotga moyil hisoblanadi.

Multiomilli kasalliklar, ya'ni irsiyotga moyil bo'lgan kasalliklar deb ham nomlanadi, chunki etiologik omil bo'lib noqulay tashqi muhit hisoblanadi, lekin omilning ta'siri individning genetik konstitusiyasiga bog'liqdir: masalan, gipertoniya kasalligi, oshqozon va 12-barmoq ichakning yarasi, havfli o'smalar, siydik yo'llari va o't pufagida toshni hosil bo'lishi, bo'g'ma kasalligi, revmatizm (bod kasalligi), o'ta sezuvchanlik va h. k.

8.1. Nasllanishning asosiy modellari

Multiomilli belgilar va kasalliklarning nasllanish modellari ko'p. Asosiylari quyidagilar:

1. Oddiy yoki additiv modeli. Bunday model bo'yicha belgini (kasallikni) yuzaga chiqishida bir nechta genlar ishtiroq etadi, lekin ularning belgilarni yoki kasallikni rivojlanishiga qo'shgan xissasi har xil darajada bo'ladi.

2. Miqdoriy belgilarning nasllanish modeli. Bu model bo'yicha nasllanish koeffisienti aniqlanadi, ya'ni har bir gen va ma'lum tashqi muhit sharoitida o'z ta'sirini ko'rsatadi. Bundan tashqari, kasallikning rivojlanishiga ta'siri bo'yicha o'xshash genlarning kombinatsiyasi ham muhim ahamiyatga ega. Shu nuqtai nazardan bitta avlodda xavfli o'sma, qand diabeti, asab tizimining tug'ma nuqsonlari, giperxolesterinemiya kabi kasalliklarning kuzatilishini tushuntirish mumkin, chunki bitta avlod a'zolarida bir nechta o'xshash genlar ko'proq uchraydi.

3. Aralashma model. Kasallikga moyillik asosan bitta asosiy genga yoki ma'lum genlar kompleksiga va tashqi muhit omillariga bog'liq. Bunday holatda asosiy gen yoki ma'lum genlar kompleksi monogen variant bo'yicha nasllanadi, ya'ni "aa" genotipiga ega bo'lgan shaxslar sog'lom bo'ladi, "AA" genotiplilar kasallikga moyillik ko'proq kuzatiladi, "Aa" genotiplilarga nisbatan.

4. Murakkab modellar bo'yicha kasallikga moyillik xromosomaning ma'lum lokusida joylashgan genlar kompleksi va tashqi muhit omillariga bog'liq. Tashqi muhit omillari har xil bo'lishi mumkin, tasodifan paydo bo'lgan yoki oila a'zolari uchun bir xil. Masalan, shirinlikka, sho'r va achchiq ovqatlarga ishqiboz bo'lish qand diabet, gipertenziya va oshqozon-ichak kasalliklarning rivojlanishiga moyillik hosil qiladi.

5. Moyillikning konseptual modeli F.Fogel va A.Motulski (1989) tomonidan taqlif etilgan. Kasallikning kelib chiqishi asosiy genlar va genlar kompleksiga bog'liq bo'lib, patologik oqsilning sintezi bilan amalga oshadi. Masalan, sut bezlarining xavfli o'smasini rivojlanishiga moyillikning hosil bo'lishi DRCA1 va DRCA2 genlarga bog'liq. Oxirgi yillarda shu kasallikga nisbatan yana bitta moyillik geni DRCA3 aniqlanadi.

F.Fogel va A.Motulski taqlif etilgan modeliga asoslagan xolda juda kam uchraydigan ham multiomilli, ham monogen tipda birgalikda nasllanadigan kasalliklarning shakllari aniqlangan. Masalan:

- yurak ishemiyasiga olib keladigan giperlipidemiya guruh kasalliklarning orasidan ikkita shunday shakllar ajratildi – oilaviy giperxolesterinemiya (LDRL geni, xromosomaning 19r13.2-r13.1 lokusida joylashgan) va oilaviy Aro-V-100 defekti (aro - V geni xromosomaning 2r23-r24 lokusida joylashgan);

- glyukokortikoidlarning kichik dozalari bilan gipertenziyani davolash mumkin bo'lgan shakli. Bunday kasallikning sababi aldosteron-sintetaza va 11-beta gidroksilaza genlarning orasida noteng krossingover bo'lishi tufaylidir. Ikkala gen 8-chi xromosomaning 8q21 segmentida joylashadi, ya'ni sitoxrom R450 genining joylashgan joyida;

- Liddl sindromi yoki psevdaldosteronizm. Kasallikning rivojlanishining sababi epiteliy hujayralarida natriy kanallarini ikkala geni shikastlangan bo'ladi. Ikkala gen xromosomaning 16r13-r12 segmentida joylashadi;

- qand diabeti 1 tipining bir necha shakllari alohida genlarning mutasiyalariga bog'liq, yana 6 xil shakllari boshqaruvchi (regulyator) va strukturaviy (tuzilmaviy) genlarning mutasiyalari tufayli kelib chiqishi aniqlangan.

Shunday qilib, genetik omillar multiomill kasalliklarning rivojlanishida, ayniqsa oshqozon-12barmoq ichakning yarasi, qand diabeti 1 tipi va tug'ma rivojlanish nuqsonlar va h.k., muhim ahamiyatga ega.

8.2. Ayrim nozologik mul'tiomill kasalliklar

Arterial gipertenziya kasalligi - chet davlatlarda uning yana bir shakli essensial gipertenziya deb ataladigan shakli ajratiladi, lekin klinik belgilari jihatidan arterial gipertenziyaga o'xshaydi. Ikkala kasalliklarga ham xos bo'lgan patologik ko'rinishlar: patologik belgilarni avlodlarda asta sekin to'planib borishi, tuzlar miqdoriga bog'liqligi va renin konsentratsiyasini juda kam bo'lishi.

Essensial gipertenziyani 3 xil sindromi aniqlangan: Liddl sindromi yoki arterial gipertenziyali psevdaldosteronizm (16r13-r12), ortiqcha psevdomineralkortikoid sindromi (16q22) va oilaviy giperaldosteronizm, glyukokortikoidlarning kichik dozalari bilan davolash mumkin bo'lgan sindrom (8q21). Olimlarning ma'lumotlari bo'yicha sindromlarni yuzaga chiqaruvchi genlarning allel shakllari arterial va essensial gipertenziya kasalliklariga moyillikligini genetik markyorlari bo'lib xizmat qiladi. Demak, arterial va essensial gipertenziya, bu bitta nozologik kasallik deb tushunish mumkin.

Shunday qilib, arterial gipertenziya – geterogen kasalligi bo'lib, kuyidagi asosiy belgilari bilan boshqa multiomill kasalliklardan ajralib turadi: arterial bosimning yuqori bo'lishi va u bilan bog'liq bo'lgan asoratlar (infarkt va insultlar, buyrak faoliyatining yetishmovchiliklari).

Xozirgi kunda arterial gipertenziyaning 100tadan ortiq gen-kandidatlari aniqlangan bo'lib, ularning mahsulotlari kasallikning rivojlanishi bilan bog'liq. Arterial gipertenziyaning gen-kandidatlari quyidagilar: epitelal Na⁺ -kanalining I-beta va I-gamma subbirliklari kodlaydigan genlar, ikkala gen 16-chi xromosoma (16r13-r12) lokusida joylashgan; Na⁺ /N⁺ antiportini geni, u ham xuddi shu joyda joylashgan; renin geni (1r36.1-r35), angiotenzin geni I (1q42-q43), pankreatin fosfolipaza A2 fermentining geni (12q23-q24.1), gipertenzin geni (16r13.11), azot oksidini endotelial sintetetazasini geni NOS3 (7q35-q36), qon ivish jarayonini XIII omili va paraoksananing genlari. Bular xammasi arterial gipertenziyaning rivojlanishida ishtiroq etgan genlar, lekin aniqlanmaganlari qancha, xozirgacha noma'lum. NOS3 genini yurak ishemiyasi va chekishga moyilligi aniqlangan.

Ekspressiyaga uchragan, yuqorida aytib o'tgan, genlarning mahsulotlariga kiradi:

- renin-angiotenzin va kallikrein-kinin tizimlarning komponentlari;
- qon tomirlar tonusini ushlab turuvchi komponentlar - kalsiy kanallarini komponentlari;
- kollagen bog'lovchi oqsil, fibrillin, elastin;
- steroid gormonlarning metabolitlari: 11-betagidroksilaza, 17-alfa-gidroksilaza;
- suv-tuz gomeostazining mahsulotlari: akvaporinlar, ion kanallar, vazopressinning reseptorlari;
- adrenoergik tizimining reseptorlari, masalan, dofamin reseptorlari.

Yana shuni aytib o'tish kerak-ki, arterial gipertenziyaning rivojlanishida ishtiroq etgan genlar, ateroskleroz kasalligiga moyilligining ko'rsatgichisi bo'lib xizmat qilgan ekan. Shu sababdan arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorda ko'pincha ateroskleroz ham aniqlanadi.

Ateroskleroz – lipid va lipoproteinlarning qon tomir devorlarida to'planishi tufayli kelib chiqqan kasallik degan hozirgi kunga qadar tushuncha bor. Lekin, kasallikning diagnostikasida, moyillikning molekulyar – genetik kriteriyalarini aniqlash ham katta ahamiyatga ega. Birinchidan, qon plazmasida lipidlarning miqdorini ko'payishi, qon ivish jarayoni va tomir devorini butunligining buzilishi.

Ikkinchidan, arterial gipertenziya va ateroskleroz kasalliklarining rivojlanishida bir xil genlarning ishtiroq etishi tufayli renin-angiotenzin va kallikrein-kinin tizimlarining funksiyasini buzilishi. Ilmiy izlanishlar bo'yicha ateroskleroz kasalligining rivojlanishida asosan lipidlarning almashinish jarayonida ishtiroq etuvchi genlar qatnashadi.

Uchinchidan, aterosklerozning rivojlanishiga olib keluvchi gen, 16-chi xromosomada joylashgan bo'lib, xolesterin efini tashuvchi transport oqsilini kodlovchi geni bilan birikkan holda nasllanadi.

To'rtinchidan, past zichlikli lipoproteinlarning miqdorini oshib ketishi, trigliseridlar miqdori ko'p bo'lgan lipoproteinlarning ham ko'payishi, lekin yuqori zichlikli lipoproteinlarning kamayishi kuzatilgan. Ateroskleroz bilan kasallangan bemorlarda lipoproteinlar metabolizmining uchta parametrlari bo'yicha buzilishi miokard infarktini rivojlanish xavfini uch barobarga ko'paytirar ekan.

Beshinchidan, past zichlikli lipoproteinlarning oshib ketishining ta'minlovchi reseptori trigliseridlar miqdori ko'p bo'lgan lipoproteinlarning ko'payishi va yuqori zichlikli lipoproteinlarning kamayishini kodlovchi genlari bilan birikkan holda nasllanadi.

Demak, ateroskleroz kasalligiga moyilikning ta'minlovchi gen past zichlikli lipoproteinlarning oshib ketishining ta'minlovchi reseptorning geni bilan bir xil va 19-chi xromosomaning (19r13.2-r13.12) lokusida joylashgan bo'ladi.

Oltinchidan, geparin omilining yetishmovchiligini ta'minlovchi gen ateroskleroz kasalligiga moyillik gen-kandidatlar guruhiga kirishini sababi, kasallikda geparin moddasining antikoagulyat xossalari kuzatiladi. Gen 22 xromosomada (22q11) joylashgan.

Yettinchidan, angiotenzin I konversiyalovchi ferment arterial bosim va qonning elektrolit balansini boshqarishda muhim rol bajarishi aniqlangan. Ferment angiotenzin I va angiotenzin II-ning ta'sirini faollashtiradi, bradikinin ta'sirini esa, susaytiradi, bundan tashqari, kuchli vazopressor hisoblanadi va aldosteron kuchvytiruvchi oqsil sintezini boshqaradi. Fermentning kodlovchi geni 17-chi xromosomada (17 q22- q24) joylashgan bo'lib, aterosklerozning gen-kandidatlar guruhiga kiradi.

Ateroskleroz kasalligining moyilligini aniqlashda molekulyar-genetik kriteriyalar bilan foydalanish deyarli barcha multiomill kasalliklarga taaluqlidir.

V.P. Puzirev va uning kasbdoshlarini (2005) tekshiruvlari bo'yicha bunday o'xshashlik tasodifiy emas, chunki ateroskleroz bilan kasallangan bemorlarda gipertenziya yoki yana boshqa kasallik ham kuzatiladi. 5ta terapevtik bemorlar ichida bittasida albatta 4 xil kasallik aniqlangan. Demak, bunday holatlarning kuzatilishi, kasalliklarning etiologiya va patogenezi bir xil bo'lishiga bog'liq, degan xulosaga kelish mumkin. Masalan, arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorda, ateroskleroz, yurak qon tomirlar stenoz va qand diabete II tipi ham aniqlangan.

Qand diabete I tipi (QD I tipi) yoki insulinga bog'liq bo'lgan qand diabete – multiomill kasalliklar ichida og'ir kasallik hisoblanadi. QD I tipining klinik belgilari yaxshi o'rganilgan. Klinik belgilari talabalik davridan boshlab esda qolgan – bu uchta “p” (polifagiya, polidipsiya, poliuriya) va ikkita “g” harflaridan (giperqlikemiya va glikozuriya) boshlanadi.

QD I tipining manifestasiyasi genetik va tashqi omillarining ta'siriga bog'liqligi olimlar tomonidan allaqachon aniqlangan. Kasallikning yuzaga keltiruvchi kandidat - gen bo'lib hisoblanadi, agarda uning mahsuloti (ferment, gormon, reseptor, tuzilmaviy yoki transport oqsili) kasallikning rivojlanishida ishtiroq etishsa. Tekshiruvlar bo'yicha quyidagi polimorf DNK – markyorlari aniqlangan.

- Ekzonlardagi birnukleotidli polimorfizmlar. Ayrim holatlarda ularga aminokislotalar polimorfizmi mos keladi, lekin intron, promotor yoki boshqaruvchi genlardagi birnukleotidli polimorfizmlar ham markyor bo'lishi mumkin.

- Bitta yoki bir nechta nukleotidlar qo'shilgan yoki delesiya uchragan DNK qismlari.

- Tandem takrorlangan polimorf mini- yoki mikrosatellitlar. Bunday takrorlanishlar gen ichida yoki uning yonida joylashishi mumkin.

QD I tipiga moyillik organizm genomidagi ikkita lokusga bog'liq:

- 1) 6-chi xromosoma (6r21.3) lokusida joylashgan MNS (ingl. MHC – Major Histocompatibility Complex)- gistomoslik asosiy kompleksi va

- 2) polimorf tandem takror (VNTR) bo'lib, insulin geniga yaqin, ya'ni 11-chi xromosomaning (11r15.5) lokusida joylashgan. Ilmiy adabiyotlar bo'yicha ikkala lokuslar qand diabetini I tipi oilaviy nasllanishning 42%ni tashkil qiladi.

Kasallikka moyillik quyidagi allellar bilan bog'liqligi aniqlangan:

HLA DQAI genining 52-chi o'rinda joylashgan arginin (Arg52+) va HLA DQVI genining 57-chi o'rinda joylashgan asparagin (Asp57-) aminokislotalarni qodlovchi allellari bilan, ya'ni S allellari. Demak, ikkala genlarning organizmda bo'lishi QD I tipiga moyillikning markerlari deb hisoblash mumkin. Arg52- va Asp57+ allellarning qodlovchi genlarining bo'lishi esa, teskari holatga olib keladi, ya'ni QD I tipini rivojlanishidan saqlaydi, bular R-allellari deb nomlangan. Organizm genotipi SS/SS bo'lganda, kasallikning rivojlanish xavfi 52% gacha borar ekan, kontrolda – 4%.

V.V.Novikov (2005) tekshiruvlari bo'yicha Moskva populyasiyasida bemorlarda ikkita kasallikka moyillik allellari va ikkita kasallikning rivojlanishidan saqlaydigan allellarning kuzatilishi juda kam aniqlandi. Bitta kasallikka moyillik allellari va uchta kasallikning rivojlanishidan saqlaydigan allellari ham deyarli uchramadi, hatto to'rtta kasallikning rivojlanishidan saqlaydigan allellarning bemor individlarda kuzatilmadi, lekin nazorat guruhida bunday genotipga ega bo'lganlar 56%ni tashkil qildi. Demak, QD I ga moyillik hosil qiluvchi HLA DQ genlaridan tashqari, HLA ning yana boshqa genlari qatnashadi, masalan II sinfga kiruvchi DRBI va DPBI polimorf genlar.

Shunday qilib, QD I tipiga moyillik hosil qiluvchi asosiy genlar IDDMI lokusining HLA- DRBI, DQAI, DQVI va DPBI allel variantlari bilan ifodalanadi. Bundan tashqari, kasallikka moyillik bir nechta xromosomalarda

joylashgan IDDM ning lokuslariga bog'liq. Ushbu lokuslar 8ta xromosomada joylashganligi aniqlangan: 2-chi (2q31-q33; 2q33 2q31-q34); 3-chi (3q21-q25); 10-chi (10p11; 10q11 10q25); 11-chi (11p15.5; 11q13 11q22.2-23.3); 12 (12p12-pter); 14-chi (14q12-q21; 14q24.3-q31 14q32.3); 15-chi (15q26) va jinsiy X-xromosomaning Xp11.4-p21.1lokusida. Oxirgi yillarda QD I ga bog'liq bo'lgan qo'shimcha lokuslar aniqlangan, lekin ularning joylashish joylari hozirgacha aniq emas.

QD I tipga moyillikning hosil qiluvchi yuqorida aytib o'tilgan genlarning kuzatilishi albatta kasallikning rivojlanishiga olib kelishi shart emas. Lekin, kasallikning etiologiya va patogenezini yaxshilab o'rganib, moyillikning gen-kandidat nuqtai nazardan kuyidagi xulosaga kelish mumkin: asosan IDDM1 va IDDM2 lokuslar moyillikni ifodalaydi. Birinchi lokusni kuzatilishi oilaviy QD I tipini 32% ni tashkil etsa, ikkinchi lokusi – 5- 15% gacha boradi. Populyasiyada lokusning bunday geterogenligi ota yoki ona imprintinga bog'liq bo'lsa kerak, degan ma'lumotlar bor.

Oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi – tizimli multiomilli kasalliklar qatoriga kiradi va bir nechta gen orqali, ya'ni poligen nasllanadi. Ma'lumki, oshqozon-12 barmoq ichakning shilliq pardasini tashqi muhit zararli ta'siridan saqlanishini hujayra, to'qima va organlarning faol ferment himoya tizimlarini o'zaro bog'ligi bilan ta'minlanadi, ya'ni:

- oshqozonda yetarli miqdorda shilliq moddaning ajralishi; ichakda shilliq moddada ayrim komponentlarini – mukopolisaxaridlar, glikoproteinlar va sial kislotalarning miqdorini kamaytirish, chunki ular shilliq moddaning ichak devorini ichidan qoplashga to'sqinlik qiladi:

- bikarbonat moddalarning sekresiyasini faollashtirilishi, chunki bikarbonat moddalarning kamayishi gastroduodenal zonada xlorid kislotasining neytralizatsiyasini buzilishiga olib keladi;

- gastroduodenal zonadagi qoplovchi etitelial hujayralarning regeneratsiyasining faollashishi; regeneratsiyaning susayishi esa, oshqozon shilliq pardasining mustahkam to'siqlik vazifasini susaytiradi, natijada kollagen oqsilini miqdori kamayadi va chandiq hosil bo'lmaydi;

- shilliq pardaning qon bilan optimal ta'minlanishi; gastroduodenal zonaning qon bilan ta'minlanishini o'zgarishi qon ivish jarayoni va mikrosirkulyasiyaning o'zgarishiga olib keladi, natijada oshqozonning botiq tomoni va 12-barmoq ichakning bosh qismi, ya'ni qon tomirlar kam bo'lgan qismlar, maxalliy ishemiyaga uchraydi;

- epiteliositlar membranasining to'siqlik vazifasini saqlanishi, aks holda shilliq pardada bitmaydigan yaralar hosil bo'ladi;

- oshqozonda kislotali moddalarning sekresiyasini susayishi; aniqlangan, apolipoprotein A-IV va trefoid-peptidlar kislotali moddalarning sekresiyasini susaytiradi va shikastlangan oshqozon-ichak shilliq pardasini qayta tiklanishga imqoniyat yaratadi.

Bundan tashqari, oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligining rivojlanishi immun mexanizmlarga ham bog'liq, chunki immun mexanizmning buzilishi nospesifik himoya va gumoral iimunitetning susaishiga, sitokinlar salmog'ini o'zgarishiga, T-limfositlar miqdorini kamaishiga, T-xelper va T-supressorlar nisbatini o'zgarishiga olib keladi.

Hozirgi kunda oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligida glutation himoya tizimining roli o'rganilmoqda. Olimlarning tekshiruvlari bo'yicha 12 barmoq ichak yara kasalligini etiologik omili 75-95%, oshqozon yara kasalligining 65-80% *Helicobacter pylori* (HP) ga bog'liq. Ushbu mikroorganizm shartli ravishda patogen hisoblanadi, sog'lom organizmda yashaydi, lekin o'zgargan oshqozon-12 barmoq mikroekologik tizimda o'zining salbiy ta'sirini ko'rsatadi. G.R.Mutovin (2010) kuyidagi ma'lumotlar keltiradi: Rossiya aholisida kattalarning 73-31%, bolalarning esa, 44-50% NR bilan zararlangan.

Pilorik xelibakteriozning oilaviy xarakteri aniq tasdiqlangan. Masalan, Irlandiyada kasallikning oilaviy xarakteri bemor bolaning ota-onasidan bittasini zararlanganligi 94% tashkil qilgan.

HP ning patogenetik ta'siri bakteriyaning oshqozon epiteliyaga nisbatan adgeziyasidan boshlanadi: HP shilliq pardaning ma'lum bir qismini shikastlaydi – hujayra ichida Sa+ konsentratsiyasi oshadi – fosforillanish va epiteliyosit bilan eritrositlarning skelet oqsillarini o'zgarishi kuzatiladi. Haqiqatdan ham bunday jarayonni kuzatilishi kuyidagi dallillar bilan tasdiqlanadi.

- Oshqozon yara kasalligi birinchi qon guruhli shaxslarda ko'proq uchrashi ularning oshqozonini shilliq pardasida HPga nisbatan adgeziv reseptorlarning miqdori ko'proq ekspressiyalanganligi aniqlangan.

- HP sitotoksik reaksiyalarni hosil qilishi kuyidagi sabablarga bog'liq: 1) vakuolizasiya hosil qiluvchi, yaralarning reepitelizasiya jarayonini susaytiriladigan va aktin oqsilini polimerizasiyaga olib keladigan sitotoksin vacAni sintezlanishi, sitoskeletning buzilishiga sababchi bo'ladi; 2) sitotoksin oqsili cagAni sintezlanishi; 3) epiteliyositlarning apoptozini induktori bo'lgan ureazaning sintezlanishi.

- HP piloroduodenal zonada yallig'lanish jarayonini faol darajada hosil qiluvchi reaksiyalarning sababchisi hisoblanadi.

- Kasallikning patogenezida qo'shimcha endogen va ekzogen omillar ishtiroq etishi HPning patogen ta'sirini tasdiqlaydi.

Lekin, oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligini rivojlanishi faqat HP patogen ta'siriga bog'liq emas, chunki nima sababdan yaralar butunlay shilliq pardaning sathida joylashmasdan, yakkama-yakka hosil bo'ladi. Bundan tashqari, nima sababdan kasalning zo'rayishi va remissiyasi yilning fasliga bog'liq, nimaga ayollarga nisbatan ko'proq erkaklar kasallanadi, Demak, HP

bilan zararlanish, kasallikning rivojlanishida muhim omillar qatoriga kiradi, ammo boshlanishi HP omilga bog'liq.

Oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligiga moyillikning hosil bo'lishiga katta e'tibor berilgan. N.V.Xoroshayaning (2006) ma'lumotlariga ko'ra, kasallikka moyillik 40-50% bemorlarda aniqlangan, lekin gastroduodenal zonadagi irsiy omillarga bog'liq holda emas. Monozigotali egizaklarda dizigotalilarga nisbatan kasallikning rivojlanishi 2-3 barobar ko'proq kuzatiladi. Yana shuni aytib o'tish kerak-ki, avlodida oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi bor, genetik markerlari aniqlangan bemorda, kasallik erta boshlanishi va og'irroq kechishi (yaradan qon ketishi, yaraning teshilishi, pilorostenoz va hokazo), surunkali gastrit bilan genetik o'xshashligi aniqlangan.

Bundan tashqari, oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi bir nechta omillar bilan bog'liq ekanligi aniqlangan, ya'ni:

- Mendel qonunlariga bo'ysingan holda kasalliklarning nasllanishi (birinchi qon guruhi va oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi, ikkinchi qon guruhi va oshqozon kardial qismining yarasi);

- asetilxolinesteraza va ishqorli fosfotaza faolligini susayishi;
- fenilkarbamidning achchiq ta'mini sezish;
- tananing astenik tipda tuzilishi va dermatoglikofik ko'rsatgichlari.

Kasallikka moyillikning hosil qiluvchi omillarga (1-3marta kuchliroq) kiradi al'fa-1-antitripsin va al'fa-2-makroglobulinning faolligini susayishi, kiradi.

Ilmiy adabiyotlarda kuyidagi ma'lumotlar keltirilgan: rus populyasiyasi uchun duodenal yaraga moyillikning (HLA-B15) va kasallikning og'ir asoratlarini genetik markerlari bo'lib (HLA-A1 va HLA-A2) xizmat qiladi.

Duodenal yaradan qon ketishiga moyillik hisoblanadi. Quyidagi HLA fenotiplari - V35, A2/A3, A2/A0, HLA antigenlari V8 va A3, esa kasallikning rivojlanmasligini moyilligiir. Yaralarning hosil bo'lishiga olib keluvchi patogenetik belgilarga kiradi: oshqozon shilliq pardasining hujayralarini giperplaziyasi va sekretor funksiyasining giperfaolligi, masalan, pepsinogen miqdori naqadar bemorda, balki uning ota-onasida ham ko'p bo'ladi. Giperpepsinogenemiya va gipergastrinemiya holatlar yuvenil duodenal yaralarning patogenezida kuzatiladi.

Shunday qilib, oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligining etiologiya va patogenez mexanizmida HP boshlanish lokal omili bo'lib xizmat qilsa, kasallikning rivojlanishi moyillik genlarning ekspressiyasiga bog'liqdir.

Bronx-o'pka kasalliklari. Bronx-o'pka tizimini rivojlanishi va vazifalar bajarishida 2000ga yaqin genlar ishtiroq etadi. Bronx-o'pka kasalliklar bilan kasallangan bemorlarning 60%-da ushbu genlar aniqlangan. Bronxlar va o'pka kasalliklar ichida monogen kasalliklar 5-35% ni tashkil etadi. Ularning kuzatilish chastotasi 4:1000 ga to'g'ri keladi.

Demak, multiomilli kasalliklar ko'pincha monogen kasalliklar bilan bog'liq bo'ladi. Masalan, bronx-o'pka kasalliklari Marfan va Elers- Danlo sindromlarida, mukovissidoz va mukopolisaxaridozlarda kuzatiladi.

Monogen kasalliklarining geterozigota tashuvchilari fenotipik sog'lom bo'ladi, lekin tashqi muhitning noqulay ekologik va sosial omillar ta'sirida, ularda bronx-o'pka patologiyasining rivojlanish xavfi ortadi. Bunday patologiyaning rivojlanishini ko'pincha al'fa-1-antitripsinning yetishmovchiligiga bog'liq bo'lib, alohida kasallik shaklida rivojlanishi mumkin yoki mul'tiomilli kasalliklar – bronxial astma, o'pka emfizemasi va surunkali bronxit kasalliklarda asosiy klinik belgi shaklida xizmat qiladi.

Bemorlarning qon zardobida al'fa-1-antitripsinning yetishmovchiligi ham alohida kasallik shaklida rivojlanishi mumkin, ham mul'tiomilli kasalliklarda asosiy klinik belgi bo'lib yuzaga chiqishi mumkin. Al'fa-1-antitripsinning yetishmovchiligi tufayli jigar va qon tomirlar ham shikastlanadi.

Kasallikning geni (Pi) 14-chi xromosomaning (14q32) lokusida joylashgan bo'ladi. Genning 75 ta allel' variantlari aniqlangan bo'lib, ko'p uchraydigan varianti PiZ yoki glutamin kislotani (kodon GAG) lizinga (kodon AAG) almashinishi. Ushbu allel' odatda yevropoid irqiga mansub bo'lgan populyasiyalarda aniqlangan, mongoloid va negroid irqilarida deyarli uchramaydi.

Qon zardobidagi al'fa-1-antitripsinning konsentratsiyasi bronx-o'pka patologiyaning rivojlanish xavfiga ta'siri kuyidagi jadvalda ko'rsatilgan (V.S.Baranov va boshq. bo'yicha, 2005):

al'fa-1-antitripsinning rivojlanish xavfi allel' variant konsentratsiyasi g/l

0-0,6 yuqori ZZ

0-0,6 – 0,12 o'rtacha SZ

0,12 – 0,24 past MZ, SS, MM

Bronx-o'pka patologiyasining rivojlanishini xavf omillariga kiradi: sigaretalar chakish (asosiy omil), bronxial astma, tez-tez taqrorlanuvchi o'tkir respirator kasalliklar (ayniqsa yoshlik davrida), kasbiy zararlanshlar (ko'mir va kadmiy changi), tashqi muhitning ifloslanishi, qarilik davri.

Bunday patologiyaning rivojlanishi ko'proq erkak organizmlarda kuzatiladi. Pul'monologiyaning asosiy muammosi o'pka emfizemasi bilan kasallangan yoshi katta bo'lgan shaxslarda va tez - tez o'tkir respirator kasalliklarga uchragan yosh bolalarda bronx-o'pka patologiyasini oldini olish maqsadida skrining o'tkazish, ya'ni qon zardobidagi al'fa-1-antitripsinning konsentratsiyasini aniqlash tavsiya etiladi. Molekulyar-genetik tekshiruvlar yordamida kasallikning Pi genini mutasiyalari tufayli kelib chiqqanligi aniqlandi. Shu sababdan gepatositlarning al'fa-1-antitripsinning sintezini, tezlashtirish va konsentratsiyasini oshirish imqoniyatlari yaratildi (demazol va tamoksifen).

Bronxial astma (bo'g'ma kasalligi)– yuqori nafas yo'llarining surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, vaqti- vaqti bilan bo'g'ma xurujlari kuzatiladi. Ko'pincha bronxial astma atopik kasallik shaklida (ekzogen shakli) tashqi muhit allergenlari ta'sirida namoyon bo'ladi.

Kasallikning patogenezini mexanizmi bronxlarning shilliq pardasida joylashgan dendrit hujayralarni immunokompetent hujayralar va mediatorlar bilan murakkab o'zaro ta'siriga bog'liq bo'ladi. Bundan tashqari, bronxlar devorini shishi, shilliq moddaning gipersekresiyasi va bronxlarda destruktiv o'zgarishlar kuzatiladi. Reaksiyalar natijasida tashqi allergen dendrit hujayralarining ustki qismida joylashgan II tipdagi HLA antigenning molekulari bilan kompleks hosil qiladi. Hosil bo'lgan kompleks T-hujayralarining CD4 reseptorlari bilan bog'lanadi va Th0- limfositlarni Th2-limfositlarga aylantiradi, natijada Th2- limfositlar sitokinlarni sekresiyasini hosil qilish xususiyatiga ega bo'ladi. Funksiyani bajarish gumoral immun javobi bilan bog'liq bo'lib, bir qator interleykinlarni (IL-3, IL-5, IL-9, IL-13) hosil bo'lishi bilan amalga oshadi.

Agarda bakteriyalar va ayrim viruslarning antigenlari ta'sir etilsa D4 T-hujayralar IL-2, gamma-interferon va o'smalarning nekrozga olib keluvchi omil, ya'ni Th1-limfositlarga aylanadi. Hosil bo'lgan jarayon o'z navbati bilan makrofaglarning faollashishiga, so'ng mikroorganizmlarning eliminasiyasiga olib keladi.

Bronxial astmaning endogen yoki kriptogen shaklini etiologiyasi yoki noaniq, yoki allergik mexanizm bilan bog'liq emas.

Olimlar bronxial astmaning yana bir shaklini- aspirin shaklini ajratishadi. Ushbu shakli araxidon kislotasi birikmalarining metabolizmini buzilishi bilan bog'liq bo'ladi. Aspirin moddasining ta'sirida yallig'lanish jarayonini mediatorlari hosil bo'ladi, lekin immun reaksiyalar kuzatilmaydi va antitanachalar (antitelalar) hosil bo'lmaydi.

Bronxial astmaga moyillik hosil qiluvchi gen-kandidatlar soni 1900gacha yetdi. Asosiy gen-kandidatlarni bir nechta guruhga ajratish tavsiya etiladi. Masalan:

- antigen va gumoral immun javobini omillarining (faktorlarining) identifikasiya qiluvchi genlar, ularning soni 32ta. Shularning ichiga kiradi sitokinlarning genlari (interleykin, interferon va o'smalarning nekrozga olib keluvchi omillar), T- va V- reseptorlarining genlari va HLA genlari:

- sitokinlar va gumoral immunitetning reseptorlarini genlari. Ular sintezlagan oqsil moddalar nishon hujayralarining tashqi qobig'ida joylashgan bo'lib, tashqi liganda molekularini bog'laydi (fiksasiya qiladi). Bunday genlarining soni ham 32gacha boradi;

- yallig'lanish jarayonining mediatorlarini sintezlanishini boshqaruvchi genlar va xemokinlar bilan hujayra aro adgeziyasining molekularini genlari. Bunday genlarning umumiy soni 23ta ekanligi aniqlangan;

- transkripsiyani amalga oshiruvchi omillarning genlari;
- ksenobiotiklarning biotransformasiyasini amalga oshiruvchi genlar (NAT2, CYP1A, GSTT1 va GSTM1).

Oxirgi yillarda bronxial astmaga moyillik hosil qiluvchi gen-kandidatlarning lokuslari aniqlangan: 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12.22, 14q11-12, 16p12.12-11.2. Bundan tashqari, kasallik kuyidagi xromosoma lokuslari bilan bog'liqligi tasdiqlangan: 5q23-33, 6p23-21, 11q13, 12q15-24.1, 13q12-22 ; bronxial astma qo'shimcha yana xromosomalarning 15ta lokusi bilan bog'langanligi aniqlangan; kasallikning asosiy va atopik shakllari bir biridan farqi molekulyar-genetik tekshiruvlari yordamida tasdiqlangan. Ilmiy adabiyotlarda keltirishi bo'yicha, bronxial astmaning rivojlanishi gen-kandidatlarning soniga, modifikator-genlar bilan tashqi muhit omillarining o'zaro ta'siriga va populyasiyalarning genotipiga bog'liq.

Bronx-o'pka patologiyaning har xil shakllarini taxlil qilib, kuyidagi xulosaga kelish mumkin: bronxial astma molekulyar tibbiyotning og'ir muammolari qatoriga kiradi, chunki kasallik o'zining genetik va klinik heterogenligi, moyillik genlarini nasllanish tipi aniqlanmaganligi va tashxisning aniq kriteriyalarini yo'qligi bilan boshqa kasalliklardan ajralib turadi. Demak, moyillik genlarining qaysilari birga genotipda uchrashi va qanday muhit omillari kasallikning rivojlanishiga, ya'ni etiologiya va patogeneziga o'z xissasini qo'shishini aniqlash kerak.

Shunday qilib, o'pka emfizemasi bilan kasallangan yoshi katta bo'lgan shaxslarda va tez - tez o'tkir respirator kasalliklarga uchragan yosh bolalarda bronx-o'pka patologiyasini oldini olish maqsadida skrining o'tkazish, ya'ni qon zardobidagi al'fa-1-antitripsinning konsentratsiyasini aniqlash tavsiya etiladi. Bundan tashqari, kasallikga moyillik hosil qiluvchi gen - kandidatlarni mutasiyalarini aniqlash zarur bo'ladi.

Nazorat savollari:

1. *Multiomilli kasalliklar to'g'risida tushuncha.*
2. *Arterial gipertenziya kasalligi. Genetik etiologiyasi.*
3. *Oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalligi. Genetik etiologiyasi.*
4. *Bronx-o'pka kasalliklari. Genetik etiologiyasi. Kandidat genlari.*
5. *Multiomilli kasalliklarning davolash prinsiplari.*
6. *Multiomilli kasalliklarning oldini olish choralari.*

IX BOB. ONKOGEN KASALLIKLAR

9.1. Onkogen kasalliklar to'g'risida tushuncha, kelib chiqish sabablari

Butun jahon statistikasi bo'yicha 6 milliondan ko'proq asosan 5 organlarning rak kasalligi (o'pka, oshqozon, ko'krak bezi, to'g'ri ichak va bachadon bo'yni) kuzatiladi. Bemorlarning deyarli yarmi haloq bo'ladi (Alberts et all.,1994). Rivojlangan mamlakatlarda 5ta yashovchi shaxslardan bittasi onkologik (grek. "onkos"- o'sma) kasalliklardan haloq bo'ladi. Demak, onkologik kasalliklarining kelib chiqish sabablari, patogenez mexanizmlarini aniqlash davolash prinsiplari va oldini olish choralarini ishlab chiqish uchun muhim ahamiyatga ega.

O'smalarning rivojlanishida bir qancha sabablari aniqlangan:

2. Kanserogen moddalarning ta'siri (anilin siydik pufagini, nikotin - o'pka rak kasalligiga olib keladi va h.k.).

3. O'smalarni hosil qiluvchi viruslar. Birinchi marta bunday virus 1910 yilda tovuqlarda F.P.Raus tomonidan ajratilgan bo'ladi. Virus tovuqlarda sarkoma kasalligini chaqiruvchisi edi. Shu sababdan Raus sarkomaning virusi deb atalgan. 1970 yilda virusdan birinchi marta onkogen ajratiladi.

4. Nurlu kanserogenez. Radiy va rengen nurlari ta'sirida rivojlangan o'smalarning rivojlanishi (teri raki, leykozlar).

5. Organizm genotipining roli. Masalan, yosh bolalarda retinoblastomani irsiy shaklining rivojlanishi faqat genotipga bog'liq ekanligi aniqlangan. Irsiy retinoblastoma bemorning ikkala ko'zda rivojlanadi.

Xozirgi kunda hech qanday shubhasiz aytish mumkin onkologik kasalliklarning kelib chiqishi irsiyotga bog'liq. Bunga qanday dalillar bor:

- o'sma to'qima hujayralarida in vivo va in vitro o'stirilganda ham gen mutasiyalar va har xil xromosoma aberratsiyalari aniqlangan;

- rak kasalligini nasliy shakllari aniqlangan;

- hujayra genomi bilan bog'lanadigan va DNK molekulasiga birikib oladigan ayrim viruslar onkogen kasalliklarning kelib chiqishiga sababchi bo'ladi;

- mutagen va kanserogen effekti bo'yicha fizikaviy, kimyoviy va onkogenlar deyarli bir xil.

Birinchi marta onkologik kasalliklarning kelib chiqishi irsiyotga ham bog'liqligini 1869 yilda fransuz xirurg Brok tomonidan aytib o'tilgan. Brok o'zini umr yo'ldoshining (ko'krak bezining xavfli o'smasi bor edi) avlodlar shajarisini tekshirar ekan 24ta ayollardan 10 tasida xuddi shunday o'sma bor ekanligi aniqlagan.

Xozirgi kunda hech qanday shubhasiz aytish mumkin onkologik kasalliklarning kelib chiqishi irsiyotga bog'liq. Ohirgi 50-60 yillar ichida

ko'krak bezi, oshqozon-ichak a'zolar, o'pka, tuxumdon va b. a'zolarning xavfli o'smasini uchrash chastotasi kupayib bormoqda. Masalan, 1950 yildan boshlab melanomaning uchrash chastotasi 20 marta, 1980 yildan boshlab retinoblastomaning uchrash chastotasi 3 marta ko'payib bormoqda. Buyrak karsinomasi har yili 2%ga ko'paymoqda, nefroblastoma va neyrobblastoma uchrash chastotasi 1:8-10mingtaga to'g'ri keladi (Mutovin G.R., 2010).

Yosh bolalar orasida onkogen kasalliklarning uchrash chastotasi 1:160 ga, katta shaxslarda es, 1:10 to'g'ri keladi.

Onkogen kasalliklarning uchrash chastotasini o'sishi birinchidan zamonaviy molekulyar usullarning diagnostikada qo'llanishi bo'lsa, ikkinchidan– noqulay ekologik sharoitini (tashqi muhitni mutagen omillari bilan ifloslanishi) ta'siridir.

Bugungi kunda aytish mumkin, rak kasalligi – bu mul'tiomilli yoki poligen kasalligi bo'lib, irsiyotga moyillik kuzatiladi (90%). faqat 10% - monogen kasalligidir.

Haqiqatda ham onkogen kasalliklar irsiy patologiyalarning bir shakli deb qarashga bir nechta ma'lumotlar dalolat bo'lib xizmat qilishi mumkin. Masalan, kasalliklarning kelib chiqish sabablari birinchidan - gen mutasiyalari, xromosoma aberratsiyalari, genotip va tashqi muhit omillari, genlarning ekspressiyasidir.

Ikkinchidan, kanserogeneznining mexanizmi ko'pincha protoonkogenlarning geterozigota holatini yo'qotilishi va mavjud bo'lgan o'sma supressor genlarini gomozigota holatiga o'tishiga bog'liqligi aniqlangan.

Uchinchidan, protoonkogen mutasiyalarini geterozigot tashuvchi shaxslarda 100% o'smalarning hosil bo'lishi aniqlangan, ya'ni o'smalarning rivojlanishi irsiyotga bog'liqligi to'g'risida dalolat bo'lib xizmat qiladi.

To'rtinchidan, rak hujayralarida nekroz yoki apoptozga bog'liq bo'lmagan hayot siklini buzilishi aniqlangan, demak bunday hujayralarda molekular darajasida irsiy moddalarning o'zgarishi kuzatiladi.

Shunday qilib, o'smalarning hosil bo'lishi protoonkogenlarda dominant geterozigot mutasiyalarni paydo bo'lishi bilan bog'liq, natijada genlar ekspressiyasi buziladi, sog'lom hujayralarga nisbatan agressiv patologik oqsillar sintezlanadi. Bundan tashqari, o'smalarning supressor genlari gomozigota holatiga o'tib, mutasiyalarni faollashtiradi.

9.2. Onkologik kasalliklarning genetik asoslari.

Hozirgi kunda kanserogenez jarayonida ishtiroq etuvchi genlar soni aniqlanmoqda va ko'payib bormoqda. Demak, kanserogenez mexanizmining molekulyar-genetik darajasi asosida pozitiv va negativ genlarning balansi o'zgargan bo'ladi. Bunga ikkita sababini ko'rsatish mumkin:

- birinchisi - hujayra siklini boshqaruvchi genlarini o'zaro ta'sirining buzilishi;

- ikkinchisi – onkogenlarda mutasiyalarning kuzatilishi. Onkogenlar o'zlari ikki xil bo'ladi: o'smalar rivojlanishini ta'minlovchi genlar – protoonkogenlar va o'smalar rivojlanishiga to'sqin qiladigan – supressor genlar, ya'ni antionkogenlar.

Hujayra siklini boshqaruvchi genlarini o'zaro ta'sirining buzilishi. Normal somatik hujayrani xavfli o'sma hujayrasiga aylanishi protoonko-genarning genomida mutasiyalarni hosil bo'lishidan boshlanadi, ayniqsa hujayra proliferatsiya, mahsuslanish (differensiasiyalanish) va apoptoz jarayonlarini boshqaruvchi genlar kompleksining mutasiyalari o'smani rivojlanishida alohida e'tiborga ega.

Masalan, 9-chi xromosomaning kalta yelkasini (9r21) segmentida joylashgan va yadro oqsillarini sintezini boshqaruvchi genlar hujayrada supressor vazifasini bajaradi. Hujayra yadro oqsili r14/ARF supressor geni r53 funksiyasini faollashtirish va stabilashtirish xususiyatiga ega. Supressor geni r53 va RB1 geni bilan birgalikda esa, apoptoz jarayonini boshqarishadi. Buning isboti bo'lib har xil xavfli o'smalarda (gliostoma, melanoma, o'tkir limfoleykoz, siydik pufigini va oshqozon osti bezining xavfli o'smalari) mutasiyalarning kuzatilishidir.

Onkogenlarda mutasiyalarning kuzatilishi. Protoonkogenlar. Shu vaqtga qadar 100 ga yaqin protoonkogenlar aniqlangan. Ular hujayralar o'sishini pozitiv boshqaruvchilari hisoblanadi, ya'ni hujayra bo'linishini induktorlari bo'lib, bir necha genlardan tashkil topgan. Mana shu guruh genlar hujayralarning proliferatsiya va differensiyalashishda, uning reseptorlarini vazifasini bajarishida, hujayra DNKsinig reparatsiyasida va hujayraning tashqi muhit regulyator ta'sirotlariga javob berishida asosiy rol' bajaradi. Protoonkogenlar ekspressiyasi natijasida hosil bo'lgan moddalar signal transduksiya jarayonini boshqaradi kuyidagi mexanizmlar asosida:

oqsillarning degradatsiyasi tufayli hosil bo'lgan qoldiqlarida saqlanib qolgan serin, treonin va tirozin aminokislotalar fosforillashadi ATFdan ajralgan fosfat guruhi hisobiga, natijada ferment-oqsillarning konfiguratsiyasi (shakli) o'zgaradi va funksiyasi ham o'zgaradi;

- DNK replikasiya, yadro genlarini ekspressiyasi va apoptoz jarayonlarni boshqarish;

- GTRaza faolligini boshqarish. Ferment GDR moddasini GTP ga aylantiradi va membranoassosiiirlangan tirozinkinaza va serin-treonin-kinazalar uchun molekulyar mediator rolini bajaradi.

Lekin shuni aytib o'tish lozim, protoonkogenlarning ko'p qismi viruslarning onkogenlari bilan identifikasiyalangan. Protoonkogenlarning kanserogen effekti faqat mutasiya natijasida geterozigota holatiga o'tkanida namoyon bo'ladi

O'smalar o'sishini supressor-genlari. Normal holatda supressor genlar protogenlarning ekspressiyasiga to'sqinlik qiladi. Shu sababdan ularni antionkogenlar deb ham ataladi, ya'ni o'smalar o'sishini supressor genlari

hujayralarning proliferatsiya va differensiyalashiya jarayonlarini negatib boshqaruvchilari hisoblanadi.

Suppressor genlarning kanserogen effekti gomozigota holatda yuzaga chiqadi, protoonkogenlarning faoliyati esa, teskarisi – geterozigota holatda bo'lishida.

Hozirgi kunda 20 taga yaqin supressor genlar aniqlangan. Shularning ichida:

- RB1 geni (13q14) yoki retinoblastoma geni bo'lib, osteosarkoma, ko'krak bezi, o'pka, siydik pufagi va prostata bezining xavfli o'smalarining rivojlanishiga olib keladi;

- WT1 geni (11p13) Vil'yams o'smasini geni (aniridiya va siydik-jinsiy sistemasi anomaliyalari), nefroblastoma geni;

- o'sma oqsilini geni (tumor protein) – TR53 yoki r53 (17r13.1), ya'ni barcha har xil organlarning rak kasalligiga uchraganda aniqlanadigan gen bo'lib, Li Frameni sindromini geni deb ham nomlanadi;

- VHL geni (3r25-r26) yoki fon Xippel-Landau sindromining geni. Gen gemiangioblastoma, feoxromositoma, buyrak karsinoma va oshqozon osti bezi rak kasalligini rivojlanishiga olib keladi;

- BRCA geni, 1-chi tipi (17q21), ko'krak bezi va tuxumdonlarning oilaviy rak kasalligining geni;

- BRCA geni, 2-chi tipi (12q-13), ko'krak bezi va tuxumdonlarning oilaviy bo'lmagan rak kasalligining geni;

- ARS geni (5q21), gen oshqozon, oshqozon osti bezi va to'g'ri ichakning xavfli o'smalarining rivojlanishiga olib keladi;

- NF1 (17q12-22) va NF2 (22q) genlari yoki neyrobromatozning genlari markaziy va periferik asab tizimining meningiomalarining rivojlanishini ta'minlaydi;

- r16 geni (9r21), mezotelioma, glioblastoma va oilaviy melanomaning geni;

- MEN-1(11q) geni yoki endokrin tizimini neoplaziya sindromining geni;

- tirozinkinaza reseptorining geni, ya'ni RET (10q21) geni bo'lib, endokrin tizimini neoplaziya sindromining rivojlanishiga olib keladi (qalqonsimon bezining rak kasalligi va feoxromositoma);

- PTEN geni (10q23.3) glioblastoma, ko'krak, qalqonsimon bez, prostata bezi, tuxumdonlarning rak kasalliklarining protoonkogenlari;

- Mut S yoki MSH2 (2r15-22) va Mut L MLH1(3r21.3) genlar, yo'g'on ichakning nasliy rak kasalligining genlari;

- CDH1 geni (16q22.1), oshqozon rak kasalligining geni;

- TSC1 (9q34) va TSC2 (16p13.3), tuberoz sklerozning genlari; miya, ko'zlar, teri, buyrak, o'pka, yurak va suyaklar gemartromalari bilan bog'liq.

Protoonkogenlarda hosil bo'lgan mutasiyalar, ular kodlaydigan oqsillarning konfiguratsiyasini (shaklini) o'zgartiradi, natijada oqsilning autofosforillanishi faollashadi, fermentativ faolligi kuchayadi va hujayraning o'sishi tezlashadi.

Protoonkogenlardagi mutasiyalar autosom-dominant mutasiyalar bo'lib, havfli o'smalarga aylanishi uchun allel kopyasini bo'lishi zarur emas. Masalan, DNK molekulasida guanin timinga almashgan, sintezlangan oqsilda esa, glisin valinga almashinadi. Bunday mutasiya siydik pufagining karsinomasiga sababchi bo'ladi.

Protoonkogenlarning mutasiyalari shu genlarning ekspressiyasini kuchaytirishi mumkin, ularning ishini boshqaruvchi (regulyator) gendagi, ayniqsa promotor qismidagi mutasiya yoki genning amplifikatsiyasi hisobiga. Masalan, 11-chi xromosomaning kalta yelkasini delesiya (11r13) Vil'yams o'smasini rivojlanishiga olib keladi yoki boshqaruvchi gendagi insersiya protoonkogenlarning ekspressiyasi, ya'ni o'smaning o'sishiga sababchi bo'ladi.

Ayrim rak kasalligining shakllari odamning yoshi kattalashgan sari ko'proq uchraydi. Russel (1998) ma'lumotlari bo'yicha, 40 yoshdagi shaxslarda 100000 tasidan 8 tasi kasallangan edi, 60 yoshdagilar ichidan – 60 tasi, 70 yoshdagilardan – 120 tasi.

Bir qator o'smalarning rivojlanishi ko'p pog'onali jarayon bo'lib, bir necha genlarning akkumulyatsiyasi tufayli kelib chiqadi. Onkogen kasalliklarning uchrash statistikasi bo'yicha hujayrada 6-7 mutasiyalarning to'planishidan boshlanadi. Masalan, yo'g'on ichakning rak kasalligining rivojlanishi kuyidagi ketma-ketlik tartibida boradi: ARS gen – supressor (adenomatous polyposis coli) yo'qoladi natijada kichkina o'sma paydo bo'ladi. Agarda DNK molekulasini gipermetilirlanishi bilan birga kuzatilsa I-chi sinf adenomasi rivojlanadi (yo'g'on yoki to'g'ri ichak epiteliyasidan hosil bo'lgan uncha katta bo'lmagan polip). Keyinchali mutasiya tufayli protoonkogen ras onkogenga aylanadi, o'sma kattalashadi va adenoma II sinfiga aylanadi. Agarda o'sma supressori DCC mutatsiyasi gomozigotizatsiyaga uchrasa, o'sma yana o'sadi va adenoma III sinfiga aylanadi. Supressor r53 genini ikkala kopyasi yo'qolsa, xavfli bo'lmagan adenoma xavfli shakliga aylanadi. Boshqa genlarning yo'qolishi esa, o'sma metastazlarini rivojlanishiga olib keladi.

Nazorat savollar:

1. *Onkogen kasalliklar to'g'risida tushuncha.*
2. *O'smalarning rivojlanishini sabablari.*
3. *Onkologik kasalliklarning kelib chiqishi irsiyotga bog'liqligi to'g'risida qanday dallillar bor.*
4. *Onkologik kasalliklarning genetik asoslari.*
5. *Hujayra siklini boshqaruvchi genlarini o'zaro ta'sirining buzilishi.*
6. *Onkogenlarda mutasiyalarning kuzatilishi. Protoonkogenlar.*
7. *O'smalar o'sishini supressor-genlari.*
8. *Qanday supressor genlar aniqlangan.*
9. *Onkogen kasalliklarning davolash prinsiplari. Oldini olish choralari.*
10. *Atrof-muhitni mutagenlardan saqlash chora-tadbilar.*

X BOB. TUG'MA NUQSONLAR VA RIVOJLANISHNING KICHIK ANOMALIYALARI

Tibbiy genetikada alohida ilmiy yo'nalish shaklida teratologiya (dismorfologiya) degan fan ajraladi. Ushbu fan tug'ma nuqsonlar va rivojlanishning anomaliyalarini etiologiya, patogenez, klinik ko'rinishlari, diagnostika usullari, davolash va oldini olish choralari o'rganadi.

Rivojlanishning anomaliyolari – bo' organ yoki to'qimaning morfofunksional bo'zilishi bo'lib, yirik va kichik anomaliyalar guruhlariga bo'linadi.

Qaysi kasbdagi shifokor bo'lmasin, u albatta bolalar va katta yoshdagi odamlarda rivojlanishning tug'ma anomaliyalarini kuzatadi. Bunday patologiyaning ayrimlari yangi tug'ilgan chaqaloqlarda namoyon bo'lsa (anensefaliya, mikrocefaliya, gidrosefaliya, yuqori lab va tanglayning yorig'i, qo'l-oyoqlarning kaltaligi va boshqalar), boshqalari maxsus usullar yordamida aniqlanadi (yurak, buyrak, nafas olish va hazm tizimining a'zolari va b.).

Ilmiy adabiyotlardan olingan ma'lumotlarga ko'ra, 2-3% bolalar rivojlanishning tug'ma anomaliyolari bilan tug'ilar ekan. Ontogenezning postnatal davrida tug'ma anomaliyalar bor bolalarni soni ortib boradi: 2 yoshdagi bolalarda ularni miqdori 6%ga, 5 yoshdagi bolalarda esa, 8% ni tashkil etadi.

Tug'ma patologiyalar xilma-xil bo'lib, bitta tizimdagi a'zolarida yoki bir necha sistemalardagi organlarda kuzatilishi mumkin. Kuzatilish chastotasiga ko'ra birinchi o'rinda bitta tizimdagi a'zolarining patologiyasi turadi. Shularning ichida eng ko'p markaziy asab tizimining rivojlanishini yirik anomaliyolari aniqlanadi – taxminan 30%, yurak nuqsonlari – 10-20%, oyoq-qo'l patologiyasi – 7-20%, jinsiy a'zolari nuqsonlari – 2,5-7,5%.

Bir necha sistemalarning organlaridagi patologiya taxminan 7,9 - 18,2%da uchraydi. Lekin bu raqamlar populyasiyaning demografik ko'rsatgichlari, etnik va milliy, iqtisodiy va ekologik omillarga bog'liq bo'ladi.

Rivojlanishning yirik anomaliyolari embriogenez jarayonida hosil bo'ladi, kamdan-kam postnatal davrda (gipofizar nanizm, gigantizm va akromegaliya). Rivojlanishning kichik anomaliyolari dizmorfizm yoki stigma deb ham nomlanadi. Rivojlanishning bunday o'zgarishlari norma reaksiyasining chegarasidan chiqmaydi va funksional o'zgarishlarga olib kelmaydi.

10.1. Rivojlanishning yirik anomaliyalarning tasnifi.

Rivojlanishning yirik anomaliyalarining tasnifi asosida bir necha yondoshlar (prinsiplar) yotadi. Masalan, nuqsonlarning rivojlanishiga qarab – birlamchi va ikkilamchi, teratogen omillarini qaysi vaqtda ta'sir etgan va qanday organ va to'qimalar shikastlanganligi tufayli anomaliyalarning aniqlash ancha qiyin.

Rivojlanishning yirik anomaliyalarini ham ikkita sinfga ajratish mumkin: bitta tizimning a'zolari shikastlangan va bir necha sistemalarning organlarida patologiyani kuzatilishi. Ikkala sinfni kenja sinflarga ajratish mumkin. Masalan,

- autosom-dominant, autosom-recessiv nasllanadigan anomaliyalar;
- multiomillid additiv nuqsonlar (genotip va tashqi muhit omillari ta'sirida);
- xromosom sindromlardagi nuqsonlar (gen va xromosom disbalansi);
- ekzogen omillar ta'siridagi nuqsonlar (tashqi muhit omillari);
- kelib chiqish sabablari noaniq bo'lgan nuqsonlar.

Chet davlat olimlari tug'ma nuqsonlarni klinik manzarasi bo'yicha to'rt xil turga ajratadi.

Birinchi tipi – rivojlanishning haqiqiy nuqsoni (“malformation”), ya'ni a'zoning morfologik defekti bo'lib, rivojlanishning buzilishi tufayli kelib chiqadi.

Ikkinchi tipi – bu dizrupsiya yoki morfologik defekt bo'lib, tashqi muhit omillari ta'sirida rivojlanadi.

Dizrupsiya – ikkilamchi nuqson ma'nosini anglatadi, lekin individning postnatal davrda paydo bo'lgan sababli ushbu nuqson birlamchi yoki ikkilamchi ekanligini aniqlash qiyin. Masalan, Xolt-Arama sindromidagi os radialis ning aplaziyasi – bu nuqson, talidomid sindromida esa, dizrupsiya.

Uchinchi tipi – bu deformatsiya yoki shakli va katta-kichikliklarning anomal shakllari bo'lib xomilaga mexanik ta'sirotlari natijasida kelib chiqadi.

To'rtinchi tipi – bu displaziya yoki to'qimalardagi hujayralarning to'zilishini o'zgarishi (Marfan, Elars-Danlo sindromlari, ektodermal displaziya, osteogenezning buzilishi va h).

Rivojlanishning katta anomaliyalarini etiologiya va patogenezini bog'lash uchun quyidagi tushunchalar qo'llaniladi: natija, sindrom va assosiasiya.

Natija – bitta anomaliya hosil bo'lishi yoki mexanik ta'sirotlari natijasida ko'p anomaliyalarning rivojlanishi. Masalan, asosiy nuqson spina bifida bo'lib, oyoqlarning paralichi, mushaklarning atrofiyasi, buyraklarning shikastlanishi va ichaklarning dilatatsiyasiga olib keladi.

Mexanik ta'sirotlar natijasida rivojlanishi mumkin artrogripoz deb nomlanadigan rivojlanishning anomaliyasi. Bunday nuqson homilaning gipodinamiyasi tufayli kelib chiqadi, gipodinamiya esa kuzatilishi mumkin har xil sabablar natijasida (miopatiya, neyropatiya, markaziy asab sistemasini shikastlanishi, amnion suyuqligini kam bo'lishi).

Demak, ma'lum anomaliyaning natijasida rivojlanishning boshqa, bir necha anomaliyalar kelib chiqishi mumkinligi aniqlangan.

Sindrom – ikki va undan ham ko'proq rivojlanishning nuqsonlari organizmning har xil tizimlarida kuzatilishi. Olimlar bunday sindromlarni “teratogen sindromlardan” farq qilish tavsiya etiladi, chunki teratogen sindromlar faqat teratogen omillari ta'sirida paydo bo'lsa, yuqorida aytib

o'tilgan sindrom gen mutasiya, xromosom aberratsiyalari tufayli va teratogen omillar ta'siri natijasida rivojlanadi.

Agarda rivojlanish defektlari bir biri bilan etiologik yoki patogenetik tomonlardan o'zaro bog'lanmagan bo'lsa, "assosiasiya" deb atalgan atama qo'llaniladi. Demak, "assosiasiya" sindrom yoki natijani ma'nosini bildirmaydi, bir necha individlarda ikkita va undan ham ortiq bir hil rivojlanish nuqsonlarni kuzatilishiga aytiladi.

Shunday qilib, rivojlanish nuqsonlar bo'lishi mumkin birlamchi va ikkilamchi, rivojlanishi kuyidagi sabablarga bog'liq: xromosom sindromlariga va monogen kasalliklarning simptomokompleks tarkibida bo'lishi mumkin, bundan tashqari, teratogen omillarning ta'sirini natijasi hosil bo'lishi mumkin.

10.2. Differensial diagnostikada rivojlanishning kichik anomaliyalarini ahamiyati.

Rivojlanishning kichik anomaliyalari standart usuli bo'yicha kuyidagi guruhlariga bo'linadi: alternativ, o'lchovli va tasviriy.

Alternativ guruh – rivojlanishning kichik anomaliyalari deyarli kuzatilmaydi yoki kam, yoki mutlaqo bo'lmasligi mumkin.

O'lchovli guruh – o'lchash mumkin bo'lgan anomaliyalar (uzaygan, kattalashgan, kaltalashgan, kamaygan va boshqalar).

Tasviriy guruh – o'lchab bo'lmaydigan anomaliyalar (to'qimalarning o'zgarishi, teri va sochning rangi va h.).

Rivojlanishning kichik anomaliyalari bolani tug'ilish davridan boshlab yuzaga chiqadi va stabil bo'lib, bolani o'sishi bilan yo'qolmaydi, lekin ayrimlari asta-sekin yo'qolishi mumkin. Rivojlanishning kichik anomaliyalarini kuzatilishi populyasiyalarning irqiga, millatiga va individlarning jinsiga bog'liq. Masalan, mongoloid ko'z kesimi mongoloid irqiga xos, epikant – 60-65% Osiyo erkaklarida va 25% qazaxlarda kuzatiladi.

Ayrim irsiy kasalliklarning markyori bo'lib xizmat qilishi mumkin kichik anomaliyalarning miqdori, ya'ni individda 4-5 anomaliyaning rivojlanishi. Masalan, polidaktiliya, ko'z va emchaklarning gipertelorizmi, qo'shimcha emchaklarning rivojlanishi siydik ayrish tizimidagi nuqsonlarning kuzatilishi to'g'risida darak beradi. Yana bitta misol: Fallo tetradasiga xos – ko'z kesimi antimongoloid, epikant, gipertelorizm, yuqori tanglay, tishlar distrofiyasi, quloq supralarning displaziyasm, klinodaktiliya, yassioyoqlik, kichik barmoqning o'ta kalta bo'lishi.

Irsiy kasalliklarning markyori bo'lib kichik anomaliyalarning miqdoridan tashqari ayrim bir necha anomaliyalarning birga kuzatilishi ham kasallikni aniqlanishda katta ahamiyatga ega. Masalan, Vardenburg sindromida kuyidagi anomaliyalar birga kuzatiladi: telekant, ko'z kamalak pardasining giperxromiyasi, qoshlarning tutashib ketgani, peshona tepasida bir tutam sochning oq rangda bo'lishi; Daun sindromida – mongoloid ko'z kesimi

(evropoid va negroid irqalarida), epikant, kaftda bitta ko'ndalang bukuvchi burma, braxidaktiliya, klinodaktiliya va h.

Shu bilan birga katta diagnostik ahamiyatga ega sog'lom odamlarda deyarli uchramaydigan anomaliyalarning rivojlanishi: masalan, bo'yin qismidagi qanotsimon teri burmalar (Terner-Sherishevskiy sindromi), postaksial polidaktiliya (Bard-Birdl sindromi), bir tomondagi emchakning uchini gipoplaziya yoki aplaziyasi (Poland sindromi), quloq suprasining yumshoq qismida vertikal ketgan chiziqlar (Bekvitt-Videman sindrom).

10.3. Rivojlanishning tug'ma anomaliyalarining alohida nozologik irsiy sindromlari.

Aarskiy-Skott sindromi. Minimal belgilari: gipertelorizm, braxidaktiliya, 90% bo'yining o'smasligi.

Fenotip: yuzi yumaloq, gipertelorizm (95%), qanshari keng (85%), burun kalta, teshiklari yuqoriga qaragan (94%), filtri keng (97%), antimongoloid ko'z kesimi (55%), ptoz (50%). Rasm 63. Ko'zning anomaliyalari: oftalmoplegiya, g'illaylik, astigmatizm, shox pardasi katta. Bundan tashqari: yuqori jag'ning gipoplaziyasi, nisbiy progeniya, pastki labning ostida teri burmaninig bo'lishi, quloq supralarining anomaliyalari, bo'g'imlarning o'ta harakatchangligi, kichik barmoqning braxidaktiliya va klinodaktiliyasi, barmoqlar teri orqali bir-biriga yopishgan, kaftda va kichik barmoqda bitta ko'ndalang bukuvchi burma.



Rasm 63. Aarskiy – Skott kasalligi.

Kasallik ayrim shakllari autosom-resessiv, boshqalari jinsiy X-xromosomaga birikkan va Xq13.4 segmentida joylashgan.

Akrofasial Nager dizostozi. Minimal belgilari: bilak suyagini aplaziya yoki gipoplaziyasi, bilak va tirsak suyaklarning sinostozi, tovonning katta barmog'ini gipoplaziya yoki aplaziyasi, pastki jag'ning gipoplaziyasi, antimongoloid ko'z kesimi, tashqi quloq yo'lining stenozisi yoki atreziyasi.



Rasm 64. Akrofasial Nager dizostozi.

Fenotip: kalla-yuz suyaklar dizostozining belgilari – antimongoloid ko'z kesimi, kipriklarning rivojlanmasligi, pastki jag'ning o'ta gipoplaziyasi, oziq tishlar kurtaklarining gipoplaziyasi, kattiq tanglayning kaltalashishi, quloq supralarining deformatsiyasi va past joylashishi. Rasm 64. Bundan tashqari, kaftning 1-chi barmog'ini, kaft usti va kaft suyaklarning to'liq rivojlanmasligi, bilak suyaklarining distal qismlarini kaltalashishi yoki gipoplaziyasi. Ba'zan 5-chi barmoqning qiyshaishi va tirsak bo'g'imini kam harakatchanligi kuzatiladi. Ruhiy rivojlanish sust. Taxminan autosom-dominant tipda nasllanadi.

Akrosefalopolisindaktiliyalar. Minimal belgilar: akrosefaliya, har xil darajada rivojlangan sindaktiliya. Bir necha xil fenotiplar ajratiladi.

• I tip – Aper sindromi, akrosefalopolisindaktiliya. Rasm 65. Kalla suyaklarining har xil darajadagi sinostozi, peshona suyagi yassilangan, gipotelorizm, antimongoloid ko'z kesimi, qanshar suyagi ichiga botgan, prognatizm, oyoq va kaftlarning II – V barmoqlari bir-biriga to'liq birikkan. Tarqalish chastotasi 1:160 mingga nisbatan. Nasllanishi autosom-dominant tipda.



Rasm 65. Aper sindromi

- II tip - Karpenter sindromi, akrocefalopolisindaktiliya. Kuzatiladi: akrocefaliya, yuz ko'rinishi o'ziga xos (telekant, epikant, qanshari yassilangan, quloq supralari past joylashgan, pastki jag'ning gipoplaziyasi), braxidaktiliya, oyoqlarni katta barmoqlarining sindaktiliyasi. Katta yoshdagi bemorda semizlik, aqlning zaifligi rivojlanadi. Rasm 66.



Rasm 66. Karpenter sindromi

- Noak sindromi, akrocefalopolisindaktiliya, V tip. Belgilari: akrocefaliya, oyoq va qo'llarning katta barmoqlarini distal falangalari kengaygan, II - III kaft barmoqlari va II- IV oyoq barmoqlarining sindaktiliyasi.

- Pfyfer-Robin sindromi, akrodizostoz. Belgilari: kaftlari kichik, barmoqlari kalta va semiz, tirnoqlari ham kalta, burun kalta va yassilangan, yuqori jag'ining gipoplaziyasi, prognatizm, aqlning zaifligi.

- Setre – Chotzen sindromi, III tip. Kuzatiladi: har xil darajadagi kraniostenoz, peshona va tepa suyaklarning do'mboqlari bo'rtib chiqqan, ptoz, gipertelorizm, antimongoloid ko'z kesimi, g'ilyalik, II - III qo'l va oyoq barmoqlari teri orqali yopishgan braxidaktiliya.

Van Der Vud sindromi. Minimal belgilari: pastki labning kistalari, yuqori lab yoki tanglayning yoriq bo'lishi. Rasm 67.

Fenotip: pastki labida ikkita assimetrik joylashgan kistalar va yuqori lab yoki tanglayning yoriq bo'lishi kuzatiladi. Ba'zidan bitta kista hosil bo'lishi mumkin yoki ichida suyuqligi bor fistula rivojlanadi. Sindromning uchrash chastotasi – 1:50-100 mingga nisbatan.



Rasm 67. Van Der Vud sindromi.

Gen 1-chi xromosomaning 1q32 segmentida joylashgan bo'lib, autosom-dominant nasllanadi, penetrantligi 80%, ekspressivligi har xil darajada.

Vilyams sindromi. Minimal belgilari: "elf yuzi", aorta yoki o'pka arteriyasini klapan usti stenoz, giperkalsiemiya. Fenotip: tug'ilgan bolalarni bo'yi kichik va tana massasi kam (2700 g), "elf yuzi"- epikant, osilgan qovoqlar, burni kalta, burun teshiklari yuqoriga qaragan, yuqori jag'i keng, pastki jag'i esa, kichik, og'zi ochiq, shalpan quloqlar. Rasm 68. Bemorning bunday ko'rinishi bolani 4 yoshiga borib shakllanadi.

Yurak-qon tomirlar tizimi bo'yicha kuyidagi nuqsonlar kuzatiladi: mitral klapanlarning yetishmovchiligi, aortining klapan usti stenoz, o'pka arteriyasining stenoz va 50% ehtimoli bor yurakdagi to'siqlarning defekti bo'lishi.



Rasm 68. Vilyams sindromi (elf yuzi).

Bulardan tashqari kuzatilishi mumkin: g'ilyalik, kraniostenoz, qisman adontiya, kifoskolioz, giperxolesterinemiya. 8-18 oyga borib, ayrim vaqtlarda giperkalsiemiya rivojlanib anoreksiya, gipotoniya, poliuriya va buyrak faoliyatining yetishmovchiliga olib keladi. Bemorning yoshi kattalashgan sari kasallikning belgilari tobora kuchayadi: kifoskolioz, lordoz, yurak patologiyasi, uretra stenoz rivojlanadi. Aqliy rivojlanish har xil darajada bo'lishi kuzatiladi, hatto ruhiy o'zgarishlar ham aniqlangan.

Kasallikning uchrash chastotasi 1:10 mingga nisbatan. Ilmiy adabiyotlar ma'lumotlari bo'yicha taxminan autosom-dominant tipda nasllanishi aniqlangan.

Bouen-Konradi sindromi. Minimal belgilari: dolixosefaliya, qushlar tumshugiga o'xshash burun, mikrogeniya, bo'g'imlarning kam harakatchangligi.

Fenotip: ona qornidagi homilani gipotrofiyasi, dolixosefaliya, qushlar tumshugiga o'xshash burun, quloq supralarning deformasiyasi, mikrogeniya, klinodaktiliya, tos-son bo'g'imining harakatchanligi susaygan bo'ladi.

Fenotip: gipertelorizm, epikant, antimongoloid ko'z kesimi, ptoz, mikrognatiya, quloq supralari past joylashgan, miopiya, g'ilaylik, boshning ensa tomonida sochlar juda past o'skan bo'ladi. Bo'yin qismi kalta, kaft va tovon suyaklari minimal deformatsiyalangan, ayrim bemorlarda kifoskolioz va umurtqa pog'onasining anomalialari uchraydi. 80% bemorlarda yurakning o'ng tomonida va yirik qon tomirlarda nuqsonlar kuzatiladi: o'pka arteriyasini stenoz, bo'lmachalar aro va qorinchalar aro to'siqlarning defektlari, Fallo tetradasi. Bir qator bemorlarda byraklarning gipoplaziyasi, kidronefroz, siydik jomining ikkilanishi aniqlangan.

Erkak bemorlarning ko'pchiligida bir yoki ikki tomonlama kriptorxizm kuzatiladi. 61% bemorlarning aqliy rivojlanishi sust.

Sindrom autosom-dominant tipda nasllanadi.

Jil'ber sindromi yoki Jil'ber kasalligi jigar tug'ma kasalligi bo'lib, asosiy belgilari - giperbilirubinemiya, teri va shilliq pardaning sarg'ayishi, gepatositlarda lipofussin pigmentining yig'ilishi.

Kasallik 1900 yilda "oddiy oilaviy xolemiya", ya'ni oilaviy xavsiz gemolitik bo'lmagan giperbilirubinemiya va irsiy enzimopatiya atamasi bilan tasvirlangan. Nasllanishi autosom-dominant tipda. Uchrash chastotasi har xil populyasiyalarda 5-11%ni tashkil etadi. Erkak organizmlar ayollarga nisbatan 10 barobar ko'proq kasallikka uchraydi.

Jil'ber kasalligining patogenezini asosida gepatositlarda mikrosoma fermenti uridindifosfatglyukuroniltransferazaning (UDFGT) irsiy kamchiligi tufayli bilirubin moddasini metabolizmi buzuladi, ya'ni bilirubinni "ushlash", transport qilish va kon'yugasiyalanish jarayonlari amalga oshmaydi. Natijada endoplazmatik to'rning mikrosomalarda bilirubin glyukuron kislota bilan bog'lanmaydi, ya'ni kon'yugasiyaga uchramaydi, zararsizlanmaydi.

Bundan tashqari, kasallikning patogenezida bilirubinni gepatositlarning mikrosomalariiga yetqazadigan oqsillarning transport funksiyasini buzulishi ham katta ahamiyatga ega.

Odatda kasallik bemorlarning o'spirin davridan boshlab namoyon bo'ladi, lekin 30% bemorlar xech qanday shiqoyat qilmaydilar, ya'ni latent shaklida rivojlanadi. Boshqa kasalliklarga tekshiruvlar olib borilganda tasodifan aniqlanishi kuzatilgan.

Jilber sindromiga xos kuyidagi asosiy belgilar:

- 1) giperbilirubinemiya tufayli teri va shilliq pardaning sarg'ayishi;
- 2) astenonevrotik simptomlar;
- 3) abdominal og'riqlar va dispeptik o'zgarishlar.

Teri va shilliq pardaning sarg'ayishi har xil tashqi muhit omillari ta'sirida - asab va jismoniy zo'rliigi, shamolashlar, ayrim dori-darmonlarning qabul qilishidan so'ng hatto och qolishdan keyin rivojlanishi kuzatiladi, ayniqsa alkogol ist'emol qilganidan so'ng. Bundan tashqari, mikrosomalardagi jigar fermentlarining faolligini susayishi tufayli, bunday bemorlar parasetamol

preparatini qabul qila olmaydi, chunki uning sitoxrom R-450 tizimidagi metabolitlari toksik ta'sir etadi.

Bemorlar ko'pincha qorin bo'shlig'ining o'ng tomonida qovurgalar ostida joylashgan joyda og'riqlarga, ko'ngil aynish, ayrim vaqtlarda qusish, ich ketish yoki 2-3 kun davomida ichini kelmasligiga shikoyat qilishadi. Qonda erkin bilirubin konsentratsiyasi oshgan tufayli markaziy asab tizimi shikastlanadi, bosh og'riydi, o'ta ta'sirchanlik rivojlanadi.

Kasallik yaxshilik bilan tugaydi. Lekin sindrom surunkali davom etsa, ayrim holatlarda o't pufagida toshlar, 12-barmoq ichagida yaralar hosil bo'lishi yoki surunkali gepatitga aylanishi mumkin.

Jilber kasalligini mahsus davosi yo'q, sifatli, yetarli yog'larga ega bo'lgan kaloriyalik ozuqa tavsiya etiladi, alkogol mutlaqo mumkin emas.

Genetik taxlil bo'yicha kasallikning belgilariga javobgar genlarning polimorfizmi aniqlangan.

Nazorat savollari:

1. Rivojlanishning anomaliyalari to'g'risida tushuncha.
2. Tug'ma nuqsonlarni klinik manzarasining qanday tiplar kuzatiladi.
3. Rivojlanishning yirik anomaliyalarning tasnifi.
4. Natija, sindrom va assosiasiya to'g'risida tushuncha bering.
5. Differensial diagnostikada rivojlanishning kichik anoiialiyalarini ahamiyati.
6. Akrocefalopolisindaktilyalar. Arskiy-Skott sindromi. Minimal belgilar. Fenotip.
7. Van Der Vud va Bouen-Konradi sindromi. Minimal belgilar. Fenotip.
8. Vil'yams va Dubovisa sindromi. Minimal belgilar. Fenotip.
9. Kornelli de Lange va Nunan sindromi. Minimal belgilar. Fenotip.
10. Jil'ber sindromi. Tug'ma nuqsonlarning o'ziga xos klinik manzarasi.

XI BOB. TIBBIY GENETIKANING TEKSHIRISH USULLARI

Irsiy kasalliklar bilan kasallangan bemorlarni tekshiriluvchi ikkita etapdan iborat: birinchisi - klinik va ikkinchisi - paraklinik. Klinik etapdagi tekshiruvlar kuyidagilardan iborat: asosiy va qo'shimcha klinik, bulardan tashqari, asosiy klinik-instrumental va klinik-laborator usullari. Ushbu tekshiruvlardan so'ng dastlabki tashxis (diagnoz) qo'yiladi. Agarda tekshirilayotgan bemor homilador ayol yoki murtak, yoki homila bo'lsa, qo'shimcha preimplantasion va prenatal diagnostika olib boriladi.

Paraklinik etapdagi tekshiruvlarda maxsus laborator usullar, sitogenetik, genealogik, dermatoglifika, molekulyar-genetik va biokimyoviy, ayrim holatlarda esa, populyasion-statistik, egizaklar va immunno-genetik usullar qo'llaniladi.

11.1. Klinik etapdagi tekshiruvlar

11.1.1. Asosiy klinik usullar.

Asosiy klinik usullarga kiradi: vrach-genetikning bemorni birinchi qabul qilishi, klinik-genealogik usuli, ob'ektiv vrach ko'rigi va sindromologik usul.

11.1.1.1. Shifokor bemorni birinchi ko'rikdan o'tqazishi.

Vrach-genetik proband bilan uchrashadi va uning shiqoyatlarini tinglaydi. Proband – bu vrachga murojat qilgan shaxs bo'lib, bemor yoki uning qarindosh-urug'lari bo'lishi mumkin. Avvalambor vrach-genetik bemorning hayotini va kasallikning anamnezini to'plab, tahlil qiladi. Probanddan kuyidagi ma'lumotlar olinadi:

- ota-ona, sibslar va kamida I va II darajali qarindosh-urug'lar to'g'risida;
- oldingi homiladorlik va tug'ishlar, chaqaloqlik davri, emizuvlik davri va undan keyin bo'lgan davri to'g'risida;
- hozirgi o'tayotgan homiladorlik davri (qanday dori-darmonlar qabul qilishi, mutagen va teratogen omillarining ta'siri, ota-onaning zarar odatlari);
- homiladorlik davri qanday o'tganligi (toksikoz, xomilani tushib ketish xavfi, amnion suyuqligini ko'p yoki kam bo'lishi, vaqtdan oldin tug'ilish xavfi, o'lik tug'ilishi va tug'ma nuqsonlar, irsiy kasalliklar bilan tug'ilishi);
- ginekologik anamnezi to'g'risida (har xil infeksiyalar, somatik xronik va parazitar kasalliklar). Bundan tashqari, agarda probandning qarindosh-urug'larlarida shularga o'xshash kasalliklar kuzatilsa, ular ham tekshiriladi.

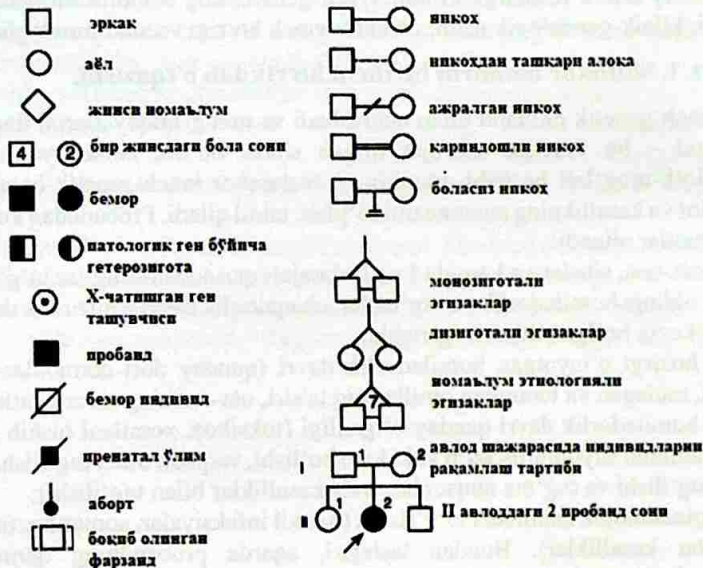
11. 1.1.2. Klinik-genealogik usul.

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, shajaradagi ayrim shaxslarni genotipini, nasllanish tipini (autosom-dominant, autosom-recessiv, jinsga birikkan va proband oilasmda bemor tug'ilish xavfini aniqlashga imkonini beradi.

Tahlil uchun materiallarni to'plash proband bo'yicha yoki yoppasiga usulda olib boriladi. Uslubni tanlash o'rganilayotgan belgi xususiyati va uning populyasiyada 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 itxisoslashtirilgan davolash muassasalarida hisobda bo'lishi mumkin.

Agar har bir odamda mavjud bo'lgan belgining irsiy tabiatini tekshirish rejalashtirilgan bo'lsa, materiallarni to'plash yoppasiga usulda olib boriladi. Tekshiriladigan o'axslar guruhi belgilanadi (general majmua), va undan tanlov shakllantiriladi. 69 rasmda shajara tuzishda qo'llanadigan standart usullar va belgilar keltirilgan.



Rasm 69. Shajara tuzishda qo'llaniladigan standart usul va shartli belgilari.

Tekshiruv boshlanadigan individ (tibbiy-genetik maslahatga murojaat qilgan shaxs) proband, uning qarindosh aka-opalari – sibsalar 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 to'g'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 hato hisoblanadi. Shajara ostida izoh – shartli ravishda qabul qilingan belgilarga tushuntirish joylashtiriladi.

Shajara tuzish anketa to'ldirishdan boshlanadi: proband va uning ot-onalari FISH, yoshi, millati, turli qarindoshlari orasida qondosh nikoh mavjudligi, bir xildagi patologik belgilarga ega bemorlarni aniqlash, bola tushish, o'lik bola to'g'ilishi, bolaning erta nobud bo'lishi, to'g'ma nuqsonlarga, genom yoki xromosom mutasiyalarga ega bolalar to'g'ilish hodisalari mavjudligi belgilab olinadi.

Oilaviy al'bom, tibbiy arxivlardan foydalanish maqsadga muvofiqdir. 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 fenotip nusxalarini 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'tishini autosom-dominant, autosom-recessiv, X-xromosomaga birikkan dominant, X-xromosomaga birikkan recessiv, Y-xromosomaga birikkan tipda bo'lishi mumkin, mitoxondrial irsiylik ham ajratiladi. Quyida monogen irsiylikning turli tiplarining mezonlari keltirilgan.

Irsiylikning autosom-dominant nasllanishi

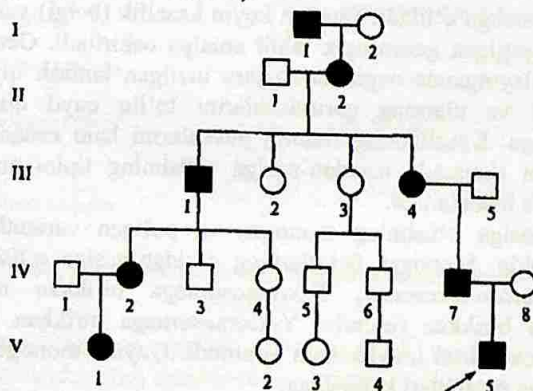
- 1) kasallik doimiy ravishda nasldan-naslga o'tadi, ya'ni shajarada vertikal bo'yicha kuzatiladi (de novo - yangi hosil bo'lgan mutasiyalardan tashqari).
- 2) agar ota-onaning bittasi kasal bo'lsa, bemor bolaning to'g'ilish xavfi 50% ni tashkil qiladi.
- 3) sog'lom individlar sog'lom avlodlarga ega.
- 4) bemor individning ota-onasi bittasi kasal bo'ladi (de novo mutasiyalari bundan mustasno).
- 5) ikkala jins bir xil shikastlanadi.

Dominant tipda nasllanadigan 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 teng taqsimlanish bilan xususiyatlanadi.

Bemorlarning avlod qoldirish imkoniyati cheklanishi bilan kechgan og'ir holatlarda (susaygan fertillik), shuningdek mutasiya ilk bor embrion hujayralarda yuzaga kelish holatlarida (sporadik holatlar) shajara tipik bo'lmaydi.

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

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



Rasm 70. Kasallikning autosom-dominant tipidagi nasldan-naslga o'tish shajarasi (Marfan sindromi).

Marfan sindromi – biriktiruvchi to‘qimaning tarqalgan shikastlanishi. Marfan sindromiga ega bemorlar baland bo‘yli bo‘ladi, ularning qo‘l-oyoqlari va barmoqlari uzun, skolioz, kifozi, qo‘l-oyoqlarning qiyshayishi kabi skelet o‘zgarishlari xosdir. Ko‘pincha yurak shikastlanadi, o‘ziga xos belgi bo‘lib ko‘z gavhari chiqishi hisoblanadi. Bunday bemorlarning intellekti saqlangan.

Irsiylikning autosom-recessiv tipi

1) proband ota-onasi sog‘lom, lekin analogik kasallik proband qarindoshlarida, bir va ikki qorin nari sisblarida topilishi mumkin, ya‘ni kasallik shajarada gorizontal kuzatiladi (bir avlodda). Rasm 71.

2) bemor ota-onadan bolalar sog‘lom to‘g‘iladi.

3) kasal bola to‘g‘ilish xavfi 25% ga teng (bemor va sog‘lom shaxslar nisbati 1:4 ni tashkil etadi).

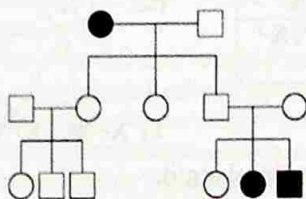
4) ota-ona orasida qondosh nikoh mavjud bo‘lgan holatlarda shajarada kasallanganlar soni ortib boradi.

Ota va ona geterozigotali nikohlar eng ko‘p uchraydi. Avlod segregasiyasi 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 recessiv tipini aniqlashni qiyinlashtiradi, lekin bunga ikkita vaziyat imkon beradi:

- qondosh nikohlardan bemor bola to‘g‘ilishi,
- kasallikda birlamchi biokimyoviy nuqson ma‘lum bo‘lsa, ikkala ota-onada biokimyoviy nuqson aniqlanishi.

Ikkala ota-ona gomozigotali nikohlar juda ham noyob. Tabiiyki, bunday oilalardagi barcha bolalar gomozigotali, shuning uchun ham kasal bo‘ladi. Kasal ota-onalarda (masalan albinoslarda) sog‘lom bolalar to‘g‘ilgan oilalardagi nomutanosibliklar turli genlardagi mutasiyalar bilan tushuntiriladi.

Geterozigot (sog‘lom)larning gomozigotalilar bilan qo‘shilishi asosan qondosh nikohlar orasida uchraydi. Irsiylikning autosom-recessiv tipiga ega kasalliklarning eng tipik turlari bo‘lib mukovissidoz, fenilketonuriya, galaktozemiya, gepatolentikulyar degeneratsiya (Vil‘son-Konovalov kasalligi), adrenogenital sindrom, mukopolisaxaridoz hisoblanadi.



Rasm 71. Autosom-recessiv tipdagi irsiylanish va qondosh nikoh shajarasi (fenilketonuriya).

X-xromosomaga birikkan irsiylanish.

Jinsiy X-xromosomaga birikkan holda nasllanadigan 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 bo'ladi. Agar mutasiya X-xromosomaga birikkan bo'lib, resessiv holda nasllansa (XR kasalligi), unda geterozigotali ayollar sog'lom bo'lib gen tashuvchilari hisoblanadi (ayrim kasalliklar bo'yicha gomozigotalilar ko'pchilik hollarda nobud bo'lishadi). Agar mutasiya X-xromosoma bilan birikkan dominant genga taalluqli bo'lsa (XD kasalligi), bunda geterozigotali ayollarda kasallik yengil shaklda namoyon bo'ladi. X-xromosoma bilan birikkan kasalliklarning muhim hossalari – ularning otadan o'g'ilga o'ta olmasligidir (sababi o'g'il otaning Y genini naslga oladi).

Jinsiy xromosomalarda joylashgan genlar orqali yuzaga chiqadigan belgilar jinsga birikkan holda nasllanadi: Y- xromosomada joylashgan genlar otadan faqat o'g'ilga o'tadi, X xromosoma bilan bog'liq bo'lgan genlarning nasllanishi esa, genning dominant yoki resessivligiga hamda jinsiy xromosomalarda bo'yicha organizmning gomo-, getero- yoki gemizigotaligiga bog'liqdir.

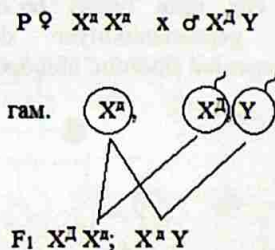
Masalan, odamning quloq suprasini chetida junning o'sishi Y-xromosomada joylashgan genga bog'liq (aurikula gipertrixoz). Y-xromosoma faqat erkaklarda bo'lgan sababli ushbu belgi faqat erkak organizmlarda uchraydi. Bunday nasllanish tipiga gollandrik nasllanish deyiladi. X-xromosomada joylashgan genlarning nasllanishi quyidagi qonuniyatlarga asoslanadi:

I. Agarda X-xromosomada joylashgan gen dominant bo'lsa bu holda:

a) ota ushbu genga ega bo'lsa uni faqat qizlariga o'tkazadi.

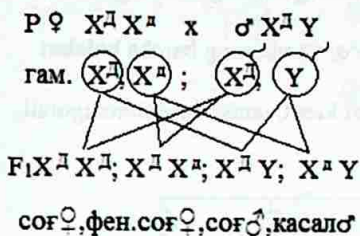
Masalan:

Belgi	Gen	Genotip
D-raxit	X^D	$X^D X^D$; $X^D X^d$; $X^D Y$
Sog'lo m	X^d	$X^d X^d$; $X^d Y$



fenotipik sog'lom qiz; kasal o'g'il;

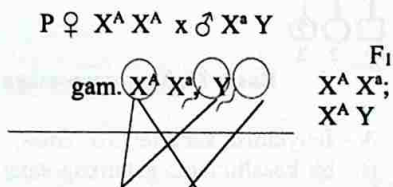
b) ona ushbu genga ega bo'lsa uni qiz va o'g'illariga o'tkazadi.



II. X – xromosomada joylashgan gen resessiv, bu holda:

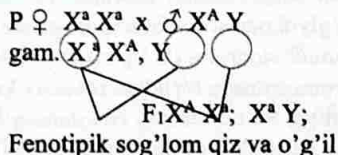
a) ota ushbu genga ega bo'lsa, uni qizlariga o'tkazadi, ammo belgi fenotipik yuzaga chiqmaydi:

Belgi	Gen	Genotip
	X^{a}	$X^{\text{a}} X^{\text{a}}; X^{\text{a}} Y$
daltonizm		
Sog'lom	X^{A}	$X^{\text{A}} X^{\text{A}}; X^{\text{A}} X^{\text{a}}; X^{\text{A}} Y$



Fenotipik sog'lom ♀; sog'lom ♂

b) ona ushbu genga ega bo'lsa, uni qiz va o'g'illariga o'tkazadi, lekin qizlarida belgi namoyon bo'lmaydi, o'g'illarida esa, yuzaga chiqadi.

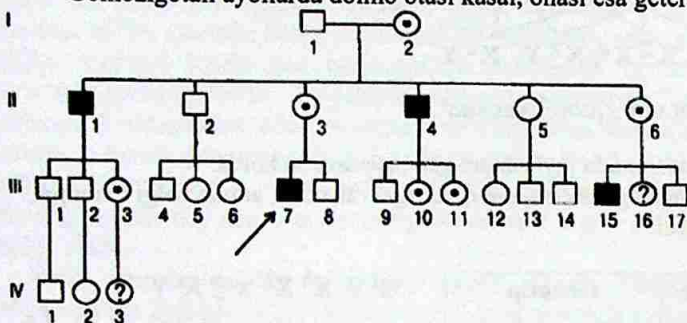


72-rasmda X- xromosomaga birikkan irsiylanishning o'ziga xos xususiyatlari namoyish etilgan:

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

- Geterozigotali ayollar o'g'il bolalari 50% holatda kasal bo'ladi.

- Kasal erkaklarning hamma qiz bolalari geterozigotali, o'g'illari esa sog'lom.
- Sog'lom erkaklarda mutant gen yo'q, va ularning barcha bolalari sog'lom.
- Gomozigotali ayollarda doimo otasi kasal, onasi esa geterozigotali.



Rasm 72. X-xromosomaga birikkan resessiv irsiylanish.

A – irsiylanish xarakteri xos emas;

B – bir kasalliklarda geterozigotalar deyarli sog'lom (resessiv kasalliklar), boshqalarida turli og'irlik darajasiga ega kasallik simptomlari mavjud, shuning uchun bir oilada ham sog'lom, ham xasta ayollar bo'lishi mumkin – geterozigotalar;

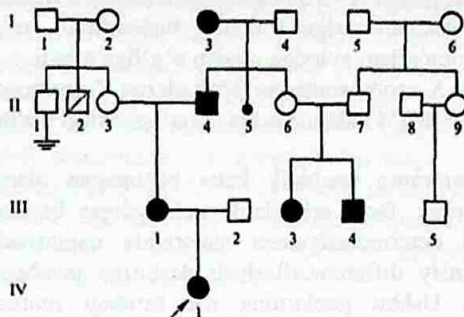
V – yangi mutasiyalar kasallikni geterozigotali ayollarda emas, balki erkaklarda chaqiradi.

X-xromosomaga birikkan holda resessiv nasllanish kasalliklarga Lesh-Nayxan sindromi, G-6-FD (glyukozo-6-fosfatdegidrogenaz) yetishmasligi, testikulyar feminizasiya, Gunter sindromi (II tip mukopolisaxaridoz) misol bo'ladi. Eng tarqalgan X-xromosomaga birikkan resessiv kasalliklarga misollar: daltonizm, gemofiliya, ter bezlarning rivojlanmasligi. Asosan erkaklar xastalanadi, bunday kasalliklarga ega gomozigotali ayollar ham kam emas.

X-xromosomaga 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 to'g'ilish ehtimoli bir xil.
4. Sog'lom ota-onalarda hamma bolalari sog'lom bo'ladi.
5. Bemor ayollar bemor erkaklarga qaraganda ikki marta ko'p.

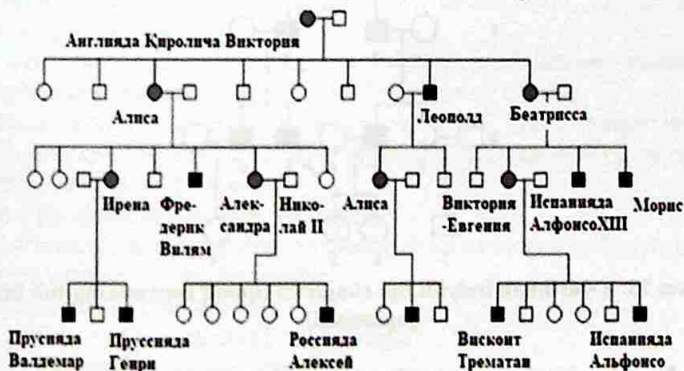
73-rasmda X-xromosomaga birikkan dominant irsiylik tipiga xos bo'lgan shajara ko'rsatilgan (X-birikkan gipofosfatemik raxit).



Rasm 73. X-xromosomaga birikkan dominant tipdagi irsiylik shajarasi (X-birikkan gipofosfatemik raxit).

X-xromosomaga birikkan resessiv 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.
- 74 rasmda X-birikkan resessiv irsiylik tipi ko'rsatilgan.



Rasm 74. X-xromosomaga birikkan resessiv tipdagi irsiylik shajarasi (Evropa qirollar uyida A tipidagi gemofiliyaning nasldan-naslga o'tishi).

Y-xromosomaga birikkan irsiylanish

- 1) Belgi faqat ota yo'nalishi bo'ylab erkak jinsidagilarga o'tadi.

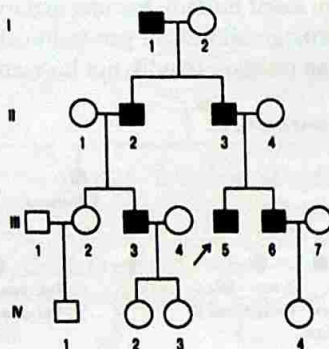
Erkak jinsidagilarda Y-xromosoma mavjudligi belgining Y-chatishgan, yoki gollandrik nasldan-naslga o'tishini tushuntiradi, u faqat erkaklarda uchraydi va ota tomondagi avlodga otadan o'g'ilga o'tadi.

Autosoma va X-xromosomadan farqli ularoq 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 determinasiyalash nazoratida qatnashadi. Masalan, Y-xromosomada jinsiy differensiallashish dasturiga javobgar SRY va AZF genlari mavjud. Ushbu genlarning har biridagi mutasiyalar moyaklar rivojlanishi buzilishlariga va spermatogenez bloklanishiga olib keladi-ki, 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 mutasiyalar bor-yo'qligi uchun tekshirish kerak. Y-xromosomada joylashgan genlarning biridagi mutasiyalarga ixtiozning (baliq terisi) ba'zi shakllari va umuman xavfsiz belgi – quloq suprasining tuk bilan qoplanishi.

75-rasmda Y-xromosomaga birikkan irsiylik tipi shajarasi keltirilgan.



Rasm 75. Y-birikkan irsiylik tipi shajarasi (quloq suprasining tuk bilan qoplanishi)

Shunday qilib, klinik-genealogik usul irsiy kasalliklarni, ayniqsa gen kasalliklarni, dastlabki aniqlashda keng qo'llaniladigan usul hisoblanadi.

11.1.1.3. Genetik-vrachning ob'ektiv kurigi.

Genetik-vrachning ob'ektiv ko'rigi bemorning tashqi ko'rinishidan boshlanadi. Bunday ko'rigning metodik asosi bo'lib semiotika hisoblanadi. Semiotika – organizmdagi patologik jarayonning xarakterli belgilari

to'g'risidagi fan bo'lib, organ, to'qima, organlar tizimining morfologik va funksional o'zgarishlarini, paydo bo'lish dinamikasini aniqlaydi. Ma'lumki irsiy kasalliklar bilan kasallangan bemorlarda o'ziga hos belgilar paydo bo'ladi, masalan, Vil'yams sindromida bemorlarning yuzi - "elf yuzi", mukopolisaxaridozlar va mukolipidozlarda - gargoilizm, "mushuk qichqirish"i - Lejen sindromida, "o'rgimchak barmoqlar" va boshqalar. Bemorning tashqi ko'rigidan o'tgandan so'ng vrach kuyidagi holatlarga e'tibor qilishi kerak: kasallikning boshlanish vaqtiga, bemorning yoshi, ko'p tizimlili, davolanishning rezistentligi, bemorning qarindosh-urug'larida shunga o'xshash belgilarning kuzatilishiga.

11.1.1.4. Sindromologik usul.

Genetik-vrachning ob'ektiv ko'rigi sindromologik usul bilan birga o'tkaziladi. Sindromologik usul - irsiy patologiyaning aniqlashda ikkinchi (semiotikadan keyin) metodik asosi hisoblanadi. Ushbu usulni qo'llash uchun genetik-vrach klinik genetikaning asosiy tushunchalari va irsiy kasalliklarni klinik manzarasini va kelib chiqish mexanizmlarini bilishi kerak. Vrachning ko'rigi bemorning boshidan to oyoqlarigacha ketma-ketligi bilag olib boriladi. Bemorning kuyidagi belgilarining o'zgarishlariga e'tibor qilinadi:

- antropometrik ko'rsatgichlarning o'zgarishlari;
- liqildoqlarning yopilish vaqti, uzun naysimon suyaklarning o'suvchi zonalari, ya'ni "suyaklar yoshi";
- tana tuzilishining tipi va assimetriyasi, skelet, boshi, gavda va oyoq-qo'llarining proporsionalligi;
- teri, teri osti kletchatka va shilliq pardalarning holati, teri pigmentasiyasini kuzatilishi, sochlar va tirmoqlarning o'sishi;
- kalla suyagi, ko'zi, quloq supralari, yuzi, burni, lablari, yuqori va pastki jag'lari, tanglayini joylashishi, tishlarining rivjlanish anomaliyalari va katta-kichikligi, ya'ni razmeri, shakli;
- bo'yin qismining razmeri va shakli;
- ko'krak qafasining razmeri va shakli, to'sh va umrov osti suyagi, kurak va qovurg'alarining holati, ko'rinishi;
- qorin muskullarining holati;
- qo'l va oyoqlarning shakli va uzunligi;
- bo'g'imlarning harakatchangligi;
- mushaklarning tonusi;
- ichki organlarning holati;
- jismoniy va aqliy rivojlanishning taraqqiyot darajasi;
- asab simptomatikasi, oftalmologik o'zgarishlar, ta'm, xid bilish, eshitish, sezish, og'riq va taktiz sezuvchanliklarni o'zgarishi;
- siydik va tanani xidi, siydikning rangi.

Barcha kuzatilgan belgilardan kasallikning asosiylari va patognomik belgilari ajratiladi, masalan, bo'yining pastligi pakanalikning irsiy shaklida, Lui-Bar sindromida ataksiya va teleangiektaziya, biriktiruvchi to'qimani rivojlanishini irsiy buzilishida skoliozning kuzatilishi. Lekin albatta har bir irsiy yoki tug'ma kasallikning o'ziga xos bo'lgan, patognomik belgilarini ajrata bilish kerak, chunki sog'lom shaxslarda ham rivojlanishning "kichik anomalialari" deb ataluvchi belgilar kuzatilishi mumkin.

11.1.2. Qo'shimcha klinik usullar

11.1.2.1. Egizaklar usuli.

Insonning irsiy xususiyatlarini o'rganishning eng keng tarqalgan genetik usuli bu egizaklar usuli hisoblanib, u irsiyatni munosabatdorligini va turli belgilarni rivojlanish muhitlarini, jumladan inson kasalliklarini kelib chiqishini baholashga imkon beradi.

Egizaklar usuli tibbiyotning muhim masalalarini yechimini topishda samarali yordam beradi: masalan, medikamentoz davolashning individualizatsiyasida, turli kasalliklarni etiologiya va patogenezi o'rganishda, bemorlarni dori-darmonlar bilan davolash va profilaktik choratadbirlar samaradorligiga ta'sir etuvchi ularni shaxsiy tavsiflarini tadqiq qilishda qo'llaniladi.

Insonlarda ko'phomilalik deb, ayol bachadonida ikki va undan ko'p homilani rivojlanishiga aytiladi. Bitta urug'langan tuxum xujayradan (zigota) rivojlangan bir tuxumli yoki monozigota va bir vaqtning o'zida ikkita spermatozoid tomonidan ikkita tuxum xujayrani urug'lanishidan yuzaga keluvchi ikkituxumli yoki dizigota egizaklar farqlanadi. Rasm 76. Shunday holatlar kuzatilishi mumkinki, unda bitta tuxum xujayra o'rniga uch va undan ko'p tuxum xujayra yetiladi, bu xolda uchta, to'rtta va x. turli tuxumlardan rivojlangan egizaklar dunyoga keladi. Ayni vaqtda, ushbu egizaklarning otalari boshqa-boshqa bo'lishi mumkin.

Monozigota egizaklar bitta spermatozoidni va bitta tuxum xujayrani qo'shilishi natijasida olingan aynan o'xshash genotipga ega bo'lishi mumkin. Ularni paydo bo'lishi zigotani birinchi (ikkita egizak) yoki keyingi (uchta, to'rtta egizak) bo'linishida qiz xujayraning ajralishi bilan bog'liq, ya'ni ular klonlashtirishning bir ko'rinishi sifatida namoyon bo'ladi. Bunday egizaklar xar doim bir jinsli bo'ladi. Ularda tana tuzilishi va xulq-atvori, qon guruxlari, barmoq izlari xam aynan o'xshash bo'ladi va o'zaro to'qimalar ko'chirib o'tkazilganda xam bir-biriga mos kelmaslik kuzatilmaydi.

Ikki zigotali, ya'ni dizigota egizaklar tashqi tomondan o'xshash bo'lsalarda, irsiy jixatdan bir-biridan farqlanadi. Ular turli jinsli va organizm belgilarini turlichaligi bilan farq qiladi.

Egizaklar tug‘ilishi kamdan-kam uchraydigan holat. Egizaklarni tug‘ilishi taxminan butun tug‘ruqlarning 1,5-2%, uchtaliklar esa o‘rtacha 10-15 ming tug‘ruqdan bitta, undan ko‘plari – yanada noyob hodisadir. AQShda o‘rtacha har 60 ta tug‘ruqdan bittasida egizaklar tug‘iladi. So‘nggi 5 yil ichida egizaklarni 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 chiqaradi. Oyoqlari va bo‘yi uzun ayollar me‘yoriy bo‘yiga ega bo‘lgan ayollarga nisbatan ko‘p homilali bo‘lishga moyil bo‘lishini ko‘pligi ko‘rsatilgan.



Rasm 76. Egizaklar: chapda – monozigotali, o‘ngda – dizigotali

Monozigota va dizigota egizaklar nisbati turlicha yo‘llar bilan, jumladan mono- va dizigot egizaklarning turli jinsliliigi extimoliyligiga asoslangan Vaynberg usulidan foydalaniladi. X i Y-xromosoma tashuvchi spermatozoidni ikkinchi tuxum hujayrani urug‘lantirish ehtimoli 50% ga teng, ya‘ni bir va ikki jinsli egizaklarning tug‘ilish ehtimoli teng. Shunday qilib, dizigot egizak juftliklarning 50% turli jinsli egizaklar tashkil qiladi, ularning umumiy soni esa ushbu tanlangan populyasiyada 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.

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. Xar 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, monozigota egizaklar barcha belgilar bo'yicha konkordant bo'lishi bilan bir qatorda, dizigota egizaklar ba'zi belgilar bo'yicha diskordantdir.

Klassik variantda egizaklar usuli bir necha farazlarga asoslanadi. Birinchidan, xam monozigota, xam dizigota juftli sheriklar uchun muxitlarning tengligi taxmin qilinadi. Bu holatda agar belgining o'zgaruvchanligi va u to'liq muhit bilan belgilanadigan bo'lsa, unda monozigot va dizigot egizaklar ushbu belgi bo'yicha juftliklararo bir xilda yuqori korrelyasiyaga ega bo'ladi (1,0 ga yaqin). Agarda belgining o'zgaruvchanligi to'lig'icha genotipga bog'liq bo'lsa, unda monozigot egizaklar guruhida korrelyasiya koeffisienti 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'xshashliklarni 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 ularni farqlari chastotasi, ya'ni dikordantlik hisoblanadi. Bu esa maxsus formulalar yordamida irsiyat va tashqi muxit omillarini aniq bir belgini rivojlanishidagi axamiyatini baxolashga imkon beradi. Tadqiqotlarda sifatliy belgilarni tekshirishda juftliklar ichidagi o'xshashliklarni "singari-farqli" mezoni bo'yicha baholanadi.

Belgini rivojlanishida irsiyatni rolini isbotlash uchun mono- va dizigot egizaklar guruhida konkordant juftliklarni 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% xolatda kasallanishi mumkin. Qandli diabet kasalligida irsiy moyillikning ulushini aniqlang.

Yechimi. 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 jixatdan aynan bir xil sheriklarda katta konkordantlik diabet etiologiyasida irsiy moyillikni sezilarli axamiyatga egaligini ko'rsatadi.

Irsiyat va tashqi muxit ahamiyatini miqdoriy baholash uchun turli formulalar qo'llaniladi. Eng ko'p hollarda Xol'singer formulasi bo'yicha irsiyat koeffisienti (N) va muhitni ta'siri (E) hisoblanadi:

$$H = \frac{Cmz - Cdz}{100 - Cmz} * 100\% \quad (1)$$

$$E = 100 - H \quad (2)$$

bunda Cmz – monozigot egizaklar guruhidagi konkordantlik foizi, Cdz – dizigot egizaklar guruhidagi konkordantlik foizi. N=1 bo'lganda populyasiyadagi fenotipik o'zgaruvchanlik faqat genotipik farqlar bilan, N=0 – bo'lganda esa faqat muhit bilan farqlanadi.

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

$$H = \frac{65 - 18}{100 - 18} * 100\% = 57\%$$

$$\text{Muhitning ta'siri esa: } E = 100 - 57 = 43\%$$

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

Shuni ta'kidlash joizki, bir necha o'n yillar avval taklif etilgan Xolsinger formulasi bir necha bor xaqqoniy tanqidga uchragan, chunki unda tashqi muhitda belgini variabelligini 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 koeffisienti belgining namoyon bo'lishi bo'yicha "konkordant-diskordant" al'ternativasi bo'yicha bir-biridan farq qiladigan sheriklarda miqdoriy belgilarni xisoblash uchun qo'llaniladi. Miqdoriy belgilar bilan farqlarni 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 muxitga bog'liq sabablardan iborat.

Egizaklar usuli bir qator irsiyotga moyil bo'lgan kasalliklarni o'rganishda xam katta axamiyatga ega.

Egizaklar	Konkordantlik ME, %	K o	I r
-----------	------------------------	--------	--------

Qon guruhi			
S			
Epilepsiya			
Shizofreniya kasalligi			
Gipertoniya			
Qandli diabet			
Skarlatina			

11.1.2.2. Dermatoglifika usuli

Dermatoglifika – bu inson qo‘l va oyoq kafti, barmoqlar uchlarida turli chiziqlardan hosil bo‘lgan rasmlarni irsiy o‘zaro bir-biriga bog‘liqligini o‘rganuvchi fan. “Dermatoglifika” atamasi (derma - teri, gliphe - chizmoq) 1926 yil aprel oyida o‘tkazilgan Amerika anatomlarining Assosiasiyasi 42-sessiyasida Kamminson va Midlo tomonidan taklif etilgan. Frensis Gal‘ton dermatoglifika asoschisi sanalib, u 1892 yilda uning tarmoqlarini, jumladan barmoq “naqshlari” bo‘yicha insonlarning etnik farqlari aniqlagan va ularni atrof muhitga moslashishda o‘rni mavjudligini ko‘rsatgan. Gal‘ton ilk marta barmoq naqshlarining uchta asosiy turini taklif etdi: gajak (whorl), xalqa (loop) va yoy (aron).

Dermatolifikaning quyidagi usullari farqlanadi: daktiloskopiya (barmoq uchlari rasmlari); pal‘moskopiya (panja rasmi); plantoskopiya (oyoq kafti rasmi).

Teri tojlari (papilyar 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 kapillyar va sezuvchi asab tolalari oxirlarini tutadi.

Dermal teri tuzilmalarining (yostiqchalar, burmalar va epidermal cho‘qqilar) embrional rivojlanishi homiladorlikning 6 haftasida boshlanadi va 17 haftaga kelib to‘liq tugallanadi. Rasm 77.

Dermatoglifik tekshirishlar genetik amaliyotda klinik ko‘rikdan o‘tkazishning zaruriy qismi sanaladi. Dermatoglifik taxlil ayniqsa, noaniq tabiatli patologiya yoki teratogen ta’sirotda gumon qilinganda muximdir. 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-Teybe va de Lange sindromlarida dermatoglifikaning o'ziga xos patologiyasini yaqqol ko'rish mumkin.

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

- noaniq etiologiyali homila patologiyalarining letal shakllari;
- homilaning rivojlanishining ortda qolishini sindromal shakllari;
- somatik asimmetriya;
- xromosoma mozaisizmi;
- "genning keng ko'lamliligi (protyajennost' gena)" sindromi (contiguous gene syndromes) ;
- oyoq-qo'llarning tug'ma nuqsonlari;
- noaniq etiologiyali tug'ma nuqsonlarning sindromal shakllari;
- psixomotor rivojlanishning ortda qolishi yoki oligofreniya;
- akrodisplaziya;
- ektodermal displaziya;
- birlashtiruvchi to'qima displaziyalari;
- jins anomaliyalari;
- teri burmalari displaziyasi;
- teratogen ta'sirotlar.

Derma teri qavati belgilarini taxlil qilishda quyidagilarni farqlash mumkin:

I) tug'ma anatomik xususiyatlari va nuqsonlar;

II) barmoq, kaft va oyoq kafti bukiluvchi qismi burmalari;

III) xususiy dermatoglifik belgilar, ya'ni derma teri qavatining chiziqlari:

• Dermaning anatomik xususiyatlari va nuqsonlari:

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

• teri "tojilari" aplaziyasi – bu epidermal teri cho'qqilarining juda kam uchrovchi tug'ma anomaliyasi xisoblanib, teri yuzasidagi cho'qqilarning yo'qligi bilan tavsiflanadi. Bunday belgi 4 avlod davomida katta bir amerikalik oilaning 28 a'zosidan 16 tasida kuzatilgan. Bu nuqson ehtimol, autosom-dominant sindromning bir qismi bo'lishi mumkin. Kasallangan shaxslarda tez yuzaga keluvchi teri toshmalari va ba'zilarida qo'l va oyoq panjalari barmoqlarida bilateral bukiluvchi kontrakturalari aniqlangan.

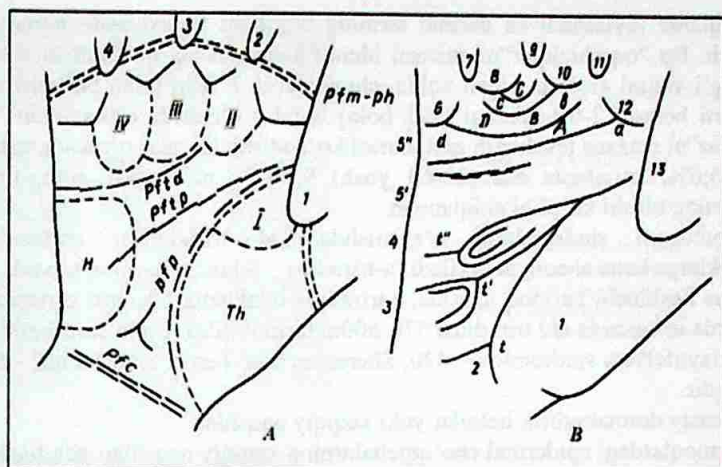
Teri cho'qqilari aplaziyasi chegaralangan shakli ba'zi joylarda cho'qqilarning maxalliy tarzda bo'lmasligi bilan uchraydi. Shuni ta'qidlash joizki, teri cho'qqichalarining yaqqol namoyon bo'lgan dissosiasiyasi

cho'qqichalarning aplaziyasini eslatadi va ba'zida bu holatlarni differensiyalash qiyin kechadi.

Teri cho'qqichalarining gipoplaziyasi – bu tug'ma anomaliya bo'lib, unda epidermal cho'qqichalari balandligi pasaygan va “edirilgan” 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 taxlil qiyin kechadi. Ushbu anomaliyani yosh o'tishi bilan yuzaga keluvchi terining tarqalgan yupqalashishi sababli kelib chiquvchi teri cho'qqichalarining orttirilgan atrofiyasi bilan farqlash lozim. Seliakiya mavjud katta yoshli bemorlarda cho'qqichalar atrofiyasi ko'proq kuzatiladi. Gipoplaziya asosan xromosom kasalliklarda va noaniq etiologiyali rivojlanishning tug'ma nuqsonlarida kuzatiladi; cho'qqichalar displaziyasi va dissosiasiyasi – bu tug'ma anomaliyalarning geterogen guruxi me'yorda kam uchraydi, lekin ko'p kasalliklarda nisbatan ko'proq kuzatiladi. Cho'qqichalar dissosiasiyasi yaqqol namoyon bo'lishida segmentlar qisqa va qiyshaygan, rasmlar maydoni tartibsiz joylashgan, xaqiqiy naqsh parallel chiziqlari kamroq namoyon bo'ladi

Ba'zida naqshlar turi umuman differensiyalanmaydi, chunki cho'qqichalar juda kalta, odatda nuqtasimon segmentlar ko'rinishida bo'ladi. Dissosiyaning bu turini odatda “punktirsimon cho'qqichalar” sifatida belgilanadi.

Dissosiasiya har qanday maydonda yuzaga kelishi mumkin, uning tarqalishi minimal darajadan to qo'l va oyoq panjalari yuzalarining to'liq shikastlanishigacha bo'lishi mumkin. Aksariyat xollarda bosh barmoq (me'yorda) va kamroq jimjiloq barmoq dissosiasiyaga uchraydi, oligofreniyada esa ko'pincha jimjiloq barmoq ko'proq zararlanadi. Dissosiasiyaning chegaralangan holatlari sporadik tarzda yoki autosom-dominant tipda irsiy nasllanish bilan tavsiflanadi. Fenotipik belgi sifatida esa quyidagi kasalliklarda uchraydi: al'binizm, oksisefaliya, oyoq-qo'llar anomalilari (polisindaktiliya, oligodaktiliya), kar-saqovlik, oilaviy amavrotik idiotiya, differensiosiyalashmagan oligofreniya, ektodermal displaziya, folikulyar keratoz, de Lange sindrom, pigment tutmaslik sindromi, xromosom kasalliklar (13,18,21, 4r- trisomiya). Shizofreniyada “punktirsimon cho'qqichalar” ko'plab miqdorda uchraydi.



Rasm 77. Kaft (A), kaft maydonlari, triradiuslar, chiziq va naqshlar (V) topografiyasi (Cimmins, Midlo bo'yicha, 1943).

A qism: 1-4 – barmoqlar orasidagi oraliq, I–IV — barmoqlararo yostiqchalar; Th — tenar; N — gipotenar, R. f. m.— ph — panja-falanga bukuvchi burmalari; P. f. t. d. — distal ko'ndalang bukiluvchi burmalar; R, f, t, p — proksimal ko'ndalang bukiluvchi burmalar; P. f. p.— bosh barmoq bukuvchi burmasi; P. f. c. — bilak bukuvchi burmasi.

V qism: 1—3 — kaft maydoni, a, b, s, d — barmoqlar triradiuslari; A, V, S, D — bosh kaft chiziqlari, t, t', t'' — karpal, oraliq va markaziy o'q triradiuslari.

II. Barmoqlar, oyoq va qo'l kaftlari bukuvchi burmalar.

Qo'l kaftida birlamchi bukuvchi 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 xar bir barmoqda ikkitadan bo'ladi.

Ushbu guruxning quyidagi belgilari tashxisiy ahamiyatga ega:

- yagona bukuvchi burma - SC (Simian crease);
- sidney burmasi - SL (Sydney line);
- barmoq va kaqlarning qo'shimcha bukuvchi burmalar;
- jimjiloqning yagona burmasi;
- barmoqlar bukuvchi 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 identifikasiyalashda qo‘llash mumkin, aniqrog‘i vaqtni xisobga olgan xolda, chunki yosh o‘tishi bilan bu burmalar soni orti boradi. 2-6 yoshdagi (171 bola) bolalar o‘rtasida o‘tkazilgan “oq chiziqlar”ni maxsus tekshirish natijalarini 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.

Xromosom sindromlarni o‘rganishda atd triradiuslar o‘rtasidagi burchaklarga katta ahamiyat beriladi (a-triradius – ikkinchi barmoq asosida, d-triradius beshinchi barmoq asosida, t-triradius bilakuzuk burmasi o‘rtasida). Me'yorda insonlarda atd triradiusi 570-600ni tashkil qilsa, Daun sindromida – 800, Klaynfel'tera sindromida – 420, Shereshevskiy-Terner sindromida – 650 ga tengdir.

Xususiy dermatogliflik belgilar yoki xaqiqiy naqshlar

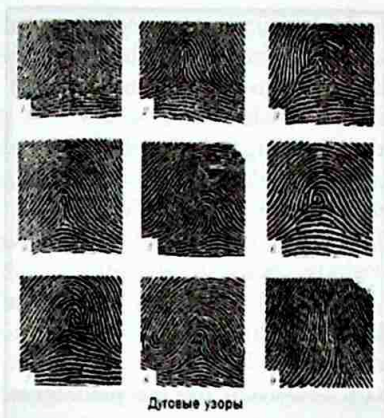
Barmoqlardagi epidermal cho‘qqichalarning xaqiqiy naqshlari uch turdagi naqshlar (yo‘ylar, halqalar, gajaklar) bilan namoyon bo‘ladi, ya‘ni kaftda esa naqshlarni yo‘qligi (odatdagi shakl) yoki tenar, gipotenar va barmoqlararo yostiqchalarning oddiy yoki kam uchrovchi naqshlar aks etadi. Rasm 78, 79.



A B C

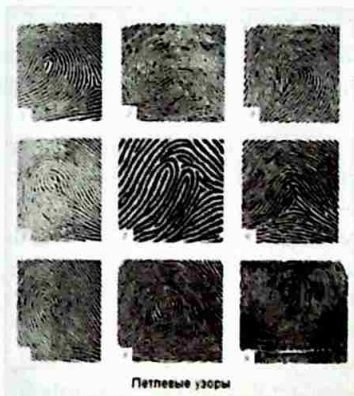
Rasm 78. Barmoq teri naqshlari: yoy (A), xalqa (V), gajak (S).

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



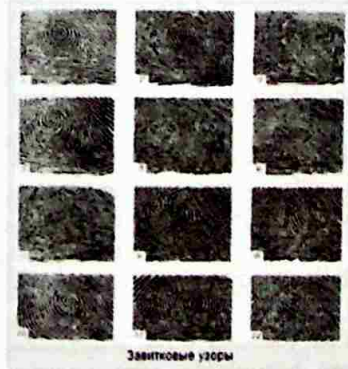
Yoylar:

1. Oddiy yoysimon naqsh
2. Chorqirra yoysimon naqsh
3. Noaniq markaz tuzilishga ega yoyli naqsh
4. Yolg'on xalqali yoysimon naqsh
5. Yolg'on xalqali yoysimon naqsh
6. Yolg'on gajakli yoysimon naqsh
7. Yolg'on gajakli yoysimon naqsh
8. Kam uchrovchi yoysimon naqsh



Halqalar:

1. oddiy xalqali naqsh
2. egilgan xalqali naqsh
3. ikki tabaqali xalqali naqsh
4. "xalqa-raketka" yopiq xalqali naqsh
5. "parallel xalqalar" tizimidagi xalqalardan iborat xalqali naqsh
6. "qarama-qarshi" xalqalar tizimiga ega xalqali naqsh
7. yolg'on gajakli xalqali naqsh
8. yolg'on gajakli xalqali naqsh
9. kam uchrovchi xalqali naqsh



Gajaklar:

1. oddiy gajakli naqsh – aylana
2. oddiy gajakli naqsh – oval
3. oddiy gajakli naqsh – spiral
4. xalqa-spiral
5. xalqali spirallar
6. xalqa oyoqchalarini bir tomonlamo joylashishi bilan xalqa-kubiklar
7. xalqa oyoqchalarini bir tomonlamo joylashishi bilan xalqa-kubiklar
8. xalqa-chig'anoq
9. egilgan xalqa
10. to'liq bo'lmagan gajakli naqsh
11. kam uchrovchi gajakli naqshlar

Rasm 79. Papilyar naqshlarning har xil shakllari.

Yoylar sabablari panja barmoqlari terminal falangalarining gipoplaziyasini ko'rsatadi. 5 va undan ortiq yoylar mavjudligi xromosom patologiya yoki xomiladorlik vaqtida teratogen ta'sirotn 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, mozaizizm, tetrasomiya 9, polisemiya X, XXY va XYY sindromi, psevdogipoparatireoidizm, Rubinshteyna-Teybi va tizza ko'zi-tirnoqlari, X xromosoma buzilishi kabi sindromlarining tashxisiy belgilari sanaladi.

Radial halqalar - Radial loops (R) – nisbatan noodatidir. Barcha populyasiyalar uchun ko'rsatkich barmoqda joylashishi, 3 va 4 barmoqlarda, juda ham kam holda jimjiloq barmoqda uchrash moyilligiga ega. Jimjiloqda yagona radial halqani uchrashi kamdan-kam uchrovchi tug'ma patologiya mavjudligidan dalolat beradi.

R ni 3-5 barmoqlarda joylashishi quyidagi tashxislar uchun xos bo'ladi: Daun, de Lange, Zr-, triploidiya, fragil' X, metafizar displaziya, TAR sindromlar. Braxidaktiliya va uch falangali birinchi barmoqda radial halqalar ko'p uchrashi ahamiyatlidir.

Ulnar halqalar - Ulnar loops (U) – odatdagi halqa bo'lib, juda kam holatda tashxislanadi. Biroq daun sindromida (10 halqa fenotipi) va Klaynfel'ter sindromida ulnar' halqalarning uchrashi yaqqol namoyon bo'ladi.

Gajaklar - Whorls (W) – nisbatan oddiy naqsh bo'lib, odatda 1 va 4 barmoqlarda joylashgan. Biroq bemorlarda kamdan-kam holatlarda gajak va yoylar (raqobatlashuvchi naqshlar) uchrashi mumkin, bu esa trisomiya 8 mozaizizm va trisomiya 13 ning diagnostik belgisi bo'lib hisoblanadi. XXU sindromida gajaklar uchrash darajasi kamaygan bo'ladi. Gajaklar uchrashining ko'payishi yoki ular kattaligining ortishi esa quyidagi kasalliklarda kuzatiladi: 18q-, 9p-, 5p-, artrogripoz, kamptodaktiliya Tel-Hashomer, Larsena sindromi, Frimen-Sheldon sindromi, mikrostromiya, Xolt-Oram sindromi, 1 tipdagi trixorino-falangeal sindrom, oro-fasio-digital sindrom, qizilcha sindromi (embriopatiya), ehtimol sitomegalovirusli embriopatiyada, Smit-Lemli-Opits sindromida.

Gajaksimon naqshlar akantolitik diskeratik dermatozda, oilaviy gingivial fibromatozda, cutis laxa sindromi variantida (elastoz sindromi - leprechaunizm), Vilyams va "Kabuki niqobi" sindromlarida kuzatiladi. Neoplaziyalar biologik markeri sifatida – sut bezi saratonida, oilaviy neoplaziyada, bolalardagi leykoz va neyrofibrinomatozda gajaklarni 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-Hashomer

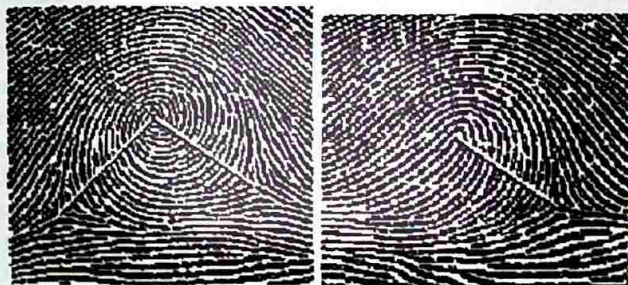
kamptodaktiliyasida, triploidiyada. "Oxirigacha toj" sindromi bilan birga kelishi xam aniqlangan (ridge-off-the-end).

"Oxirigacha toj" ("ridge-off-the-end" patterns) – barmoqning bir chetidan boshqasiga qarab yo'nalgan, noodatiy "traektoriyaga" ega bo'lgan spesifik dermatoglikfik sindromdir. Bir-necha oilalarda uchrashi xaqida 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-Hashomer kamptodaktiliyasida xam uchraydi. Panjalar (asosan gajaklar ko'rinishida) va barmoqlararo yostiqchalardagi gigant naqshlar – mozasizm trisomiya 8 sindromining odatiy belgisidir.

Qo'l kafti gajaklari (Palmar whorls) – tashxisiy jixatdan zarur bo'lgan belgi sanaladi, chunki tenar va barmoqlararo yostiqchalar soxasida kam darajada, yana kamroq esa gipotenar soxasida uchraydi.

Barmoqlararo yostiqchalardagi gajaklar – Terner va mozasizm trisomiy 8 sindromining tashxisiy belgisi xisoblanadi. Tenar gajaklari – Rubinshtein-Teybi sindromining belgisi xisoblanadi.



Rasm 80. Gajaksimon va halqali tojlarni hisoblash usullari.

Tojlarni hisoblash – papilyar chiziqlarni miqdoriy sanash –shaxsni identifikasiya qilishni tasdiqlash uchun F.Gal'ton tomonidan qo'llanilgan. K.Bonnevi esa ushbu usulni boshqa barcha naqshlar turiga tadbiq etdi. Tojlarni hisoblash quyidagicha o'tkaziladi: del'tadan naqsh markazigacha to'g'ri chiziq o'tkaziladi va bu chiziqni kesib yoki tegib o'tuvchi nuqta va tojlar soni sanaladi (80-rasm). Naqsh markazini hosil qiluvchi na triradius, na so'nggi tojlar hisobga olinmaydi. Xar bir barmoq va xar bir qo'dning besh barmog'i uchun tojlarni hisoblash o'tkaziladi. Xar ikki qo'ldagi tojlarni hisoblashdan olingan natijalar yig'indisi "umumiy tojlar hisobi" deb nomlanadi. Yoyning miqdoriy miqdori nolga teng, chunki u del'taga 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 ge teng.

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

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

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

- ushu siljishlar qaysidir spesifik nozologik kasallik yoki morfogenetik variant uchun xosmi?;

- probandgi dermatogliflik og'ishlar ota-onalarning qay biridan meros qilib olingan?

Sanab o'tilgan savollardan ma'lumki, dermatogliflik taxlil usuli dermatogliflik izlarni oilaviy o'rganish sharoitida, ya'ni xech bo'lmaganda proband va uning ota-onalarida eng ob'ektiv sanaladi.

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

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

Dermatogliflik rasmlardagi o'zgarishlar irsiy sindromlar bilan korrelyasiyasi

Belgilar majmuasi

Xromosoma va gen buzilishlari

Barmoqlarda ul'nar halqalarning ko'pligi, IV, V barmoqlarda radial' halqalar, to'rt barmoqli ko'ndalang egatcha, o'qsimon triradiusni distal siljishi (57°), II-III barmoqlararo yostiqchada naqshning

Daun kasalligi

mavjudligi va uni IV va tenar soxada/I yostiqchasida bo'lmashligi, gipotenar soxada ul'nar va karpel halqalarning mavjudligi

Barmoqlarda ravoqlarning o'ta ko'pligi (odatda 6 tadan ko'p), V barmoqda yagona bukiluvchi burma, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi

Edwards
sindromi

O'qsimon triradiusni distal siljishi, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi

Patau sindromi

Barmoqlarda gajaklarni ko'pligi, II barmoqda radial xalqa, kichik yoki to'liq vertikal xalqalar, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, gipotenarda "Es" – ko'rinishidagi rasm, tojlar xisobini ortishi, o'qsimon triradiusni ul'nar siljishi

Terner sindromi

Gumbazlar sonini ortishi, kichik tojli xalqalar, ko'ndalang joylashgan dag'al tojlar

Klaynfel'ter
sindromi

I, II, IV barmoqlarda gajaklarning o'ta ko'pligi

Vil'son kasalligi

III, IV barmoqlararo yostiqchada naqshning reduksiyasi, gipotenarda naqshlarning kamayishi, "S" bo'yicha kaftdagi ko'z qizig'ining reduksiyasi yoki bo'lmashligi

Fenilketonuriya

To'rtbarmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, IV barmoq yostiqchasida naqshning kam uchrashi

Psoriaz

Ul'nar halqalarning kamayishi, to'rt barmoqli ko'ndalang egatchaning mavjudligi, tenar/ I barmoq yostiqchasida rasmning kamayishi

Rubenshteyn-
Teybi sindromi

Barmoqlarda ravoqlarning kamligi, "oq chiziqlar"ning mavjudligi

Epilepsiya

Bimanual farqlarni yo'qligi (xar ikki qo'lda), kaftda ko'ndalang tojlarning mavjudligi

Anensefaliya

Barmoqlarda ravoqlarning juda ko'pligi, tojlar Aidiopatik aqliy xisobining kamayishi, to'rt barmoqli ko'ndalang zaiflik egatchaning mavjudligi, gipotenar, tenar/I barmoq yostiqchasida rasmlarning kamayishi

Barmoqlardagi triradiyslarni ikki hissa ortishi, Buyrak ko'pincha "a" va "d" triradiyslarni, o'qsimon polikistozi triradiusni distal siljishi

11.1.3. Klinik instrumental va klinik-laborator usullar.

Asosiy va qo'shimcha klinik usullardan keyin zarur bo'lsa klinik instrumental va klinik-laborator usullar qo'llaniladi.

Klinik-instrumental usullarga funksional diagnostika usullari kiradi: antropometrik, audiometrik, veloergometrik, o'pka tirik hajmi va ko'rish o'tkirligini aniqlash, ultratovush izlanish, elektro (exo)kardiografiya, elektromiografiya, elektroensefalografiya va boshqalar, ichki organlarning endoskopik usullari, rentgenoskopiya, rentgenografiya, tomografiya va magnit rezonans tomografiya – MRT.

Klinik-laborator usullarga kiradi; biopsiya va teri mikroskopiya, koprologiya, siydikning umumiy analizi, qonning umumiy va biokimyoviy analizi, qon zardobida gormonlar va immunoglobulinlarning miqdorini aniqlash, qon guruhi va rezus-omilni aniqlash.

Olingan ma'lumotlar asosida kasallikka birlamchi diagnozi (tashxis) qo'yiladi.

11.2. Irsiy patologiyaning aniqlanishini ikkinchi etapi.

Bemor tekshiruvini ikkinchi etapidan oldin populyasion-statistik usulini qo'llash zarurligi aniqlanadi, chunki bu usul tekshiruvlarning birinchi va ikkinchi etaplariga to'g'ri kelmaydi. Populyasion-statistik usuli – bu umumiy epidemiologik usul bo'lib, irsiy patologiyaning Yer yuzi, ayrim mamlakatlar, ayrim odam irqi, hatto ayrim millatlarda tarqalish chastotasini aniqlaydi. Shu sababdan populyasion-statistik usuli klinik genetika usullariga kirmaydi, lekin genetik-shifokor ushbu usul to'g'risida ma'lumotlarga ega bo'lishi kerak.

11.2.1. Populyasion-statistik usuli.

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

Fenilketonuriyaning uchrash darajasi slavyan xalqlarida (masalan, Pol'shada 1:8000) german (Avstriyada ushbu kasallikning uchrash darajasi 1:12 000) va roman xalqlariga (Fransiyada 1:14 000) nisbatan yuqoridir. Populyasion guruxlarda alohida genlar va ular tomonidan nazorat etiluvchi belgilarning uchrash darajasini statistik taxlili ma'lum bir aniq genotiplarni moslanuvchanlik ahamiyatini belgilashga imkon beradi. Klinik genetikada populyasion-statistik usul keng miqyosda qo'llaniladi, chunki kasallikning ma'lum bir oila ichidagi taxlilini mamlakatning butun bir aholisi va chegaralangan populyasion guruxlarga nisbatan irsiy patologiyalarni o'rganishdan ajratib bo'lmaydi.

Statistik tekshiruvlar olib borish bosqichlari 1-rasmda keltirilgan. Turli populyasion guruhlarda gen va genotiplar uchrash darajasini o'rganish ayni shunday tadqiqotlarning asl mohiyatini tashkil qiladi, bu esa insondagi polimorfizm va geterozigotlik darajasi to'g'risidagi ma'lumotlarni beradi. Geterozigot holatidagi populyasiyalarda turli darajadagi resessiv allellar kuzatilib, bu turli irsiy kasalliklarni rivojlanishiga sabab bo'lib, ularning uchrash darajasi populyasiyadagi resessiv genlarning miqdoriga bog'liq bo'ladi va yaqin qarindoshlar o'rtasida tuzilgan nikohlarda sezilarli tarzda kuchayadi. Xardi-Vaynberg qonunini qo'llash orqali populyasiyadagi genlarni uchrash darajasini hisoblash mumkin, bu qonunga ko'ra populyasiya genofondidagi bir gen allelini uchrash darajalarining yig'indigi doimiy kattalik hisoblanadi:

$$p + q = 1, (1)$$

Ushbu gen allellari genotipi yig'indisi ham doimiy kattalikdir:

$$(p + q)^2 = (p^2 + 2pq + q^2) = 1, (2)$$

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

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

a resessiv autosom alleli uchun:

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

bunda, D – dominant gomozigot organizmlar soni (AA), R – resessiv gomozigot organizmlar soni (aa), N – geterozigot organizmlar soni (Aa).

Populyasiyada jins bilan, X-xromasomaga bog'liq genlar uchun allellar uchrash darajasi qo'yidagi qiymatga tengdir:

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

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

Bevosita yo'l bilan allellarni uchrash darajasini topish uchun Xardi – Vaynberg tenglamasi qo'llaniladi. Qachonki belgi dominant allel bilan nazorat qilinsa va fenotip bo'yicha barcha genotiplarni identifikatsiyalashni imkoni bo'lmaganda ushbu tenglamaga murojaat qilinadi.

Xardi – Vaynberg tenglamasi faqat benihoya katta, panmiksiya (tasodifiy chatishtirilgan) sharoitida bajariluvchi va tanlanishlar hamda mutasiya jarayoni bo'lmagan, irsiy jixatdan chegaralangan ideal populyasiyalar uchun haqqoniydir.

Autosom genlar uchun “Xardi – Vaynberg tenglamasi” holati tasodifiy chatishtirishdan olingan birinchi avlodda erishiladi.

Bunday populyasiyalarda ($r2AA:2rqAa:q2aa$) genotiplari nisbati cheksiz avlodlar sonida xam saqlanib qoladi.

Xardi – Vaynberg qonuniyatini qo'llash bilan populyasiyadagi allellarning uchrash darajasini aniqlashga misol sifatida quyidagi 1-masalani yechish orqali 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 $r2AA:2rqAa:q2aa$. Fenilketonuriya bilan kasallangan bemorlar ulushi $q^2 = 0,0001$ ge teng. Bundan $q = 0,01$, $r = 1 - q = 1 - 0,01 = 0,99$ kelib chiqadi. Allellar uchrash darajasi bilgan holda, fenilketonuriya geni geterozigot tashuvchilar populyasiyasidagi miqdorni hisoblash mumkin: $2rq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$. Javob: fenilketonuriya geni geterozigot tashuvchilarining uchrash darajasi 1,98% ga teng.

Populyasiyalar irsiy inertligini bartaraf etishga qodir bo'lgan va Xardi – Vaynberg qonuniyati og'ishiga olib keluvchi omillar mavjuddir. Insonlar populyasiyasi orasida quyidagi omillar muhim hisoblanadi:

- 1) mutasion jarayon;
- 2) migratsiyalar;
- 3) izolyasiyalar;
- 4) genlar dreyfi yoki irsiy-avtomatik jarayonlar;
- 5) inbriding;
- 6) tabiiy tanlanish;
- 7) nikohlar assortativligi.

Mutasiyalar, migratsiyalar, tanlanish, izolyasiyalar xam aniq bir allellar, ham butun bir genotiplar chastotasiga ta'sir qiladi. Nikohning assortativligi va inbriding faqat genotiplar chastotasiga ta'sir etadi.

11.2.2. Irsiy patologiyaning aniqlanishini ikkinchi etapini usullari. Biokimyoviy usul.

Irsiy patologiyaning aniqlanishini ikkinchi etapini usullari paraklinik usullar bo'lib, quyidagilarni o'z ichiga oladi: biokimyoviy, immunologik, sitogenetik va molekulyar-genetik usullarni.

Biokimyoviy usul noorganik va organik birikmalarning qator sinflarini, turli irsiy kasalliklardagi nuqsonlarni, ayniqsa, modda almashinuvi buzilishi bilan kechuvchi irsiy kasalliklarni taxlil qilish uchun qo'llaniladi. Odatda

biokimyoviy buzilishlar kasallikning klinik belgilarini paydo bo'lishidan oldin namoyon bo'ladi va boshqa belgilarga nisbatan turg'un sanaladi. Oqsillar, aminokislotalar, uglevodlar, lipidlar, metallar ionlari va boshqalar, xamda ularning metabolitlari biokimyoviy tashxis predmeti bo'lib sanaladi.

Bunda organizmning turli to'qimalari va ajratmalarini (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 juda katta. Ba'zi holatlarda ular mutasiyalarning geterozigot tashuvchilarini aniqlashga imkon beradi. Irsiy kasalliklarni erta aniqlash maqsadida homiladorlar va chaqaloqlarni ommaviy skrining tekshiruvidan 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 identifikasiyalash va taxlil qilish, birlamchi patologik metabolik zanjirni aniqlash – biokimyoviy genetikaning asosiy maqsadi bo'lib, ularni yechimini topish esa irsiy kasalliklarni davolash va oldini olishning patogenetik usullarini ishlab chiqish uchun asos sanaladi.

Bundan tashqari, ikkilamchi buzilishlarni tashxislashda xam biokimyoviy tekshirish usullari muhim ahamiyat kasb etadi. Masalan, mushak xujayralari sitosketinini hujayradan tashqari matriks bilan birlashiruvchi oqsil – distrofinni yetishmovchiligi Dyushenn/Bekker mushak distrofiyasida birlamchi biokimyoviy nuqson hisoblanadi. Ushbu buzilish natijasida bemorlar qonida mushak fermentlaridan biri – kreatinfosfokinaza miqdorini nafaqat kasallikning dastlabki, balki rivojlangan bosqichlarida ham ortishi kuzatiladi. Bundan tashqari, mutasiyaning geterozigot tashuvchilarining 30% da ushbu ferment miqdorini ortishi aniqlanadi. Bu buzilishlar ikkilamchi hisoblanadi, kreatinfosfokinaza testini o'tkazishning oddiyligi va uning miqdorini bemorlarlar turg'un holatda bo'lishi, ushbu usulni kasallikning qulay tashxisiy markeri sifatida qarashga sabab bo'ladi.

Hozirgi kunda bir qator ekspress-sinamalar va diagnostik usullar ishlab chiqarildi. 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 reaksiyalarni izdan chiqishi oqibatida oraliq metabolitlarni ortiqcha to'planib qolishini aniqlashga imkon beradi. Ularni bajarilishi oson, kam harajat va yetarli darajada sezgirdir.

Aksariyat holatlarda substrat sifatida siydik qo'llaniladi. Siydikda kuyidagi sifatiiy reaksiyalar olib boriladi:

- al'kaptonuriya, tirozinemiya, fenilketonuriya va sistinuriyada – siydikning maxsus rangi va xidiga sinama;

- Benedikt sinamasi - al'kaptonuriya, galaktozemiya, fruktozuriya kasalliklarida va laktazaning yetishmovchiligida;

- temir xloridi bilan sinama - al'kaptonuriya, giperglisinemiya, gistidinemiya, leysinoz, tirozinemiya, fenilketonuriya, giperbilirubinemiya, melanoma va jigar sirrozida;

- dinitrofenilgidrazin (DNFG-test) bilan sinama al'kaptonuriya, giperglisinemiya, glikogenozlar, laktat-asidoz, leysinoz va fenilketonuriyada;

- sulfid sinamasi molibden kofaktorning yetishmovchiligila;

- gomogentizin kislotaga sinama;

- nitrozonafolga sinama galaktozemiya, tirozinemiya va fruktozemiyada.

Nim miqdoriy va miqdoriy testlar o'tkazishda esa siydik bilan bir qatorda qon xam ishlatiladi. Ulardan eng oddiydari piruvat, laktat, ammoniy ionlarini, kislota-ishqor 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 vaqtini 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, ruxiy buzilishlar;

- jismoniy rivojlanishning buzilishlari – soch va timoqlarning 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 bazo'r yoki o'ta harakatchanligi;

- ko'rishning yomonligi yoki to'la ko'rmaslik, eshitish pasayishi yoki karlik;

- tirishish, mushak gipotoniyasi, giper- va gipopigmentasiya, sariqlik;

- ba'zi oziq-ovqat mahsulotlari yoki dori-darmonlarni ko'tara olmaslik, ovqat hazm qilishni buzilishi, ko'p qusish, diareya, gepato- va splenomegaliya

- buyrak-tosh kasalligi, xolestaz;

- gemolitik kamqonlik va boshqa holatlar.

Ayrim biokimyoviy usullar:

1. Fenilketonuriyani tashxislashda fenilpiruvatni aniqlash (Feling sinamasi).

Fenilalanin almashtirib bo'lmaydigan aminokislotalarga mansub bo'lib, u hayvonlar organizmi ushbu aminokislotaning benzol halqasini sintezlashga qodir emas. Uni tirozinga aylanishini har qanday turdagi buzilishida fenilketonuriya kelib chiqadi.

Fenilketonuriyaning 1 turi eng ko'p tarqalgan aminoasidopatiya hisoblanadi. Ommaviy skrining ma'lumotlariga ko'ra turli mamlakatlarda ushbu patologiyaning uchrash darajasi o'rtacha 1:10000 ni tashkil etadi, biroq bu ko'rsatkich populyasiyaga bog'liq ravishda o'zgaruvchidir: Irlandiyada

1:4560, Yaponiyada 1:100000 gacha. Kasallik autosom-resessiv ravishda nasldan-naslga o'tadi va fenilalaninni tirozinga aylanishini ta'minlovchi fenilalanin-4-monooksigenaza fermenti faolligini susayishi bilan kechuvchi mutasiya bilan bog'liq. Ferment faqat jigar, buyrak va me'da osti bezida mavjud.

Fenilketonuriyaning 2-chi turi esa digidrobioppterinreduktaza fermentining autosom-resessiv nuqsoni bilan bog'liq. Ferment yetishmovchiligi natijasida fenilalanin va triptofan gidroksilazasi kofaktori sifatida ishtirok etuvchi tetragidrobioppterinning faol shaklini qaytarilishi buziladi. Buning natijasida fenilalaninni tirozinga, triptofanni 5-gidroksitriptofanga aylanishi buziladi.

Fenilketonuriyaning 3 turi autosom-resessiv tarzda nasldan-naslga o'tadi va digidroneoppterin-uchfosfatdan tetragidrobioppterin sintezlanish jarayonida ishtirok etuvchi 6-piruvoil-tetragidropterinsintezaning 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, fenilsirka, gippur kislotasi, feniletilamin, fenilasetilglutamin) to'planishi va ular natijasida asidoz kelib chiqishi;

- ko'rsatilgan moddalarni markaziy asab tizimiga bevosita zaharli ta'sir etishi oqibatida qator fermentlarni, jumladan piruvatkinaza (glyukozani oksidlanishi) tirozinaza (melanin sintezi), tirozin-gidroksilaza (katexolaminlar sintezi) va monoamin neyromediatorlar – tiramin, oktopaminlar sintezini buzilishi;

- serotonin sintezini buzilishi, chunki fenilalanin-4-monooksigenaza bir vaqtni o'zida triptofanni serotonin o'tmishdoshi 5-gidrok-sitriptofanga aylanishini ta'minlaydi;

- fenilalanin tomonidan aromatik aminokislotalar – triptofan va tirozinni hujayraga transportini raqobatli susaytirishi;

- to'qimalarda oddiy va murakkab oqsillari sintezini buzilishi, natijada aksariyat bemorlarda miyaning og'ir shikatlanishi va jigar funksiyasini buzilishi kuzatiladi;

Fenilketonuriyani tashxislash yarim miqdoriy test yoki qonda fenilalaninni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Davolanmagan holatlarda siydikda fenilalaninni parchalanish mahsulotlari (fenilketonlar) aniqlash mumkin (chaqaloq xayotining 10-12 kunlarida). Bundan tashqari jigar biopstatida fenilalaningidroksilaza fermenti faolligini aniqlash va fenilalaningidroksilaza genida mutasiyalarni izlash orqali amalga oshiriladi.

Fenilketonuriyani erta tashxislash uchun Feling sinamasi qo'llaniladi. Qonda fenilalanin miqdorini yuqori bo'lishida Feling sinamasining musbat bo'lishi kuzatiladi. Sinama nospesifik sanaladi, gistidinemiya, alkaptonuriya,

xamda ba'zi dori vositalarini (aminazin, fosfat kislota tuzlari) qabul qilishda xam yolg'on ijobiy natija beradi. Bundan tashqari Feling sinamasi 2-5 xaftalik 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 kislotasi uch valentli temir ionlari bilan ko'k-yashil rangli kompleks birikma hosil qiladi.

2. Galaktozemiya tashxislashda galaktozani aniqlash.

Galaktozemiya (qonda galaktoza uglevodini yuqori bo'lishi) galaktoza almashinuvi uchun zarur bo'lgan fermentlardan biri - 1-fosfat-uridiltransferaza fermentini yetishmovchiligidan kelib chiqadi. Ushbu fermentsiz 50 000-70 000 chaqaloqdan 1 ta tug'iladi. Galaktozemiya – irsiy kasallikdir. Autosom-recessiv tipda irsiy o'tadi.

Me'yorda ovqat bilan tushuvchi sut shakari (galaktoza) organizmda glyukoza va galaktoza parchalanadi va so'ng galaktoza galaktozo-1-fosfaturidiltransferaza fermenti ta'sirida glyukozaga aylanadi. Ushbu fermentni kodlovchi gen nuqsonida ferment organizmda sintezlanmaydi. Natijada galaktoza glyukozaga aylana olmaydi va 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 galaktozo-1-uridiltransferaza yo'q bo'lganda tashxis tasdiqlanadi.

Chaqaloqlarning qonida galaktozaning konsentratsiyasi— 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. Kasalik 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/sut (60 mg/sut), keyinchalik 0,08 mmol/sut (14 mg/sut) dan kam bo'ladi. Galaktozemiya bilan og'rigan bemorlarda siydikdagi galaktoza miqdori 18,75-75 mmol/l (500-2000 mg%) ge teng bo'ladi.

Usulning asoslanishi. Aniqlanishi xlorid kislota ta'sirida pentozandan furfurool hosil bo'lishiga asoslangan (Tollens sinamasi): 3 ml siydikka teng miqdorda NS1 solinadi va pichoq uchida floriglyusin qo'shiladi. Suv xammomida qaynatiladi. Galaktoza mavjudligida (peptoza va glyukuron kislota) qizil rang hosil bo'ladi.

3. Gomosistinuriya tashxislashda gomosisteinni aniqlash.

Gomosistinuriya – autosom-recessiv tipda irsiy tarzda nasldan-naslga o'tuvchi irsiy kasallik bo'lib (gen 21q22.3 joylashgan), 15 ta oltingugurt tutuvchi aminokislotalar metabolizmini buzilishi bilan kechadi, natijada ko'ruv a'zolari, tana suyaklari, tomirlar va asab tizimining shikastlanishi

kuzatiladi. Sistationsintetaza uchun gen mutasiyasi natijasida ushbu ferment faolligi buziladi, oqibatda biologik suyuqliklarda metionin, gomosistein va uning unumlarining to'planishi kuzatiladi. Gomosistein tomir devorlarini shikastlay, yallig'lanish mediatorlari ajralishini kuchaytiradi, hamda kuchli koagulyator sanalib, fibrin to'planishi va tromb hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Gomosistinuriyaning 2 shakli tafovutlanadi: piridoksinga bog'liq (kasallik xolatlarining deyarli yarmi) va piridoksinrezistent. Gomosistinuriyaning klassik shakli: chaqaloqlik ilk davrida ko'zning (miopiya), suyak tizimini (yassi valgusli tovon, oyoq-qo'llarning valgusli shikastlanishi) shikastlanishi. Keyinchalik bolaning yurishi o'zgaradi (Charli Chaplin yurishi), ruxiy, so'zlashuv (xatto aqliy zaiflik) va jismoniy rivojlanishdan ortda qolish; ko'z gavxarini chiqishi, yuqori darajadagi astigmatizm (8-10 yoshda) va boshqa oftal'mologik buzilishlar (g'ilaylik, katarakta, glaukoma, ko'z to'r pardasining pigmentli degeneratsiyasi). Bemorlarning ko'pchiligida ruxiy muammolar yuzaga keladi: depressiya, shizofreniyasimon buzilishlar, psixozlar. Trombozlar, serebrovaskulyar asoratlar, epileptik xurujlar xosdir.

Qonda metionin va gomosistein miqdorini ortishi bo'yicha kasallik tashxislanadi. Siydikda gomosistein mavjudligiga skrining-test – natriy nitroprussid bilan sifat testi sanaladi.

Usulning asoslanishi. S-H va S-S-guruhli aminokislotalar (sistin, gomosistin, sistein, gomosistein) natriy nitroprussid bilan turli darajadagi rang hosil qiladi (pushtidan to malina ranggacha). Gomosistein uchun past chegara 0,3 mg/ml xisoblanadi.

4. Alkaptonuriyani tashxislashda gomogentizinat kislotasini aniqlash.

Alkaptonuriya — irsiy kasallik bo'lib, gomogentizinat kislotasining oksidazasi funksiyasini pasayishi sababli yuzaga keladi va tirozin almashinuvining buzilishi va bemor siydigida ko'p miqdorda gomogentizinat kislotasini ajralishi bilan tavsiflanadi.

Alkaptonuriya gomogentizinat kislotasi oksidazasini sintezini kodlovchi gen mutasiyasi oqibatida kelib chiqadi. Ushbu patologiya autosom-resessiv turda irsiy o'tishi bilan tavsiflanadi. Alkaptonuriya bilan asosan erkaklar kasallanadi. Insonda gomogentizinat kislotasi oksidazasi geni (HGD) 3 chi inson xromasomasining uzun yelkasida (3q 21-23) joylashgan.

Me'yorda tirozin va fenilalan parchalanishinin oraliq maxsuloti gomogentizinat kislotasi maleilasetosirka kislotasiga aylanib, undan oxir-oqibatda boshqa biokimyoviy sikllarga kiruvchi fumar va asetosirka kislotalari xosil bo'ladi. Ferment nuqsoni natijasida bu jarayon tormozlanadi va ortiqcha gomogentizinat kislotasi polifenoloksidaza ishtirokida polifenol xinoniga (alkapton yoki benzoxinonasetat) aylanadi va buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Siydik orqali to'liq chiqib ketmagan alkapton tog'ay va boshqa biriktiruvchi to'qimalarda to'planib, ularni xiralashishi va noziklashuviga

sabab bo'ladi. Avvalo ko'z shox pardasi va quloq tog' aylarida pigmentasiyalar paydo bo'ladi.

Siydikda gomogentizinat va benzoxinonsirka kislotalarini aniqlash alkoptonuriyani tashxislashda eng informativ usul sanaladi.

Gomogentizinat kislotasiga ishqor bilan sinama. Usul ishqoriy muhitda gomogentizinat kislotalari xavodagi kislorod ishtirokida oksidlanishi oqibatida ko'k-binafsha rangdagi parchalanish pigment mahsuloti xosil bo'lishiga asoslangan.

Gomogentizinat kislotasiga molibden reaktivi bilan sinama. Usul gomogentizinat kislotasini molibdat ko'ki hosil bo'lishi bilan molibdat ammoniyni qaytarilishiga asoslangan.

11.2.3. Sitogenetik tekshirish usuli.

- a) kariotip tuzish;
- b) jinsiy xromatin aniqlash.

Sitogenetik tekshiruv (kariotip tuzish, jinsiy xromatin aniqlash) uslubi – bu genetik informatsiyani tashuvchi xromosomalarini tekshirishga yo'naltirilgan instrumental usuli bo'lib, bunda xromosomalar soni, strukturasi o'rganish amalga oshiriladi.

Sitogenetik usuli qo'llaniladi:

- organizmning genetik jinsini aniqlashda;
- xromosom kasalliklarga tashxis (diagnoz) qo'yishda;
- xromosoma aberratsiyalarini aniqlashda;
- mutagen jarayonlarini o'rganishda;
- prenatal tashxis qo'yishda;
- xromosomalarining genetik xaritalarini tuzishda.

Material xususiyatlaridan kelib chiqqan holda xromosoma preparatlarini tayyorlash usullari ikki toifaga ajratiladi.

1. Bevosita usullar – yuqori mitotik faollikka ega bo'lgan to'qimalardan namunalar olinadi va preparatlar tayyorlanadi.

2. Bilvosita usullar – in vitro sharoitida yuqori mitotik faollikka ega bo'lgan to'qimalarning hujayralari olinadi va o'stiriladi. Usulning amalga oshirish tartibi:

- Ko'pincha tekshirish uchun periferik qon lifositlari olinadi va qora mollarning qon zardobida (ozuqa muhit) 370 S termostatda o'stiriladi.
- Sung FGA moddaning ta'sirida bo'linishga majbur qilinadi.
- Mitozning metafaza davriga kelganda kolxisin yordamida to'xtatiladi.
- Xromosomalar yaqqol ko'rinishi uchun gipotonik eritma bilan ishlov beriladi.
- Metafaza plastinkalar deb ataladigan xromosomalar preparatlarini tayyorlanadi.

- Rasmga olinadi va karitip tuziladi.

Hujayra sikliga bog'liq holda quyidagi tekshiruvlar bajariladi:

1. Interfaza davridagi hujayra yadrolarining xromosomalari ajratiladi va o'rganiladi:

□ lunj epiteliy hujayralarida jins xromatinini tahlil etish faol bo'lmagan X-xromosoma (X-xromatin)ni yoki Y-xromosomaning geteroxromatin qismi (Y-xromatin)ni qayd qilishga asoslangan; jinsiy xromosomalari 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 xromosomalari (paxiten bosqichidagi spermatositlar)ni tekshirish erkaklardagi bepustlik sababini aniqlash uchun qo'llaniladi.

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

4. Bevosita va bilvosita uslublar yordamida olingan metafazadagi xromosomalarni tekshirish (stimulyasiyalangan lifositlar, suyak iligi hujayralari, teri fibroblastlari, embrional va ekstraembrional to'qimalar) klinik va prenatal sitogenetikada bemorning xromosomalari statusini aniqlash uchun qo'llaniladi.

5. Anafaza-telofaza bosqichlarini tekshirish – har xil mutagenlarning qo'llash genlarning ba'zi bloklari funksional faolligini baholash imkonini beradi.

A) Kariotip tuzish usuli

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

Kariotip tuzishda, odatda, sitogenetik tadqiqotlarni standartlash bo'yicha Xalqaro qo'mita tomonidan belgilangan mezonlar va qoidalarga rioya qilinadi, uning oxirgi versiyasi 2005 yilda chop etilgan. Xromosomalari tahlil natijasi – bu xromosomalari soni, jins xromosomalarning to'plami va xromosom aberratsiyalarini (agar ular aniqlangan bo'lsa) ko'rsatgan holda formula tarzida kariotipni tavsiflashdir.

Me'yorda odam kariotipi 46 ta xromosomadan iborat. Bunday diploid (juft) soni har biri 23 taga teng yarim miqdordagi gaploid xromosomalarni tutgan ota-ona gametalari qo'shilishi natijasida hosil bo'ladi. Shunday qilib, zigota bosqichidagi odam embrioni 23 ta xromosomalari juftiga ega, ularning 22 tasi autosoma, bir jufti esa – jinsiy xromosoma, yoki gonosoma (X va Y)

hisoblanadi. Ikkita X-xromosoma (46, XX kariotipi) mavjudligi ayol jinsiga, X va Y xromosomalar (46, XY kariotipi) esa erkak jinsiga mos keladi.

Xromosomalar bir biridan o'ldoshlari, 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 chek (birlamchi belbog') joylashishi bilan aniqlanadi. Markaziy chek indeksiga, ya'ni kalta yelkaning xromosomaning butun uzunligiga nisbatiga bog'liq holda odam xromosomalari uchta guruhga ajratiladi – metasentrik (metamarkaziy), (kalta (r) va uzun (q) yelkalar o'ldoshlari teng), submetamarkaziy (submetasentrik) (markaziy chek indeksi 26-46%) va akromarkaziy (akrosentrik) (markaziy chek indeksi 15-30%). Barcha odam akrosentrik 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'ldoshlari 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 metasentrik xromosomalar va 2 submetasentrik xromosoma;
- V guruh (4 va 5) — katta submetasentrik xromosomalar;
- S guruh 6-12 autosomal va jinsiy X-xromosoma) — o'rtaimyona submetasentrik xromosomalar;
- D guruh (13-15) — katta akrosentrik xromosomalar;
- E guruh (16-18) — kichik submetasentrik xromosomalar;
- F guruh (19-20) — kichik metasentrik xromosomalar;
- G guruh (21-22) — kichik akrosentrik xromosomalar.

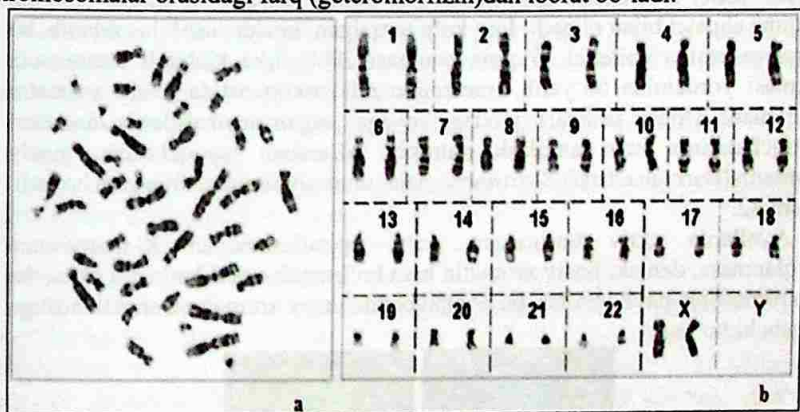
Y-xromosoma akrosentrik xromosomalar toifasiga kiradi, lekin akrometasentrik autosomaning 5 juftidan farqli uning kalta yelkasi yo'ldosh tolalarni va yo'ldoshlarni tutmaydi, uzun yelkaning o'ldoshlari esa G guruh xromosomalaridan D guruhgacha o'zgarib turadi.

Har bir xromosomaning muhim struktur komponenti bo'lib, xromosomaning interfaza yadrosida ichki yadro membranasiga birikuvchi xromosomalarning oxirgi qismlari – telomerlar deb ataladi. Barcha xromosomalarning telomerlar sohalari (Tel-bloklar) ko'p marta qaytalangan odiy olti nukleotidli (TTAGGG) fragmentlar hisobiga hosil bo'ladi.

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

Har bir juft gomologlari segmentlarining joylashishi va soni spesifik bo'ladi, bu holat nafaqat ularni aniq identifikatsiyalash, balki struktur xromosomalni qayta qurilishlarni tahlil qilishda ham keng qo'llaniladi.

Odam kariotipida beshta akrosentrik autosomalarning kalta yelkalari 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 xromosomal gomologlarining ifodalangan geteromorfizmiga olib keladi. Polimorf variantlar orasida ikkita yo'ldoshli va ikkita yadro hosil qiluvchi joylari (YaHJ) mavjud xromosomal ham uchrab turadi. Yo'ldoshlar satDNK bilan ifodalanadi. Xromosoma polimorfizmi odam kariotipi o'ziga xos xususiyatlarining biri hisoblanadi. Polimorfizm deganda xromosomal to'plamining normal o'zgaruvchanligi tushuniladi, u alohida segmentlar, tumanlar va hatto butun yelkalar bo'yicha gomologik xromosomal orasidagi farq (geteromorfizm)dan iborat bo'ladi.



Rasm 81. Odam periferik qonidagi FGA-stimulyasiyalangan limfositdan olingan metafazali plastinka (a) va xromosomal kariogrammasi (b). Gimza bo'yog'i va tripsin qo'llangan holda xromosomalarni differensial G-bo'yash (GTG usuli).

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 sifatida beriladigan xromosomal 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).

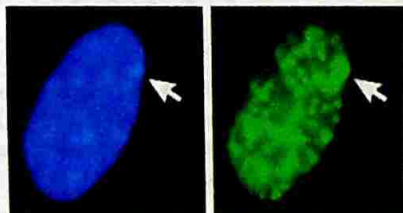
Xromosomal polimorfizmining fenotipik ko'rinishlaridan tashqari o'zgaruvchan qismlarning molekulyar tabiati ham yaxshi o'rganilgan.

Xromosomalarning turli segmentlarini farqlaydigan asosiy belgi – bu struktur va funksional tashkillashtirilishining har xilligi ko‘rinishining boyligidir. Umumiy fenomen bo‘lib, har bir xromosomada xromatinning ikki tipi – euxromatin va geteroxromatin mavjudligidir.

Jinsiy xromatinni aniqlash. Bu usul xromosomalar to‘plamini (kariotipni) aniqlash usulidan soddaroq va tez bo‘lganligi sababli, skrining-testlarni biri sifatida axolini ommaviy tekshirishlarda qo‘llaniladi. Normada ayollarni organizmining xujayralarida mutaxasislashgan bo‘yash natijasida yadro membranasi atrofida intensiv buyalgan tanacha paydo bo‘ladi. Bu tanacha jinsiy xromatin yoki Barr tanachasi deb atalib, faqat aktiv bo‘lmagan X-xromosoma ishlab chiqaradi. Ikkinchi X-xromosoma ayollar organizmida aktiv bo‘ladi. Erkaklar organizmida X-xromosoma bitti bo‘lib, u doimo aktiv bo‘lganligi sababli erkaklarning xujayralarinig yadrosida jinsiy xromatin aniqlanmaydi.

X - jinsiy xromatinni aniqlash uchun odatda lunjdan bir parcha epitelial to‘qima shpatel bilan olinadi. Eng ko‘p tarqalgan Sanders usuli hisoblanib, bu ekspres-usulda epitelial to‘qima parchasi 20% sirka kislotali asetoorsein eritmasi yordamida bo‘yalib, immersion mikroskop ostida jinsiy xromatin aniqlanadi. Undan tashqari qondagi voyaga yetgan neyetrofillarda «baraban tayoqchalarini» ham aniqlash mumkin. «Baraban tayoqchalari», jinsiy xromatin (Barr tanachasi) X-xromosomalar umumiy sonidan bitta kam bo‘ladi. Rasm 82.

Ayollarda aktiv bo‘lmagan, ya‘ni spirallashmagan X-xromosoma aniqlanmasa, demak, jinsiy xromatin ham bo‘lmaydi, erkaklarda esa oshiqcha X-xromosoma paydo bo‘lsa, bu o‘z navbatida jinsiy xromatinni shakllanishiga sababchi bo‘ladi.



Rasm 82. Fluorescent bo‘yoq bilan bo‘yalgan ayolni fibroblast yadrosi. Barr tanachasi (strelka bilan kursatilgan).

11.2.4. Immunogenetik usuli

Insonning irsiy taxlillari uchun qo‘llaniluvchi immunoanalitik usullar doirasida amalga oshiriluvchi immunogenetik usul asosida antitelolarni antigenlar bilan maxsus bog‘lanish reaksiyalarini o‘tkazish yo‘li bilan aniq bir genning birlamchi mahsulotlarini me‘yoriy yoki o‘zgargan funksional faolligining tekshiriluvchi sub‘ekt (bemor) 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 xujayra – asoschining (chegaralanmagan proliferatsiya xususiyatiga ega o'sma hujayrasi gibridi va antitel sintezlovchi me'yoriy darajadagi immun limofosit) ko'p martalab ketma-ket bo'lish yo'li bilan olingan hujayra kloni sanalib, uning barcha hujayralari ma'lum bir antitelo yoki boshqacha aytganda, bir xil immunoglobulinlarning toza preparatidir. Gibridoma tomonidan hosil qilingan antitelo monoklonal deb ataladi va faqat o'z antigenlari bilan reaksiyaga kirishadi. Bu bilan xuddi shunday oqsil sanaluvchi va bir vaqtni o'zida tekshiriluvchi genning birlamchi mahsuloti sanaluvchi oqsilning yuqori darajadagi ishonarli deteksiya darajasiga erishiladi. "Antigen-monoklonal antitelo" reaksiyasini vizualizatsiyasi maqsadida antigen yoki antitelo radiofaol izotop (radioimmun variant), bo'yaluvchi mahsulot hosil bo'lishi bilan substratni o'zgarishini ta'minlovchi ferment (immunoferment variant) yoki flyuoroxrom (immunoflyuoessent variant) bilan nishonlanadi. Shunday qilib, monoklonal antitelolar molekulyar zond vazifasini bajaradilar.

Immunogenetik usul to'rt muammoni o'rganish uchun qo'llaniladi:

- Irsiy gistomoslik;
- immunoglobulin va boshqa immunologik jihatdan ahamiyatli bo'lgan molekulalar 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 – 30 yillarda tug'ildi. Tajribalar hujayra tuzilmalari yuzalarini nazorat qiluvchi genlar kompleksini – gistomoslik molekulalari (antigenlar) ochilishiga olib kelib, ular begona to'qimalarni mos kelmaliği immun reaksiyalarini keltirib chiqaradi.

Immunogenetikaning ikkinchi muammosi immunoglobulinlarning genom tuzilishini o'rganish bilan bog'liqdir. U antitelolar molekulyar tuzilish xususiyatlarini aniqlashdan so'ng va ular tuzilmalarining irsiy asoslari to'g'risidagi nazariy bilimlar asosida 60 yillar o'rtalarida paydo bo'ldi.

Immun javob kuchini irsiy nazorat qilishni o'rganish (yuqorida sanab o'tilgan muammolardan uchinchisi) 60-yillarda mustaqil yo'nalish sifatida boshlandi va T-hujayra antigenlarini tanib olish mexanizmlarini aniqlashga qaratilgan muammo bilan qo'shilib ketdi.

Bizning asrimiz boshlarida K.Landshteyner tomonidan inson qon guruhlari AVO 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 spesifik bo'lgan antitelolarni qo'llash asosiy masalalarda biri xisoblandi. Immunizasiya qilingan langan laborator hayvonlar qon zardobidan antitelolar olindi. Bu yo'nalishdagi barcha izlanishlar uslubiy jihatdan serologiya, keyinchalik antigenlar genetikasi deb atala boshladi.

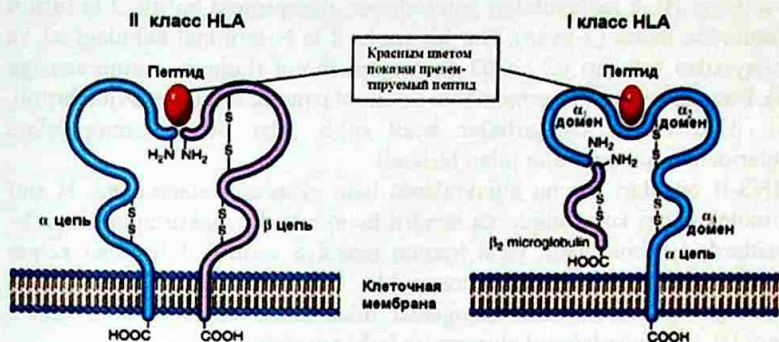
Gistomoslik asosiy kompleksi – GMAK (ingl. MNS – Major Histocompatibility Complex) a'zolari ko'chirib o'tkazishda to'qimalar gistomosligini belgilovchi va transplantantlarni qabul qilinmasligi reaksiyalarini kuchaytiruvchi antigenlar sintezini nazorat qiluvchi genlar tizimidir. Transplantantlarni qabul qilinmasligi reaksiyalarini indusirolovchi hujayralar sitomembranasining yuza tuzilmalari gistomoslik antigenlari, ularni kodlovchi genlar esa gistomoslik genlari – N-genlar (Histocompatibility) deb nomlandi. Gistomoslik antigenlarini kashf etilishi transplantasion 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 "begonani" tanib olish xususiyatini kodlaydi, begona hujayralarni "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 x.o.) moyilligini belgilaydi.

Transplantasion antigenlar barcha yadro tutuvchi hujayralar yuzasida bo'ladi (ekspressiyalanadi). Biroq, ularning miqdori to'qimalarda turlichadir. Insonda ularning eng ko'p miqdori limfoid to'qimada (limfosit va makrofaglar) uchraydi. Boshqa a'zolar hujayralarida kamayib borish tartibi bo'yicha MNS antigenlari quyidagicha joylashgan: jigar, o'pka, ichak, buyrak, yurak, oshqozon, aorta, miya. HLA klassik antigenlari yog' to'qimasi va eritrositlarda, hamda trofoblast xujayralari va neyronlarda deyarli uchramaydi.

Insonlarda gistomoslik asosiy tizimi HLA-tizim deb ataladi (Human Leukocyte Antigens). Bu gistomoslik antigenlari sintezini nazorat etuvchi genlar tizimidir. U 6-xromosoma qalta yelkasida joylashgan uchta sohadan iborat. Rasm 83, 84.

Bu soxalar quyidagicha nomlanadi: 1-sinf, 2-sinf, 3-sinf (I-sinf, II-sinf, III-sinf). Bu soxaga genlar va lokuslar kiradi. Xar bir HLA-gen nomiga lokusning xarfli (A,V,S) 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 genlarni o'zini o'rganish imkoniyati 200 dan ortiq allellar mavjudligini aniqlashga imkon berdi.



Rasm 83. I va II sinf HLA antigenlari molekulasining tuzilishi.

I sinfga HLA -A, -V va -S lokuslar mansub. Insonning asosiy gistomoslik kompleksining ushbu uchta lokusi transplantasion antigenlar sintezini nazorat qiladi va ularni serologik usullar yordamida aniqlash mumkin (CD – Serological Determined). I sinfdagi HLA antigeni molekulasida 2 ta subbirlikdan iborat: α - va β -zanjir (2-rasm). Og'ir yoki α -zanjir 3 ta hujayradan tashqari bo'laklardan - α_1 , α_2 va α_3 (ekstrasellyulyar domenlar), hujayra membranasi bilan bog'langan kichik qismdan (transmembran domen) va hujayra ichi qismidan (sitoplazmatik qism) iborat. Yengil zanjir – β_2 -mikroglobulin, α -zanjir bilan nokovalent bog'langan, hujayra membranasi bilan esa bog'lanmagan.

α_1 va α_2 domenlar chuqurlik hosil qilib, unda 8-10 aminokislotalardan iborat peptid (antigen soxasi) joylashadi. Bu chuqurlik peptid bog'lovchi shleyft (ingl. cleft) deb ataladi.

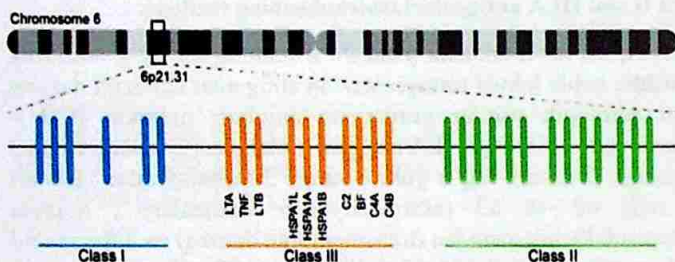
I sinf yangi HLA antigenlariga MIC i HLA-G mansub bo'lib, hozirgi vaqtda ular to'g'risida ma'lumotlar kam. Shuni ta'kidlash joizki, noklassik deb ataluvchi HLA-G faqat trofoblast hujayralari yuzasida aniqlangan va u homila antigenlariga onaning tolerantligini ta'minlaydi.

HLA tizimining 2-sinf soxasi (D-region) transplantasion antigenlarni kodlovchi 3 sublokusdan iborat: DR, DQ, DP. Bu antigenlar hujayra vositali aniqlanuvchi usullar bilan topiluvchi antigenlarga kirib, aynan limfositlar aralash kul'turasi reaksiyalari bilan aniqlanadi (ingl. Mixed lymphocyte culture – MLC). So'nggi yillarda yana HLA -DM, -DN lokuslar, hamda TAR va LMP lokuslar topilgan (hujayrada ekspressiyalanmagan). DP, DQ, DR lar ular sirasiga kiradi

Yaqin yillarda DR va DQ antigenlarini identifikatsiyalash imkonini beruvchi antitelolar aniqlandi. Shuning uchun hozirgi kunda 2-sinf antigenlarini nafaqat hujayra vositasida aniqlanuvchi usullar, balki serologik, xamda I sinf NLA antigenlari bilan xam aniqlanmoqda.

2-sinfdagi HLA molekulari geterodimer glikoproteid bo'lib, 2 ta turli α va β zanjirdan iborat (2-rasm). Xar 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 soxalar mavjud bo'lib, $\alpha 1$ va $\beta 1$ -domenlar chuqurliklar hosil qilib, ular 30 ta aminokislota qoldiqlaridan iborat peptidlar bilan birikadi.

MNS-II oqsillari barcha hujayralarda ham ekspressiyalanmagan. II sinf HLA molekulari ko'p miqdorda dendrit hujayralarda, makrofaglarda va V-limfositlarda ishtirok etadi, ya'ni immun reaksiya vaqtida T-limfosit xelper bilan ta'sirlashuvchi hujayralarda mavjuddir. Odatda T-limfositlar 2 sinfdagi antigenlarga ega emas, balki mitogenlar bilan stimullanganda IL-2 xam 2 sinfdagi HLA molekularini ekspressiyalashi mumkin.



Rasm 84. III sinf HLA soxasining struktur genlari.

Shuni ta'kidlash lozimki, interferonlarning barcha 3 turlari xar xil hujayralar membranasida I sinf HLA molekulari ekspressiyasini kuchaytiradi. γ -interferon T- va V-limfositlarda 1 sinf molekulari ekspressiyasini sezilarli tarzda kuchaytiradi, lekin xavfli o'sma hujayralari bundan mustasno (neyroblastoma vai melanoma).

Ba'zan 1 va 2 sinf HLA molekulari ekspressiyasini tug'ma buzilishi aniqlanadi, bu esa "yalong'och limfositlar sindromi" rivojlanishiga olib keladi.

III sinf soxasi immun reaksiyaga bevosita jalb etiluvchi mahsulotlar, genlar tutadi (3-rasm). U S2 va S4, 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, 3 sinfdagi HLA-genlari mahsulotlari hujayra membranasiga ekspressiyalanmaydi, balki erkin holatda bo'ladi.

Inson to'qimalari HLA-antigen tarkibini xar bir lokusga tegishli bo'lgan, ya'ni bitta xromasomada xar bir lokusning bittadan geni bo'lishi mumkin bo'lgan allel genlar belgilab beradi. Asosiy irsiy qonuniyatlarga mos ravishda xar bir individium xar bir lokus va sublokuslarning (juft autosom xromosomalarning xar biridan bittadan) ikkitadan ko'p bo'lmagan allel

tashuvchisi bo'lishi mumkin. Gaplotipda (bir xromosomadan allellar yig'masi) xar bir HLA sublokuslaridan bittadan allel bo'yicha ishtirok etadi. Bunda, agar individ HLA-kompleks barcha allellari bo'yicha geterozigot bo'lsa, unda turlanish (A, V, S, DR, 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 sub'ektda 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 xolda avlodda ota-onaning xar biridan olingan HLA-antigeni bir xil darajada ekspressiyalanadi. HLA-gaplotip deb nomlanuvchi bir xromosomaning turli lokuslaridagi allellar kombinatsiyasi yagona blok sifatida avlodga o'tadi.

Limfositlar HLA-antigenlariga juda boy bo'ladi. Shu boisdan ushbu antigenlarni aniqlash aynan limfositlarda amalga oshiriladi. HLA-A, -V, -S antigenlari molekulari limfositlar yuzasidagi oqsillarning taxminan 1% ni tashkil etadi, bu esa chamasi 7000 molekula deganidir.

Bularning asosiy ahamiyatini aniqlanishi immunologiyaning eng ahamiyatli yutuqlaridan biri sanalib, immun javobni ro'yobga chiqishida inson va sut emizuvchilarda markaziy asab tizimi muxim 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).

Ular inson HLA tizimining 2-sinfi sohasida joylashgan. Ir-gen nazorati limfositlar T-tizimi orqali amalga oshiriladi.

Begona antigen peptidni tanishga moslashgan antigen xosil qiluvchi hujayralar yuzasiga ekspressiyalangan HLA molekulari o'rtasidagi ta'sirotlar va T-xelper limfosit yuzasidagi antigen-tanuvchi reseptor – TCR (T-cell receptor) immun javobdagi hujayralarning o'zaro ta'sirining markaziy bo'g'ini sanaladi. Bunda begona etiopni tanish bilan bir vaqtda xususiy HLA-antigenlarini tanish xam ro'y beradi. HLA-tizimining muxim ahamiyatidan biri, bu ushbu tizim komplementni faollashtiruvchi klassik (S2 va S4) va al'ternativ (Bf) omillarini sintezini nazorat qiladi. Irsiy jixatdan ushbu komplement komponentlarni tanqisligi yuqumli va autoimmun kasalliklarga moyillikni oshishiga olib keladi.

HLA-turlashning amaliy ahamiyati. Populyasion-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'qimalarni transplantatsiyasida donor juftliklarini – resepiant tanlashda bir qator muammolar ham keltirib chiqaradi.

Qator davlatlarda o'tkazilgan populyasion tadqiqotlarni ko'rsatishicha, turli populyasiyalarda HLA-antigenlarni tarqalishida o'ziga xos farqlar borligi aniqlandi. Turli populyasiyalarni kelib chiqishi va evolyusiyasini, tuzilishini o'rganish borasidagi irsiy tekshiruvlar uchun HLA-antigenlarni tarqalishining xususiyatlari o'rganish qo'llaniladi. Masalan, janubiy yevropeoidlarga mansub gruzin populyasiyasi yunon, bolgar, ispan populyasiyalariga o'xshash HLA-irsiy profiliga egaligi, ularni kelib chiqishini umumiyligini ko'rsatadi.

HLA-antigenlarni turlash otalik, qarindoshlikni aniqlash yoki rad etish maqsadida sud-tibbiyoti amaliyotida xam keng qo'llaniladi.

Ba'zi kasalliklarni 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, xozirgi 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 turda, gemoxromatoz va tug'ma adrenalli giperplaziya – autosom-resessiv turda irsiy o'tishi ko'rsatilgan. Ankilozlovchi spondiloartritni HLA-V27 antigen bilan kuchli assosiasiyasi sababli ushbu kasallikni erta tashxslashda HLA-turlash ishlatiladi. Insulinga bog'liq bo'lgan qandli diabetning irsiy markerlari ham aniqlangan.

11.2.5. Molekulyar-genetik usullar

Inson irsiyatini o'rganishning molekulyar-genetik usullari – bu DNKning tekshirilayotgan soxasini tuzilishini aniqlashga imkon beruvchi bir gurux usullar majmuasidir. Usullar asosida DNK va RNK bilan turli manipulyasiyalar yotadi.

DNK ajratish. Xar qanday molekulyar-genetik tekshiruvlarning birinchi bosqichi to'qima na'munalaridan nuklein kislotalarni ajratib olishdan iborat. DNKni ajratib olish uchun organizmning xar qanday yadro tutuvchi xujayrasi yaroqlidir. Amaliyotda ko'pincha periferik qon (leykositlar) qo'llaniladi.

Hujayralardan ajratib olingan DNK organizmning butun bir genomini bayon etadi. DNKni ajratib olish uchun plazmatik membrana va yadro membranasi parchalash xamda preparatni tozalash uchun qonga turli konsentratsiyadagi tuzli eritmalar bilan ishlov beriladi. DNKni ajratib olish xar qanday molekulyar-genetik tekshiruvlar uchun xos va uzoq muddat davomida muzlatilgan holda saqlanishi mumkin.

Taxlil uchun aksariyat holatlarda (masalan, kasallikni tashxislash uchun) genomning kichik bir fragmenti yetarli bo'ladi. Buning uchun tekshiriluvchi material ko'p sonli nusxalarda olinishi zarur (amplifikasiya). Molekulyar

klonlashtirish va polimeraza zanjirli reaksiya (PZR) usuli yordamida DNK fragmenti amplifikatsiyalash mumkin.

Molekulyar klonlashtirish (gen injeneriya, rekombinant DNK texnologiyasi) – bu bir organizmdan boshqasiga irsiy materialni (DNK) ko‘chirib o‘tkazishga imkon beruvchi usullar yig‘indisidir.

Molekulyar klonlashtirish quyidagi bosqichlardan iborat:

- DNK organizmdan – donordan ajratish;
- DNKni restriktaza fermenti yordamida “yopishqoq uchli” DNK fragmentlari hosil qilish bilan parchalash;
- Vektor molekulasini xuddi o‘sha restriktaza bilan parchalash (plazmada, fag, kosmida va boshqalar);
- Gibril (rekombinant) molekula hosil qilish bilan tekshiriluvchi DNK fragmentini vektor molekulasini bilan “tikish”;
- Rekombinant molekulaning ho‘jayin-hujayrasiga (resipient) kiritish. Bu jarayon transformasiya deb ataladi
- Rekombinant DNK tutuvchi hujayralarni (transformatsiyalangan hujayra) tanlab olish;
- Ho‘jayin-hujayrasi tomonidan sintezlanuvchi maxsus oqsil mahsulotini olish.

Molekulyar 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. Xar bir restriktaza faqat o‘z restriksiya saytini taniydi. Xozirgi kunda 500 dan ortiq restriktazalar ma‘lum. Masalan, EcoRI restriktazasi GAATTC palindrom nukleotid ketma-ketligini taniydi va parchalaydi.

Molekulyar klonlashtirish uchun vektor bo‘lib ho‘jayin-hujayraga begona DNKni kiritishga qodir DNK molekulasini hisoblanadi. Vektor unchalik katta bo‘lmagan bo‘lmasligi, qo‘shimcha kiritilish mumkin bo‘lgan restriksiya saytiga ega bo‘lishi, yagona begona DNK tutuvchi resipient hujayrani tanlab olish uchun selektiv irsiy markeriga ega bo‘lishi zarur (1-rasm). Klonlashtirish uchun vektor bo‘lib quyidagilar sanaladi:

1. Plazmidlar – o‘zi replikasiyalanuvchi ekstraxromasom qo‘sh zanjirli halqasimon bakteriya DNK molekulasini. Plazmidalarda 10 minggacha 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 plazmada va fag xususiyatlarini mujassam etgan vektorlardir. Sun‘iy tarzda tashkil qilingan. Bakteriyalarga plazmada sifatida amplifikasiyalanishi mumkin va fag boshchasiga joylashishi mumkin. 40 m.n.j. gacha bo‘lgan miqdorda begona DNKga qo‘shimcha kiritishi mumkin.

4. Sun‘iy achiq xromasomasi (yeast artificial chromosome –YAC). Achiq 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 usullarni rivojlanishi uchun asos bo‘ldi. PZR taxlilning yuqori darajadagi spesifikligining o‘ziga xosligi shundaki, uni genomning noyob fragmentida o‘tkazilishidir.

PZR ning umumiy prinsipi uni DNK-polimeraza fermenti bilan DNKning spesifik fragmentida maqsadli tarzda nusxalar (amplifikasiya) sonini ko‘p marta orttirishdir. Yangi komplimentar zanjirlar sintezi uchun DNK-polimeraza xar ikki tomondan amplifikasiyalanuvchi fragmentlar bilan chegaralanuvchi, bir zanjirli oligonukleotidlarni (praymerlar) asos sifatida oladi. Rasm 85.

Reaksiya ko‘p martalab takrorlanuvchi harorat sikli (25-50 marta) sharoitida amalga oshiriladi va quyidagi bosqichlardan iborat bo‘ladi:

1. Denaturatsiya – reaksiyon aralashmani yuqori darajagacha qizdirish (odatda 94-95°S), bunda DNK ning barcha komplekslari dissosiasiyalanadi, jumladan nishon DNKning qo‘sh spirali xam yoyiladi;

2. Praymerlarni yumshatish yoki gibridizasiya – aralashma praymerlar nishon DNK bilan kompleks praymerdar hosil qilishga qodir bo‘lgan xaroratgacha sovitiladi;

3. Elongasiya –DNK zanjirini uzaytirish, bu DNKning spesifik fragmentini ikki xissa ko‘payishi bilan DNK zanjiri uzayadi.

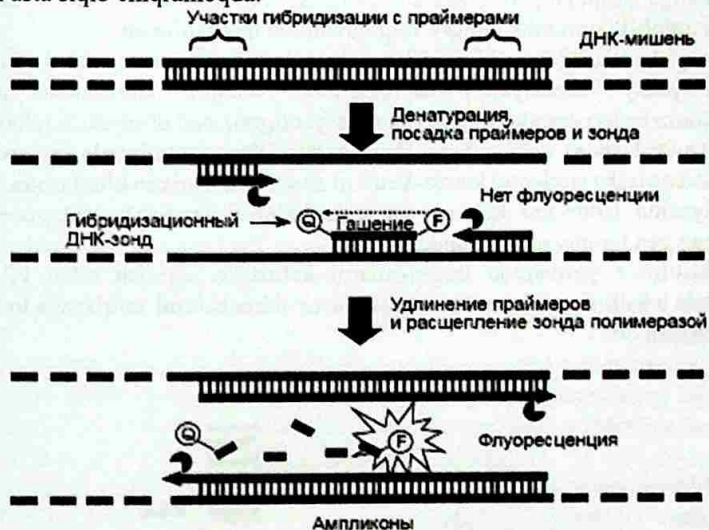
Termostabil fermentni PZR uchun qo‘llash (odatda *Thermus aquaticus* bakteriyasidan olingan Taq-polimeraza yoki uning rekombinant takomillashgan variantlari qo‘llaniladi) ferment faolligini saqlagan holda amplifikasiya siklini ko‘p marta qaytarishga imkon beradi.

Taq-polimeraza bilan elongasiya tezligi 72°S xaroratda maksimal darajada bo‘ladi. Samarali amplifikasiyaga to‘sqinlik qiluvchi omillar bo‘lmaganda bir sikl davomida nishon DNK spesifik soxalari (amplikonlar) nusxasi ikki marta, 30 sikldan keyin esa – 109 marta ortadi. Shuning uchun amplifikasiya qilmasdan ularni aniqlashning imkoni bo‘lmagan patogen mikroorganizmlarning kichik miqdorlarini aniqlashda PZR usulini laborator diagnostikada keng qo‘llaniladi. Nazariy jixatdan olib qaraganda PZR

yordamida nishon DNKning yagona molekulasini xam aniqlash mumkin. Amaliyotda ishonarli natijalarga erishish uchun reaksiyon aralashmalari probirkada spesifik 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 DNKni dastlabki miqdorini aniqlash imkoni paydo bo'ldi.

Zamonaviy laborator diagnostika Real-Time PCR patogen mikroorganizmlar irsiy materiali spesifik fragmentlarini aniqlovchi usul sifatida amaliyotga jadal ravishda tadbiiq etilmoqda va reaksiya tugashi bo'yicha amplifikatsiya mahsulotlarini deteksiyasi bilan PZR variantlarini sekin asta siqib chiqarmoqda.



Rasm 85. Haqiqiy vaqt rejimida PZR prinsipi. Amplifikonlar to'planish.

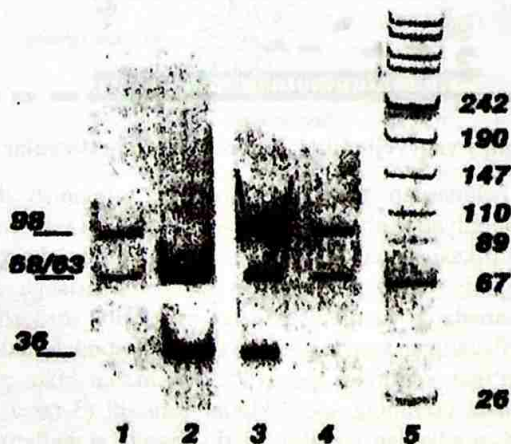
Probirkalarni ochmasdan turib amplikonlarni to'planish deteksiyasini amalga oshirish imkoniyati ushbu usulning asosiy ustunligi xisoblanadi, bu esa sinamalar va amplifikatsiya mahsulotlari bilan reagentlarni kontaminatsiyasi sababli yolg'on ijobiy natijalar olish xavfini kamaytirishga olib keladi. Tekshiriluvchi sinamalarda manipulyatsiyalar miqdorini sezilarli kamayishi natijasida unga sarflanadigan vaqt tejaladi, taxlil qilish soddalashadi va yuzaga kelishi mumkin bo'lgan xatoliklar kamayadi. Praymerlar bilan gibrizatsion zondlarni qo'llanilishi taxlilning spesifikligini oshiradi (3-rasm). Bir necha gibrizatsion DNK-zondlardan tarqaluvchi fluoressent signallarni bir vaqtini o'zida qayd qilish imkoni bir yoki turli nishon DNKlarning turli soxalarini bir vaqtini 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 spesifik nusxalarining dastlabki miqdorini aniqlash imkonidir, deteksiyasi praymerlar o'rtasidagi nishon soxa bilan gibridizasiyalanuvchi 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 xodisasi yuz beradi.

Amplifikasiyani qayd etishning ko'plab usullari ishlab chiqilgan. Diagnostik PZR-yig'malarda ko'pincha TaqManTM yoki molekulyar mayoqchalar tipidagi (molecular beacons) fluorogen zondlarga komplimentar ampikonlar ishlatiladi, ularning fluoressensiya intensivligi ampikon to'planishiga proporsional o'zgaradi (3-rasm) va maxsus asboblarda – optik modulli amplifikatorlarda xaqiqiy vaqt davomida qayd qilinadi.

Hozirgi kunda PZR-taxlili klinik amaliyotda virusli infeksiyalarni (VICH, gepatit, jinsiy infeksiyalar) tashxislashda, otalikni aniqlashda, irsiy kasalliklarni tashxislashda (mutasiyalar mavjudligini), sud tibbiyotida (shaxsni identifikasiyalashda) qo'llaniladi. Fundamental ilmiy amaliyotda esa ushbu usul sekvenirlash (nukleotid ketma-ketlikni aniqlash), genlarni klonlashda, gen injeneriyasida (transgen hayvon va o'simliklarni yaratish), mutagenezga qaratilgan gen terapiyada qo'llaniladi.

Elektroforez yordamida fragmentlarni ketma-ket ajratish bilan PZRni qo'llashda tekshiriluvchi genda delesiya va qo'shimchalarni aniqlashga imkon beradi. Rasm 86.



Rasm 86. Al'kogol'degidrogenaza geni fragmentini restriksion taxlili (ADH)

PZRdan keyin delesiya holati yuz bersa me'yoriy genga nisbatan kichikroq uzunlikdagi fragmentlar hosil bo'ladi, qo'shimcha kiritilganda esa (duplikasiya) – uzunlashadi. Asoslarni almashtirish fragmentlarni uzunligiga ta'sir etmaydi, shuning uchun ularni aniqlash uchun retriksion fragmentlarni uzunligini polimorfizmi va sekvenirlash usulini qo'llash mumkin.

Retriksion fragmentlarni uzunligini polimorfizmi va sekvenirlash usuli. Nukleotidlar sonini sezilarli ravishda almashtirish DNK ketma-ketligida terli 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 al'kogol'degidrogenaza geni fragmentini restriksion taxlili misol bo'la oladi (5-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 mutasiyalarining xar 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. Xozirgi kunda asosan DNKni didezoksinukleotid usulida sekvenirlash qo'llanilmoqda.

Bu muolajada DNKning bitta zanjirining ketma-ketligi aniqlanadi va u spesifik nukleotidlar zanjirini uzaytirishda hosil bo'lgan komplementar zanjir seriyalari sintezi uchun matrisa bo'lib xizmat qiladi. Sintezni to'xtatish uchun didezoksinukleotid – 2' va 3'- gidroksil guruxlaridan maxrum bo'lgan sun'iy sintezlangan nukleotidlar qo'llaniladi va shuning uchun ular keyingi nukleotid zanjiriga birika olmaydi. DNK na'munasi 4 ta probirkaga ajratiladi, ularga praymer, DNK-polimeraza, 4 ta nukleotid uch fosfatlar aralashmasi (dATF, dGTF, dTTF, dSTF) va kam miqdorda didezoksinukleotidlardan biri (ddATF, ddGTF, ddTTF, ddSTF) qo'shiladi. Sintez vaqtida DNK-polimeraza zanjirga tasodifiy tarzda nukleotid va didezoksinukleotidni qo'shadi. Bunda xar bir probirkada turli uzunlikdagi, didezoksinukleotidlar biri bilan yakunlanuvchi fragmentlar paydo bo'ladi.

Bundan keyin elektroforez o'tkaziladi, bu esa DNK fargmentining 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 fragmentlarini nukleotid ketma-ketligini aniqlash uchun avtomatik uskunalari (DNK-sekvenatorlar) ishlatiladi.

11.3. Tibbiy-genetik maslahat

Hozirgi vaqtda irsiy kasalliklarning oldini olishda tibbiy-genetik maslahat berish muhim ahamiyatga ega, bunda irsiy kasalliklar bilan og'rikan 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 xodisaning ehtimolini tushuntirish va oilaning qaror qabul qilishida yordam berish uning mohiyatini tashkil qiladi.

Tibbiy-genetik maslahat berish irsiy kasalliklar bilan og'rikan bemorlar sonini kamaytirishda muxim ahamiyatga ega. Ushbu masalani o'rganish irsiy patologiyalarni davolashga to'g'ri yondoshish, bemorni genetik shifokorga yuborish va irsiy kasalliklarni 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, xamda kasallikni profilaktikasi va davolash usullari xaqida to'liq ma'lumot oladilar.

Maslahat berish jarayonida quyidagilar aniqlanadi:

- tashxislash, bu tadbirsiz barcha maslahatlar ishonchli asoslarga ega bo'lmaydi;

- xavfning 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 xaqiqatdan xam undan naf olishlari shart, xamda undan kelib chiqib oldini olish imkoniyatlarini bilishlari kerak.

Tibbiy-genetik maslahatlarning vazifalari va bosqichlari. Tibbiy maslahat berishning asosiy maqsadi - bemor farzand tug'ilishini oldini olishdir.

Odatda, maslahatga irsiy yoki tug'ma kasal farzandli yoki qarindoshlarda irsiy kasalliklarga moyilligi bo'lishi sababli kasallik kelib chiqishi ehtimoliga gumon qilgan, qarindosh-urug'lar o'rtasidagi nikoh, ota-onalarning yoshlari (35-40 yoshdan katta), nurlanish va boshqa sabablar bilan murojat qiladilar. Maslahat berish bir necha bosqichda olib borilishi zarur:

Maslahat berishning I bosqichi irsiy kasallik tashxisini aniqlashdan boshlanadi. Aniq tashxis xar 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 xamma vaqt ham buni bajarishi mumkin emas, shuning uchun geneologik, sitogenetik yoki boshqa maxsus irsiy tekshiruvlar (masalan, genlar chalkashishini yoki somatik hujayralar genetikasi usulini qo'llash) 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 amaliyotini ko'rsatishicha, maslahatga murojat qilgan bemorlarning uchdan bir qismi davolovchi shifokor tomonidan tashxisni aniqlashtirish uchun yuboriladi.

Tibbiy-genetik maslahat berishda genetik taxlillar yordamida tashxisni aniqlash o'tkaziladi, ya'ni irsiy nuqtai-nazardan chuqurroq taqqoslov o'tkaziladi. Bu maqsadda genetik geneologik, sitogenetik, biokimyoviy, molekulyar-genetik, somatik hujayralar genetikasi va boshqa tekshiruv usullaridan foydalanadi. Bundan tashqari aniq tashxis qo'yishga yordam beruvchi immunologik va paraklinik usullar keng qo'llaniladi.

Geneologik tekshiruvlar tibbiy-genetik maslahat berish amaliyotida qo'llaniluvchi asosiy usullardan biri sanaladi. Klinik-geneologik usulni qo'llash va uning imkoniyatlari oldingi bobda bayon etilgan (2 bobga qarang).

Shajara a'zolari to'g'risidagi ma'lumotlar to'liq yig'ilganda geneologik usul irsiy kasalliklarni tashxislashda ko'p ma'lumot beradi, ayniqsa, noma'lum shakllari yoki aniq bir biokimyoviy usullar yordamida tashxislash imkoni bo'lmagan xolatlar 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-geneologik konsultasiyada barcha holatlarda klinik-geneologik usul qo'llaniladi.

Aksariyat konsultasiyalar tajribasini ko'rsatishicha, sitogenetik tekshiruvlar umumiy konsultasiyalar xolatining deyarli yarmida qo'llaniladi. Bu esa xromasom kasalliklarni tashxisi aniqlanganda va rivojlanishning tug'ma nuqsonlarida tashxisni aniqlash bilan bog'liqdir.

Biokimyoviy, immunologik, molekulyar-genetik va boshqa paraklinik usullar genetik maslahat uchun spesifik sanaladi, biroq bu usullar nasliy bo'lmagan kasalliklarni xam 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 konsultsiyalar jarayonida ko'pincha yangi paraklinik tekshirish usullariga talab yuzaga keladi. Bunday hollarda bemor yoki uning qarindoshlari mos keluvchi ixtisoslashtirilgan muassasalarga yuboriladi.

Oxir-oqibatda konsultsiya jarayonida barcha to'plangan ma'lumotlarni genetik taxlili asosida tashxis aniqlanadi, agarda, zaruriyat bo'lganda, genlar birikishi bo'yicha ma'lumotlar yoki xujayralar kul'turalarini tekshirish bo'yicha xam ma'lumotlar taxlil etiladi. Genetik taxlil 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 konsultsiyadan o'tkazishning keyingi strategiyasini belgilab beradi: irsiy xavf darajasini aniqlash va prenatal tashxislash yoki profilaktik davolash samarasini aniqlash.

Konsultsiyaning ikkinchi bosqichi – nasi bashoratini aniqlash. Aniq tashxis bo'lgan xar 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 bolani tug'ilishi bashorat qilinmaydi, faqat homilada kasallikni tashxislash qoladi xolos.

Genetik xavf ikkita usul bilan aniqlanadi:

1. genetik taxlil va variasion statistika usullarini qo'llash bilan irsiy qonuniyatlarni aniqlashga asoslangan nazariy hisob-kitoblar yo'li bilan;

2. mul'tifaktorial va xromasom kasalliklar, xamda irsiy determinasiya mexanizmlari noaniq bo'lgan kasalliklar uchun empirik ma'lumotlar yordamida. Ba'zi hollarda xar 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 konsultsiya – bu irsiy kasalliklarni profilaktikasining eng samarali usuli bo'lib, unda bemor bola tug'ilish xavfi homiladorlik ro'y bergunga qadar yoki uning erta muddatlarida aniqlanadi. Bunday konsultsiyalar ko'pincha quyidagi hollarda o'tkaziladi:

- er-xotinlarning qarindoshligida;
- noqulay oilaviy anamnezda, unda er yoki xotin tomonidan irsiy nuqsonlar bo'lishi;
- homiladorlikgacha yoki homiladorlikning birinchi xaftasida er-xotinlarning biriga zararli muxit omillari ta'sir qilganda (davolovchi yoki diagnostik nurlanish, og'ir infeksiyalar, kasbiy zararlar va boshqalar).

Retrospektiv konsul'tasiya – bu nisbatan sog'lom onalardan kasal farzand tug'ilgandan so'ng konsul'tasiya 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 xisoblash quyidagi holatlar sababli asoratlanadi:

- probanddagi noaniq tashxis
- genetik geterogenlik
- penetrantlikni susayishi yoki ushbu genlarning ekspressivligi
- irsiy anomaliyalarning kech namoyon bo'lishi.
- Geterozigotlikka, ayniqsa X-bog'liq kasalliklarda ishonarli testlarni yo'qligi.

Xromosom kasalliklarda xavfning hisoblash. Xromosom nuqsonlar konsul'tasiyada qiyinchilik tug'dirmaydi. Xromosom nuqsonlarda qayta xavfni aniqlash muammosi quyidagilarda namoyon bo'ladi:

- aneuploidiyani qaytarilishini bashoratlash, ota-onada me'yordagi kariotip bo'lsa – xar bir nuqson uchun empirik ma'lumotlar bo'yicha baholanadi;
- ota-onadan birida mozasizm aniqlanganda; xromosomalar struktur nuqsonlarining oilaviy shakllarini bashoratlashda – bu ham empirik ma'lumotlar bo'yicha baholanadi.

Konsul'tasiyaning 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 ahloqiy 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 kasallikni yuzaga kelish kam deb baholanadi.

Maslahat berishning yakuniy qismi – genetikning maslahatlari diqqat-e'tiborni talab qiladi.

Bemorlar bilan suhbat davomida konsul'tasiyani 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 xissini sezishga moyil bo'ladi va qator nomukammalliklar kompleksidan aziyat chekadilar, ba'zilar esa “tanishlarining hikoyalari” asoslangan bashoratlarga ishonadilar, uchinchilar – genetik konsul'tasiyaning imkoniyatlariga noto'g'ri yo'naltirilgan, voqelikka asoslanmagan so'rovlar yoki taxminlar bilan maslahatga keladilar. Barcha maslahat oluvchilarda

barcha o'zlarini qiynovchi xis-hayajonlar yo'qotilgandan so'ng, aniq bir xavfni tushuntirishga o'tish kerak.

Bunda shuni nazarda tutish lozimki, barcha maslahat oluvchilar farzand ko'rishni hohlaydilar. Bu esa shifokor-genetikning kasbiy javobgarligi oshiradi. U tomonidan aytilgan xar bir noaniq fikr ota-onalar tomonidan shundayligicha qabul qilinishi mumkin. Agar ota-onalar farzand ko'rishd n kuchli xavfsirayotgan bo'lsalar, unda shifokor tomonidan ehtiyotsizlik qilib aytilgan xar bir so'z xavf unchalik katta bo'lmasada, bu ularning qo'rquvini oshiradi. Ba'zida esa, aksincha, farzand ko'rish istagi juda qadar kuchli bo'ladi, chunki shifokor sog'lom farzand ko'rish ehtimoli borligini aytganligi uchun katta xavf bo'lganda xam ota-onalar farzand ko'rishga qaror qiladilar. Xavfni izohlash xarakati xar bir holat uchun induvidual 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 xamma vaqt ham mijozlarni bemor farzand tug'ilishida o'z ayblarini xis qilmasliklari uchun irsiy omillarni extimoliy holda tarqalishi mumkinligiga ishontirish 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 xar qanday ma'lumotlar yomon qabul qilinishi mumkin. Olingan ma'lumotlarni yaxshi o'zlashtirilishi uchun maslahatlar bosqichma-bosqich tarzda vaqt davomida uzoqroq olib borish kerak.

Mijozlar tomonidan qaror qabul qilishda shifokor-genetikning xatti-xarakati doimo bir xilda bo'lishi kerak. U shak-shubhasiz aniq bir holatdan kelib chiqadi. Mijozlar qarorni o'zlari qabul qilsalarda, shifokorning xatti-xarakati 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 konsultasiyaning faol shakli tibbiyotning profilaktik yo'nalishiga javob beradi. Shifokor-genetik maslahatiga muhtoj bo'lgan shaxslarni faol tarzda aniqlash va ularni genetik konsultasiyaga yuborish davolash-profilaktika muassasalari oldida turgan muhim vazifalardan biridir.

Irsiy kasalliklarning prenatal tashxisi. Irsiy kasalliklarni prenatal (tug'ruqqacha) tashxislash – bu tibbiyotning tez rivojlanayotgan soxasi bo'lib, u UTT, jarrohlik texnikalar (xorionbiopsiya, amnio- va kortosentez, xomila terisi va mushaklari biopsiyasi) va laborator usullar (sitogenetik, biokimyoviy, molekulyar-genetik) kompleksidir.

Prenatal tashxisning zamonaviy usullarini qo'llash natijasida tibbiy-genetik maslahatlarning samaradorligi sezilar tarzda oshadi. Uning yordamida farzand tug'ilishidan ancha avval kasallikni aniqlash mumkin, agar zaruriyat

bo'lsa, homiladorlikni to'xtatish mumkin. Oilani bo'lajak sog'lom farzandga g'amg'o'rliigi homiladorlikka ta'sir qiluvchi irsiy va muhit xavf omillardan 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 kasallikni mavjudligi;
- ota-onalarning birida xromosomalarning tuzilishi bilan bog'liq nuqsonlarni bo'lishi (ayniqsa translokatsiya va inversiyalar);
- autosom-recessiv kasalliklarda allellarning bir jufti bo'yicha ota-onalar xar ikkisini geterozigotligi;
- xomiladorlik anamnezida salomatlikka salbiy ta'sir etuvchi ishlab chiqarish omillarini mavjudligi yoki yuqori radiasion fon bo'lgan joylarda yashashi;
- homiladorlikni qayta-qayta uzil-kesil to'xtatilishi yoki rivojlanishning tug'ma nuqsonlari mavjud farzandni 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 xam aniqlay bilishi kerak.

2. Prenatal tashxislash ikki bosqichni o'z ichiga oladi. Birinchi bosqich – xomiladorlik bo'yicha irsiy nuqtai-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 sifatini kundalik nazoratini o'tkazishlari, xamda homiladorliklar natijalari va tashxislarni 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 assosirlangan A plazma oqsilini aniqlash;
- ona organizmidan homila DNKsini yoki xujayrasini ajratish.

2) Noinvaziv:

- homilani ul'tratovush bilan tekshirish (UTT).

3) Invaziv (3-jadval):

- xorion va yo'ldosh biopsiyasi;
- amniosentez (homila oldi suyuqligini olish uchun homila pardasini teshish);
- kordosentez (kindikdan qon olish);
- fetoskopiya (zond kiritish va homilani ko'rikdan o'tkazish).

3 jadval

Invaziv tashxislash

Xorion so'rg'ichlari biopsiyasi	Muddatlari	Sitogenetik tekshiruvlar
Transservikal	1 uch oylik, 8-10 hafta	Biokimyoviy tekshiruvlar
Transabdominal	11-22 haftadan - plasentobiopsiya	Molekulyar-genetik tekshiruvlar
Amniosentez	Erta - 9-11 hafta	Sitogenetik tekshiruvlar
Transvaginal	Umum qabul qilingan - 15-18 hafta	Biokimyoviy tekshiruvlar
Transabdominal		Molekulyar-genetik tekshiruvlar
Kordosentez	II uch oylik 18-22 hafta	Sitogenetik, bioximik va molekulyar-genetik tekshiruvlar, homila qon kasal-liklarini tashxislash, VUI, immuntanqislik holatlar.
Fetoskopiya (qo'llanilmaydi)	II uchoylik 18-23 hafta	Tashqi TRN vizualizasiyasi
Homila to'qimalari biopsiyasi	II uchoylik 14-16 hafta	jigar teri

Konsultasiya tuzilma sifatida. Tibbiy-genetik konsul'tasiyani tashkil qilishda mamlakatda mavjud bo'lgan sog'liqni saqlash tizimini va tibbiyotni rivojlanish darajasini, jumladan shifokorlarning irsiyat to'g'risidagi bilimlarini e'tiborga olish kerak. Konsul'tasiyalar aholiga tibbiy yordam ko'rsatish tizimini bir bo'g'ini sifatida faoliyat ko'rsatadi. Uni to'g'ri ishlashi uchun maqsad va vazifalarni belgilab olish hal qiluvchi ahamiyatga ega. Adabiyotlarda ushbu masala bo'yicha turlicha fikrlar mavjud.

Sog'liqni saqlashni tizimini rivojlanishining bu bosqichida tibbiy-genetik konsul'tasiya qo'yidagi 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;
- agar maxsus genetik tekshirish usullari talab etiluvchi irsiy kasallikka tashxish qo'yishda shifokorga yordam berish;
- shifokorlar va aholi o'rtasida tibbiy-genetik bilimlarni targ'ibot qilish.

Tibbiy-genetik maslahatlar ham umumkasbiy, ham maxsus bo'lishi mumkin.

Maslahatlar jarayonida tashxisni aniqlash bo'yicha olib boriladigan ishlar muxim 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 konsul'tasiya markazlarini ochish maqsadga muvofiq sanaladi. Bu xolatda bemor va uning qarindosh-urug'lari mutaxassislar tomonidan maslahat olishlari va zarur paytda stasionar sharoitad davolanishlari mumkin. Bundan tashqari, maslahatlar ixtisoslashtirilgan tibbiyot muassasalarining yordamidan foydalanish imkoniyatiga ega bo'lishi, gar kasalxona bo'lsa, uning negizida barcha mutaxassiliklar bo'lmagan taqdir xam maslahat xonalari ish olib borishi zarur. oilada bemor farzand tug'ilishi murojatlarning eng ko'p qismini tashkil qilarg ekan, birinchi navbatda pediatriya va akusherlik xizmatlari tomonidan yordam berilishi kerak.

Tibbiy-genetik konsul'tasiyalar yirik ixtisoslashtirilgan kasalxonalarda (ko'z, nevrologiya, ortopediya va x.o.) 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'ysinmagan holda parallel tarzda faoliyat olib borishi mumkin.

Muassasa sifatida maslahatxonalarining tuzilishi xar qanday tibbiy muassasadan farq qilmaydi. Biroq, maqsad va vazifalarining turli-tumanligi ularning xar birini o'ziga xosligini belgilaydi, asosan ularning shtat birliklari, laborator xizmatning tavsifi va xajmi, xujjat yuritishi tartibi va boshqalar bilan farqlanadi.

Umumiy yo'nalishdagi maslahatxonalarining 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) xar tomonlama genetik tayyorgarlikka ega bo'lishi shart, ya'ni u turli irsiy muammolarni yechimini topishga to'g'ri keladi. Shifokor-genetik ishining o'ziga xosligi shundaki, uning tekshiruv ob'ekti oila, probandi esa – faqat bu tekshiruvlarga yuborilganlar sanaladi. Shu bilan uning ish

faoliyatining o'ziga xosligi kelib chiqadi. Xar qanday konsul'tasiyalar ota-onalar to'g'risidagi ma'lumotlarni yig'ish, ba'zida ularni tekshirishni talab qiladi. Kasallikning qayta xavfi to'g'risidagi genetikning xulosasi bevosita murojat 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 molekulyar-genetik xizmatlarga katta talab mavjud.

Bu usullarga bo'lgan talab, ehtimol, xromosom nuqsonli, rivojlanishning tug'ma nuqsonlari va akusherlik nuqsonlari mavjud shaxslarni ko'p murojat qilishlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, genetik konsul'tasiya tuzilma sifatida poliklinika xizmatining unchalik katta bo'lmagan bo'g'imi bo'lib, genetik shifokor xonasidan -unda irsiy jihatdan moyillik bo'lgan oilalarni qabuli amalga oshiriladi, muolaja xonasi - sitogenetik, molekulyar-genetik yoki biokimyoviy tekshiruvlar uchun qon olish uchun xonadan iborat bo'ladi. Klinik, paraklinik, biokimyoviy, immunologik va boshqa tekshiruvlar davolash-profilaktika muassasalariga birliktirilgan maslahatxonalarda amalga oshiriladi.

Maslahat ishlarining samaradorligi. Umumpopulyasion nuqtai-nazardan genetik konsul'tasiyaning maqsadi patologik genlar uchrash darajasini kamaytirish bo'lsa, aloxida o'tkaziladigan konsul'tasiyalarning maqsadi - oilaga to'g'ri qaror qabul qilishda yordam berishdan iborat. Bundan kelib chiqadiki, patologik genlar uchrashini o'zgartirishga xissa qo'shish konsul'tasiya uchun samaradorlik mezonini bo'lsa, bola tug'ilishi ga nisbatan murojat qilganlarni fe'l-atvorlarini o'zgartirish, ya'ni maslahatning foydasi - aloxida konsul'tasiyalarning maqsadidir.

Genetik maslahatlarni keng tadbir qilishda irsiy kasalliklarning uchrash darajasini, xamda o'lim holatlarini, ayniqsa bolalar o'limini ba'zi darajada kamayishiga erishildi. Genlar uchrash darajasi kabi ko'rsatkich kam o'zgaradi, shuning uchun genlar uchrash darajasida geterozigotlik rol o'ynaydi, ularni uchrash darajasi esa konsul'tasiyalar vaqtida o'zgar olmaydi. Agar maslahat oluvchilar genetik-shifokor maslahatiga amal qilsalar, unda faqat gomozigotlar soni kamayadi. Keng miqyosda resessiv mutant allel genni tarqalishi me'yoriy gomozigotalarga nisbatan geterozigotlarni selektiv ustunligi bilan bog'liqdir. Biroq bu jarayonni kechishi nafaqat tibbiy-irsiy maslahatlarga, balki boshqa omillarga xam bog'liqdir (xayot sharoitlarini o'zgarishi, tibbiy xizmat ko'rsatish va boshqalar). Tibbiy-genetik maslahat berishda populyasiyalarda og'ir dominant kasalliklarni kamaytirish unchalik ahamiyatli emas, chunki ularning 80-90% ini yangi mutasiyalar tashkil qiladi.

Aloxida konsul'tasiyalarning samarasi uchun muhim oraliq fursati ma'lumotni "tushunishdir", ya'ni bemorni maslahat paytida olgan ma'lumotini eslab qolishi va tushunishidir.

Xozirgi kunda konsul'tasiya o'tkazishga ikki yondoshish 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 konsul'tasiyaning samaradorligini oshirish uchun aholiga genetik bilimlarni keng targ'ib qilish, sanitariya-maorif darajasini oshirish zarur.

XII BOB. IRSIY KASALLIKLARNING DAVOLASH PRINSIPLARI

Barcha irsiy yoki irsiy bo'lmagan ham kasalliklarning davolash, ya'ni kasallikni kelib chiqish sabablarini yo'qotish (etiologik terapiya), rivojlanish mexanizmlarida blok hosil qilish, ya'ni to'xtatish (patogenetik terapiya) va kasallik belgilarini yo'qotishga qaratilgan (simptomatik terapiya) bo'ladi.

Irsiy patologiyaning belgilaridan biri, bu davolayotgan dori-darmonlarga rezistentlik kuzatilishidir, chunki hozirgi kunda irsiy kasalliklarni davolashla asosan simptomatik terapiya olib borilmoqda. Patogenetik va etiologik davolashlar deyarli olib borilmaydi yoki sust rivojlanmoqda. Shu sababdan aholi orasida irsiy kasalliklarni davolab bo'lmaydi degan fikrlar tarqalgan.

Lekin, tibbiy genetika rivojlangan mamlakatlarda, ayrim monogen va multiomilli kasalliklarni davolashda patogenetik va hatto etiologik terapiya ishlab chiqarilmoqda.

12.1. Simptomatik terapiyaning usullari

Simptomatik terapiya barcha inson patologiyalarida keng qo'llanadi, chunki bemorni umumiy holatini yaxshilash, kasallikni zo'rayib borishini va og'irligini susaytirish, yomon asoratlarini oldini olishga qaratilgan bo'ladi.

Odatda simptomatik terapiya ijobiy natija beradi, lekin vaqtincha. Shu sababdan davolash kursini bir necha marta olib borish kerak bo'ladi, ammo davolashning effektivligi borgan sari susayadi, chunki kasallikni kelib chiqish sabablari olib tashlanmagan va u progressiv tarzda rivojlanadi, Simptomatik terapiyada har xil dori-darmonlar, jarohlik va fizioterapevtik usullar qo'llaniladi.

Masalan, qattiq og'riqlarda analgetiklar, arterial gipertenziyada – gipotenziv moddalar, epilepsiyada – xurujlarga qarshi preparatlar, allergik va atopik reaksiyalarda – antigistamin vositalar va gormonlar qo'llaniladi. Irsiy kasalliklarni simptomatik davolashda ham, qaysi organ va tizim shikastlanishiga qarab, ularning faoliyatini yaxshilashga qaratilgan dori vositalar qo'llaniladi. Masalan, mukovissidoz va bronxial astmada bronxolitik preparatlar; progressiv mushak distrofiya va mitoxondrial kasalliklarda – tuqimalardagi nafas olish jarayonini kuchaytirishga qaratilgan dori vositalar; skeletning displaziyasi, miopatiyalar va mukopolisaxaridozlarda – dorilarning elektroforezi va har xil applikasiyalari, bundan tashqari boshqa fizioterapevtik muolajalar; rivojlanishning har xil anomaliyalar, bo'g'imlar va qo'l-oyoq suyaklarning deformasiyalarida - xirurgik korreksiya qo'llaniladi.

12.2. Patogenetik terapiyaning usullari

Patogenetik terapiya irsiy kasallikning rivojlanish mexanizmini bloklash, ya'ni to'xtatishga qaratilgan bo'lib, organizmning modda almashinish jarayonini korreksiya bilan amalga oshadi, ya'ni metabolik va gormonal buzilishlarni yaxshilashga mo'ljallanadi. Modda almashinish jarayonini

buzilishi hujayraga kirgan yoki chiqadigan moddalarni konsentratsiyasini o'zgarishi, yoki parchalanadigan moddaning fermentini yetishmovchiligi, yoki mutlaqo bo'lmasligi tufayli oralik metabolitlar hosil bo'lishi va h. holatlar kuzatiladi. Demak, patogenetik terapiya kuyidagi sabablarga bog'liq:

- substratning utilizasiya qilish (yo'qotish) usullari – chetdan kiradigan yoki hujayrada sintezlangan moddaning harakat yulini aniqlanishi;
- substratning parchalanish natijasida hosil bo'lgan moddaning yetishmovchiligi.

Bunday holatlarda patogenetik terapiya olib borish uchun aniqlash kerak, kasallikning belgilari nimaga bog'liq metabolik moddalarni to'planishiga yoki hosil bo'lgan moddaning yetishmovchiligiga-mi. Agarda kasallikning belgilari substratning oxirigacha parchalanmasdan metabolitlarini to'planishiga bog'liq bo'lsa, bu holda aniqlash kerak, substrat ozuqa bilan kirgan yoki hujayraning o'zida sintezlagan, yoki oshqozon-ichak shilliq pardasi orqali moddaning so'rilishini buzilishini natijasi ekanligi.

Patogenetik terapiyani kuyidagi usullari ma'lum:

1. Dietoterapiya;
2. Metabolik blokning chetlatish va substratning boshqa metabolik yo'llar orqali chiqarish;
3. Fermentlarni faolligini susaytirish;
4. Substratning chiqishini kuchaytirish;
5. Elishmagan substratning sintezini amalga oshirish;
6. Ayrim fermentlar sintezini kuchaytirish yoki susaytirish;
7. Shikastlangan hujayra va to'qimalarni almashtirish;
8. Shikastlangan to'qimalarni jaroxlik usuli bilan olib tashlash.

12.2.1. Dietoterapiya.

Agarda tashqariga chiqarib yuboradigan substratning metabolizmi fermentning yetishmovchiligi tufaydi o'zgartirilgan bo'lsa va ozuqa bilan organizmga tushgan bo'lsa, bu holda korreksiyaning asosiy usuli dietoterapiya hisoblanadi, ya'ni ushbu moddani bemorga kam miqdorda berish yoki ozuqasidan butunlay olib tashlash kerak bo'ladi. Masalan, dietoterapiya fenilketonuriya (fenilalaninsiz ozuqa), galaktozemiya (laktosaziz ozuqa) qo'llaniladi, natijada kasallik rivojlanmaydi va belgilari ham kuzatilmaydi.

Boshqa misollar – tirozinemiya, korreksiya fenilalanin va tirozin bilan, leysinozda - leysin, izoleysin va valin bilan korreksiya qilinadi.

12.2.2. Metabolik blokning chetlatish va substratning boshqa metabolik yo'llar orqali chiqarish.

Agarda utilizasiya qilish kerak bo'ladigan substrat organizmning o'zida sintezlangan bo'lsa, bu holda metabolik blokini yoki chetlatish kerak, yoki

to'plangan substratning va uning oraliq moddalarini asosiy yo'li emas, boshqa noodattiy metabolik yo'llar orqali chiqarib yuboriladi.

Odatda substratning tashqariga chiqish jarayonini buzilishi, unga tegishli biokimyoviy reaksiyalarini katalizlovchi fermentlarni kodlovchi genlarinig mutasiyalariga bog'liq bo'ladi. Ayrim holatlarda metabolik blokning hosil bo'lishi kofermentlarning konsentratsiyasini kamayishi yoki kofermentlarning transportini buzilishiga bog'liq bog'liq bo'ladi (ko'pincha vitaminlarni). Bunday holatlarda terapiya fermentlarning faollashishini kuchaytirilishga qaratilgan bo'ladi va bir necha usullar bilan amalga oshiriladi:

- endoplazmatik tuzilmalarida sintezlanayotgan fermentlarning sintezini kuchaytirishga qaratilgan dori-darmonlar tavsiya etiladi;

- kofermentlar (vitaminlar) organizmga yuboriladi. Masalan, metilmalon asidemiyaasida kobalamin (vitamin V12), sistinuriyada – piridoksin (vitamin V6), biotinazaning yetishmovchiligida – biotin, vitamin- D-rezistent raxitda - vitamin D, karnitin yetishmovchiligida – karnitin va h.

- hujayra – nishonlarga toza fermentlarni yuborish. Bu usul patogenetik terapiyaning asosiy usuli bo'lib, lizosom kasalliklarning terapiyasida keng qo'llaniladi. Boshqa misollar, Jilber sindromida fermentlarning faolligini kuchaytirish maqsadida fenobarbital beriladi, Pompe, Fabri kasalliklar va mukopolisaxaridozlarda – o'rinbosar terapiya olib boriladi.

12.2.3. Fermentlarni faolligin susaytirish terapiyasi.

Ayrim irsiy kasalliklar fermentlarning faolligini kuchayishi tufayli kelib chiqadi. Bunday holatlarda kasallikning terapiyasi fermentlarning faolligini susaytirishga qaratilgan bo'ladi. Masalan, porfiriya kasalligida aminolevulenat-sintetaza fermentining faolligi kuchayadi, shuning uchun gematin degan modda bilan korreksiya qilinadi, chunki gematin fermentning faolligini susaytiradi.

12.2.4. Substratning chiqishini kuchaytirish.

Agarda defektlı fermentni korreksiya qilish mumkin bo'lmasa, bu holda substratni yoki uning metabolitlarini organizmning hujayra va to'qimalaridan chiqishini kuchaytirish kerak bo'ladi. Shu maqsadda bemorga substrat va uning metabolitlarini bog'lovchi yoki zaharli ta'sirini zararsizlantiruvchi preparatlar yuboriladi, qo'llanilgan moddalar esa, buyrak yoki oshqozon-ichak trakti orqali chiqarib yuboriladi. Masalan, Vilson-Konovalov kasalligida organizmda mis to'planadi, chunki ATFning genidagi mutasiya tufayli mis ionlarini mistutuvchi oqsillariga yetib bormaydi, natijada jigar hujayralari ularni sekresiya kilaolmaydi (gen jigar hujayralarining ekskresiya vazifasini boshqaradi). Kasalligning terapiyasida keng qo'llaniladi D – penisillamin preparati. D – penisillamin sulfgidril guruhlari tutuvchi modda bo'lib, og'ir metallar bilan komplekslar hosil qiladi, shularning qatorida mis bilan ham.

Organik asiduriyalarda L-karnitin keng qo'llaniladi.

12.2.5. Yetishmagan substratni sintezini amalga oshirish.

Agarda kasallikning kelib chiqishi metabolik reaksiyalarning ohirgi mahsulotining yetishmovchiligi tufayli kelib chiqqan bo'lsa, bu holda shu moddani bemor organizmiga yuborish zarurdir. Masalan, tug'ma gipotireozda qancha erta tiroksin bilan bemor davolansa shuncha ijobiy natijalar kuzatiladi. Yoki gipofizar nanizmida gipofizning somatotrop gormoni, buyrak usti bezining po'stlog'ini tug'ma gipoplaziyasida steroid gormonlari bilan davolash usuli yaxshi natijalarga olib keladi.

Yana boshqa misollar, organizmda tripsinogenning yetishmovchiligida tripsin yuboriladi, gemofiliya A kasalligida VIII-chi omilning kriopresipitatsiyasi qo'llaniladi.

12.2.6. Ayrim fermentlar sintezini kuchaytirish yoki susaytirish.

Ushbu usul podagra kasalligini davolashda qo'llaniladi: gipoksantiguanin-fosforiboziltransferaza fermentini sintezi kuchaytiriladi, fosforibozilpirofosfatning sintezi esa, susaytiriladi.

12.2.7. Shikastlangan hujayra va to'qimalarni almashtirish.

Asosan kuyidagi effektiv usullar ko'llaniladi:

- qon quyish – Fabri kasalligida, gemofiliya va gemoglobinopatiyalarda; buyrak transplantatsiyasi – buyrak polikistozlar va Fabri kasalligida;
- suyak iligining transplantatsiyasi – og'ir shaklli immunodefisitlarda.

12.2.8. Shikastlangan to'qimalarni jarohlik usuli bilan olib tashlash.

Misollar qilib olishimiz mumkin: neyrofibromatozda fibromalar olib tashlanadi, sindaktiliya va polidaktilyalarda jarohlik usuli bilan barmoqlar korreksiya qilinadi, sferositar anemiyada splenektomiya qilinadi va hokazo.

12.3. Etiologik terapiyaning usullari.

Irsiy patologiyaning davolashda eng muhim usul bo'lib etiologik terapiya hisoblanadi, chunki bu holda kasallikning kelib chiqish sababi olib tashlanadi. Tibbiyotda har doim harakat qilinadi kasallikning kelib chiqish sabablarini yo'qotish yoki chetlatish. Masalan, infeksiyon kasalliklarda antibiotiklar yordamida mikroorganizmlarni yo'qotish, onkologik kasalliklarda – o'smalarning olib tashlash va h.

Irsiy kasalliklarni etiologik terapiyasini qo'llanishi molekulyar genetikani rivojlanishidan boshlanadi, chunki irsiy patologiyaning kelib chiqish sababi irsiy materialning o'zgarishi tufayli, ya'ni har xil mutasiyalardir. Etiologik terapiya kuyidagi usullar yordamida olib boriladi:

- mutant geni “sog‘lom” genga almashtiriladi. Bunday usulga genoterapiya deyiladi;

- shikastlangan somatik hujayralar o‘rniga o‘zak hujayralari yuboriladi – hujayra terapiyasi;

- shikastlangan to‘qimalar yangi to‘qimalarga almashtiriladi (to‘qima terapiyasi).

Bunday ilmiy yo‘nalishlardan tashqari, molekulyar tibbiyotda avj olib rivojlanmoqda nanotexnologiya, nanobiotexnologiya va nanotibbiyot.

12.3.1. Genoterapiya – genetik o‘zgarishlarning korreksiya usuli.

Genoterapiya genetik defektlarni korreksiya usuli bo‘lib, “sog‘lom” genlarni yoki sun‘iy sintezlangan mRNKni “kasal” hujayralarga yuborishiga asoslangan.

1970-1990 yillarda ayrim rivojlangan mamlakatlarda genoterapiyaning usullari tajriba yullari bilan ishlab chiqishi boshlanadi. Shu davrlarda tibbiyotda hujayra terapiyasining usullari – dendrit va o‘zak hujayralar bilan davolash klinika sharoitida qo‘llanadi. Avvalambor og‘ir shaklli immunodefisit va giperxolesterinemiya kasalliklarni davolashda qo‘llanishi boshlandi. Masalan, 1990 yilda AQShda 4 yoshli immunodefisit bilan kasallangan bemorga o‘zining limfositlarini yuboradi, lekin oldindan limfositlaridagi “kasal” genini normal, ya‘ni “sog‘lom” genga almashtirgan bo‘ladi. Ijobiy natija 6 oy davomida saqlandi. 4 yildan keyin Fransiyada leykemiya bilan kasallangan bemor bolani o‘zak hujayralar bilan davolanligi to‘g‘risida ma‘lumotlar keltirildi.

Demak, genoterapiya va uzak hujayralar bilan davolash mumkinligi aniqlandi.

1995 yilda immunodefisit bilan kasallangan 10 bemor genoterapiya kursini o‘tadi, ya‘ni adenozindezaminaza genini tutuvchi limfositlarni reinfuziya yo‘li bilan yuboriladi. Natijalar ijobiy bo‘ladi. Keyinchalik genoterapiya va hujayra terapiyasi gemofiliya V, glioblastoma, mukovissidoz va oilaviy giperxolesterinomiya kasalliklarni davolashda qo‘llaniladigan bo‘ldi.

2005 yillarga kelib, ushbu usullar yordamida bir necha shakllardagi rak, og‘ir infeksiyon kasalliklar, Dyushen miyodistrofiya kasalliklarining davolashda shifokor – olimlar davolashga urinishadi. Hozirgi vaqtda olimlar monogen kasalliklar va bir necha multiomill kasalliklarning davolashida genoterapiya va hujayra terapiyani qo‘llanishi ustida tajribalar olib bormoqda.

Genoterapiya olib borish uchun uchta yo‘li ishlab chiqilgan:

Birinchisi – xromosomalardagi patologik genlar normal genlarga almashtiriladi, lekin bu yo‘l kam qo‘llaniladi, yoki patologik genlar saqlangan holda normal genetik tuzilmalar organizmga yuboriladi. Bu yo‘l ko‘proq qo‘llaniladi. Ikkala yo‘l somatik va jinsiy hujayralardagi genetik defektlarni

korreksiya qilishda qo'llaniladi, masalan, monogen va multiomilli kasalliklarni genoterapiya usuli bilan davolashda.

Ikkinchisi – defekt genning ekspressiyasini susaytirish yo'llari bilan:

- “killer” genlarni yuborish yo'li. Ushbu genlarning mahsuloti defekt genlarga ega bo'lgan hujayralarni nekrozga olib keladi;
- onkogenlarning ekspressiya jarayoniga ma'nosiz nukleotidlar ketma-ketligi yoki o'sma hujayralari va viruslarga qarshi antitelalar (antijismlar) hosil qiluvchi genlar yordamida blok hosil qilish;
- o'sma hujayralariga o'smalarga qarshi normal supressor genlarning yuborilishi.

Uchinchisi – mishen (nishon) hujayralarning immunreaktivligini kuchaytirish yoki organizmning immun tizimini faollashtirish.

Uchchala yo'l ham onkogen va virus kasalliklarni davlashda qo'llaniladi.

Effektiv immun javobni hosil qilishda alloantigen geni va sitokinlarning genlari qo'llaniladi.

Sitotoksik yoki antiproliferativ javob hosil qilish uchun o'smalarning supressor genlari qo'llaniladi.

12.3.2. Infekzion kasalliklarning genoterapiyasi.

Infekzion kasalliklarni genoterapiyasini asosiy mexanizmi infeksiyon agentdagi (infekt) nishon genining ekspressiyasini blok hosil qilishdan iborat. Blok hosil qilish infekt genining effektini tormozlaydigan ma'nosiz nukleotidlar ketma-ketligini (antisenslar) yuborishdan iborat bo'ladi.

Antisenslar – oligonukleotidlar bo'lib, infekt genomini maxsus joylarida blok hosil qilinadi, ya'ni organizmning DNK yoki RNKdagi komplementar bo'lgan nukleotidlar aniqlanadi va blok hosil qilinadi. Natijada infektning mRNKsi translyasiyaga qodir bo'lmaydi yoki infektning mRNKsini transkripsiyasi kuzatilmaydi.

Antisenslarni ta'siri infektning hayot siklini har xil davrlarida kuzatilishi mumkinligi aniqlangan. Genetik vaksinalarni antisenslar bilan birga qo'llash organizmning immun himoyasini yanada yuqori darajada hosil qilish imqoniyatini ta'minlaydi. Masalan, OITS-1 kasalligida genetik vaksina virusning hayot siklini 4-chi davrida blok hosil qilsa, antisenslar bilan birga esa, birinchi va ikkinchi davrlarida ham bloklar hosil bo'ladi, bundan tashqari, T-limfositlarning virusga chidamliligini oshiradi.

Zamonaviy bioinformatikada (genomika bilan birga molekulyar tibbiyotning asosi hisoblanadi) antisenslar hosil qilish algoritmi ishlab chiqilgan. Algoritm esa, infekt va inson organizmning DNK yoki RNKdagi nukleotidlar ketma-ketligini o'hshashliklariga asoslangan bo'ladi; shunga qarab nishon geni va nishon - hujayralar tanlash bunday terapiya usulida albatta zarur bo'ladi.

Hozirgi kunda kuyidagi genlar sintezlangan: virusning DNK replikasiyasining geni (papilomavirusning geni-E-2), sitomegalovirus va OITS-1 virusni oqsil po'stlog'ining genlari.

Lekin, genetik-shifokorlar oldida hal qilish uchun ikkita muammo turibdi – qanday qilib antisensni nishon-hujayraga yetqazish:

- ma'lum tipdagi hujayralar orqali preparatni maqsadli yetqazish, bu holda prepratning nospesifik zararli ta'sirinig asoratlaridan organizmning boshqa to'qimalari saqlanadi;

- o'tkaziladigan preparatni bemorning o'zidan olib, "sog'lashtirib" qayta yuborish, ya'ni autotransplantasiya usulini qo'llash (qon hujayralari va qon hosil qiluvchi to'qima - suyak iligi hujayralari).

Ammo hozirgacha ham ushbu muammolar hal bo'lmadi. Shu sababdan antisenslarni yetqazishini yangi usullari ishlab chiqilmoqda, Masalan, fizikaviy omillar orqali – kation lipidlar, virus omillari orqali – liposom texnologiyalar.

Lekin, shuni aytib o'tish kerak, infeksiyon kasalliklarning genoterapiya usullaridan eng effektivligi immunoterapiyaga (genetik vaksina) asoslangan gen texnologiyalari hisoblanadi.

Infeksiyon kasalliklarning genoterapiyasini yana bir usuli – T-limfositlarni sitotoksik effektini kuchaytirish va shunday hujayralarni sintezini amalga oshirish. Natijada organizmning immun tizimini himoya funksiyasi o'zining immun hujayralari (CD4, CD8, CD34) va antigenprezent qiluvchi hujayralari hisobiga qayta tiklanadi.

Spesifik to'qima genoterapiyasi bilan davolash mumkin bo'lgan kasalliklarga kiradi: Parkinson kasalligi, xavfli glioma, mukopolisaxaridoz VII tipi, Gentington xoreyasi va boshqalar.

Bundan tashqari, genoterapiyaning yana bitta usuli mavjud, "killer"-genlarni bemor organizmga yuborish. "Killer"- genlar toksik xususiyatga ega bo'lgan va faqat infisirlangan hujayrlarni nobud qiladigan oqsillarni sintezini amalga oshiradi. Shunday genlar, masalan, difteriyaga qarshi toksin geni, sitozindezaminaza va timidinkinazaning genlari hozirgi kunda sintezlangan.

12.3.3. O'smalarning genoterapiyasi.

Ayrim o'smalar viruslar tufayli rivojlanadi, shu sababdan infeksiyon kasalliklarni davolashda qanlay genoterapiya usullari qo'llanilsa, shunday usullarni ko'llash mumkin. Masalan, gendisin preparati yordamida o'smalar rivojlangan bemorlarga r53 geni yuboriladi, chunki uning ekspressiyasi tufayli hosil bo'lgan moddalar zararlangan hujayralarni apoptozga uchratadi. Vektor shaklida esa, adenovirus qo'llaniladi.

11.3.4. Transplantologiyada genoterapiyaning qo'llanilishi.

Transplantologiya sohasidagi genoterapevtik muammolarni hal qilishda shunday effektiv usullar ishlab chiqish kerak-ki, o'tkir va surunkali

yallig'lanish jarayonini va transplantatning ko'chirilishini oldini olishga qaratilgan bo'lishi zarur. Masalan, har xil vektorlar yordamida bemorning normal hujayralari (qon, teri, suyak iligi, mushak va jigar hujayralari) o'ziga qayta yuboriladi yoki mutasiyaga uchramagan, ya'ni normal genlar patologik hujayralarga o'tkaziladi. Lekin, normal genlarni patologik hujayralarga yetqazish yo'li, qanday moddalarni vektor shaklida qo'llanishi va qanday sharoitda o'tkazilgan genlarning ekspressiyasini aniqlash uchun usullar aniq ishlab chiqilmagan.

Etiologik terapiyaning ikkita asosiy usul ishlab chiqilgan. Birinchisi – ximeroplastika usuli deyiladi. Usulning mohiyati shundan iboratki, in vitro sharoitida bemorning bo'linayotgan hujayralariga genomning DNK fragmentlari (ximeroplastlar) yuboriladi, natijada bemorning mutant zkonlari tashqaridan yuborilgan DNK ekzonlariga almashadi, ya'ni bemorning genotipi "sog'lomlashadi". Ikkinchi usuli – kimyoviy stimulyatorlar yuborish usuli bo'lib, mutant genlarning gomologi bo'lgan mahsus normal genlar, bemor organizmiga yuboriladi va ularning ekspressiyasi kimyoviy moddalar bilan kuchaytiriladi. Ushbu usul o'roqsimon anemiya va Dyushen-Bekker miodistrofiyalarini davolashda qo'llaniladi. Miodistofiya kasalliklarda mushak oqsilining utrofin-geni faollashtiriladi. Gen 6-chi xromosomaning kalta yelkasida joylashadi (6r24).

Hozirgi kunda etiologik terapiyani qo'llash uchun bir necha usullar ishlab chiqilgan, masalan, somatik hujayralarni klonlash, transgen hayvonlarning toza zotlarini yaratish, liposomalar va kation polimerlar asosida vektorlar tizimini tuzish. Lekin, har bitta irsiy kasallikni genetik davolash uchun xali ham universal vektor ishlab chiqilmagan.

12.4. Regenerator tibbiyot.

Irsiy kasalliklarni davolashda har xil organ va to'qimalardan olingan hujayralaridan foydalanish regenerator tibbiyot deb ataladi. Uning ikkita yo'nalishi bor: hujayra va to'qima terapiyasi, yoki injeneriyasi.

12.4.1. Hujayra terapiyasi

Hujayra terapiyasi organizmdan mahsus hujayralar ajratiladi va sun'iy usulda (in vitro) o'stiriladi, so'ng mahsus asboblardan va genetik usullar yordamida kerakli xossalarga ega bo'lgan hujayralarga aylantirib, bemorga qayta yuboriladi. Demak, hujayra terapiyasi, ya'ni injeneriyasi bo'lib, hujayradan aniq genlar olib tashlanadi va boshqa "sog'lom" genlarga almashtiriladi. Natijada defekt genlarning funksiyasi tiklanadi yoki normal genlarga almashinadi.

Hujayra injeneriyasini asosiy asboblari bo'lib, dendrit va o'zak hujayralari xizmat qiladi.

Dendrit hujayralar

Dendrit hujayralar T-limfositlarga antigenlarni yetqazib, immun reaksiyalarda modulyator vazifasini bajaradi, ya'ni onkogen, autoimmun va infeksiyon kasalliklarni davolashda o'z xissasini qo'shadi.

Bundan tashqari, dendrit hujayralar organizmning immun statusini o'zgarishida vektor va nishon-hujayralar vazifasini ham bajaradi.

Terining dendrit hujayralari birinchi marta 1868 yilda P.Langergans tomonidan tasvirlangan. Dendrit hujayralar – yirik, har xil shakldagi va shohlangan o'simtali hujayralar bo'lib, yaxshi rivojlangan Golji apparatga ega. Hujayralarning o'simalari boshqa to'qima hujayralarning oralariga kirib ketgan bo'ladi. Dendrit hujayralarining antigenprezentasiya qilish xossasi 1973 yilda aniqlangandan keyin, olimlar ularni tekshirish ob'ekt shaklida qo'llaydi.

Dendrit hujayralarining bir necha populyasiyalari ajratilgan bo'lib, ularning morfologiya va ulardagi molekulyar nishonlar ekspressiyasi o'rganildi. Bundan tashqari, hujayraning rivojlanish davriga, faollashish va mahsuslashish darajasiga bog'liq bo'lgan vazifalari aniqlandi.

Dendrit hujayralarning rivojlanishida quyidagi bosqichlar ajratiladi:

- birinchi bosqich – suyak iligining o'zak hujayralari yoki qon hosil qiluvchi hujayralarning CD34+ fraksiyasi. Bunday hujayralar suyak iligida va periferik qonda bo'ladi;

- ikkinchi bosqich - o'zak hujayralardan yetilmagan tuqima dendrit hujayralar rivojlanadi;

- uchinchi bosqich - yetilmagan tuqima dendrit hujayralar fagositoz va makropinositoz yo'llari bilan antigenni o'ziga biriktiradi va yetilgan shakllarga aylanadi;

- to'rtinchi bosqich - yetilgan tuqima dendrit hujayralar migratsiya qilib, ikkilamchi limfoid organlarga yetib boradi.

Hozirgi kunda dendrit hujayralarning teri, jigar, taloq va qondan ajratish va sun'iy usulda o'stirish usullari o'rganilgan.

Dendrit hujayralar yordamida ayrim onkologik kasalliklarni (melanoma, sut bezi, o'pka, oshqozon osti bezi, yo'g'on ichak, tuxumdon rak kasalliklari) davolash mumkin, chunki hujayralarning ajoyib xossasi bor – o'sma to'qimasiga yetib boradi va o'sma-spesifik antigenlarini qamrab, "hazm" qiladi. Markaziy asab tizimining o'sma kasalliklarida dendrit hujayralarga asoslan genetik vaksinalar qo'llaniladi.

O'zak hujayralari

Birinchi marta o'zak hujayralari (ingl.stem cells) to'g'risida amerikalik olim Dj.Tomson 1998 yilda ma'lumot beradi. O'zak hujayralar - to'liq yetilmagan hujayralar bo'lib, tuzilishi bilan embrional hujayralarga o'xshash, sun'iy ozuqa muhitda o'sib har to'qimalarni hosil qilish xususiyatiga ega. O'zak hujayralarning ikki tipi mavjud: embrional va somatik. Embrional o'zak hujayralari bir necha marta bo'linish, klonlar hosil qilish va plyuropotentlik

xususiyatiga ega bo'ladi. Lekin, resipientga o'tkazilganda immunologik jihatidan bir biriga to'g'ri kemasligi va bir qancha etik muammolar, qo'llanishga to'sqinlik qiladi. Somatik o'zak hujayralarini periferik qon, suyak iligidan osongina ajratish mumkin, xech qanday etik muammolar yo'q, hujayralar multi- va polipotentlik xususiyatiga ega, organizmda mahsuslashish jarayoni uzoq vaqtlar davomida saqlanadi va laborator manipulyasiyalarda o'z xususiyatlarini yo'qotmaydi. Lekin, somatik o'zak hujayralarini miqdori ajratiladigan organlarda juda kam bo'lganligi sababi bemalol qo'llashga to'sqinlik qiladi. Bundan tashqari, somatik o'zak hujayralarni identifikatsiya qilish uchun aniq markerlar yo'q va differensiyalanmagan hujayralarni to'qimalarning yetuk hujayralarga aylantirish standart usullari ishlab chiqilmagan.

O'hirgi yillarda gemopoetik to'qimaning o'zak hujayralariga katta e'tibor berilmoqda, chunki ular o'z-o'zini qayta tiklash xususiyatiga ega va ular yordamida kiritilgan normal genlarning eliminatsiya xavfi kamayadi.

Mushak to'qimasidan ajratib olingan o'zak hujayralari irsiy miopatiyalarni davolashda ijobiy natijalar beradi degan olimlarning umidi katta.

12.4.2. To'qima muhandisligi.

To'qima injeneriyasi – o'z-o'zini qayta tiklash, saqlash va shikastlangan to'qima va organlar vazifasini yaxshilashga asoslangan prinsiplar va usullar yordamida yangi konstruksiyali to'qimalarni hosil qilish jarayoniga aytiladi. Bunday to'qimalarni yaratish uchun bir nechta yondoshish usullar ishlab chiqilgan.

Birinchisi – in vitro sharoitda to'qimalar o'stiriladi va bemorning shikastlangan to'qimalari o'rniga implantatsiya qilinadi (masalan, terini ko'chirib o'tqazish).

Ikkinchisi – reparatsiya yoki shikastlangan to'qimaning regeneratsiyasining kuchaytiradigan molekula va oqsil omillar saqlovchi hujayralar implantatsiya qilinadi. Masalan, periodont kasalligida suyak to'qimasining o'sishining stimulyator omillar yuboriladi.

Uchinchisi – to'qimaning o'zak hujayralari shikastlangan to'qimaning o'ziga yuboriladi.

To'rtinchisi - sun'iy usulda mikrotashuvchilar ustida mahsus hujayralar o'stiriladi va organizmga implantatsiya qilinadi.

12.5. Nanotexnologiyalar, nanobiotexnologiya va nanotibbiyot.

"Nano" degan so'z grek tilidan olingan bo'lib, "kichik" ma'nosini bildiradi, chunki nanotexnologiyaning ob'ektlarini razmeri 10-3 -10-18 m gacha boradi. Nanoob'ektlar bo'lib biologik membranalar, suyuq kristallar, liposomalar,

misellyar tizim va mikroemul'siyalar, nanokompozitlar, nanonaychalar. Foton kristallar va shunga o'xshash tuzilmalar xizmat qiladi.

12.5.1. Nanobiotexnologiya.

Biologiya fanining yangi yo'nalishi bo'lib, tirik sistemalarni molekular darajasida nanozarrachalar yordamida taxlil qilish imqoniyatini yaratadi, ya'ni alohida kimyoviy modda bilan manipulyasiya qilish emas, balki shu moddaning molekula va atomlari bilan manipulyasiyalar qilishdir. Nanozarrachalar o'zining ultramikroskopik tuzilishi tufayli, kattaroq razmerdagi zarrachalarga nisbatan yangi fiziko-kimyoviy xossalar va funksiyalarga ega bo'ladi.

Nanobiotexnologiya – tirik va o'lik tabiatning bog'lovchi oraliq zveno hisoblanadi, chunki nanobiotuzilmalarni hosil qilish uchun o'lik va tiriklikning eng mayda qomponentlarini hujayra va organizmning bajarish vazifasidagi rolini aniqlash kerak. Nanobiotexnologiya asosida nanotibbiyot ham rivojlanmoqda.

12.5.2. Nanotibbiyotning rivojlanish yo'nalishlari.

Nanotibbiyot bu molekulyar tibbiyotning progressiv xolda yo'nalishi bo'lib, submolekulyar, atom va subatom tibbiyotiga o'tish yo'li deb tushunish mumkin, ya'ni kelajakdagi tibbiyotdir. Effektiv diagnostika va davolash usullarini amaliyotga kiritish maqsadida shifokor, ilgari noma'lum bo'lgan nanotexnologiyalar bilan foydalanadi. Nanotibbiyotning rivojlanishi – bu diagnostikada optikobiosensor, nanoo'tkazuvchi usullarni, diagnostik nanomateriallarni ishlab chiqish, nanopriborlar va nanotuzilmalar bilan ishlash, terapevtiv ta'siriga ega bo'lgan, hujayrada mikrooperatsiyalar qilaoladigan (patologik genlarni aniqlab, ularni eliminasiyaga uchratish, irsiy moddalarni qayta tiklash va h.) nanozarrachalar bilan foydalanishdir. Shunday qilib, nanotibbiyot bilan bog'langan nanobiotexnologiyaning rivojlanishini kuyidagi yo'nalishlari ishlab chiqilmoqda:

- irsiy va irsiy bo'lmagan kasalliklarning diagnostikasida nanodiagnostikum yoki nanobiosensorlar;
- molekulyar nanoo'tkazuvchi detektorlar va DNKning sikvens-analizatorlari;
- dori-darmolarni saqlab va yetqazib beradigan konteynerlar – nanozarrachalar;
- DNK asosida sintetik genom;
- regenerativ tibbiyotda nanotexnologiyalar;
- har xil hujayralarning funksiyalarini bajaraoladigan tibbiy robotlar.

GENETIK ATAMALAR

Avtoradiogramma — yupqa parda ustida (ya'ni plenkada) nishonlangan DNK fraksiyalarining joylashgan joylari nurlangan qismlar bo'lib ko'rinishi.

Aberratsiyalar (xromosom) – xromosomalar tuzilishini o'zgarishi (delesiya, duplikasiya, inversiya, translokatsiya).

Allellarning geterogenligi – bitta genning bir necha allellarini bo'lishi.

Amplifikasiya – DNK molekulasining bir qismini bir necha nusxasini hosil bo'lishi.

Aneuploidiya – xromosomalarning diploid to'plamini bir necha xromosomalarga o'zgarishi ($2n + 1, 2, 3$ va h.).

Antikodon – sintezlanayotgan oqsilda bitta aminokislotani joyini aniqlab beruvchi tRNKdagi nukleotidlar tripleti, mRNKdagi kodonga komplementar.

Antimutagenез – mutasiyalar hosil bo'lish jarayoniga qarshi jarayon.

Antisipasiya – har bir keyingi avlodda kasallik belgilarini erta kuzatilishi va og'irroq kechishi.

ATF-sintetaza – adenozintrifosfat kislotasinti smniezini fmrmenti.

Adenin, guanin, siozin, timin, urasil – nuklein kislotalarning azot asoslari.

Autosomalar – erkak va ayollarda o'xshash xromosomalar, masalan, odamda – 22 juft, ya'ni 44 autosoma.

Autosom-dominant nasllanish – autosomalarda joylashgan dominant gen orqali belgini nasllanishi.

Autosom-resessiv nasllanish – autosomalarda joylashgan resessiv gen orqali belgini nasllanishi. Bunday gen yuzaga chiqishi uchun ikkala ota-onadan nasllanishi kerak, ya'ni faqat gomozigota holatda yuzaga chiqadi.

Vektor (genetik) – irsiy informasiyani hujayraga o'tkazuvchi modda. Ko'pincha plazmida, transpozon va viruslar qo'llaniladi.

Vektor (klonlash uchun) – yot, begona DNKning plazmida, fag yoki hayvonning DNK tutuvchi virus tarkibiga kiritish.

Gameta – jinsiy hujayra.

Gaploid to'plam – xromosomalarning juft to'plamini yarmi (n).

Gaplotip – bitta xromosomada joylashgan ma'lum allellarning kombinatsiyasi.

Gemizigota – organizmining juft gomologik xromosomalardan bittasini yetishmovchiligi yoki nafaol holati. Masalan, erkaklarda jinsiy X-xromosomalardan faqat bittasi bor, shu sababdan erkaklar jinsiy X-xromosomalardan bo'yicha gemizigota deyiladi.

Gen – DNK molekulasini bir qismi bo'lib, bitta polipeptiddagi aminokislotalar tartibi to'g'risida ahborot saqlaydi.

Gen – regulyator – boshqa genlarning faoliyatini boshqaruvchi gen.

Gen – operator – operonning funksiyasini boshqaruvchi gen.

Gen ekspressiyasi – gen funksiyasini faollashishi.

Genetik marker – DNKning ma'lum polimorf qismi bo'lib, uning har xil allellari tuzilishi jihatidan har xil bo'lgan xromosomalarni aniqlashga imqoniyat yaratadi.

Genetik heterogenlik – har xil genotiplarni bir xil yoki juda o'xshash fenotip hosil qilish.

Genetik xavf – ma'lum bir irsiy kasallikning rivojlanish ehtimoli.

Genetik injeneriya (muhandislik) – hujayra yoki organizmdagi irsiy ahborotni ma'lum maqsadga muvofiq sun'iy yo'l bilan o'zgartirilishi.

Genetik izolyasiya (alohidalanish) – bitta populyasiyaga kiruvchi individlar o'rtasida erkin chatisha olmaslik.

Genetik kod – oqsil strukturasi to'g'risidagi irsiy ahborotni nuklein kislotalarda nukleotidlar tripletining ketma-ketligi shaklida saqlanishi.

Genetik xarita — xromosomada genlarning ketma- ketligi bo'yichv joylashishi.

Genetik yuk – populyasiyada genlarning mutasiyalari tufayli salbiy ta'sirotlarining umumiy miqdori.

Genlarning birikish guruhi – bitta xromosomada joylashgan genlar bitta birish guruhini hosil qiladi. Birikish guruhlar soni xromosomalarning gaploid soni teng. Masalan, ayollarda – 23, erkaklarda – 24.

Genlar dreyfi – kichik populyasiyalarda mutant allellarga ega bo'lgan individlarning tez va tasodifiy o'zgarishi.

Genlar daktiloskopiyasi — genning DNK izchiligi va genlar spektriga binoan noma'lum shaxsni aniqlash usuli.

Genom – organizm hujayrasida joylashgan irsiy moddasidir, ya'ni xromosomalarni gaploid to'plamidagi genlarning yig'indisi.

Genomika - genomning struktura va funksiyasining xarakteristikasi.

Genotip – organizmning barcha genlarini yig'indisi yoki bir juft allel genlarning yig'indisi.

Geterozigot organizm – allel genlari bitta belgini har xil fenotipini yuzaga chiqaradi, o'zaro chatishtirilganda belgilar ajraladi va har xil gametalar hosil qiladi..

Geteroplazmiya – hujayrada normal va mutant mitoxondrial DNK kuzatilishi.

Geteroxromatin – xromosomating genetik nofaol qismi bo'lib, bo'yalganda to'q rangda qo'rinadi, DNK molekulasini spirallashtirgan qismi.

Golandrik nasllanish – jinsiy Y-xromosomaga birikib nasllanish.

Gomozigot organizm – allel genlari bitta belgini bir xil ko'rinishini (fenotip) yuzaga keltiradi, o'zaro chatishtirilganda belgilar ajralmaydi va bir xil gametalar hosil qiladi.

Gomologik xromosomalarni – tuzilishi jihatidan bir xil bo'lgan xromosomalarni. Gomologik xromosomalarni juft xromosomalarni ham

nomlanadi. Har bir tur hayvon yoki o'simlik organizmida xromosomalar soni juft bo'lib, diploid to'plam deb ataladi (2n).

Gomoplazmiya - hujayrada normal yoki mutant mitoxondrial DNKning kuzatilishi, ya'ni faqat bitta shakli

Gradient konsentratsiyasi — moddalar konsentratsiyasini farqi.

Deletsiya – xromosomaning ma'lum bir qismining tuo'ib qolishi.
Xromosoma aberratsiyalarning bir shakli.

Denaturatsiya – oqsil yoki DNKning nativ shaklini yo'qotishi. DNK qo'sh zanjirli bir polipeptid zanjirli bo'lishi.

Dizigot egizaklar – ikkita otalangan tuxumdan rivojlangan avlodlar.

Diploid to'plam – xromosomalarning juft to'plami (2n).

Diminuitsiya – biror narsaning (masalan, xromosomani) qismining yo'qolishi

Disomiya – avlod kariotipda ota-ona xromosomalaridan faqat bittasiniki 2ta nushada bo'lishi.

Diskordantlik – egizak organizmlarda ma'lum belgi bo'yicha farqlanishi.

Dismorfogenez – organ yoki uning qismining morfologik tuzilishini patologik o'zgarishi.

Disentrik – tuzilishi jihatidan anomal xromosoma bo'lib, ikkita sentromeraga ega.

DNK-zond. — radioaktiv nishonlangan maxsus nukleotidlar ketma-ketligidan tuzilgan kalta DNK molekulasini

DNK-polimeraza – DNK molekulasini ikki xissa ortishini ta'minlovchi ferment.

Domen – ma'lum funksiyaga ega bo'lgan aminokislotalar tartibining oqsildagi bir qismi.

Dominant belgilar – gomozigot organizmlarning mono-, di- va poliduragay chatishtirilganda 1-chi avlodda yuzaga chiqadigan belgilar, ya'ni gomozigota va geterozigota holatdagi organizmlarda yuzaga chiqadigan belgilar.

Duplikatsiya - xromosomaning bir qismini qayta taqrorlanishi.

Initsiatsiya – jarayonning boshlanishi.

Imprinting (gen, xromosoma, genom) - molekulyar-genetik jarayon bo'lib, bunda ota-ona genlarining allellari modifikatsiyaga (yoki markirlanishiga) uchraydi, natijada belgini yuzaga chiqishi monoallel ekspressiya tipda amalga oshadi.

Inbriding – yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar.

Inversiya -- xromosomaning bir qismi uzulib, 180° ga burilib so'ng yana o'z joyiga kelib birikilishiga aytiladi.

Ingibitor genlar – boshqa genlarning faoliyatini yuzaga chiqarmaydigan genlarga aytiladi.

Induktor — oqsil repressor bilan bog'lanib, operon yoki transkripton ishini to'xtataoladigan modda.

Intron — eukariotlarning struktur genlarini genetik nafaol qismlari, ya'ni oqsil strukturasi to'g'risidagi irsiy ahborot saqlamaydigan i-RNKning qismi.

Kariotip — organizmga xos bo'lgan xromosomalarning diploid to'plami.

Klon — bitta organizmning (hujayra, bakteriya) avlodi.

Kodon — sintezlanayotgan oqsilda bitta aminokislotani joyini aniqlovchi mRNKdagi nukleotidlar tripleti.

Kodominantlik — allel genlar ikkalasi ham dominant, lekin bir biri ustidan ustunlik qilmaydi, ammo ikkalasini genotipda bo'lishi belgini boshqa xilini yuzaga keltiradi. Masalan, gen IA - II-chi qon guruhini ifodalaydi, IB-III-chi, IA IB esa, IY-chi qon guruhini. Demak, IY-chi qon guruhini kelib chiqishi kodominantlik deb ataladigan genetik xodisaga asoslangan.

Komplementarlik — ikkita allel bo'lmagan va birikmagan genlar birgalikda bitta belgini yuzaga chiqarishda ishtiroq etadi.

Koferment — ikki komponentli fermentning oqsil emas qismi.

Krossingover — xromosomalarning gomologik qismlari bilan almashinishi. Meyoz bo'lishining 1-chi profazasida kuzatiladi.

Ko'p allellik — allel genlarning ikkitadan ortiq holatlarda bo'lishi. Bunday holatlar bir genning har xil darajada mutasiyaga uchraganligi oqibatida yuzaga keladi.

Konkordantlik — egizak organizmlarda ma'lum belgi bo'yicha

Kosmida — plazmida va λ fagdan tuzilgan sun'iy konstruktsiya (tuzilma).

Lokus — genning xromosomada ma'lum joyda joylashishi.

Mezosomalar — prokariot hujayralarning plazmolemmasini ichiga botib kirgan qismlari bo'lib, organoidlar vazifasini bajaradi.

Molekulyar genetik — genetik fanining bir tarmog'i bo'lib, organizmning genomini struktura va funksional birligi bo'lmish - gen tuzilishi va funksiyasi o'rganadi. Organizm irsiyatining molekulyar asoslarini o'rganuvchi genetik faning tarmog'i.

Mutagen — mutasiya hosil qiluvchi omil.

Mutatsiyalar — irsiy modda va tuzilmalarda (DNK, gen, xromosoma) strukturaviy o'zgarishlarni hosil bo'lishi:

- **genom mutatsiyalar** — xromosomalar sonini o'zgarishi (gaploidiya, geteroploidiya yoki aneuploidiya, poliploidiya);

- **xromosoma aberratsiyalari** — xromosoma strukturasi buzilishi (delesiya, duplikasiya, inversiya, translokatsiya);

- **gen mutatsiyalari** — gen tuzilishini o'zgarishi (nuqtali mutatsiyalar, tranzisiya, transversiya, missens va nonsens mutatsiyalar).

Muton — genning mutasiya qila oladigan qismi.

Nozern-blotting — DNK-zond yordamida duragaylashgan RNK molekullarni aniqlash usuli.

Nukleosoma — xromatinning struktura birligi bo'lib, 8 molekul giston oqsillardan tuzilgan. Nukleosomalar DNK zanjiri bilan birikadi va nukleosoma zanjirini hosil qiladi.

Nukleoid — prokariotlarning genetik apparati.

Nukleotid — nuklein kislotalarning monomeri bo'lib, azot asosi, pentoza va fosfat kislotasini qoldig'idan tashkil topgan.

Oqsil-repressor — boshqaruvchi genning mahsuloti — oqsil bo'lib, operon ishini boshqaradi.

Oligonukleotid — kalta bir polipeptid zanjirli DNK yoki RNK (taxminan 16-30 nuklotidlardan tuzilgan).

Operon — oqsil biosintezining struktura birligi.

Panmiksiya — erkin chatishish.

Penetrantlik — genning yuzaga chiqish chastotasi.

Plazmidalar — xromosomalar tarkibidagi DNK molekularidan tashqari hujayra sitoplazmasida joylashgan DNK-zarrachalari. Prokariot va tuban eukariotlarda qo'shimcha xromosomalar deb ataladi.

Pleyotropiya — bir juft genning bir necha belgi bilan yuzaga chiqishi, ya'ni genning ko'p tomonlama ta'siri.

Poligen nasllanish — bitta belgini bir necha genlar (polimer genlar) orqali ifodalanishi.

Polimeriya — bir necha juft genlarning bitta belgini yuzaga chiqarishida ishtiroq etishi.

Poliploidiya — hujayra yoki organizmda xromosomalarning gaploid to'plamini bir necha marta ortishi ($2n+n$, $2n$, $3n$ va h).

Populyatsiya — bir turga mansub bo'lgan, ma'lum muhit sharoitiga moslashgan va nisbatan boshqa populyasiyalarning individlaridan farqlanuvchi individlar yig'indisiga aytiladi.

Praymerlarning duragaylari — polimeraza zanjirli reaksiyaning ikkinchi etapi bo'lib, DNK zanjirlari praymerlar bilan duragaylar hosil qilishi.

Prokariotlar — yadrosi shakllanmagan hujayralardan tuzilgan organizmlar (bakteriyalar, ko'k-yashil suv o'tlari- sianobakteriyalar).

Promotor — transkripsiya jarayonida boshqaruvchi genning RNK-polimeraza bilan bog'lanuvchi qismi.

Proteom — genom kodlaydigan barcha oqsillarning yig'indisi.

Protoonkogen — normal gen bo'lib, hujayraning bo'linishi va proliferatsiyalarida ishtiroq etadi, lekin mutatsiya tufayli onkogenga aylanib qolishi mumkin.

Prosessing (RNK) — iRNKdan intronlarni olib tashlab mRNKga aylanish jarayoni.

Rekon — genning rekombinasiya qila oladigan eng kichik qismi.

Rekombinant DNK – har xil organizmlardan DNK qismlari olinadi va sun'iy usulda ularni qo'shib, bitta DNK molekulasini sintezlanadi.

Rekombinatsiya – krossingover tufayli allel genlarning yangi kombinatsiyalarini hosil qilish jarayoni.

Reparatsiya – DNK molekulasidagi shikastlangan joylarini qayta tiklash.

Restriktaza – DNK molekulasini ikkala zanjirini ajratib, ayrim qismlarga bo'ladigan ferment.

Restriksiya saytlari — restriktazalar tomonidan aniqlovchi nuklein kislotalarning maxsus joylari-saytlari. Har bir fermentning o'ziga xos joylari – saytlari bo'ladi.

«**Yopishqoq uchlar**» — nuklein kislotalarning fragmentlarini boshqa qismlariga birikish xususiyatiga ega bo'lgan molekula qismlari.

Retroviruslar – RNK-tutuvchi viruslar bo'lib, ko'payishi teskari transkriptaza yordamida RNKdan DNKning hosil bo'lishi.

Retrotranspozon – mRNK matrisa asosida o'z nusxasini sintezlab boshqa joyga ko'chib o'tadigan DNK molekulasini.

Retsektiv belgilar – gomozigot organizmlarning mono-, di- va poliduragay chatishtirilganda 1-chi avlodda yuzaga chiqmaydigan belgilar, ya'ni faqat gomozigota holatdagi organizmlarda yuzaga chiqadigan belgilar.

Ribosoma – RNK va oqsildan tuzilgan, oqsil biosintezi amalga oshadigan hujayra organoidi.

RNK-polimeraza – DNK matrisasida RNK sintezini amalga oshiruvchi ferment.

Sayt - DNK molekulasini ma'lum joyi:

restriksiya sayti – restriktaza “aniqlaydigan” ma'lum tartibda joylashgan nukleotidlar ketma-ketligi (4-10 nukleotidlar);

splaysing sayti – intron va ekzon orasidagi ma'lum tartibda joylashgan nukleotidlar ketma-ketligi bo'lib, splaysing jarayonini normal ketishini ta'minlaydi.

Segregasiya – meyozi bo'linishida gomologik xromosomalarning bir biridan ajralishi.

Sikvenslash – DNK molekulasida nukleotidlar yoki oqsilda aminokislotalar ketma-ketligini joylashini aniqlash jarayoni

Splaysing – iRNKdan intronlarni olib tashlash va qolgan ekzonlarni bir biriga “ulash” jarayoni, ya'ni mRNKni iRNKdan hosil qilish.

Sinteniya – uzoq turlarning xromosoma qismlarini gomologiyasi.

Sporadik – tasodifan paydo bo'lish, masalan, kasallik nasldan naslga o'tmagan, tasodifan kuzatilgan.

Stop-kodon – translyasiya jarayonini to'xtatishni aniqlovchi kodonlar: UAG, UGA, UAA.

Transversiya - purin asosini pirimidin asosiga almashinishi

Transduksiya — DNK molekulasining bir qismini virus orqali bitta bakteriyadan ikkinchi bakteriyaga o'tishiga aytiladi.

Transzitsiya – bitta purin asosin ikkinchi purin asosiga yoki bitta pirimidin asosini ikkinchi piridin asosiga almashinishi.

Transkripsiya – oqsil strukturasiidagi irsiy ahborotni DNKdan RNKga nukleotidlar tartibi shaklida ko'chirilishi.

Translyatsiya - oqsil strukturasiidagi irsiy ahborotni mRNKdan sintezlanayotgan oqsilning aminokislotalar tartibi shaklida o'tishi.

Transpozitsiya – DNK segmentinin g'ibta joydan boshqa joyga, resiproq almashinuvisiz o'tishi.

Transpozon – qo'chib yuruvchi genetik elementlar.

Trisomiya – organizmda qaysidir juft xromosomaga yana bitta xromosomaning qo'shilishi.

Transgen – gen terapiyasida vektor tarkibida hujayraga kiritilgan gen.

Transgen organizmlar – gen injeneriyasi yordamida irsiyoti o'zgargan organizmlar.

T-DNK – agrobakterium Ti – plazmidasi tarkibidagi shish hosil qiluvchi DNK bo'lagi.

Transpozon – qo'chib yuruvchi genetik elementlar.

Transkripton — eukariotlarda transkripsiya birligi.

Translokatsiya - xromosoma aberratsiyasi bo'lib, bir qismi uzulib boshqa juft xromosomaga birikishiga aytiladi.

Translokatsiya (Robertson) – ikkita akrosentrik xromosomalar o'rtasida kuzatiladi, xromosomalar sentromeralari sohasi bilan birikadi, kalta yelkalari esa, tushib qoladi.

Triploid (organizmlar) – 3p xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan organizmlar.

Trisomiya – diploid xromosomalar to'plamiga ega bo'lgan organizmda qaysidir juft xromosomasida ikkitaning o'rniga uchta xromosomaning bo'lishi.

Telomera – xromosomaning oxirgi qismi, uchi. Odamda telomeralari kuyidagi nukleotidlar ketma-ketligi bilan tugaydi: (TTAGGG)_n.

Teratogen - tug'ma nuqsonlarni rivojlantiruvchi omil.

Teskari transkripsiya – bir zanjirli RNK molekulasidan qo'shaloq zanjirli DNK molekulasini sintezlanishi.

Ti – plazmida - agrobakterium hujayrasidagi o'simliklarda o'sma (shish) hosil qiluvchi plazmida.

O'zgaruvchanlik – o'z belgilarini o'zgartirish, yangi belgilarga ega bo'lish, avvalgi belgilarni yo'qotish tirik organizmlarning xossasi.

O'zgaruvchanlik bo'ladi: fenotipik va genotipik, irsiy yoki irsiy bo'lmagan, modifikasion va mutasion, muayan va nomuayan.

Fazmidalar —duragay vektorlar bo‘lib, ham fag, ham plazmida shaklida rivojlanishi mumkin

Farmakogenetika – tibbiy genetikaning bir tarmog‘i bo‘lib, irsiyotning dori-darmonlarga ta‘sirini o‘rganadigan bo‘lim.

Fenokopiya – belgilari bo‘yicha irsiy kasallikning klinik manzarasiga o‘xshash, lekin kasallikning kelib chiqishi irsiyotga bog‘liq emas.

Fenotip – organizmning belgilarini yig‘indisi.

Filogenetik daraxt — daraxt shakldagi sistematik guruhlar o‘rtasidagi qarindosh va tarixiy bog‘lanishlarni ifodalovchi sxema.

Fitogemagglyutinin — veshstvo, kotoroe primenyayut dlya stimulyasii mitotza v sitogeneticheskom metode.

Ximera – genetik har xil zigotalardan olingan hujayralardan tashkil topgan individ.

Xromatida – xromosomaning uzunasiga joylashgan ikkita subbirliklari.

Xromosoma aberratsiyasi (mutasiyasi) – xromosomaning tuzilishini o‘zgarishi.

X- xromosomaga birikkan nasllanish – belgini yuzaga keltiradigan gen jinsiy X-xromosomada joylashgan bo‘lsa, unga birikib nasllanadi. Demak, belgini yuzaga chiqishi jinsga, dominant yoki resessivligiga va ota-onaning qaysi birida bo‘lishiga bog‘liq.

Sentromera – xromosomadagi bo‘linish dukning iplari birikadigan joy, ya‘ni ikkita xromatida birikkan joyi.

Sentrosoma yoki hujayra markazi – hujayra bo‘linishida ishtiroq etadigan organoid bo‘lib, xromosomalarni teng miqdorda ikki qarama karshi qutblarga ajratadi.

Sentromera indeksi (SI) — xromosomaning kalta yelkasini butun uzunligiga nisbati, foizda o‘lchanadi.

Sitogenetika – genetika fanining bir tarmog‘i bo‘lib, xromosomalarni darajasida irsiyot va o‘zgaruvchanlikni o‘rganadigan bo‘lim.

Sistron – genning funksional qismi.

Sitologik xromosomaning genetik xaritasi — xromosomaning tuzilishida genlar joylashish tartibi ko‘rsatilgan bo‘ladi.

Ekzon – iRNK tarkibida oqsil strukturasi to‘g‘risida informatsiya saqlaydigan qismi, ya‘ni genetik faol qismi.

Ekspressivlik - fenotipning yuzaga chiqish darajasi.

Elongatsiya —translyasiya jarayonini alohida etapi bo‘lib, oqsil molekulasini aminokislotalar biriktirib uzayishiga aytiladi.

Embrional induksiya — embrionning bir guruh hujayralari boshqa joyda joylashgan hujayralarga ta‘siri.

Episoma – plazmida birikkan xromosoma.

Epistaz - noallel genlarning o‘zaro ta‘siri bo‘lib, bir juft gen boshqa juft genlarning ta‘sirini yuzaga chiqarmaydi.

Eukariotlar – yadrosi shakllangan hujayralardan tashkil topgan organizmlar.

Euxromatin – xromosomalarning genetik faol qismlari, despiral holatda bo‘ladi va yadro bo‘yoqlari bilan yaxshi bo‘yalmaydi.

DISMORFOGENEZNING BELGILARI

- Adentiya** – ko‘pchilik yoki hamma tishlarning bo‘lmasligi.
- Aplaziya** – organ (a‘zo) yoki uning qismini tug‘ma bo‘lmasligi.
- Akromikriya** – proporsional bo‘lmagan kichik kaft va tovon.
- Akrosefaliya** – peshonasi yuqori, qoshlar usti va chakka bo‘rtmalar silliqlashgan, chunki vaqtdan ilgari bosh suyaklari birikib ketgan bo‘ladi.
- Alopesiya** – boshda sochlarning o‘smasligi. Total va o‘choqli bo‘lishi mumkin.
- Aminoasiduriya** – siydik bilan aminokislotalarning ko‘p ajralishi.
- Angidroz** – ter ajralmasligi bilan bog‘liq patologik holat.
- Anemiya** – kamkonlik.
- Anizokoriya** – ko‘z qorachiqklarining biri katta, ikkinchisi kichik bo‘lishi.
- Aniridiya** – kamalak pardasining rivojlanmasligi.
- Ankiloz** – bo‘g‘imning bukilmaydigan va yozilmaydigan bo‘lib, qotib qimirlanmay qolishi.
- Ankilotiya** – rivojlanish nuqsoni, tashqi eshituvyo‘lining berk bo‘lishi.
- Anodontiya** – doimiy tishlarning bo‘lmasligi.
- Anonixiya** – tirnoq plastinkasini bo‘lmasligi.
- Anorxizm** – ikkala moyakning tug‘ma bo‘lmasligi.
- Anorxiya** – butunlay moyak bo‘lmasligi tufayli gormonal disfunktsiya va yevnuxoidizm yuz berishi.
- Anosmiya** – hid bilmaslik.
- Anoftalmiya** – ko‘z soqqasini bo‘lmasligi.
- Antigen** – organizm uchun yot bo‘lgan modda.
- Antikodon** – sintezlanayotgan oqsldagi bitta aminokislotalaning joyini anqlovchi tRNKdani nukleotidlar tripleti.
- Antimongoloid ko‘z kesimi** – ko‘zning tashqi burchaklari ichki burchaklariga nisbatan past joylashgan.
- Anuriya** – siydik tutulishi.
- Anensefaliya** – tug‘ma bosh miyaning bo‘lmasligi
- Aplaziya** – a‘zoning tug‘ma rivojlanmasligi.
- Araxnodaktiliya** – “o‘rgimchak barmoqlar” kasalligi, kaft barmoqlari uzun bo‘lishi.
- Areniya** – buyrak bo‘lmasligi.
- Asimmetriya** – organizm yoki uning ma‘lum qismi tuzilishida simmetriyaning yo‘qligi; ikki tomonning bir xilda bo‘lmasligi.
- Astigmatizm** – ko‘znin gnurlarni bir nuqtada sindira olmasligi.
- Ataksiya** – harakat vaqtida muvozanatning o‘zgarishi, tartibsizlanishi.
- Atoniya** – biror organ muskullari normal tonusining yo‘qotishi.
- Atreziya** – kanal yoki uning tashqariga ochiladigan teshigini bo‘lmasligi.

Atrofiya – tirik organizm hujayralari, to‘qimalari va organlarining kichrayib, funksiyasining susayishi yoki butunlay to‘xtab qolishi.

Autbridging – qarindosh bo‘lmagan shaxslar orasidagi nikohlar.

Afagiya – yuta olmaslik.

Afagiya – gapira olmaslik.

Axondroplaziya – uzun, naysimon suyaklarning o‘shishining susayishi bilan boradigan gen kasalligi. Kasallik autosom-dominant tipda nasllanadi.

Asidoz – organizmda kislota-ishqor muvozanining buzilishi.

Braxidaktiliya – oyoq va qo‘lning barmoqlarini kalta bo‘lishi.

Braxisefaliya – boshning ko‘ndalang kesimi ortiq, uzunasiga o‘lchamini kamayishi.

Geteroxromiya (kamalak pardaning) – kamalak pardaning har xil joylari har xil rangda bo‘lishi.

Ginandromorf – ikki xil jinsga oid xromosomalar to‘plamini saqlovchi oorganizm.

Giperodontiya – tishlarning odatga nisbatan ko‘proq bo‘lishi.

Gipertelorizm – ko‘z ichki burchaklari orasidagi masofani uzoq joylashishi.

Gipertrixoz – tanada tuklarni qalin o‘shishi yoki quloq suprasini chetida tuklarni o‘shirib chiqishi.

Gipotelorizm – ko‘z ichki burchaklari orasidagi mazofaning yaqinlashishi.

Girsutizm – qizlarda tuklarning erkaklarga o‘xshab qalin o‘shishi.

Dizrupsiya – ikkilamchi nuqson.

Dolixosefaliya – boshning uzunasiga o‘lchamining ko‘ndalang o‘lchamidan ortiq bo‘lishi.

Kampomeliya – qo‘l-oyoqlar qiyshaishi.

Klinodaktiliya – barmoqlarning qiyshaishi.

Kriptoftalm – ko‘z soqqasining qovoqlar va ko‘z yorig‘ining sust rivojlanishi yoki bo‘lmasligi.

Kraniosinostoz – kallaning o‘shishi chegaralanishiga va deformasiyalanishiga olib keluvchi kalla qutisi choklarining muddatidan ilgari bitishi.

Makroglossiya – tilning katta, semiz bo‘lishi.

Makrotiya – quloq suprasining katta bo‘lishi.

Makrostomiya – og‘iz teshigining o‘ta keng bo‘lishi.

Mikrostomiya – og‘iz teshigining kichikligi.

Makrosefaliya – kalla suyagining katta bo‘lishi.

Mikrogeniya – pastki jag‘ning kichik bo‘lishi.

Mikroglossiya – tilning kichik bo‘lishi.

Mikrognatiya – yuqori jag‘ning kichik bo‘lishi.

Mikrotiya – quloq suprasining kichikligi.

Mikrofakiya – ko‘z gavhari kichikligi.
Mikrosefaliya – kalla suyagining kichik bo‘lishi.
Mikroftalmiya – ko‘z soqqasi kichigligi.
Mongoloid ko‘z kesimi – ko‘zning tashqi burchaklari ichki burchaklariga nisbatan yuqori joylashgan.

Omfalotsele – kindik churrasi.

Paxinoniksiya – tirnoqlar qalinlashishi.

Peromeliya – gavda normal bo‘lgan holda qo‘l-oyoqlar kalta bo‘lishi.

Polidaktiliya – kaft va tovonda qo‘shimcha barmoqlarning bo‘lishi.

Progeniya – pastki jag‘ning bo‘rtib chiqishi.

Prognatiya – yuqori jag‘ning bo‘rtib chiqishi.

Pterigium – terining qanotsimon burmalari.

Ptoz – yuqori qovoqning osilib qolishi.

Retrognatiya – yuqori jag‘ning orqaga siljishi.

Sindaktiliya – barmoqlarning bir biriga qo‘shilib qolishi.

Sinofriz – qoshlarning bir biriga qo‘shilib ketishi.

Telekant – ko‘z kesimining ichki burchaklarini lateral tomonga siljishi.

Filtr – burun pastki nuqtasidan to yuqori lab qizil xoshiyasigacha bo‘lgan masofa.

Fokomeliya – qo‘l-oyoq proksimal qismlarining bo‘lmasligi yoki juda sust rivojlanligi.

Ekzoftalm – ko‘z soqqasini oldinga siljishi.

Enoftalm – ko‘z soqqasini ichkariga siljishi.

Epikant – ko‘z kesimining ichki burchagini qoplovchi teri burma.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR VA O'QUV QO'LLANMALAR

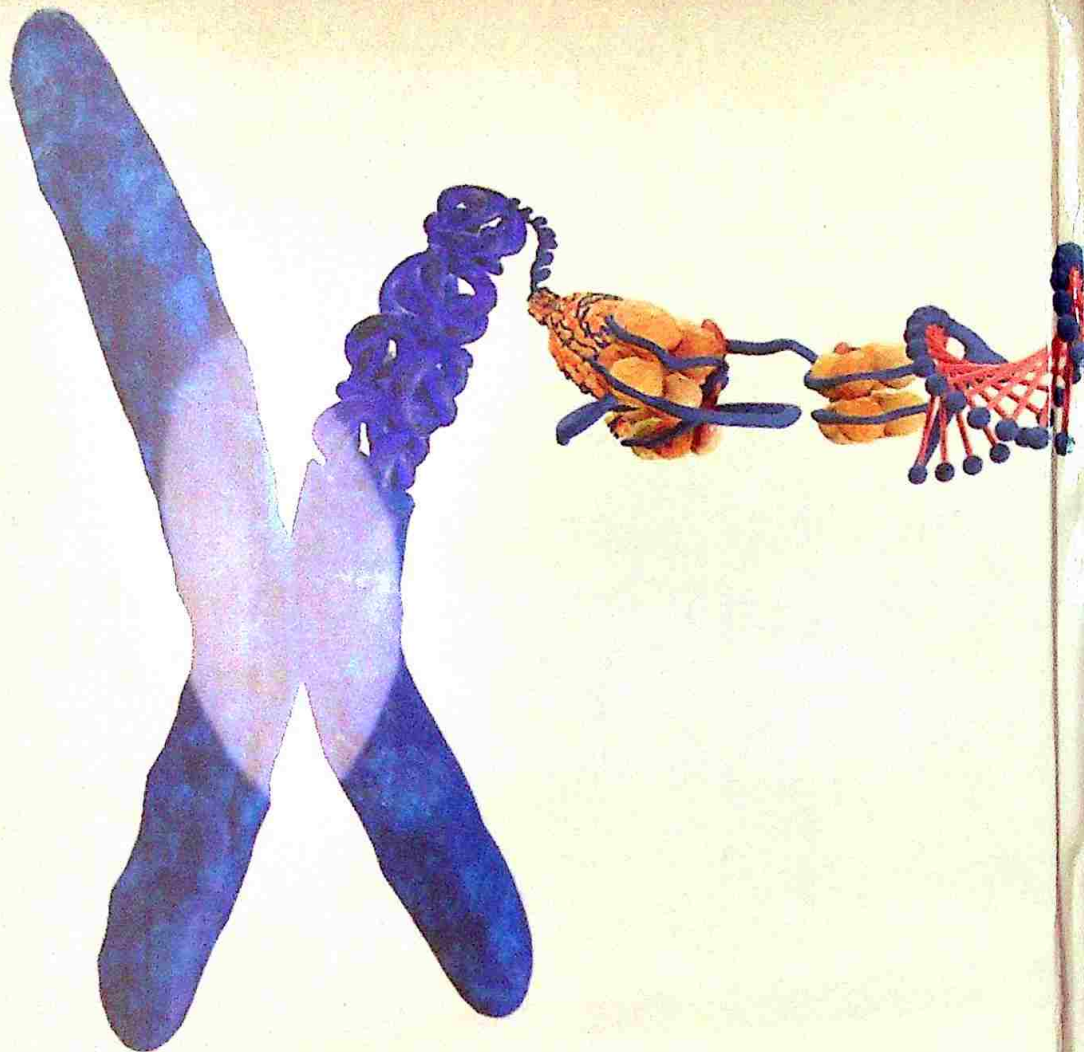
1. K.N. Nishonboev, P.R. Alimxodjaeva, D.X. Xamidov. Medisinskaya biologiya i genetika. Gosudarstvennoe nauchnoe izdatel'stvo «O'zbekiston Milliy ensiklopediyasi». Toshkent 2008. 432 str.
2. A. G'ofurov, S. Fayzullaev. Genetika. "Tafakkur" nashriyoti. Toshkent 2010-y. 264-bet.
3. Mutovin G.R. Klinicheskaya genetika 3-e izdanie. Moskva GEOTAR, 2010. 830s.
4. N.P. Bochkov, V.P. Puzirev, S.A. Smirmixina. Klinicheskaya genetika. Moskva GEOTAR, 2011, 592s.il.
5. K.N. Nishonboev, O.E. Eshonkulov, M.Sh. Bosimov. Tibbiyot genetikasi. Darslik. T., - 2011, 253 bet.
6. N.P. Bochkov, A. Asanov, N. Juchenko, T., Subbotina, N. Medisinskaya genetika. Uchebnik, 2014, GEOTAR-Media, 224 str.
7. P.R. Alimxodjaeva., N.M. Tuychibaeva, A.A. Abduvaliev., M.S. Gil'dieva. Tibbiyot genetikaning tekshirish usullari. T., 2015- 227 bet.
8. P.R. Olimxo'jaeva, D.R. Injg'omova. Tibbiyot Genetikasi. 7-nashri. Toshkent-"ILM ZIYO" 2015-y. 216-bet
9. Usmanov Sh.U., Kuchkarova O.B., Rustamova I.K. Tibbiy genetika asoslari. Uquv qo'llanma. Andijon, 2015, 112 b.
10. Usmanov Sh.U., Kuchkarova O.B., Rustamova I.K. Monogen kasalliklar. Uquv qo'llanma. Andijon, 2015, 145 b.
11. Ruban E.D. Genetika cheloveka s osnovami medisinskoy genetiki, uchebnik, 2017 god, Rostov na Donu, 319 str.
12. T. Borisova, G. Chuvakov. Genetika cheloveka s osnovami medisinskoy genetiki. Uchebnoe posobie, , 2016 god, izd «Yurayt», 184 str.
13. P.R. Alimxodjaeva., D.M. Tuychibaeva. Umumiy va tibbiy genetikadan masalalar va topshiriqlar to'plami. O'quv uslubiy qo'llanma. Toshkent-2017y. 170-bet.
14. X.M. Xalimova, M.M. Raimova, R.J. Matmurodov. Genetika bolezni Parkinsona. Tashkent 2019, "Ilm ziyo zakovat" nashriyoti, 138 s.
15. X.M. Xalimova, M.M. Raimova, R.J. Matmurodov. Parkinsonizm. Kecha va bugun. Tashkent 2019, Zamin nashr. 132 b.

QO'SHIMCHA ADABIYOTLAR:

1. THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE, EIGHTH EDITION Copyright © 2016 by Elsevier Inc. 532 r.
5. Medical Genetics, 5th Edition, Lynn Jorde, John Carey, Michael Bamsha, 2015, 268 r.
2. Karimov X.Ya., Boboev K.T., Assessorova Yu.Yu., Allanazarova B.R. Tibbiyotda sitogenetik tadqiqotlar: fundamental va amaliy jihatlar., Toshkent, 2015, 314b.
3. P.R. Alimxodjaeva., N.M. Tuychibaeva, M.I. Sigatullina. Molekulyarno-geneticheskie osnovi nevrologicheskix zabolevaniy. Uchebno-metodicheskoe posobie. Tashkent. 2014g. 94 str.
4. GENETICS: ANALYSIS & PRINCIPLES, FOURTH EDITION Copyright © 2012, 576 r.
5. Dorian Dj., Pritchard, Bryus R. Korf. Naglyadnaya medisinskaya genetika. Moskva, GEOTAR, 2010. 196s.il
6. Nasledstvennie bolezni. Nasional'noe rukovodstvo. Moskva GEOTAR, 2012. 935s.
7. N.A. Kurchanov. Genetika cheloveka s osnovami obshey genetiki. Uchebnoe posobie. Speslit: S-P. 2009. 137s.
8. V.A. Shevchenko, N.A. Topornina i dr. Genetika cheloveka. M.: Gumanit. izd. sentr VLADOS, 2002.-240 s.
9. Baranov V.S., Baranova Ye.V., Ivashenko T.E., M.V. Aseev. Genom cheloveka i geni "predraspolojennosti". Vvedenie v prediktivnyuyu medisinu. SP6, 2000. 378 s.

Internet saytlari

1. Genetics in Medicine. Official Journal of the American College of Medical Genetics and Genomics. - <http://www.nature.com/gim>
2. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine - <https://igm.jhmi.edu>
3. [Medical Genetics at University of Washington](http://depts.washington.edu/medgen) - <http://depts.washington.edu/medgen>
4. The British Society for Genetic Medicine - <http://www.bsgm.org.uk>
5. [Center for Genetic Medicine Research](http://www.childrensresearchinstitute.org) - <http://www.childrensresearchinstitute.org>
6. Genetics Home Reference. Your Guide to Understanding Genetic Conditions - <http://ghr.nlm.nih.gov>
- Journal of Molecular and Genetic Medicine - <http://www.omicsonline.com/open-access/molecular-genetic-medicine.php>



ISBN 978-9943-8895-0-7



9 780943 889507