

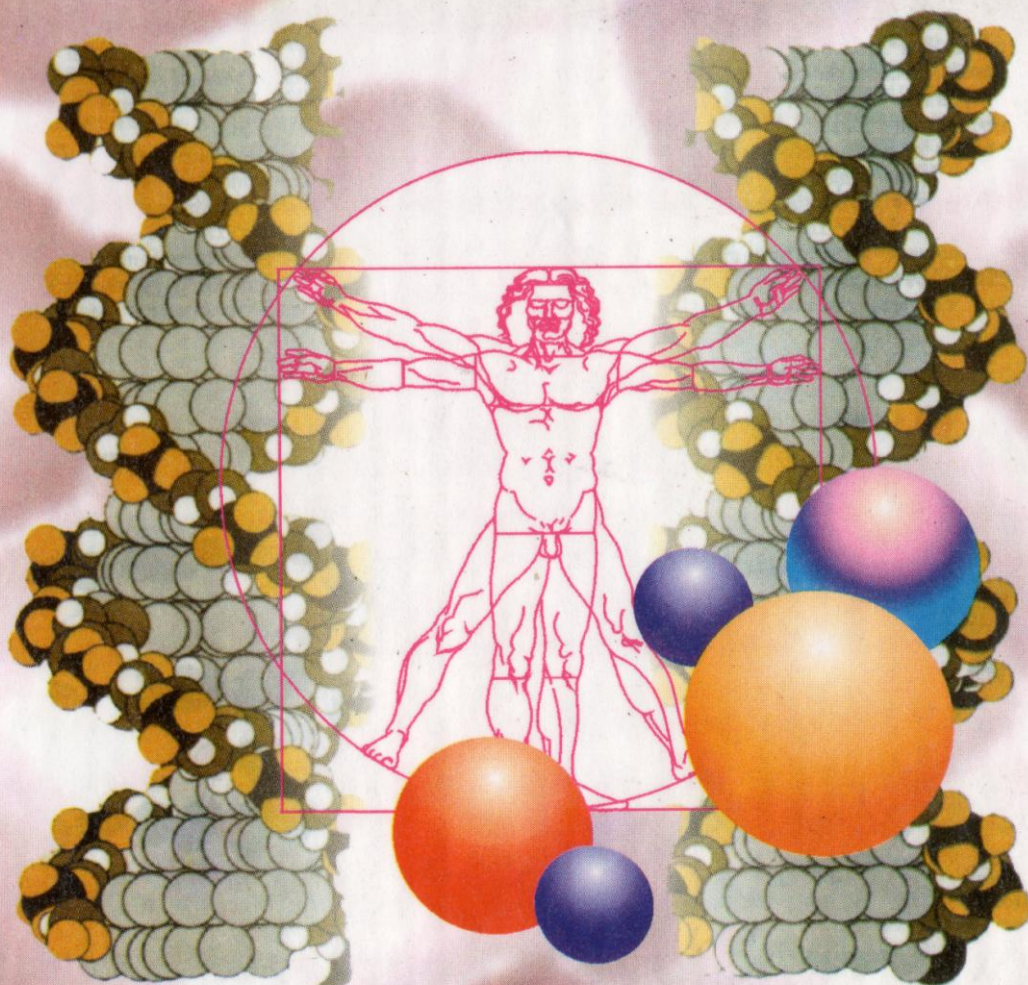
ТИББИЁТ
ИНСТИТУТЛАРИ
ТАЛАБАЛАРИ УЧУН



ЎҚУВ
АДАБИЁТИ

К. Н. Нишонбоев, Ф. А. Ҳамроева,
О. Э. Эшонқулов

ТИББИЁТ ГЕНЕТИКАСИ



„Абу Али ибн Сино“

УЎ-0.5
11-69
ТИББИЁТ ИНСТИТУТЛАРИ ТАЛАБАЛАРИ УЧУН ЎҚУВ
АДАБИЁТИ

К.Н.Нишонбоев, Ф.А.Ҳамраева,
О.Э.Эшонқулов

ТИББИЁТ ГЕНЕТИКАСИ

Ўзбекистон Республикаси Олий ва
ўрта махсус таълим вазирлиги
тиббиёт институтларининг талаба-
лари учун дарслик сифатида тас-
диқлаган



Тошкент
Абу Али ибн Сино номидаги
тиббиёт нашриёти
2000

52.5я73

Такризчилар: ЎзРФА академиги **Ж.Ҳ.Ҳамидов**, тиббиёт фанлари доктори, проф **С.А. Раҳимов**, тиббиёт фанлари доктори, проф. **Ш.Ш.Шомансуров**.

Нишонбоев К. Н. ва бошқ.

Н69 Тиббиёт генетикаси / К. Н. Нишонбоев, Ф. А. Ҳамраева, О. Э. Эшонқулов.— Т.: Абу Али ибн Сино номидаги тиббиёт нашр., 2000. 183 б.

Сарл олдида: Тиббиёт институтлари талабалари учун ўқув адабиёти.

І.І,2 Автордош.

Дарсликда тиббиётнинг муҳим соҳаси ҳисобланган генетиканинг ҳозирги замон илм-фан ютуқларига таянган дастури тиббиёт институтларида таълим олаётган талабаларга ҳавола қилинади. Унда шунингдек генетиканинг одам соғлиғига бевосита боғлиқ бўлган қонун-қоидалари атрофлича акс эттирилган. Дарслик ҳозирги таълим-тарбия дастурига биноан тузилган.

ББК 52.5я73

Н 4107000000-002
354(04)-99

ISBN 5-638-02126-4

© К.Нишонбоев, Ф.Ҳамраева,
О.Эшонқулов, 2000.

МУҚАДДИМА

Тиббиёт генетикаси одам генетикаси фанининг бир бўлими бўлиб, одамнинг ирсияти ва ўзгарувчанлигини патология нуқтаи назаридан ўрганади. Тиббиёт генетикаси ирсий касалликларнинг келиб чиқиш сабабларини, ирсийланиш типларини, популяцияда тарқалишини, молекула ва хужайра даражасида содир бўладиган жараёнларни ўрганади.

Тиббиёт генетикасининг асосий қисми клиник генетика ҳисобланиб, у ирсий касалликларнинг этиологиясини, патогенезини, клиникасини, диагностикасини, даволаш ва профилактикаси йўллари ўрганади.

Ирсиятнинг асосий қонуниятларини пухта ўзлаштириш шифокорлик амалиётида жуда катта аҳамиятга эгадир. Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, ирсий омиллар ирсиятга алоқаси йўқдай туюладиган кўпгина ирсиймас касалликлар патогенезига катта таъсир кўрсатиши аниқланмоқда. Ҳатто сил, безгак, қора чечак, ўлат каби юқумли касалликларнинг популяцияларда тарқалиши ирсиятга алоқадор эканлиги аниқланди.

Тиббиёт генетикаси жуда тез ривожланиб бораётган фанлар қаторига киради. 1978 йилда Москва шаҳрида ўтказилган XIV Халқаро генетика конгрессида 2500га яқин ирсий касалликлар мавжудлиги, 4,5-5% га яқин чақалоқларнинг ирсий жихатдан ҳар хил ўзгаришлар билан туғилиши таъкидланган эди. Ҳозирга келиб ирсий касалликларнинг сони янада кўпайганлиги, улар сони 7000 га яқинлашгани аниқланди. Ҳар йили 100 га яқин ирсий касалликлар аниқланмоқда. Бунинг сабабларидан бири одам генетикаси, физиологияси ва биокимёсининг тобора чуқур ўрганилиши, диагностика усуллариининг янада такомиллашиши бўлса, иккинчи асосий сабаб яшаш муҳитининг тобора ифлосланиб бориши, одам ирсиятга зарарли таъсирларнинг тобора ортиб боришидир.

Тиббиёт генетикасига бағишланган китоблар кўп бўлишига қарамасдан уларнинг аксарияти рус ва бошқа хорижий тилларда чоп этилган.

Ўзбек тилида биринчи тиббиёт генетикасига бағишланган олий ўқув юрти талабалари учун дарслик К.Н.Нишонбоев ва ҳаммуалифлари

томонидан 2000 йилда яратилди. Сизнинг эътиборингизга ҳавола этилаётган ушбу дарслик аввалгисига нисбатан тўлиқ қайта ишланди, биринчи нашрда йўл қўйилган камчиликлар тuzатилди, янги маълумотлар билан тўлдирилди. Бу дарслик Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган дастур асосида ёзилди, шунингдек Россия Федерацияси тиббиёт институтлари дастурларидан ҳам фойдаланилди.

Дарсликнинг биринчи бобида генетика фанининг, унинг одам генетикаси ва тиббиёт генетикасига тааллуқли бўлимларининг ривожланиш тарихи ва ҳозирги даврдаги асосий муаммолари баён этилган.

Иккинчи бобда ирсият ва ўзгарувчанликнинг молекуляр ва хужайравий асослари берилган. Бу бобда ирсий модда тузилишининг ген, хромосома ва геном даражалари, генетик код, ирсиятга муҳит омилларининг таъсири, мутагенез, мутацияларнинг механизмлари ёритилган.

Дарсликнинг учинчи бобида ҳозирги даврда қўлланилаётган тиббиёт генетикасининг усуллари келтирилди. Генеалогия, эгизаклар, цитогенетика, иммуногенетика, соматик хужайралар генетикаси, биокимё, молекуляр генетика (ДНК-зонди, полимераза занжир реакцияси, генотипоскопия), статистик-популяция, моделлаштириш, дерматоглифика усуллари батафсил баён этилди.

Тўртинчи бобда ирсий касалликлар таснифининг асосий принциплари, ирсий касалликлар семиотикаси ва клиник диагностикаси баён этилган. Клиник диагностикада микроаномалиялар (стигмалар) катта аҳамиятга эга эканлигини эътиборга олиб, улар тўғрисидаги маълумотларни илова сифатида эмас, шу бобда беришни маъқул деб ҳисобладик ва асосий стигмаларнинг расмларини ҳам келтирдик.

Бешинчи бобда хромосома касалликларининг этиологияси ва патогенезининг умумий хусусиятлари, кўп учрайдиган хромосома касалликларининг (Даун, Патау, Эдвардс, Шерешевский-Тернер, Х-трисомияси, Клайнфельтер, Лежен, Волф-Хиршхорн синдромлари) клиник-цитогенетик хусусиятлари тўғрисида маълумотлар берилди.

Олтинчи бобда ген касалликларининг этиологияси, патогенези, клиник кечишининг умумий хусусиятлари, кўп учрайдиган ген касалликларининг клиникаси ва диагностикаси, эпидемиологияси баён этилди.

Еттинчи бобда мултифакториал касалликлар тўғрисида маълумотлар келтирилди.

Саккизинчи бобда экологик генетика, фармакогенетика, геногеография, ривожланиш нуқсонлари тўғрисида маълумотлар, тўққизинчи бобда ирсий касалликларни даволаш принциплари (симптоматик, патогенетик, этиологик) тўғрисида маълумотлар, ўнинчи бобда ирсий касалликлар профилактикасининг асосий йўналишлари ҳақида умумий тушунчалар, ўн биринчи бобда тиббий- генетик маслаҳат батафсил баён этилди. Ирсий касалликларнинг эрта диагностикаси, скрининг усуллар пренатал ва неонатал диагностика усуллари тўғрисида маълумотлар ўн иккинчи бобда келтирилди.

Дарслик охирида тест топшириқлари, масалалар ва генетик атамалар луғати берилди. Мазкур дарслик лотин алифбосида биринчи марта яратилганлиги сабабли табиийки айрим камчиликлардан ҳоли эмас. Дарсликнинг сифатини ошириш мақсадида фикр ва мулоҳазаларни баён этажак китобхонларга олдиндан чуқур миннатдорчилигимизни изҳор этамиз. Дарсликни нашрга тайёрлашга ёрдам берган Рихсибоев Жамшидга, тақризчилар сифатида ўзларининг қимматли маслаҳатларини аямаган академик Ж.Х.Ҳамидов ва профессор С.А.Раҳимовларга чуқур миннатдорчилигимизни билдирамыз.

1. ГЕНЕТИКА ВА ТИББИЁТ ГЕНЕТИКАСИНИНГ ҚИСҚАЧА РИВОЖЛАНИШ ТАРИХИ.

Генетика термини 1906 йилда У. Бэтсон томонидан таклиф қилинган бўлиб, юнонча «**genetikos**» сўзидан олинган ва келиб чиқишига тааллуқли

деган маънони англатади. Генетика фани тирик организмларнинг икки асосий хусусиятлари – ирсият ва ўзгарувчанлик қонуниятларини ўрганади.

Г.Мендель ўзининг нўхотлар устида ўтказилган классик тажрибалари билан ирсият ва ўзгарувчанлик ҳодисаларини илмий ўрганишни бошлаб берди (1865). Лекин Мендель кашф қилган ирсият қонуниятлари 35 йилгача замондошларнинг эътиборини жалб этмади, фақат 1900 йилдан бошлаб, ирсият қонуниятлари қайта кашф қилингандан кейин, Мендель қонунлари ҳамма олимлар томонидан эътироф этилди ва генетика алоҳида фан сифатида ривожлана бошлади. Ўша вақтдан бошлаб генетика фани узоқ ва мураккаб йўлни босиб ўтди ва кўп сонли мустақил бўлимларга ажратилди. Бу бўлимлар алоҳида фан сифатида ривожланмоқда, улар генетика фанининг янги кашфиётлари – математика, физика, кимё, эволюцион таълимот, цитология, тиббиёт ва бошқа фанларнинг ютуқларидан фойдаланиш натижасида ташкил топди.

Генетика фундаментал (пойдевор) ва амалий фан ҳисобланади. Унинг фундаменталлиги – тирикликнинг асосий хусусиятлари – ирсият ва ўзгарувчанликни ўрганиши, бошқа фанларга катта таъсир кўрсатишига боғлиқдир. Генетиканинг амалий характери унинг ютуқларининг амалий мақсадларда, селекцияда, соғлиқни сақлашда фойдаланишига боғлиқдир.

Ҳозирги замон генетикасининг асосий тушунчаларидан бири **ген** ҳисобланади. Ген ирсий информациянинг сақланиши, узатилиши ва амалга оширилиши бирлигидир. XIX асрнинг иккинчи ярмигача ирсият ҳодисаси илмий жиҳатдан умуман ўрганилмаган эди. Аммо ўша даврдаёқ болаларнинг ҳамма вақт ҳам ота-оналарга ўхшайвермаслиги, баъзи касалликларнинг айрим оилаларда учраши, тиббиёт соҳасида айрим эмпирик қонунлар келтириб чиқарилган эди. Масалан, гемофилия билан фақат ўғил болалар касалланиши, лекин касаллик оналардан ўтиши (Нассе қонуни) аниқланган эди. Лекин одам генетикасининг ривожланишига ижтимоий ва сиёсий

муносабатлар ҳамма вақт таъсир кўрсатиб келди. Шунинг учун ҳам антропогенетиканинг «соф фан» бўлиб қолиши қийин эди.

Хатто ҳозирги даврда ҳам IQ (интеллект коэффиценти) ирсийланиши, хулқнинг туғма шакллариининг мавжудлиги муаммолари жамоатда ҳар хил баҳснинг келиб чиқишига сабаб бўлиб келмоқда. Ирсият тўғрисида дастлабки тушунчаларни антик даврдаги қадимги Юнон файласуфларининг асарларида топиш мумкин. Масалан, Гиппократ шундай ёзган эди: «уруғ бутун танани ҳосил қилади, соғлом уруғдан тананинг соғлом қисмлари, касал уруғларидан эса касал қисмлар ҳосил бўлади. Калдан кал бола, кўк кўзлидан кўк кўзли бола, ғилайдан ғилай, тухумсимон каллалидан тухумсимон каллали фарзандлар дунёга келади». Анаксагор ва Аристотельнинг ҳам ирсият ва жинс шаклланиши тўғрисидаги дунёқарашлари диққатга сазовордир. Платон ўзининг «Сиёсат» деган асарида жисмоний ва маънавий соғлом болалар туғилиши учун эр-хотинларни қандай танлашни, болаларни қандай тарбиялашни тушунтиради. Шарқ ва Осиё олимларининг асарларида ҳам бу соҳада анча қимматли дунёқарашларни топиш мумкин. Буюк Ибн Сино тиббиёт фанининг ривожланишига катта ҳисса қўшди, унинг асарлари Европа университетларида тиббиёт соҳасида асосий қўлланма сифатида кенг қўлланилди.

Ибн Сино асарларида одам табиатининг шаклланишида унинг белгилари (ҳозирги замон тушунчасида - фенотипи), ички моҳияти (организмнинг ирсий ахбороти - генотипи) ва элементларининг (генларнинг) ўзаро муносабатлари-нинг аҳамияти тўғрисида қимматли фикрлар мавжуд.

Уйғониш даврида табиат тўғрисидаги билимлар кенг ривожланиб, ҳар хил илмий маълумотлар тўпланди, тажрибалар ўтказилди. Ўша даврда испаниялик врач Меркадо «Ирсий касалликлар» деган асарни яратди, кейинроқ эса Моперти, Адамс ва Насселларнинг ирсият соҳасида олиб борган илмий текширишлари натижалари чоп этилди. Моперти полидактилиянинг оилада тарқалишини аниқлади (1752 й). Адамс ирсий

патологияси бўлган болаларни ҳисобга олиш, касалликка ирсий мойиллик, инбридинг ва муҳитнинг аҳамияти, ирсий касалликларнинг гетерогенлигини (ҳилма-хиллиги) кўрсатди.

Нассе гемофилиянинг ирсийланиш принципларини тасвирлаб, унинг тўлиқ авлодлар шажарасини (генеалогиясини) тузиб чиқди.

Аммо бу давр хали генетиканинг ҳақиқий илмий даври эмас, ўша давр тадқиқотчиларнинг асарларида ҳақиқий, аниқ маълумотлар томомила нотўғри тушунчалар билан аралашиб кетган, чунки хали одам генетикасининг назарий асослари яратилмаган эди.

Фақат 1900 йилда Г.Менделнинг ирсият қонуниятлари қайта кашф қилинганидан кейин генетика фани илмий йўлдан ривожлана бошлади. 1865 йилда Ф.Гальтон ўзининг «Таълантнинг ва характернинг ирсийланиши» монографиясида машхур шахсларнинг авлодлар шажарасини (биографиясини) ўрганиш асосида бу хусусиятларнинг ривожланишида ирсиятнинг аҳамияти борлигини аниқлади.

Ф.Гальтон ва унинг шогирди К.Пирсон биометрик генетикага асос солдилар. Ф.Гальтондан бошлаб одам генетикаси евгеника йўналишида тараққий эта бошлади. Европада нацизмнинг ривожланиши натижасида евгениканинг моҳияти тамомила бузилиб «ирқий гигиена»га айланиб қолди. 1931 йилда немис ирқий гигиена жамияти ўзининг номига евгеника сўзини ҳам қўшиб олганидан кейин евгеника нацизм билан бир маънода тушунила бошланди.

Генетиканинг ривожланишида ирсиятнинг хромосомалар назариясининг яратилиши жуда катта аҳамиятга эга бўлди. Бу назариянинг асосчиси Т.Г. Морган Нобель мукофотига сазовор бўлди. Хромосома назарияси цитология ва генетика ютуқларидан фойдаланиш натижасида яратилди ва унинг яратилишида Бовери, Э.Вильсон, В.Сеттон ва бошқа машхур олимларнинг тадқиқотлари катта аҳамиятга эга бўлди.

Дарвинизм ва генетика ғояларининг бир-бирига қўшилиши натижасида популяциялар генетикаси ривожланди. Популяцион генетика С.С.Четвериковнинг 1926 йилда ёзган классик аҳамиятга эга бўлиб қолган мақоласидан «Ҳозирги замон генетикаси нуктаи назаридан эволюцион таълимотнинг баъзи бир томонлари» кейин тез ривожлана бошлади.

Бундан ҳам олдинроқ Г.Харди ва В.Вайнберг (1908 й) популяцияларда аллеллар, фенотиплар, генотиплар частотасини аниқлаш формулаларини таклиф этган эди. Бу машҳур илмий ишлар ирсий касалликлар эпидемиологияси ва геногеографиясини ўрганишга сабаб бўлди.

1902 йилда тиббий генетика соҳасида яратилган ишлардан бири А.Гэрроднинг «Алкаптонуриянинг тарқалишида кимёвий жараёнларни ўрганиш» асаридир. Метаболизмнинг туғма ҳолатларини ўрганиш мисолида биокимёвий генетикага асос солинди.

XX асрнинг бошларида ирсий модданинг стабиллиги тўғрисида дунёқарашлар хукмрон эди. Лекин Г. Де Фриз, Г.А.Надсон, Г.С.Филипченко, Г.Меллер ва И.Л. Стадлерларнинг тадқиқотлари натижасида геннинг ўзгарув-чанлиги, мутацияларни сунъий йўл билан ҳосил қилиш мумкинлиги аниқланди. Геннинг тузилишини ўрганиш оксилнинг матрицали синтези ғоясининг келиб чиқишига, ген назариясининг яратилишига олиб келди. Натижада Д.Уотсон ва Ф.Крик ДНК нинг тузилиш моделини аниқладилар ва бу машҳур кашфиёт учун Нобель мукофотиغا сазовор бўлдилар, ДНК структурасининг аниқланишида Д.У.Бидл, Э.Татум, К.Мак-Леод, О.Эвери ва М.Мак-Карти ҳамда бошқа олим-ларнинг илмий тадқиқотлари ҳам катта аҳамиятга эга бўлди.

Ирсиятнинг молекуляр механизмларини ўрганиш натижасида ирсий код, транскрипция, трансляция ва маълум генлар томонидан кодланадиган оксилларнинг функцияланиш механизмлари кашф қилинди.

И.Н.Вавилов томонидан яратилган ирсий ўзгарувчанликнинг гомологик қатори қонуни ирсият ҳақидаги фанга қўшилган бебаҳо хиссадир.

Бу қонун тиббиёт генетикасида ирсий касалликларнинг моделлаштиришда жуда катта аҳамиятга эгадир. XX асрнинг 30-40 йилларида тиббиёт генетикаси соҳасида анча ютуқларга эришилди. С.Г.Левит, С.Н.Давиденков, С.Н.Ардашников, А.П.Прокофьева-Бельговская, В.П. Эфроимсон, А.А.Малиновскийлар одам генетикаси ва тиббиёт генетикаси ривожланишига жуда катта ҳисса қўшдилар.

Ирсиятни молекуляр даражада ўрганиш текшириш объекти сифатида микроорганизмлардан фойдаланиш натижасида кенг ривожланди. Бу эса ўз навбатида генетик инженериянинг келиб чиқишига олиб келади.

Генетик инженерия олдиндан белгиланган мақсад асосида ирсий ахборотни ген, хужайра ва организм даражаларида қайта тузиш, ўзгартириш муаммолари билан шуғулланади.

Ҳозирги вақтда ДНК зонди, соматик хужайраларни дурагайлаш, иммуногенетика усуллариининг қўлланилиши одам генетикасининг янада муваффақиятли ривожланишига сабаб бўлмоқда.

Генетика фаниннинг кейинги вақтларда қўлга киритган ютуқлари асосида, фан ва техника усуллариининг ҳамкорлиги натижасида янги соҳа – биотехнология юзага келди.

Генетик инженерия ва биотехнология усуллариининг кенг қўлланилиши, одам ирсий касалликларига ташхис қўйиш, даволаш ва олдини олишда жуда катта истиқболларни очиб бермоқда.

Ҳозирги даврда генетика фанида генлар нафис тузилишини ўрганиш, геномика шахснинг индивидуал ривожланиши жараёнида генлар фаолиятининг бошқарилиши каби мураккаб муаммолар устида илмий изланишлар ўтказилмоқда.

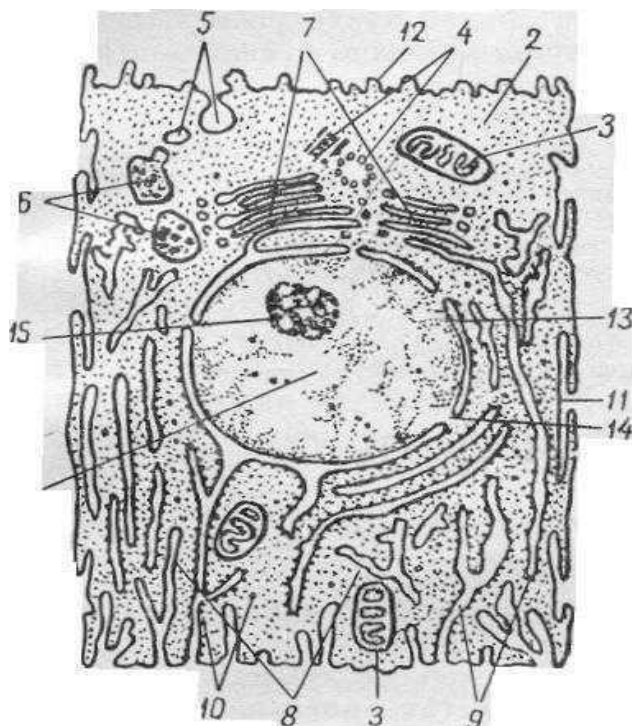
Ўзбекистонда генетик тадқиқотларнинг ривожланишига машҳур олимлар Ё.Т.Тўрақулов, Ж.Ҳ.Ҳамидов, Ж.А.Мусаевлар катта ҳисса қўшдилар, жумладан Ё.Х.Тўрақулов раҳбарлигида ирсий касалликлар

ривожланишининг биокимёвий механизмлари ўрганилди. Академик Ж.Ҳ.Ҳамидов ўз шогирди А.А.Абдукаримов билан тиреоид гормонлар таъсирининг генетик механизмлари ҳақида муҳим маълумотлар олдилар. Атоқли олимларимиз Н.М.Мажидов, Ш.Ш.Шомансуровлар асаб касалликлари патогенезида ирсий омиллар ролини ўргандилар.

1971 йилда Тошкент тиббиёт институтида Ўрта Осиё республикаларида биринчи марта Ж.Ҳ.Ҳамидов ва А.Т.Оқиловлар раҳбарлигида тиббиёт генетикаси бўлими очилиб, ирсий касалликлар тарқалишининг олдини олишга қаратилган анча ишлар қилинди. Ҳозирги даврда тиббиёт институтларида тиббиёт генетикаси кафедралари ёки курслари очилган бўлиб, бўлажак шифокорларнинг тиббий генетикага оид билимларини оширишга хизмат қилмоқда. 1999 йилда “Соғлом авлод” хайрия жамғармаси ташаббуси ва вазирлар маҳкамасининг қарорига биноан Тошкент шаҳрида Республика скрининг маркази ва вилоятларда унинг филиаллари ташкил қилиниб омавий неонатал ва пренатал скрининг текширувлари ўтказилмоқда. Тошкентда акушерлик ва гинекология, эндокринология илмий – текшириш институтларида, шаҳар болалар ташхис маркази қошида тиббиёт генетикаси лабораториялари очилган бўлиб, улар аҳолига тиббиёт генетика соҳасида амалий ёрдам кўрсатмоқда.

2.ИРСИЯТНИНГ МОЛЕКУЛЯР АСОСЛАРИ. ИРСИЯТГА МУҲИТ ОМИЛЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ.

Хужайра – эукариот организмларнинг структуравий ва функционал элементар бирлиги ҳисобланади (эукариот организмларга одам ҳам киради). Эукариотлар - ҳақиқий ядрога эга бўлган хужайралар. Хужайра ўз-ўзини ҳосил қилувчи, янгиловчи ва идора қилувчи тирик элементар система ҳисобланади, яъни «тириклик» тушунчасига жавоб бера оладиган энг кичик бирлик ҳисобланади. Эукариот хужайраларда ядро билан цитоплазмани мембрана ажратиб туради (1-расм).



1- расм. Хужайра. 1-ядро; 2- ситоплазма; 3- митохондрия; 4- хужайра маркази; 5- пиноцитоз пуфакча, 6- лизосома; 7-Голжи комплекси; 8- силлик эндоплазматик тўр; 9-донадор эндоплазматик тўр; 10-рибосома; 11- хужайра қобиғи; 12-микроворсинкалар; 13- ядро қобиғи; 14-ядро қобиғидаги тешиқлар; 15- ядроча.

Ядро. Ирсиятнинг молекуляр асосларини ўрганиш учун ядронинг структураси ва функциялари билан

танишамиз. Хужайранинг асосий таркибий қисмларидан бири бўлиб вегетатив (хужайра фаолиятини бошқаради) ва генератив (ирсий информацияни сақлайди ва кизлик хужайраларига узатади) функцияларни бажаради. Эукариотнинг ядролари куйидаги таркибий қисмлардан ташкил топади: 1) ядро қобиғи; 2) ядро шираси; 3) ядроча; 4) хроматин .

Ядро қобиғи 2 биомембранадан ҳосил бўлади, бу мембраналар орасида мембраналар оралик бўшлиғи жойлашган. Ташқи ядро мембранаси бошқа хужайра мембраналари билан динамик боғланган. Шу сабабли унинг функцияси фақат шакллантириш билангина чекланиб қолмасдан, синтез жараёнларида ҳам фаол иштирок этади. Ташқи ва ички мембраналар бириккан жойларда порасомалар – ядро тешиқчалари шаклланади. Тешиқчалар сонига қараб ядронинг функционал фаоллиги тўғрисида гапириш мумкин. Ички мембранага зич пластинка - оқсил қавати бирикади. Бу оқсил қаватига интерфазада хроматин бирикади. Натижада ирсий материалнинг тартибли жойлашиши таъминланади. Зич оқсил қавати хатто мембраналар жароҳатланганда ҳам ядро шаклининг ўзгармасдан сақланишига имкон яратади.

Ядро шираси (нуклеоплазма) – ядро матрикси, унинг ички муҳити, ҳар хил оксилларни сақлайди. Ферментатив оксиллар метаболизм жараёнида катнашади, фибрилляр оксиллар эса таянч функцияларини бажаради.

Ядроча (нуклеола) асосан РНК дан ташкил топади.

Рибонуклеопротеид иплар ядронинг фибрилляр қисмини ташкил этади, ядрочанинг донатор қисми эса прерибосомалардан иборат.

Хроматин – фаол, функцияни амалга оширадиган ядронинг ирсий моддаси . Хужайра бўлиниши даврида хроматин хромосомаларга айланади. Диспирализациялашган хроматинда нуклеогистоннинг ҳар хил конденсациялашадиган қисмлари тафовут этилади. Ипсимон, сушт бўялувчи қисмлар эухромотин дейилади, улар одатда, структуравий генлардан ташкил топади, хромосома елкаларининг таркибида учрайди. Гетерохроматин юқорида даражада спираллашган бўлади. Гетерохроматиннинг икки тури бор:

1. Структуравий гетерохроматин - генларни сақламайди, центромера ва йўлдош қисмларида бўлади (йўлдош иккиламчи белбоғ билан ажратилган хромосома елкасининг қисми);
2. Факультатив гетерохроматин иккита гомологик хромосомаларнинг бирининг конденсацияланиши натижасида ҳосил бўлади. Масалан Х-хромосомалардан бири конденсациялалашиб жинсий хроматинни (Барр таначасини) ҳосил қилади.

Хроматин ҳамда хромосома морфологик ва функционал жиҳатдан фарқ қилади: хроматин – ирсий модданинг деконденсациялашган функционал фаол ҳолати, хромосома эса нуклеогистоннинг максимал спираллашган ҳолати бўлиб, унда ирсий ахборот нусха кўчирилиши кузатилмайди. Интерфаза хроматиннинг спираллашиши ва конденсацияланиши (зичлашиши) натижасида хромосомалар ҳосил бўлади. Бунда ингичка иплар зичлашиб, характерли тузилишга эга бўлиб қолади: ҳар бир хромосома иккита елка ва бирламчи белбоғ – центромерадан ташкил топади.

Центромеранинг жойлашишига қараб хромосомалар бир қанча турларга бўлинади. Баъзи хромосомаларда иккиламчи белбоғ бўлади. Масалан, одамларнинг 13, 14, 15, 21, 22 жуфт хромосомаларида иккиламчи белбоғ бор, ўша жойларда ядроча ҳосил қилувчилар жойлашади. Хужайранинг бўлиниш даврида иккиламчи белбоғларда ядроча моддалари тақсимланади. Хромосомаларнинг структураси митознинг метафазасида аниқ кўринади, шу туфайли цитогенетик таҳлилларда, хромосомаларни таснифланишида метафаза хромосомалари текширилади.

Хромосомалар кимёвий таркиби асосан ДНК, оксилдан ва кам миқдорда РНК; углеводлар, липидлар, микроэлементлардан ташкил топган.

Хромосомалар ДНКси 3 фракциядан иборат:

1. Нуклеотидларнинг уникал (нодир) кетма-кетлигидан ташкил топган структуравий ва регулятор генлар (ДНКнинг 56%).
2. Ўртамиёнада такрорланувчи кетма-кетликлар (100-1000 нусхалар), улар гистонлар, рРНК ва тРНК структуравий генларини ҳосил қиладилар (8%).
3. Кўп такрорланувчи кетма-кетликлар, уларнинг 100000-1000000 нусхалари мавжуд. ДНКнинг 12 % ни ташкил қилади, функциялари ҳалигача аниқланмаган. Бу фракция хромосомада ўз жойини ўзгартириб турадиган “сакровчи генлар” ёки транспозонлардан иборат, ёки улар спейсерлар (генлар орасидаги қисмлар) таркибига кириб, гомолог хромосомалар конъюгация-ланишида уларнинг бир-бирини “танишига” имкон яратади деган дунё қарашлар бор. Соматик хужайраларда хромосомаларнинг диплоид ($2n$) тўплами, жинсий хужайралар – гаметаларда эса гаплоид, (n) тўплами бўлади. Диплоид тўпланда ҳар бир хромосоманинг ўзига ўлчами, шакли ва ирсий ахбороти билан ўхшаш бўлган гомологи (жуфти) бўлади (хромосомалар жуфтлиги). Гаплоид тўпланда ҳар бир хромосома тоқ бўлиб, бошқа хромосомаларга ўхшамайди. (Хромосомалар уникаллиги (нодирлиги қоидаси)). Хромосомаларнинг диплоид тўпламида ўша организм учун хос бўлган ирсий ахборотнинг ҳаммаси кодлашган. Диплоид тўпландаги мажмуаси **генотип** дейилади.

Гаплоид тўпламдаги ирсий информация **геном** дейилади. Организмнинг ҳар бир биологик тури фақат ўша тур учун хос бўлган хромосомалар тўплами – кариотипга эга. Одамда соматик ҳужайраларда 46 та хромосома ($2n$); гаметаларда эса 23 та хромосома (n) бор. Гаметалар кўшилиши натижасида диплоид тўплам тикланади. Гаметаларда гаплоид тўплам мейоз (редукцион бўлиниш) жараёнида ҳосил бўлади. Гаметаларнинг етилиш жараёни **гаметогенез** дейилади. Хромосомаларнинг бир тури **аутосомалар** дейилади, улар ўзида тана белгиларини (кўз ранги, қон гурухлари, ферментлар миқдори ва бошқалар) кодлаштирувчи генларни сақлайди. Аутосомалар ҳар хил жинсларда бир хил. Жинслар бир-бирларидан жинсий хромосомалари – **гетеросомалари** билан фарқ қилади. Гетеросомалар гени жинсий белгилар ривожланишини кодлаштиради. Лекин уларда соматик белгиларни аниқловчи генлар ҳам бор. Масалан, Х-хромосомада рангни ажрата олиш, қон ивиши генлари ва бошқа белги генлари ҳам жойлашади.

Одамда эркак жинслар **гетерозиготали (гетерогаметали)** ҳисобланади, чунки улар ҳужайрасида икки хил гетеросомалар (Х ва Y) бор. Аёл жинсида иккита бир хил XX хромосомалар бўлганлиги учун **гомозиготали ва гомогаметали** ҳисобланади. Шундай қилиб, эркакларда хромосомалар тўплами $44 \text{ аутосома} + XY$ аёлларда эса $44 \text{ аутосома} + XX$ дан иборат.

Хромосомалар структурасини ҳозирги замон усуллари ёрдамида ўрганиш уларнинг нафис тузилишини тўлиқ ўрганиш имконини берибди. Митознинг метафазасида ҳар бир хромосома иккита **хроматидадан** ташкил топганлиги яққол кўриниб туради. Хроматида **хромонема** ипларидан иборат бўлиб, унинг узунасига тўқ бўяладиган қисмлари **хромомералари** кўриниб туради. Хромомералар ген ёки генлар гурухининг кўриниши деб тахмин қилинади.

Электрон микроскоп ёрдамида хромосомаларнинг элементар структураси **нуклеогистон ипларини** (диаметри – 10-13 нм) яхши ажратиши мумкин. Бу иплар НI гистони билан ўралган ДНК биспирали ва нуклеосомадан ташкил

топгандир. Нуклеосома 8 молекула, 4 хил гистонлардан (H2A, H2B, H3, H4) ташкил топган юмалоқ таначалар бўлиб, таначаларни ДНК биспирали ўраб туради (2,5 ўрам ҳосил қилади).

Нуклеосомалар хромосома узунлигини 7 марта қисқартиради. Хромосомалар узунлиги спираллар ва суперспираллар ҳисобига янада қисқаради.

Ўша жараёнлар ҳисобига митознинг метафазасида хромосомалар шаклланиши кузатилади.

Нуклеогистоннинг кўп марта зичлашиши натижасида одамнинг энг узун I хромосомаси (узунлиги $6,8 \pm 1,4$ мкм) узунлиги 7,3 см бўлган ДНК биспирали-дан ташкил топади. Кон 6 ациялашган ҳолатда ДНКнинг зичлашиши $\frac{1}{19000}$ га тенг бўлади.

Шундай қилиб, хромосомаларнинг энг муҳим функцияси ирсий ахборотни сақлаш ва уни авлоддан-авлодга ўтказишдир. Бу эса нуклеин кислоталар – ДНК ва РНКнинг нодир хусусиятлари натижасидир.

ДНК – а зоксир τ_1 нуклеин кислотаси макромолекула (полимер бирикма) бўл 3, мономерлардан (нуклеотидлардан) ташкил топгандир. (5-расм).

Ҳар бир нуклеотид азотли асос (аденин, тимин, гуанин, цитозин), оддий углевод пентоза – дезоксирибоза ва фосфат кислотаси қолдиғидан ташкил топади. ДНКда нуклеотидлар сони минглаб ёки ўн минглаб такрорланиши мумкин. Шунинг учун ҳам уларнинг молекуляр массаси миллионгача етиши мумкин. Эукариотларда ДНК биспирал ҳолатда бўлиб, иккита полипептид занжир бир-бирига ўралгандир.

Иккита занжирнинг бирикиши азотли асосларнинг комплементарлиги ҳисобига амалга оширилади. ДНКда аденинга (А), тимин (Т), гуанинга (Г) эса цитозин (Ц) комплементардир. Биспиралнинг маҳкамланганлигининг сабаби – бундай бирикишда кўп сонли водород боғлар ҳосил бўлади. Аденин билан тимин орасида иккита, цитозин ва гуанин орасида эса учта водород боғлари ҳосил бўлади. Занжирлар орасидаги масофа 18 нм га тенг. Фосфат гуруҳлар спиралнинг ташқи томонига, азотли асослар эса ички томонига

жойлашади. Нуклеотидларнинг ўзаро бирикиши дезоксирибозалар орқали фосфат гурухлар ҳисобига амалга оширилади.

Комплементарлик универсал принцип бўлиб хужайра бўлинишидан аввал ДНКнинг **репликациясини** (иккиланишини) ва оқсил биосинтезида **транскрипцияни** (ДНК матрицасида РНК синтезини) таъминлайди.

РНК – рибонуклеин кислотаси ҳам полинуклеотид занжир бўлиб, ДНК молекуласидан фарқи – занжир битта бўлиб, тимин ўрнига урацил (У), дезоксирибоза углеводи ўрнига эса рибозанинг бўлишидир. Ўз тузилиши ва функциялари билан фарқ қилувчи 3 хил РНК бор. Булар рибосома (рРНК), транспорт (тРНК), информацияли (иРНК) рибонуклеин кислоталаридир. Хужайрада РНКнинг ҳамма турлари РНК-полимераза ферменти иштирокида ДНК матрицасида синтезланади. Синтезланган РНК ДНКга комплементардир, чунки РНКда нуклеотидлар кетма-кетлиги тартиби ДНКдаги нуклеотидлар кетма-кетлиги тартибига боғлиқ. Хужайрада рРНК миқдорида энг кўп (ҳамма РНКнинг 80%ига яқин), улар юқори молекулали бўлиб ядрода синтезланади, оқсил билан боғланиб прерибосомалар ҳолатида цитоплазмага чиқарилади ва у ерда етилиб рибосомалар ҳосил бўлади. тРНК – қуйи молекуляр кислота бўлиб, ўзига хос “беда барги” типига кўринишга эга. тРНК рибосомаларга аминокислоталарни ташигани учун хужайрада 20 хил тРНК мавжуддир. Уларнинг ҳар бирида фақат маълум аминокислотани бириктира оладиган махсус триплети бўлади, иРНК (ёки матрица РНК, мРНК) хужайрадаги РНК умумий миқдорининг 2% ини ташкил этади ва молекуляр массаси хилма-хиллиги билан характерланади. Улар ядрога синтезланиб, информосомалар (махсус рибонуклеопротеид заррачалар) таркибида цитоплазмага чиқазилади. Эукариотларда, ядрога узун молекулали бошланғич – РНКлар (про-иРНК) синтезланиб, улар цитоплазмага чиқишдан аввал “етилади”. Бу жараён **процессинг** дейилади. Бунда етилган иРНКнинг айрим ноинформатив қисмлари узиб ташланади, қолган информатив қисмлари эса бир-бирига қайта уланади. Бу ҳодиса **сплайсинг** дейилади. Шундай қилиб, оқсил тузилиши тўғрисида ахборот

(оқсиллар хужайра, тўқима, аъзо ва организмнинг махсуслигини таъминлайди) ДНК да ёзилади. ДНК ядроларида жойлашади, оқсил молекулалари эса (эукариотларда) цитоплазмада, рибосомаларда синтезланади. ДНК билан рибосомалар орасидаги воситачиликни информацияни ташувчи иРНК бажаради. Аввал ДНК матрицасида иРНК синтезланади. Бу жараён **транскрипция** дейилади. Рибосомаларда эса бу ахборот синтезланадиган оқсил молекулаларига кўчирилади.

Рибосомаларда оқсил синтезланиши жараёни **трансляция** дейилади. ДНКда ахборот нуклеотидлар кетма-кетлиги шаклида, оқсилда эса аминокислоталар кетма-кетлиги шаклида ёзилган. Шундай қилиб, ахборот 2 хил тилда: нуклеин кислоталарда нуклеотидлар тилида, оқсилда эса аминокислоталар тилида ёзилади. Хужайрада ахборотни гўё бир тилдан иккинчи тилга таржима қилувчи система – луғат, ирсий код мавжуддир. Ирсий кодда 20 хил аминокислоталар тўғрисида ахборот ифодаланган нуклеотидлар сони фақат 4 та бўлганлиги учун 1 та аминокислота ҳақида ахборот 3 та ёнма-ён жойлашган нуклеотидлар томонидан белгиланади, яъни код триплет характериға эгадир. Тўрт нуклеотид учтадан бўлганда 64 та вариант, яъни 20 та аминокислотани белгилаш учун керагидан ҳам ортиқча триплетларни ҳосил қилади (1-жадвал).

Триплетларнинг ортиқчалиги ирсий коднинг айишига сабаб бўлади:

1 аминокислота фақат битта триплет билангина эмас, баъзан 2-4 хил триплетлар билан шифрланиши мумкин. Масалан, фенилаланин аминокислотаси 2 та, лейцин аминокислотаси эса 6 триплет орқали кодлашиши мумкин.

1-жадвал.

Генетик код

Биринчи	Иккинчи азотли асос	Учинчи
---------	---------------------	--------

азотли асос	У	Ц	А	Г	азотли асос
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	nonsens	nonsens	А
	Лей	Сер	nonsens	Тир	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Апр	У
	Лей	Про	Гис	Апр	Ц
	Лей	Про	Глу	Апр	А
	Лей	Про	Глу	Апр	Г
А	Иле	Тре	Асп	Сер	У
	Иле	Тре	Асп	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Апр	А
	Мет	Тре	Лиз	Апр	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ача	Глу	Гли	Г

Бирорта оксил молекуласи (тўғрироғи битта полипептид занжири) тузилиши ҳақида ахборотни сақловчи ДНКнинг бир қисми ген дейилади.

Генлар оксил синтезида бевосита иштирок этмайди. ДНК иРНКга ахборот ёзиб олинadиган намуна ёки матрица ҳисобланади. ДНК триплетларнинг нусхаси бўлган иРНКнинг учта нуклеотида (триплет) кодон дейилади. Айрим кодонлар ҳеч қандай аминокислотани кодлаштирамайди уларни **маъносиз (нонсенс) кодонлар** дейилади. 3 та нонсенс кодонлар мавжуд бўлиб, улар полипептид занжири синтезини тўхтатувчилар ҳисобланади.

Трансляция жараёнида ахборотнинг кўчирилишини амалга ошираётган фермент маъносиз кодонларга етганда биосинтез дарҳол тўхтайдди. Информациянинг кўчирилиши бир йўналишда боради. Ирсий код бир-бирини тўлдирмаслик характериға эгадир: ҳар бир нуклеотид бир вақтнинг

Ўзида фақат битта триплет таркибига кира олади: масалан, -УУУ-ЦУУ-АУУ ҳолати УУУ-ЦУУ-АУУ ҳолатига ўтиши мумкин эмас. Ирсий коднинг яна бир муҳим хусусиятларидан бири – унинг **универсал характеридир** – чунки у вируслар, бактериялар, ҳайвонлар ва одамлар учун бир хил. Ирсий коднинг универсаллиги органик оламнинг ривожланиш бирлигини кўрсатувчи асосий далиллардан биридир.

ДНК (генлар) стабиллик хусусиятига эга бўлгани учун ҳар бир тур учун характерли бўлган белгилар авлоддан-авлодга ўзгармай ўтади. Лекин баъзи шароитларда, ҳар хил омиллар таъсирида ирсий ахборот ўзгариши мумкин. Бу ҳодиса **мутация** деб аталади. Мутациялар ирсий ўзгарувчанликнинг асосидир. Ирсий ўзгарувчанлик эса тирик табиат эволюциясининг негизидир. Мутациялар ирсий ахборот ўзгариши натижасида келиб чиқади. Мутацияларни генотипга, фенотипга, мосланувчанликдаги аҳамиятига, уни келтириб чиқарган сабабларга қараб ва бошқа принципларга асосланиб классификациялаш мумкин.

Ирсий ахборотнинг ўзгариш миқдорига қараб геном, хромосома ва ген мутациялари тафовут этилади. **Геном мутациялари** – хромосомалар сонининг ўзгаришидир. Хромосомалар сони ортиши ва камайиши мумкин. Геномда хромосомалар тоқ тўплами ўзгариши – **гаплоидия**, кўпайиши эса **триплоидия** дейилади (3n-триплоидия, 4n-тетраплоидия, 5n-пентаплоидия ва хоказолар). Гаплоидия ва полиплоидия одамда учраса ўлимга сабаб бўлади. Спонтан абортусларда ҳомилада полиплоидия аниқланиши мумкин, полиплоидия билан туғилган чақалоқлар жуда кам ҳолатларда 3-5 суткагача яшаши мумкин. Бундай чақалоқларда кўплаб ривожланиш нуқсонлари кузатилади.

Баъзан мозаик шакллар учрайди (айрим хужайраларда 2n, бошқаларда эса 3n). Бундай 2n/3n мозаик организмлар яшаши мумкин, лекин уларда ҳар хил аномалиялар, жисмоний ва рухий ривожланишда ўзгаришлар кузатилади.

Айрим хромосомалар сонининг ўзгариши **гетероплоидия (анеуплоидия)** дейилади, улар ирсий касалликлар (синдромлар)га олиб

келади. Гетероплоидияда ҳам хомила ўлими кузатилади. Гетерохроматини кўп бўлган, структуравий генлар кам хромосомалар гетероплоидиясида одатда зиготалар ўлмайди.

13, 18, 21 аутосомалар трисомияси ҳамда гетеросомалар моносомияси ва трисомиялари кўп учрайди.

Гетероплоидия мейоз ва митоз жараёнлари бузилиши натижасида келиб чиқади. Агар гетероплоидия митоз бузилиши натижасида бўлса мозаик организмлар (45, XO/ 46, XX) ҳосил бўлади. Мутант хужайра линиялари онтогенезда элиминацияланиб бориши туфайли фенотипик аномалиялар яққол кўриниб турса ҳам бундай касалликларга лаборатория ташхиси қўйиш жуда қийиндир.

Айрим хромосомалар тузилишининг ўзгариши (хромосома абберрациялари) натижасида келиб чиқадиган касалликларнинг симптомлари геном мутацияларига нисбатан анча енгил кечади.

Ҳозирги вақтда 4000 дан ортиқ ген касалликлари аниқланган, полиген (мультифакториал) касалликлар эса одам патологиясининг 93% га яқинини ташкил қилади. Ген касалликлари аутосома генлари (фенилкетонурия) ёки жинсий хромосома генлари (гемофилия) мутациялари натижасида келиб чиқиши мумкин.

Агар мутация гомологик хромосомалардан бирида учраса, хромосома абберрацияси ва ген мутацияси гетерозиготаликка сабаб бўлиши мумкин. Гетерозиготалик абберрацияларда кариотипни ўрганиб, рецессив ген мутацияларида эса биокимёвий усуллар билан аниқланади.

Агар мутациялар гаметаларда учраса (*генератив мутациялар*) у гаметасида мутация бўлган одамларда эмас, балки уларнинг болаларида юзага чиқади.

Соматик хужайраладаги мутациялар тақдири ҳар хил бўлади. Агар мутация эмбриогенезнинг дастлабки босқичларида келиб чиқса мозаик организм ҳосил бўлади. (Масалан, бита одамнинг кўзлари ҳар хил рангда

бўлиши мумкин). Соматик мутациялар дифференциялашган ҳужайрада келиб чиқса ёмон сифатли ўсма ривожланиши мумкин.

Ҳар хил тўқималар ўсмаси касалликларда ўхшаш типдаги хромосома абберациялари аниқланган. Масалан, суяк кўмигининг қон ҳосил қилувчи тўқимаси ўсмаларида 8, 9, 21 ва 22 хромосомаларда делеция ва транслокациялар аниқланган.

Агар мутациялар сабаби аниқ бўлса бундай мутациялар *индуцирланган мутагенез* дейилади. Мутациялар сабаби аниқ бўлмаса *спонтан мутагенез* дейилади.

Индукцирланган мутагенез геномга мумкинлигидан ортиқ даражада муҳит омилларнинг таъсири натижасида кузатилади. Мутацияларни қандай муҳит омиллар ҳосил қилишига қараб, физик, биологик ва кимёвий мутагенез тафовут этилади.

Физик омилларга ҳар хил нурлар, вибрациялар, ҳарорат ва бошқалар киради. Шулардан ҳозирги даврда ионлаштирувчи нурлар таъсирида келиб чиқадиган радиацион мутагенез кўпроқ ўрганилган. Илмий-техника ривожланган ҳозирги даврда одам учун *кимёвий мутагенларнинг* хавфи тобора ортиб бормоқда. Бундай мутагенларга турмушда ва ишлаб чиқаришда учрайдиган, моддаларни, ҳамда дори препаратларини киритиш мумкин.

Дори препаратларининг мутагенлигини ўрганиш кўп исътемола қилинадиган кофе таркибидаги кофенинг мутаген эффекти аниқланган вақтдан бошланади. Кофе ва теофиллин бактерияларида хромосома бузилишларини индукциялаши аниқланди. Алкалоидлар айниқса биринчи навбатда морфин ҳам хромосома абберацияларини келтириб чиқариши аниқланди. Баъзи сульфаниламидлар, тиазин қатори ҳосилалари, нитрофуранлар, антибиотиклар юқори концентрацияда мутаген таъсир қилиши аниқланди. Шунинг учун ҳар қандай янги дори препаратининг сут эмизувчилар ва уларнинг ҳомилалари ҳужайраларида мутагенлигини аниқланиши шартдир. Бундай қилинмаса, шистосоматозни даволашда қўлланилган гикантон таъсирига ўхшаган ҳолат кузатилиши мумкин. Бу

препарат болалар ва ўсмирларни даволашда кенг қўлланилади. Унинг таъсирида фагларда, ачитқиларда, салмонеллаларда, дрозифила, сичқон хужайраларида, одам лейкоцитларида хилма хил мутациялар келиб чиқиши кенг аниқланди.

1979 йилда ҳар қандай янги дорилар мутагенлигини албатта текшириш тўғрисида қонун қабул қилинган. Ўсма касаллигига қарши дорилар, масалан, цитостатиклар (уретан, сарколизин) тинчлантирувчи (мепробамат, этаперазин) томир тортишишига қарши ва бошқа дорилар мутаген фаолликка эга.

Шунинг учун ҳам касалларга дориларни буюришда жуда эҳтиёт бўлиш керак. Ҳар бир врач жинсий хужайрадаги мутациялар кейинги авлодга ўтишини соматик мутациялар эса онкологик касалликларга сабаб бўлиши мумкинлигини умутмаслиги керак. Дориларни беришда касалликларнинг генератив функцияларига иммунологик ҳолатга ва бошқа физиологик кўрсаткичларига эътибор бермоқ зарур.

Биологик омилларга вируслар (қизамиқ, қизилча, сув чечак, герпес, паротит вируслари ва бошқалар) паразитлар, нотўлиқ овқатланиш (экзоген омиллар), одам организмида ҳосил бўлувчи гистамин, стероид гормонлар (эндоген омиллар) киради.

Комутагенларга ташқи мутаген омиллар таъсирини кучайтирувчи омиллар, масалан гельминт инвазиялари натижасида ҳосил бўлувчи токсинларни киритиш мумкин. Ҳозирги даврда мутагенезнинг олдини олиш имкониятлари анча кенгайди, Бу мақсадда — жумладан **антимутагенлар** ишлатилади, кучли мутаген фаолликка эга оғир металллар (платина, хром тузлари) билан доимо контактда бўлувчи саноат корхоналари ишчилари ўртасида витамин комплекслари каби антимутагенлар кенг қўлланилади. Ҳар хил моддалар орасида мутагенлар миқдори ҳар хил бўлади. Кимёвий бирикмалар орасида 5-10% моддалар мутаген фаолликка эга, пестицидлар ўртасида эса 50% моддалар мутаген фаолликка эгадир. Ташқи муҳит

мутагенлари ахборот маркази маълумотларига кўра кимёвий бирикмаларнинг жуда кўп хиллари мутаген фаолликка эгадир, уларнинг орасида дори препаратлари, овқат қўшимчалари, пестицидлар ҳам мавжуд.

Клиник қўлланиш босқичига дори дармонларнинг мутаген фаоллигини баҳолаш 3 та босқичда олиб борилади.

1. Мутагенлик эффектини аниқлаш.
2. Мутагенлик фаоллигини микдорий аниқлаш (тест-объектларда тажрибаларда аниқлаш), мутагеннинг минимал таъсирловчи дозасини аниқлаш — мутМТД.
3. Мутагеннинг йўл қўйиладиган дозасини аниқлаш, мутЙҚД.

Биринчи босқич модданинг мутаген фаоллигини аниқлашга имкон беради. Агар бирикма мутаген эффектига эга бўлса бу босқичда индуцирланган мутация типлари (генератив ва соматик мутациялар, ген ва хромосома мутациялари), ўрганилаётган мутагеннинг метаболитларининг мутаген эффекти аниқланади.

Мутагенларнинг ген мутацияларини келтириб чиқара олиши маълум микроорганизмларда, дрозофилаларда, сутэмизувчиларнинг сунъий ўстириладиган ҳужайраларида тажрибада текширилади. Кейин *in vitro* текшириш натижалари, одамлардаги кузатишлар (аҳолини эпидемиологик текшириш, турли касбда ишловчилар контингентлари, даволаниш мақсадида ёки тасодифан баъзи моддаларни қабул қилган шахсларда), сутэмизувчиларда ва бошқа тест объектларда ўтказилган тажрибалар натижаси таҳлил қилинади.

Мутаген фаолликка эга бўлган моддаларни **иккинчи босқичда** текшириш давом эттирилади. Мутагенлар фаоллигининг микдорий кўрсаткичларини аниқлашда сутэмизувчиларнинг соматик ва жинсий ҳужайраларида тажриба ўтказиш зарур: чунки ҳар иккала типдаги мутациялар ҳам одам учун реал хавф туғдиради, ундан ташқари соматик ва жинсий ҳужайраларнинг ҳар хил мутагенлар учун сезувчанлиги турличадир. Текширишнинг асосий шарти мутаген эффектни прогнозлаштириш учун

мутаген модданинг таъсир қилиш вақти билан унинг дозаси орасидаги боғланишни аниқлашдир. иккинчи босқични ўтказиш жараёнида мутагеннинг минимал таъсирловчи дозаси (мутМТД) аниқланади. Кўп ҳолатларда мутаген модда дозасининг ортиши мутациялар частотасининг ортиши билан корреляцияланади.

Ҳар бир мутаген модда учун максимал йўл қўйилиши мумкин бўлган доза, мутациянинг спонтан даражасини икки барабар ортириши мумкин. Бу коидадан радиацион мутагенезни текширишда фойдаланиш мумкин. Аммо бунда радиациянинг ва кимёвий мутагенларнинг ҳар хил механизмларини, индуцирлашган мутацияларнинг ҳар хил спектрлари, гаметогенезнинг ва хужайра циклининг ҳар хил босқичларининг радиацияга ва кимёвий мутагенларга ҳар хил сезгирлигини ҳисобга олиш зарур.

Учинчи босқичда мутагеннинг йўл қўйиладиган дозаси (мутЙҚД) аниқланади. Бу доза кимёвий моддалар учун мутациялар спонтан даражасидан 1% дан ортиқ бўлмаслиги керак. Бу доза қуйидаги формула орқали аниқланади: $\text{мутЙҚД} = \text{мут МТД} / 200$

бунда мутМТД — сутэмизувчиларда тажрибаларда аниқланган минимал таъсирловчи доза, 200 — одамга ўтказиш коэффиценти. Айрим ташқи муҳит омиллари мутаген фаоллигини баҳолашнинг оддий ва тўғри усулларини ишлаб чиқиш орқали муҳитнинг (ҳаво, сув, тупроқ, саноат чиқиндилари ва ҳоказолар) умумий мутаген ва канцероген фаоллигини аниқлаш масаласини ҳал қилиш мумкин.

Ташқи муҳит омилларининг мутаген таъсирини ўрганишнинг комплекс усулларини амалиётга тадбиқ этиш одамнинг саломатлигини муҳофаза қилиш чораларини ишлаб чиқиш учун зарурдир. Янги мутацияларни ҳосил қилувчи омилларнинг камайиши популяция генетик юкининг динамикасига таъсир қилади ва ирсий патологияли касаллар сонининг камайишига олиб келади.

Мутациялар частотаси битта авлодда, битта локусда 10^{-5} га тенг. Одамда генлар сони 10^5 га тенг бўлгани учун, ҳар бир авлодда ўртача

ҳисобда 1-10 тагача янги мутациялар келиб чиқиши мумкин. Ҳар хил генларнинг мутацияланиш частотаси ҳар хилдир, шунинг учун ҳам стабил ва мутади́л генлар тафовут этилади.

Геномда бошқа генларнинг мутацияланиш частотасини орттирувчи мутатор генлар ҳам бор.

Ҳар қандай тирик организм генотипи тарихий ривожланиш жараёнида шаклланган ўзаро таъсир қилувчи генларнинг барқарор динамик системаси ҳисобланади. Шунинг учун ҳам ҳар бир биологик тур нуқтаи назардан олганда мувозанатни бузувчи мутация ноқулай ҳолатдир. Табиийки эволюция жараёнида организмларда мутациялардан тикланиш, **репарация** механизмлари пайдо бўлган. Мутацияларнинг ҳалокатли таъсирига қарши табиий антимутацион тўсиқлар бор. Масалан, хромосомаларнинг жуфтлилиги генотипда гетерозигота ҳолатида рецессив мутациялар таъсирини чеклайди, рРНК, тРНК, гистон генларнинг кўп нусхаларининг мавжудлиги, ирсий коднинг тўлдирилмаслиги, айниганлиги ҳам мутацияларни чекловчи табиий омиллардан ҳисобланади.

Ҳар хил усуллар билан ген мутацияларининг репарацияланиши организмга ДНКнинг нормал структураларини тиклашга, "тузатишга" имкон беради. Одамнинг ёши ўтиши билан репарациялар системаси бўшашиб боради, натижада қариш жараёнида ёмон сифатли ўсма касалликлари ҳам ортиб боради.

Юқорида келтирилган қисқача маълумотлардан шундай хулоса чиқариш мумкин: тиббиёт генетикаси муаммоларини ўрганиш учун биринчи навбатда ирсият ва ўзгарувчанликни молекуляр генетик асослари ҳақида билимларга эга бўлиш лозим.

3. ТИББИЁТ ГЕНЕТИКАСИНING ЎРГАНИШ УСУЛЛАРИ.

Антропогенетиканинг бир қисми бўлган тиббиёт генетикасининг асосий текшириш усулларида тиббиёт амалиётига мослаштирилган ҳолда фойдаланилади. Одам ирсиятини ўрганиш усуллари ишлаб чиқишда

Френсис Гальтоннинг хизматлари буюкдир. У ўз тадқиқотларида генеалогия ва эгизаклар усулларида кенг фойдаланди, шогирди К. Пирсон билан ҳамкорликда биометрик генетикага асос солди. Ҳозирги даврда тиббиёт генетикасининг усуллари сони анча кўпайиб, ҳатто молекуляр биологиянинг энг янги усуллари ҳам ўз ичига олади.

Ф.Гальтон ўзининг 1865 йилда ёзган "Талантнинг ва характернинг ирсийлаиши" асарида ўз замонининг энг машҳур одамларининг биографияларини ўрганиб, уларнинг танлаган касбларида қўлга киритилган катта муваффақиятлари кўп жиҳатдан ирсиятга боғлиқ эканлигини аниқлади. Ф.Гальтондан ҳам анча олдин одам белгиларининг ирсийланиши тўғрисида айрим маълумотлар мавжуд эди. Моперти (XVIII асрда) полидактилиянинг айрим оилаларда кўпроқ учрашини аниқлади. Нассе (XIX аср бошларида) гемофилиянинг ирсийланиш ҳақидаги эмпирик қонунини таклиф этди.

Одам генетик текшириш объекти сифатида анча камчиликларга эга. Буларнинг энг асосийси — одамларда дурагайлаш, яъни экспериментал дурагайлаш усулини қўллаш мумкин эмаслигидир. Шундай бўлишига қарамасдан кишилиқ жамиятида никоҳнинг ҳар хил типларини топиш мумкин, керакли никоҳ типларини топиш учун изчиллик билан текшириш лозим. Узоқ қариндошлар тўғрисида аниқ маълумотлар тўплаш ҳам анча қийин, ҳолбуки буларсиз тўғри генеалогик карталарни тузиш мумкин эмас.

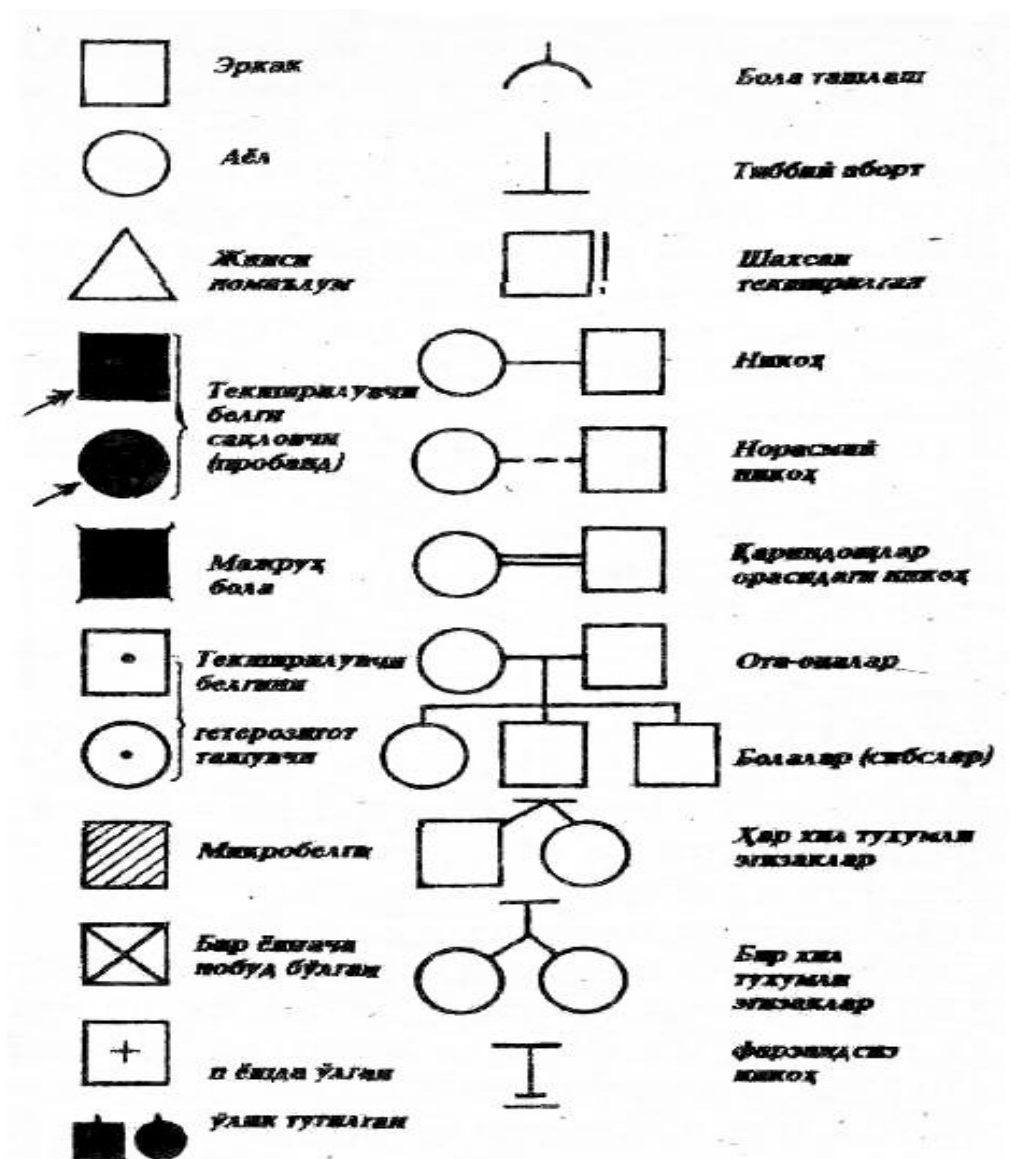
Ноқулайликлардан яна бири оилаларда фарзандлар сонининг анча камлигидир. Бу ноқулайликларга барҳам бериш учун маълум белги (касаллик) учрайдиган кўпроқ оилаларни ўрганиш лозим. Одам хромосомаларининг сонининг анча кўплиги (23 жуфт) ҳам ноқулайликлардан биридир. Аммо ҳозирги даврда бутун дунё миқёсида ўтказилган "Одам геноми" проекти муваффақиятлари туфайли одам хромосомалари ва улардаги бирикиш гуруҳлари тўлиқ ўрганилди. Шундай қилиб, антропогенетиканинг ҳозирги замон усуллари одам ирсияти тўғрисида анча тўлиқ, мукаммал ахборот тўплашга имкон беради.

3.1. Генеалогия усули.

Авлодлар шажарасини (генеалогиясини) тузишга асосланган усул бўлиб, амалиёт врачлари учун кенг маълум бўлган, энг қулай усулдир. Генеалогия усули пробанднинг (генетик врачнинг назоратига тушиб, ўрганила бошланган биринчи шахс) қариндошлари тўғрисида маълумотлар тўплаш, шажара тузиш ва уни тахлил қилиш босқичларидан иборат. Бунда пробандда ирсийланиши ўрганилаётган белгининг (касалликнинг) фенотипик намоён бўлиши кузатилмаслиги ҳам мумкин. Бу усул анча қулай ва осон бўлиб туюлишига қарамасдан бирмунча қийинчиликларга ҳам эгадир. Улардан бири — тўпланаётган ахборотнинг бузиб кўрсатилишидир. Агар оилада ирсий патология бўлса ҳар бир оила аъзоси бунда ўзининг айбдорлигини ҳис қилиши табиийдир. Шунинг учун ҳам баъзан сўралаётган шахс ўзининг авлодида шундай касалликнинг борлигини яширади, ёки эрининг (хотинининг) авлодида шундай касаллик бўлганлиги ҳақида нотўғри маълумот беради. Врач пробандни ёки унинг қариндошларини айбдорлик ҳиссидан халос қилишга, унда ўзига ишонч уйғотишга ҳаракат қилмоғи лозим. Иложи бориша шажара аъзоларини шахсан врачнинг ўзи текшириши, қариндошларнинг берган маълумотлари билан чекланиб қолмаслиги лозим. Агар бундай қилишнинг иложи бўлмаса, айниқса қариндошлар бошқа жойларда яшаса анкеталар орқали маълумотлар тўпланади. Анкетани оила врачлари тўлдириши мақсадга мувофиқдир. Анкета саволларини тузиш катта маҳоратни талаб қилади. Генетик врач ўзи шахсан текширганда турли ривожланишнинг кичик аномалияларини (РКА ёки стигмалар, микроаномалиялар) ўзи кўриши мумкин, анкета тузганда эса саволлар мутахассис бўлмаганлар ҳам тўғри жавоб бераоладиган қилиб ёзилган бўлиши керак. Масалан гипертелоризм борми деб сўраш мумкин эмас, чунки ҳамма врачлар ҳам бу қандай стигма эканлигини яхши билмаслиги мумкин. Кўз қорачиқлари орасидаги масофа қандай деб сўралгани тўғрироқдир.

Ҳозир стигмаларнинг 150 га яқин турлари аниқланган. Стигмалар ирсий касалликка мойиллик маркери (белгиси), дисэмбриогенезнинг, мутант геннинг

кам пенетрантлиги ёки экс-прессивлигининг далили бўлиши мумкин. 4-бобда асосий стигмаларнинг турлари келтирилган.



2-расм Авлодлар шажарасини тузишда қўлланиладиган

Фақат *...* бўлиши мумкин. 4-бобда асосий стигмаларнинг турлари келтирилган. гўғри тузишга имкон беради.

Шажара схемасини чизишда умумий қабул қилинган белгилардан фойдаланилади (2-расм).

Генеалогия усулидан фойдаланиш қуйидаги саволларга жавоб беришга имкон беради.

Ўрганилаётган белги (касаллик) ирсийми ёки ирсиймас эканлига.

1. Ирсийланиш типининг қандайлиги, белгининг пенетрантлиги ва экспрессивлиги.

2. Келажак авлоднинг прогнози.

3. Бундан ташқари бу усулдан одам популяцияларида мутацион жараённинг жадаллигини ўрганишда, тиббий-генетик маслаҳатини ўтказишда, генларнинг бирикиши ва ўзаро таъсирини таҳлил қилишда ва уларни карталаштиришда ҳам фойдаланиш мумкин.

Шажарани тузишни пробанддан бошланади. Кейин эса унинг I, II, III, IV даражадаги қариндошлари сўралади ва текширилади, қон-қариндош бўлмаган қариндошларни ҳам текширилади. Тиббиётда бу усул клиник-генеалогик усул деб ҳам аталади, чунки шажара биронта касалликка нисбатан тузилади.

Ҳозирги даврда шажара тузиш кўпроқ касалликка нисбатан эмас (чунки кўп ҳолатларда бу жуда қийин, мутант ген шажара аъзоларидан бирида бўлса ҳам касаллик юзага чиқмаслиги мумкин) балки касалликнинг асосий белгисига нисбатан амалга оширилади.

Масалан, гипертониянинг ирсийланиши ўрганилаётганда оиланинг кичик аъзолари - болалар ўрганилаётган бўлсин. Табиийки, уларда ҳали гипертония бўлмайди. Шунинг учун болаларда жисмоний машқ билан тест ўтказиш ва қанча вақтдан кейин қон босими меёрига тушишини аниқлаш мумкин. Шундай қилиб, бунда қон босимининг регуляцияси ўрганилади.

Маълумотлар тўплангандан кейин шажарани график тасвирланади, ҳар бир шажара аъзосининг пробандга қариндошлигини курсатилади. Авлодлар рим рақамлари билан чап томонда юқоридан пастга ифодаланади, авлод аъзолари эса чапдан ўнгга араб рақамлари билан белгиланади.

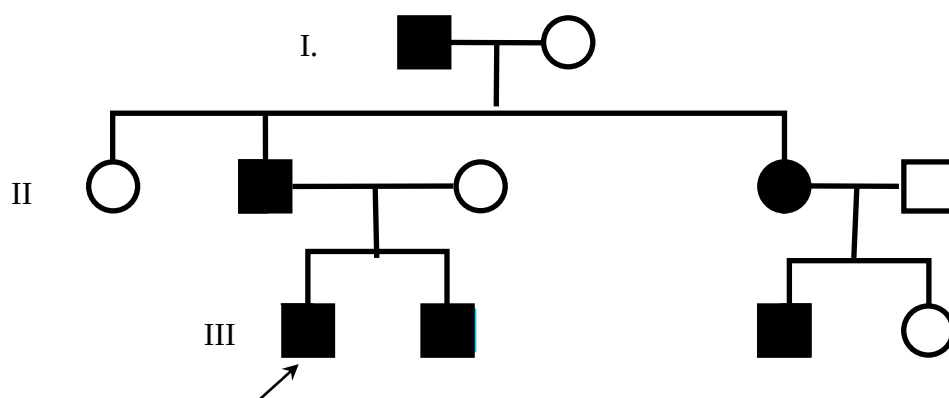
Кейин генетик таҳлил вариантларидан бири — генеалогик таҳлил ўтказилади. Бунда шу нарсани унутмаслик керакки белги (касаллик) шажарада бир неча марта учраши, лекин у ирсий бўлмаслиги мумкин.

Агар битта патологик омил аёлга унинг ҳар бир ҳомиладорлик даврида бир хил таъсир кўрсатган бўлса бу фенотипия бўлиши мумкин. Ёки ташқи муҳит омили ўзини зарарли таъсирини оила аъзоларининг ҳамма аъзоларига кўрсатган бўлиши мумкин. Агар белгининг ирсий эканлиги аниқланса, ирсийланиш типини аниқлашга ўтилади. Бунда шажара маълумотларини статистик усулда

хисобланади. Бу усуллар К.Штерн, В.Маккюсик монографияларида батафсил баён қилинган. Статистик ишлов беришни оилаларни регистрациялашни қандай усуллар билан ўтказилганлигини аниқлашдан бошлаш лозим (тўлиқ, тўлиқмас, такрорий усуллар). Бунинг учун юқорида кўрсатилган кўлланмалардаги жадваллардан фойдаланилади. Белгилар кодоминантлик (масалан АВО, MN қон гуруппалари); аутосома-доминант (масалан, 1905 йилда биринчи марта тасвирланган брахидактилия), аутосома-рецессив (ДНКнинг ультрабинафша нур таъсиридан кейин репарацияланганлиги натижасида келиб чиқадиган пигментли ксеродерма), ёки гетеросома-доминант, гетеросома-рецессив типда ирсийланиши мумкин.

Аутосома-доминант (АД) типда ирсийланишида (3-расм) қуйидаги характерли белгилар кузатилиши мумкин:

- А) Белги шажара аъзоларининг кўпчилигида, ҳар бир авлодда, "вертикал" типда кузатилади;
- Б) Ота-она иккови ҳам белгини болаларига бир хил ўтказиши мумкин;
- В) Белги эркакларда ва аёлларда бир хил учрайди;
- Г) Агар белги кам учрайдиган бўлса, авлоднинг тахминан 50% да кузатилиши мумкин;
- Д) Касал ота-оналардан соғ болалар туғилади;
- Е) Касаллик гомозиготаларда оғирроқ кечади ёки летал бўлади.

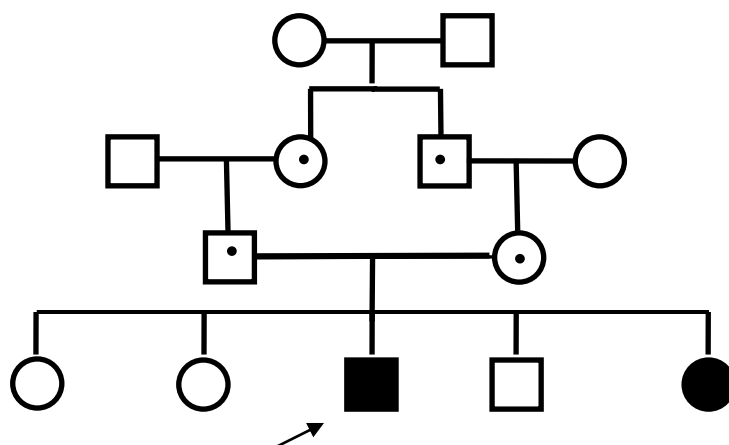


3-расм. Аутосома доминант ирсийланиш

Бундай ирсийланиш типига Марфан синдроми, Ахондроплазия, Элерс Данло синдромининг 1, 2, 3, 4, 7,8 типлари мисол бўлади.

Аутосома-рецессив (АР) ирсийланиш типининг (4-расм) характерли белгилари:

- А) Касалларнинг сони шажарада кам бўлади;
- Б) Белгилар "горизонтал" типда ирсийланади. Айрим авлодларда умуман кузатилмаслиги мумкин;
- В) Фенотипик соғлом ота-оналардан 25% ҳолатда касал болалар туғилиши мумкин;



4-расм. Аутосома рецессив ирсийланиш.

- Г) Ота –онадан бири касал бўлса соғлом болалар туғилиши мумкин;
- Д) Касал ота-оналардан соғлом фарзанд туғилмайди;
- Е) Эркаклар ва аёлларда белги бир хил учраши мумкин;

Бундай шажараларни таҳлил қилганда белги фенотипик намоён бўлган оилаларда қон-қариндошлар орасидаги никоҳлар умумий популяцияга нисбатан кўпроқ эканлиги аникланади. Бундай ирсийланиш типига мисоллар: муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, Вильсон-Коновалов касаллиги, адреногениталь синдром, мукополисахаридозлар.

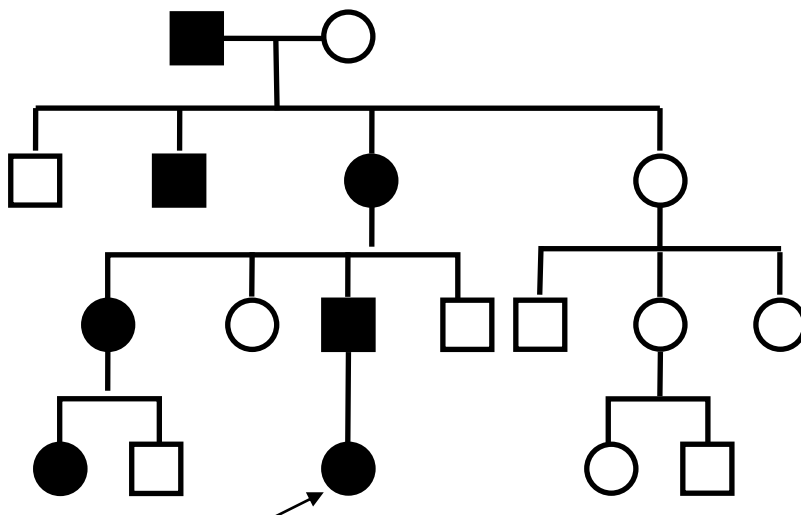
Аутосома-доминант ва аутосома-рецессив ирсийланишнинг характерли хусусиятлари генотипда кам экспрессияланувчи, кам пенетрантликка эга генлар бўлганида, ёки эпистатик ген бўлганида ўзгариши мумкинлигини унутмаслик керак.

Кодоминантлик ва чала доминантлик типиде ирсийланишда гетерозиготаларда доминант гомозиготаларга қараганда белгининг суст намоён бўлиши кузатилади.

Гетеросомаларга боғлиқ ирсийланиш ҳам характерли белгиларга эга.

Х-хромосомага бириккан ирсийланишнинг ўзига хослиги шундан иборатки бунда эркак организм Х-хромосома генларига нисбатан гемизиготали ҳисобланади (фақат битта хромосомаси бўлгани учун), белгини фақат қизларига ўтказади.

Х-хромосомага бириккан доминант (Х-Д) ирсийланиш типиди (5-расм) куйидаги ўзига хосликлар кузатилади:

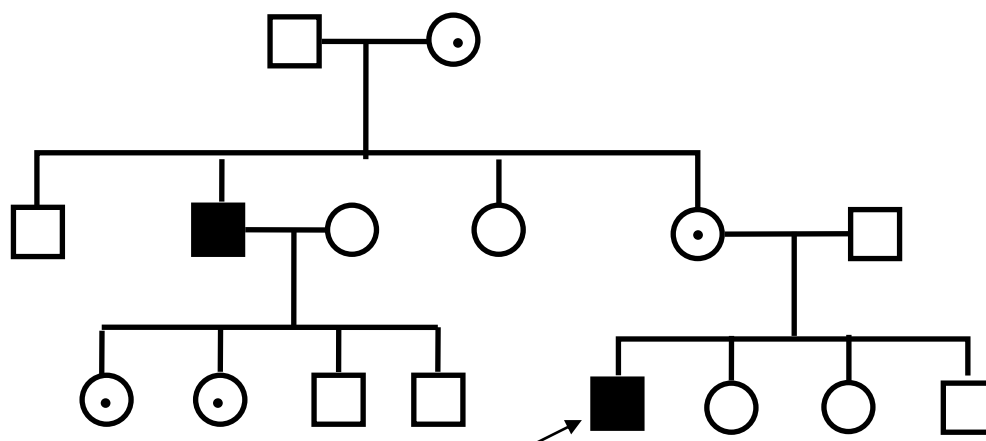


5-расм. Х хромосомага бириккан доминант ирсийланиш

- А) Белги аёлларда эркакларга қараганда кўпроқ учрайди;
 - Б) Агар она касал бўлса ҳамма болаларига ўтиши мумкин (она гомозиготали бўлганда);
 - В) Агар белги отада бўлса, ҳамма қизларида намоён бўлади, ҳамма ўғиллар соғлом бўлади;
 - Г) Ота-оналар соғлом бўлса ҳамма болалари соғлом бўлади;
 - Д) Аёллар кўпинча гетерозиготали бўлгани учун енгил касалланади, эркаклар гемизиготали бўлгани учун оғирроқ касалланади.
- Х-Д типидagi ирсийланишга мисоллар: Д витаминга резистент рахит, қандсиз диабет, тиш эмали қўнғир бўлиши, 2- курак тиш бўлмаслиги ва бошқалар.

Ххромосомага бириккан рецессив (X-P) ирсийланиши (6 -расм) типиде куйидаги ўзига хос хусусиятлар тафовут этилади:

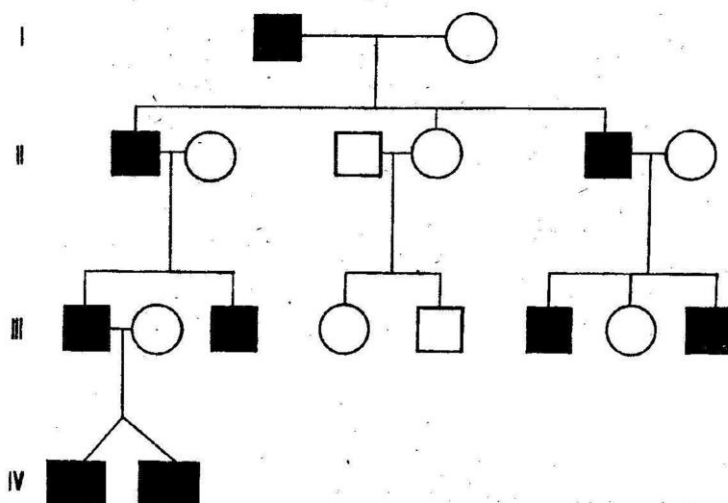
- А) Кўпроқ касаллик эркекларда учрайди;
- Б) Ўғилга ҳеч қачон отанинт белгиси ўтмайди;
- В) Агар пробанд касал аёл бўлса, унинг отаси ва ўғилларининг ҳаммаси касал бўлади;
- Г) Касал эркек ва соғлом аёл никоҳидан туғилган ҳамма болалар соғлом, лекин уларнинг қизларидан туғилган ўғил болалар касал бўлиши мумкин;
- Д) Соғлом эркек ва гетерозиготали аёл никоҳидан 50% ўғил болалар касал туғилиши ва қизлар ҳаммаси соғлом бўлиши мумкин.



6-расм. X хромосомага бириккан рецессив ирсийланиш

X-P типиде ирсийланишга мисоллар: X фригил олигофрения, гемофилия, дальтонизм, Дюшенн мушак дистрофияси, Леш-Нихан синдроми.

Белгининг гени **Y хромосомага бириккан бўлса голандрик ирсийланиши**



7-расм. Y-хромосомага бириккан белгининг ирсийланиши.

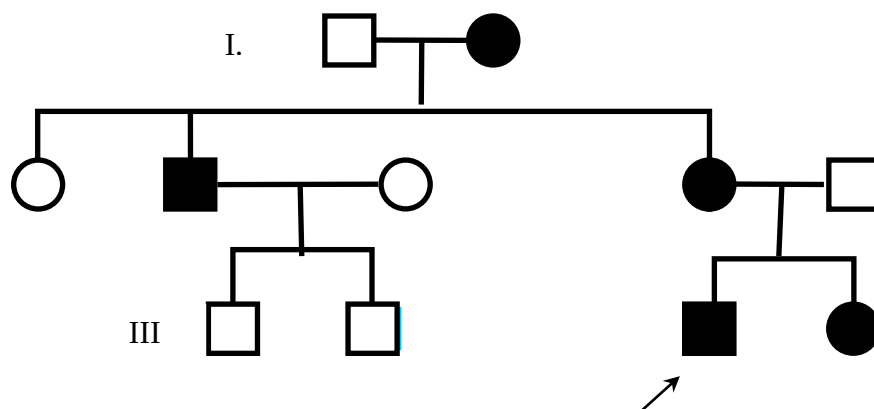
кузатилади. Белги отадан фақат ўғилларига ўтади (7-расм).

Мисоллар: синдактилия шаклларида бири, аурикуляр гипертрихоз.

Цитоплазматик (митохондриал) ирсийланиш(8-расм).

Бу ирсийланиш типи митохондрия генларига боғлиқ. Митохондриал ирсийланиш типининг характерли хусусиятлари:

- А) Касаллик фақат онадан ўтади;
- Б) Ўғиллар ҳам, қизлар ҳам касалланиши мумкин;
- В) Касаллик отадан болаларига ўтмайди.



8-расм.Цитоплазматик (митохондриал) ирсийланиш

Митохондриал ирсийланиш типига мисоллар: кўриш нервининг Лебер дистрофияси, митохондриал миопатия (MELAS, MERFI синдромлари), онкоцитома, прогрессивланувчи офтальмоплегия.

3.2.Эгизаклар усули.

Бу усул ҳам 1875 йилда Ф.Гальтон томонидан таклиф этилгандир. Лекин Гальтон эгизакларни бир тухумли (монозигот-МЗ) ва икки тухумлиларга (дизигот-ДЗ) ажратмаган. Кейинроқ бу усул бошқа олимлар томонидан анча такомиллаштирилди. Усулнинг моҳияти қуйидагидан иборат: аввал МЗ ва ДЗ эгизаклар ва умумий популяциядан назорат гуруҳлари тузилади.

Кейин алоҳида-алоҳида МЗ ва ДЗ лар бир-бири билан солиштирилади, сўнгра МЗлар ДЗлар билан, энг охирида эса эгизаклар назорат гуруҳи билан солиштирилади.

Эгизаклар усули ёрдамида белгининг (касалликнинг) ривожланишида ирсият ва муҳит таъсирининг нисбатан роли аниқланади. Аммо белгиларнинг

конкордантлиги (ўхшашлиги) ва **дискордантлигини** (ўхшамаслиги) тахлил қилишдан аввал эгизакларнинг қандай зиготалигини (монозиготали ёки дизиготалигини) аниқлаб олиш зарур. МЗ лар майдаланишнинг дастлабки босқичларида битта зиготадан иккига бўлиниб, мустақил ривожланган болалардир. Шунинг учун ҳам МЗ лар генотиплари бир-бирига тўлиқ ўхшашдир (соматик мутациялар, келиб чиқиши мумкинлигини эътиборга олмаганда), МЗ ларда учрайдиган фарқлар муҳит таъсирининг натижаси ҳисобланади (-расм). ДЗлар бир вақтда оталанган икки тухум хужайрадан ривожланган ва бир вақтда туғилган болалардир.

ДЗ лар оиладаги оддий сибслар каби бир-бирига ўхшаши ёки ўхшамаслиги мумкин, чунки уларнинг умумий генлари 50%га тенгдир. Уларнинг бошқа сибслардан фарқи эмбриогенезда ва туғилгандан кейин бир хил муҳит омилларининг таъсирида бўлишидир. Агар улар ҳар хил жинсли бўлса дарҳол ДЗ ларга киритиш мумкин.

Бир жинсли эгизакларни зиготалигини аниқлаш учун уларни ҳар хил мезонлар бўйича солиштириш лозим. Энг аниқ усул — бу **терини трансплантациялашдир**. Трансплантантнинг яхши қўшилиб кетиши монозиготаликдан дарак беради. Зиготаликни аниқлашда эгизакларда **HLA-система гаплотиплари бўйича солиштириш** ҳам яхши натижа беради. Бу система жуда катта полиморфизмга эга бўлгани учун HLA гаплотиплари бўйича ДЗ ларнинг конкордант бўлиши мумкин эмас. Эгизакларнинг зиготалиги тўғрисида аниқ маълумотларни, бошқа моноген ирсийланувчи полиморфизм белгиларни, масалан **эритроцитлар қон системаларини** (ABO, MN, Rh, Лютеран, Даффи, Левис ва бошқалар), **зардоб системаларини** (гаптоглобинлар, трансферринлар, гаммаглобулинлар) солиштирганда ҳам олиш мумкин. Лекин бунда эгизакларнинг ота-оналари шу белгилар бўйича бир хил бўлганда олинган маълумотлар аниқ чиқмаслигини унутмаслик керак.

1924 йилда Сименс томонидан таклиф этилган **полисимптом ўхшашилик** усули ҳам анча қулайдир, чунки бу усул солиштириш осон бўлган, тор реакция нормасига эга бўлган фенотипик белгиларни ўрганишга асослангандир. Бундай

белгиларга — қош, бурун, кулоқ супраси, кўл, тирноқ, соч шакллари, кўз, тери, соч ранглари бошқаларни киритса бўлади. Белгилар учун махсус баҳолаш шкаллари ишлаб чиқилганлигига қарамасдан бу усулда субъектив хатоликларга йўл қўйиш мумкин. Зиготаликни аниқлашда **анкеталар тўлдириш усулидан** ҳам фойдаланиш мумкин.

Анкетага: "Сизларни ота-оналарингиз, кариндошларингиз, яқин дўстларингиз адаштирадиларми", ва шунга ўхшаш саволларни киритиш мумкин. Зиготаликни аниқлашда яхши натижа берувчи ёрдамчи усуллардан бири **дерматоглифика** усулидир. Бу усулда фақат сифат кўрсаткичларинигина эмас, балки миқдорий кўрсаткичларни таҳлил қилиш мумкинлиги кўпинча аниқ натижаларни беради.

Ҳамма текшириладиган ҳолатларда монозиготалик ёки дизиготаликни аниқлашда асосан уларнинг ўхшашлиги эмас балки ўхшамаслиги ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир.

Илгари кўп қўлланилган зиготаликни **хорионлар** ва **йўлдошлар сонига қараб аниқлаш** усули кўпинча аниқ натижа бермайди, чунки МЗ ларда 20% ҳолатда 2 та хорион учраши мумкин, ундан ташқари кўпинча бундай маълумотларни олиш ҳам қийин. Шунини ҳам эътиборга олиш зарурки эгизаклар туғилиш частотаси 1%га яқин бўлади (улардан 1/3-1/4- қисми монозиготалардир). Ҳар хил популяцияларда бу кўрсаткич ўзгарувчан бўлиши ҳам мумкин. Бундай ўзгаришлар асосан дизиготаликларга боғлиқ. Шунинг учун ҳам ишни бошлашдан аввал Вайнберг усули ёрдамида ўрганилаётган популяцияда МЗ лар ва ДЗ лар нисбатини аниқлаб олиш, кейин эса ўрганилаётган гуруҳни ажратиб олиш зарур. Бу айниқса ирсий касалликларни ўрганилаётганда катта аҳамиятга эгадир.

Эгизаклар усулининг охириги босқичи МЗ лар ва ДЗ лар гуруҳларини ўзаро ва бир-бирлари билан солиштиришдир.

Конкордантликни сифат ва миқдорий белгиларига қараб ҳисоблашга имкон берадиган махсус формулалар мавжуддир.

Муҳитнинг ва ирсиятнинг ролини аниқлаш учун ҳам махсус формулалардан фойдаланилади.

Масалан, Хольцингер формуласи **ирсият (H)** ва **муҳит (E)** ролини аниқлашга имкон беради.

$$H = \frac{CMZ - CDZ}{100 - CDZ} \times 100$$

Бунда: H — ирсийланиш коэффиценти

МЗК — монозиготалар конкордантлиги

ДЗК - дизиготалар конкордантлиги

$$E = 100 - H$$

E — муҳит таъсирининг кўрсаткичи.

Масалан қон гуруҳи мисолида муҳитнинг ва ирсиятнинг ролини кўриб чиқамиз.

Монозиготалиларда қон гуруҳи конкордантлиги 100% ёки 1 га тенг, дизиготалиларда эса 40% га (0,4) тенг.

$$\text{Демак, } H = \frac{100 - 40}{100 - 40} \times 100 = 100\%$$

$$E = 100 - H = 100 - 100 = 0$$

Шундай қилиб, қон гуруҳи каби белги асосан генотип орқали аниқланади.

Кўпчилик белгиларнинг ривожланиши учун ирсий ахборот мавжудлигидан ташқари муҳит омилларининг таъсири ҳам зарурдир. Агар H=70% (0,7) дан юқори бўлса белгининг ривожланишида **ирсиятнинг роли** ҳал қилувчи бўлади,

H кўрсаткичи 40% дан 70% гача бўлганда белгининг ривожланишида **ирсият ҳам муҳит ҳам** қатнашади: H=40% (0,4)дан кам бўлганда эса белги асосан **муҳит омиллари** таъсирида ривожланади. 2-жадвалда баъзи касалликларнинг конкордантлиги ва дискордантлиги келтирилган. Мавзуни ўзлаштиришда, масалалар ечишда шу маълумотлардан фойдаланиш мумкин. Бу маълумотлар одамнинг ҳар хил касалликларида муҳитнинг ва ирсиятнинг ролини аниқлашга имкон беради.

2-жадвал

Эгизакларда ирсий касалликлар конкордантлиги

Касаллик	Конкордантлик	
	МЗ	ДЗ
Соннинг туғма чиқиши	41	3

Қизамиқ	98	94
Маймоқлик	32	3
Паротит	82	74
Сил	67	23
Ревматизм	47	17
Қандли диабет	65	18
Шизофрения	69	10
Эпилепсия	67	23

Эгизаклар усули ёрдамида ҳатто юқумли касалликларда (кўк йўтал, сил) ташқи муҳит омиллари (инфекция) таъсири аниқ бўлганда ҳам касалликлар патогенезида озгина бўлса ҳам ирсиятнинг роли борлигини англаш қийин эмас. Чуқур солиштириш натижаларини пухта ўрганиш шу нарсани кўрсатадики фақат касалликнинг ўзи ўхшаш бўлибгина қолмасдан уларнинг клиник кўринишларида ва кечишида ҳам ўхшашлик кузатилади. Шунинг учун ҳам эгизаклар усулида мультифакториал касалликларга ирсий мойилликни ўрганишда кенг фойдаланиш мумкин.

Педагоглар ва педиатр врачлар эгизаклар усули ёрдамида муҳит ва ирсиятнинг интеллект, руҳий қобилиятларни ривожланишидаги родини аниқлаш мумкинлигини унутмасликлари керак. Боланинг табиий туғма қобилиятлари фақат муҳитнинг маълум шароитлари мавжуд бўлгандагина юзага чиқиши мумкин. Шунингдек энг қулай муҳит шароитлари бўлганида ҳам қобилиятнинг ирсий жиҳатдан генотипда белгиловчи генлари бўлмаганида юзага чиқиши мумкин эмас.

Шунинг учун ҳам аввал болада қандай қобилиятлар борлигини маълум тестлар ёрдамида аниқлаш, ундан кейин эса унинг ривожланиши учун зарур шароитни яратиш лозим. Ҳозирги даврда эгизаклар усули фармакогенетикада кенг қўлланилмоқца. Бу эгизак-шерик бўйича назорат усулидир. Усулнинг моҳияти шундан иборатки бунда касал МЗ лар гуруҳи иккита кичик гуруҳларга

ажратилади. Битта кичик гуруҳни янги препарат (самарадорлиги аниқланиши лозим бўлган) билан иккинчи кичик гуруҳни эса эски қўлланиб келинаётган препарат билан даволанади.

МЗ лар бир хил генотипга эга бўлганлиги учун улардан олинган маълумотлар умумий популяциядаги назорат гуруҳидан олинган натижаларга нисбатан шубҳасиз ишончли бўлади. Шунинг учун ҳам бу усул қўлланилганда текширилаётган гуруҳлар сони МЗ лар учун кам (20 жуфт), умумий популяция учун эса жуда кўп бўлиши лозим. Бундан ташқари умумий популяция олинганда текширилаётган шахсларни ёшига, жинсига, касалликнинг оғир-енгиллигига қараб танлаб олиш лозим. Умумий популяция текширилганда бари бир даволаш самараси ҳар хил бўлиши мумкин, чунки, ҳар бир препаратга нисбатан турли шахсларнинг индивидуал сезувчанлиги турлича бўлади.

3.3. Цитогенетик усул.

Бу усул XX асрнинг 50-йилларидан бошлаб қўлланиб келинмоқда, хромосомаларни микроскопда текширишга асосланган. Шу йилларда лейкоцитларни сунъий ўстириш усули ишлаб чиқилди, уларда хромосомаларнинг метафаза ҳолатини олиш ва хромосомаларни микроскопда текшириш усуллари йўлга қўйилди. Цитогенетик усулни қўллашнинг биринчи муваффақиятли натижаси 1959 йилда Лежен томонидан Даун синдромида хромосомалар сонининг аномалиясини аниқланиши бўлди.

Ҳозирги вақтда цитогенетик усулдан хромосомалар тузилиши ва сонининг ўзгаришларига боғлиқ бўлган касалликларни ўрганишда, хромосомаларни карталаштиришда, уларнинг полиморфизмини ўрганишда ва бошқа ирсий муаммоларни аниқлашда кенг фойдаланилади.

Фақат цитогенетик усулгина хромосома патологияларида ташхис қўйишга имкон беради, шунинг учун ҳам дифференциал ташхисда бу усул жуда қулайдир. Масалан, Даун касаллигининг клиник кўриниши аниқланганда фақат цитогенетик усулнинг ёрдами билангина трисомия вариантыни (47, XX+21) транслокация синдромларидан (46,XX,t(15+21)) ажратиш мумкин. Бун

аниқлаш эса касал бола бўлган оилада авлод прогнозини аниқлашда жуда муҳим аҳамиятга эгадир. Цитогенетик усулни қўллашнинг асосий босқичлари қуйидагилардир: 1) хужайраларни ажратиб олиш ва сунъий ўстириш; 2) хромосомаларнинг метафаза ҳолатини олиш; 3) метафаза ҳолатидаги хромосомаларни микроскопда ўрганиш ва кариотипни аниқлаш.

Ҳозирги даврда интерфаза ҳолатида ҳам хромосомаларни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилган, лекин уларнинг аниқ тузилишини фақат митоз ёки мейоз метафазаларидагина яхши ўрганиш мумкин.

Текшириш учун хужайраларни *суяк қўмигидан, теридан, уруғдонлардан* олиш мумкин, лекин энг қулай объект-қоннинг *ядро сақловчи хужайраларидир.*

Периферик қоннинг лейкоцитларини (а) 2-3 сутка давомида **ФГА (фитогемагглютинин)** (б) қўшилган муҳитда сунъий ўстирилади. ФГА хужайраларнинг бўлинишини тезлаштиради. Метафаза стадиясида хромосомалар жуда яхши кўринади, шунинг учун ҳам бўлинаётган хужайралари бўлган озиқ муҳитга **колхицин** (в) моддасини қўшамиз. Бу модда бўлиниш дуки ипларини парчалайди ва митозни метафазада тўхтатади. Кейин ядро мембранасини парчалаш учун хужайраларга **гипотоник эритма** қўшилади, **фиксацияланади**, буюм ойначаларига ўтказилган хужайралар **бўялади ва микроскопда** (г) текширилади (13-расм). Хромосомаларни бири-биридан ажратиш учун аввал уларнинг **микрофотографияси** тайёрланади, кейин **кариограмма (идиограмма)** тузилади. Хромосомаларни индивидуал фарқлаш учун Париж номенклатурасига асосланган хромосомалар таснифидан фойдаланилади. Хромосомалар асосан узунлигига ва центромерасининг жойланиш тартибига қараб (метацентрик, субметацентрик, акроцентрик, йўлдошли ва бошқа типлар) ажратилади. Оддий бўйаш усули қўлланганда хромосомалар бир текис бўялади, ўхшаш хромосомаларни ажратишга имкон бермайди. Бу камчиликларни тuzатиш учун **дифференциал** бўйаш усули қўлланилади. Ҳозирги даврда автордиография, 5 бромдезоксимуридин билан текшириш, флуорохромлар билан (Q), Гимза бўёқлари (С — дисклар) билан **дифференциал бўйаш**, шу усулларнинг хилма-хил ўзгартирилган

вариантларини қўллаш хромосомаларни маълум гуруҳларга (А, В, С, Д, Е, F, G) аниқ ажратишга имкон беради. Дифференциал бўялганда хромосомаларда тўқ (гетерохроматин) ва оч (эухроматин) бўялган қисмлар яхши кўринади .

Шунга қараб хромосомаларни беҳато фарқлаш мумкин. Қуйидаги жадвалда хромосомаларнинг ўлчами ва центромераларининг жойлашишига қараб тузилган таснифи келтирилган (3-жадвал).

3-жадвал

Хромосомаларнинг ўлчами ва центромерасининг жойлашишига қараб классификацияланиши.

Хромосомалар гуруҳи	Кариотипдаги номери	Хромосомалар характеристикаси
A(I)	1, 2, 3	1,2, 3 — йирик метацентрик
B (II)	4, 5	Йирик субметацентрик
C (III)	6-12 ва X (23)	Ўртача субметацентрик
D(IV)	13-15	Ўртача акроцентрик
E(V)	16-18	Майда субметацентрик
F (VI)	19-20	Энг майда метацентрик
G (VII)	21-22 ва Y (23)	Энг майда акроцентрик

Ҳозирги вақтда хромосомаларни фарқлашда ва идиограммаларни тузишда компьютер дастурларидан фойдаланиш усули йўлга қўйилган.

Цитологик *препаратларда нуклеин кислоталарини дурагайлаш усули* ҳам яхши натижа бериши мумкин. Нишонланган ДНК ва РНК ёрдамида хромосома ДНК сининг дурагайлашиши, хромо-сомаларнинг нозик тузилиши ва интерфаза ядросида генларнинг жойлашишини аниқлаш мумкин. Бу усулларнинг аниқ баёни кўпгина монографияларда келтирилган. Цитогенетикада кенг қўлланиладиган усуллардан бири одам соматик хужайраларида *жинсий хроматинни* аниқлашдир. Бу усулнинг афзаллиги - унинг соддалиги ва тез текшириш ўтказиб хулоса олиш мумкинлигидадир. Лунж шиллиқ пардасидан кириб тайёрланган ва эпителиал хужайралардан ташкил топган суртма ёки периферик қон лейкоцитлари препарати маълум бўёқлар билан (ацеторсеин, лакмоид) бўялади ва микроскопда кўрилади. Жинсий хроматин таначаларини

камида 100 хўжайраларда санаб, хромосома тўпламида X хромосома сонини аниқлаш мумкин. Тажрибада тасдиқланган Лайон гипотезасига асосан тўпланда 2 та X хромосома бўлса улардан бири (тасодифан) редупликациядан орқада қолади ва гиперпикноз ҳолида бўлиб жинсий хроматин таначасини ҳосил қилади.

Бу ҳолат эмбрионал ривожланишнинг 16 суткасида бошлаб кузатилади, унинг асосида 2 та хромосомадан бирини инактивацияланиши натижасида "генлар дозаси компенсацияланиши" синдроми ётади. Йирик X хромосомада 3000 тагача генлар мавжуд, кичик Y хромосомада эса генлар 230 тагача. Шунинг учун ҳам 2 та X хромосомаси бўлгани учун аёлларда фаол ҳолатдаги генлар миқдори эркаклардагига нисбатан икки барабар ортиқ бўлмаслигини таъминлаш учун аёлларда 2 та X хромосомадан биттасининг нофаол ҳолатига ўтишини таъминловчи механизм пайдо бўлган. Фақат урғочи жинсий безларнинг ўзак хужайраларидагина 2 та фаол X хромосома бўлади. Агар X-хромосомалар сони 2 дан ортиқ бўлса (яъни XXX ёки бошқа вариантлар) жинсий хроматин таначалари сони ҳам ортади, чунки ҳамма шундай ҳолатларда фақат I хромосома фаол бўлади. Шундай қилиб жинсий хроматин сонига қараб X-хромосомалар сонини аниқлаш мумкин: X хромосомалар сони $n+1$ га тенг (бунда n -жинсий хроматин таначалари сони).

Бу усул ёрдамида одамнинг жинсини генетик жиҳатдан тез аниқлаш (экспресс усул) мумкин (масалан, интерсексуал ҳолатидаги бола туғилганда). Шунингдек бу усул ёрдамида X-хромосомалар сонининг ўзгаришига боғлиқ касалликларга (18-расм) (X-трисомияси — 47, XXX, Клайнфельтер синдроми — 47, XXY, Шерешевский — Тернер синдроми — 45, XO, бу синдромларнинг бошқа вариантлари, X-хромосома мозаицизми — 46, XX/45, XO ва бошқаларга ташхис қўйиш мумкин. Аёлларда иккинчи X-хромосоманинг тасодикий инактивацияланишини текширилганда жуда қизиқ натижалар аниқланди. Маълумки турли хужайраларда келиб чиқишига нисбатан ҳар хил бўлган X-хромосомалар инактивацияланиши мумкин. Масалан, дальтонизм генига ёки гемофилия генига нисбатан гетерозиготали ($X^D X^d$ ёки $X^H X^h$) бўлган аёлларда, улар мутант гени отасидан олган бўлса кўпчилик ҳолатларда онадан ўтган (яъни X^D

ёки X^H) X хромосомалар инактивацияланади, ота X хромосомалари (X^d ёки X^h) фаол ҳолатда бўлади. Бундай аёлларда доминант генлар (Д ёки Н) бўлишига қарамадан дальтонизм ёки гемофилия намоён бўлиши мумкин.

Шундай қизиқарли ҳодиса маълумки монозигот эгизак опа-сингилларда ҳар хил X-хромосомалар инактивацияланиши натижасида уларнинг биттаси гемофилия билан оғриган, иккинчиси эса гемофилия генининг гетерозигот ташувчиси бўлиб соғлом бўлган.

X^D хромосоманинг инактивацияланганлигини гетерозиготалар ($X^D X^d$) кўзининг тўр пардасини қизил рангли нур тўплами билан ёритиб, улар рангни сезмай қолганига қараб (нур фаол X^d ли хужайрага тушганда) аниқлаш мумкин.

Цитологлар Барр ва Бертрам биринчи бўлиб урғочи мушукнинг бош мияси нейронлари ядроси мембранасида бўялган таначаларни топишди, эркак мушукларда эса бундай таналар топилмаганлиги учун улар бу таначаларни **жинсий хроматин** деб атадилар. Шунинг учун ҳам бу таначаларни **Барр** таначалари деб номланади.

Цитогенетик текширишлар тиббий генетик кабинетларда ва тиббий-генетик маслаҳатларда ўтказилади. Цитогенетик усул анча мураккаб ва кўп вақт талаб қилади. Шунинг учун уни врач генетик тавсияси билан қуйдаги ҳолатларда ўтказиш мақсадга мувофиқдир:

- клиник белгиларига кўра хромосома касалликларига гумон туғилганда (ташхисни тасдиқлаш мақсадида);
- болада ген синдромларига алоқадор бўлмаган туғма нуқсонлар аниқланганда;
- хомиладорликда спонтан абортлар, ўлик туғилишлар, ривожланиш нуқсонлари кетма-кет кузатилганда;
- репродуктив функция бузилганда (бирламчи аменорея, бепуштлик);
- болани ақлий ва жисмоний ривожланишини орқада қолиши;
- пренатал ташхис қўйишда;
- лейкозларда;
- мутагенезни ўрганишда.

3.4. Иммуногенетика усули.

Иммуногенетика — одам генетикасининг бир соҳаси бўлиб антигенлар спецификлиги, ирсийланиши қонуниятларини, иммунитет реакцияларининг амалга ошишида ирсиятнинг ролини ўрганади. Бу соҳадаги илмий ишлари учун Б.Бенацарраф, Ж.Доссе, Д.Снел 1980 йилда Нобель мукофотига сазовор бўлдилар. Кейинги йилларда ирсий касалликларнинг иммунитет система билан боғлиқлигини ўрганишда катта муваффақиятларга эришилди.

Тўқималарни кўчириб ўтказиш (трансплантация) соҳасида олиб борилган тажрибалар натижасида XX асрнинг 40-йилларида тўқималар мослиги бош комплекси — МНС (Major Histocompatibility Complex) ҳақида тушунчалар пайдо бўлди. МНС генетик системаси томонидан назорат қилинадиган антигенлар иммунологик танишда ва иммун жавобда, ҳужайраларнинг ўзаро таъсирида катта роль ўйнаши маълум бўлди.

Кейинчалик МНС ичида фақат тўқималар антигенларининг генларигина эмас, иммун жавоб кучини аниқловчи генлар ва лимфоцитлар юзасидаги рецептор генлари ҳам жойлашиши аниқланди. Одамда МНС системаси HLA (Human leucocyte antigens) деб аталади. Тўқима антигенлари шубҳасиз ҳамма ҳужайраларда бўлади, лекин уларни ўрганиш учун энг қулай объект лейкоцитлар ҳисобланади. Тўқима антигенлари оксил ва углеводдан ташкил топган бўлиб, ҳужайранинг плазматик мембранасига жойлашади.

Биринчи лейкоцит антигени 1958 йилда Ж.Доссе томонидан аниқланган. I синф тўқима антигенларига А, В, С гуруҳлари антигенлари, II синф тўқима антигенларига эса Д гуруҳи антигенлари киради. Ҳозирда лейкоцит антигенларининг ҳар бири кўп изоантигенлардан иборатлиги аниқланди, ҳар бир антиген ўз ҳарфи ва рақамлари билан ифодаданади. Масалан HLA-A1, HLA-A2, HLA-B5, HLA-C1 ва ҳоказолар. Янги топилган антигенлар халқаро илмий мажлисларда унификацияланади. Янги топилган антигенлар халқаро мажлисларда тасдиқдан ўтиб, унификациялангунча W символи билан белгиланади W1, W2, W17 каби ифодаланади. Тасдиқдан ўтгандан кейин эса расмий HLA номенклатураси билан ифодаланади.

HLA антигенларини кодлаштирувчи генлар бириккан гуруҳ ҳосил қилиб 6-аутосоманинг калта елкасига жойлашади .

Одамда ҳар хил HLA антигенларнинг учраши турли ирсий касалликларнинг келиб чиқиши мумкинлигини ифодаловчи кўрсаткич сифатида катта амалий аҳамиятга эгадир. Ҳозирги пайтда HLA системаси билан оилавий сурункали Sentromera жциялари, аутоиммун ва иммунодефицит ҳолатлар орасидаги корреляциялар (ассоциациялар) мавжудлиги чуқур ўрганилмоқда .

Ҳозирги пайтда иммуногенетиклар маълум HLA изоантигенлари бўлганда айрим касалликлар ривожланишининг нисбий хатари фоизини ҳисоблаб чиқишди. Масалан HLA - B37 мавжуд бўлса ювенил артрит хатари 5,4% га, HLA - B8, HLA - ДК3, HLA - ДК4 мавжуд бўлса, қандли диабет хатари 33,0%га тенглиги аниқланди. Айрим антигенлар бўлганда ёмон сифатли ўсма касалликлари хатари юқори бўлишлиги тўғрисида талайгина маълумотлар тўпланди. HLA - системаси баъзан протектор аҳамиятга эга бўлиши тўғрисида қизиқарли маълумотлар бор. Масалан, японлар популяциясида HLA - B15 қандли диабетга резистентликка олиб келиши мумкинлига аниқланган. Шундай қилиб, HLA системасини ўрганишда диагностик мақсадларда, ҳар хил ирсий касалликлар нисбий хатари фоизини, уларнинг қандай кечишини аниқлашда кенг фойдаланилади. Иммуногенетика усули антропологик текширишларда одам популяцияларининг бир хиллиги ва полиморфизмини аниқлашда ҳам фойдаланилади. HLA системаси тўғрисидаги маълумотлар европа мамлакатлари аҳолисини ўрганиш натижасида олинган бўлиб, умуман ҳамма инсоният популяцияларига ҳам асосан тўғри келади. Лекин айрим HLA-генларнинг тарқалиш частотаси ҳар хил этник гуруҳларда, популяцияларда анча фарқ қилиши мумкин. Европоид ва монголоидларда ҳар иккита шахсдан бирида HLA-A2 антигени мавжуд, аммо негроидларда бу антиген 2 марта камроқ учрайди. HLA-A3 ҳар тўртта европоиддан биттасида монголоидларда эса 100 тадан биттасида учрайди. HLA-A23, HLA-A30, HLA-B42, HLA-B58 фақат негроидларда учраши, A24, A33, B52 фақат монголоидларда, A1-B9 — фақат европоидларда

учраши тўғрисида маълумотлар бор. Ҳозирги пайтда HLA системасидан ташқари ҳар хил қон гуруҳлари системалари билан ҳам ирсий касалликлар орасида ассоциациялар (боғланишлар) борлиги аниқланмоқда. Бу эса ирсий касалликларнинг ирсийланиши, диагностикаси ва профилактикасини тушунтириш ва тўғри йўлга қўйишда катта аҳамиятга эгадир. Хд қон гуруҳи билан Шерешевский-Тернер ва Клайнфельтер синдромлари орасида, ABO системаси билан ошқозон-ичак тракти касалликлари (яра, ёмон сифатли ўсма) орасида, ABO системаси билан лепра орасида ассоциациялар мавжудлиги аниқланган.

3.5. Биокимёвий усуллар.

Бу битта усул эмас, балки клиник биокимёда қўлланиладиган, ирсий касалликларни аниқлаш учун фойдаланса бўладиган хилма-хил усуллардир. Масалан, қонда ирсий гипотиреозни, тўқималарда қалқонсимон гормонлар миқдорини ва ирсий диабетда инсулин миқдорини аниқлаб ташхис қўйиш мумкин. Ҳозирги даврда биокимёвий усуллар мутант геннинг гетерозигот ташувчиларини аниқлашда ва пренатал диагностикада тобора кенг қўлланилмоқда. Мисол тариқасида ФКУ га биокимёвий усул билан ташхис қўйишни кўриб чиқамиз. Беморда сийдик, қон ёки пренатал диагностикада амниоцентез ёрдамида ва хорион бурмаларини биопсия қилиб олинган хужайралар текширилади. Гетерозигот ташувчиликни аниқлаш учун қонда фенилаланин миқдорини текширилади. Нормал гомозиготаларга нисбатан гетерозиготаларда фенилаланин аминоскислотасининг миқдори анча юқори бўлади. Текширилаётган шахсга фенилаланин бериб унинг нормага қайтиш вақти аниқланиши мумкин. Гетерозиготалар қонида фенилаланин миқдори соғлом кишиларга нисбатан анча юқори кўтарилади ва унинг меъёрига қайтиши жуда секин боради.

Ўроқсимон хужайрали анемия гетерозиготаларини ва ўша касалликка нисбатан гомозиготали бўлган пуштлар гемоглобинини хроматография ёки

электрофоретик таҳлил усуллари билан текшириб аниқлаш мумкин. Бу усулнинг схематик ифодаси қуйидагача бўлади:

Соғлом (К-контрол) одамнинг, фенотипик соғлом ота-оналарнинг (P^{σ} ва P^{ϕ}) ва касал боланинг (F) қон томчилари томизилгандан кейин, бироз вақт ўтганидан ва бўялганидан сўнг стандарт - (St) томчи доғи билан солиштирилади.

Соғлом одамда фақат битта доғ НвА нинг стандартига тўғри келади, ота-оналарда 2 та доғ НвА ва НвS га мос келади, чунки улар гетерозиготалидир. Болада эса фақат НвSга тўғри келувчи доғ аниқланади (у касал бўлгани учун).

Биокимёвий усулларни ирсий мойилли касалликларга ташхис қўйишда ҳам қўллаш мумкин. Масалан, миокард инфаркти билан оғриган касалларнинг аъзоларини текширилганда гиперхолестеринемия белгиси аутосома-доминант типда ирсийланиши аниқланди. Тадқиқотлар мутант ген экспрессияси натижасида битта аномал оксил синтезланиши, бу оксил юқори зичликли липопротеин рецепторининг оксили эканлигини кўрсатди.

Биокимёвий усуллар генетик ва клиник полиморфизмни ўрганишда ҳам фойдалидир. Масалан юқорида келтирилган тадқиқотда гиперхолестеринемия ҳолатларининг 5% нинг сабаби доминант ирсийланувчи ген эканлиги ва у юрак ишемиясига мойилликни аниқ детерминациялаши, қолган 95% ҳолатларда эса гиперхолестеринемия мультифакториал белгиланиши ва унинг ирсийланиш характери жуда мураккаблиги аниқланди. Биокимёвий усуллар кўп меҳнат ва махсус жиҳозлар ҳамда қимматбаҳо реактивларни талаб қилади. Шунинг учун ҳам оммавий популяцион тадқиқотларда кенг қўлланилмайди.

Кейинги йилларда моддалар алмашинуви бузилиши натижасида келиб чиқадиган ирсий касалликларни аниқлаш махсус дастурлар асосида амалга оширилмоқда. Бундай дастурнинг **биринчи босқичида** кўп сонли текширилаётган шахслар орасида касалликка гумон қилинган шахслар ажратиб олинади. Бундай дастур **"элакдан ўтказувчи" ёки скрининг дастур** (инглизча screening - элакдан ўтказиш) дейилади. Бунда одатда оддий ва осон экспресс усуллардан фойдаланилади. Экспресс усуллар сийдик ва қонни махсус бланкларга олиб, оддий сифат реакциялари билан текширишга асосланган .

Экспресс усуллар фенилкетонурия, туғма гипотиреоз, нерв найчаси аномалияларида, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитал синдром, Даун синдромига ташхис қўйишда кенг қўлланилади. Бу усулларни скрининг марказларда ва илмий текшириш институтларида ўтказиш мумкин.

Иккинчи босқичда ажратиб олинган, гумон қилинган шахсларга аниқ ташхис қўйиш учун уларни мураккаб биокимёвий усуллар ёрдамида текширилади.

3.6. Молекуляр генетик усуллар.

ДНК зондлари усули. Бу усул молекуляр генетиканинг энг замонавий усулларида бири бўлиб тиббиёт генетикаси амалиётида тобора кенг қўлланилмоқда.

ДНК зондлари усулининг қўлланилиш соҳасини ва аниқлаш имкониятини кенгайтириш мақсадида тобора такомиллаштирилмоқда. ДНК зондлари усули назарий генетикада прокариотлар ва эукариотларнинг генетик картасини тузишда, генларни карталаштиришда, ДНК полиморфизмини ўрганишда, тиббиёт генетикасида эса ирсий касалликларнинг диагностикасида қўлланилмоқда.

ДНК зондлари усули ёрдамида рецессив мутант геннинг гетерозигот ташувчиларини дефект геннинг фенотипик юзага чиқмаган ҳолатларида аниқлаш мумкин. Бу усулнинг қўлланишини нуктавий мутация натижасида келиб чиқадиган моноген касаллик диагностикаси мисолида тушуниш мумкин. Мазкур усул ДНК зондини мутант гени бўлган касалдан ажратиб олинган ДНК қисми билан комплементарлик принципи асосида дурағайланишига асосланган. Бунинг учун нуктавий мутация юз берган қисмга комплементар зонд (нуклеотидлар қисқа кетма-кетлиги) синтезланади. Зонд ^{32}P ёки ^3H изотоплари билан нишонланади (бунинг учун бир томчи қон, бир нечта соч толаси кифоя). Касалдан бир неча мкг ДНК ажратиб олинади. Ажратиб олинган ДНК узун биспирал бўлгани учун уни фрагментларга бўлинади (рестрикция қилинади). Рестрикция учун махсус ферментлар - эндонуклеазалардан фойдаланилади. Эндонуклеазалар бактериялардан олинади (улар шу ферментлари ёрдамида ёт

ДНК дан "ҳимояланади"). Эндонуклеазалар (рестриктазалар) ДНКни маълум жойларидан (сайтлардан) кесади. Кейин ДНК фрагментлари бир-биридан агароза гелида электрофорез йўли билан ажратилади.

Бу биспирал фрагментлар иссиқлик денатурацияси орқали моноспирал фрагментларга ажратилади. Кейин бу фрагментлар жойлашган пластинкага нишонланган зонд қўшилади. Агар касалнинг ДНКси фрагментларида зондга комплементар қисм бўлса дурагайлашиш кузатилади. Дурагайлашиш мавжудлигини фотэмульсия билан экспозиция қилиб автордиография усулида аниқлаш мумкин. Радиоактив нишон туфайли дурагайланган қисм қорайиб кўринади.

Ҳозирги даврда ДНК диагностика усули пренатал диагностикада ҳам қўлланилмоқда.

^{32}P изотопининг қўлланилиши, кўп харажатлилиги ва мураккаблиги ДНК зонди усулининг катта камчилиги бўлиб, унинг кенг қўлланилишигига ҳалақит беради. Бу изотоп билан ишлаш хавфсизлик чораларини кўришни талаб қилади, ^{32}P кам яшовчи изотоп бўлгани учун ДНК зондлари захирасини яратиш мумкин эмас. Шунинг учун ҳам ҳозирги вақтда радиоактив зонд ўрнига ферментатив зондларни яратиш ишлари олиб борилмоқда. Бунинг учун хромоген моддалар билан рангли реакция берувчи фаол моддалар зондга бириктирилади. Бунда гибридлашган қисмларни автордиографиясиз, маълум шароитларда бўяш билан аниқланади. Бу усул осонроқ бўлибгина қолмасдан, кам вақт талаб қилади (бир нечта сутка ўрнига 1-2 соатда натижани олиш мумкин). Бу усулнинг сезгирлигини ошириш имкониятлари ҳам мавжуддир. Иммунологик усулда антителолар орқали ҳам зондлар яратилган.

Молекуляр усуллар билан касалликка ташхис қўйиш ёки гетерозигот ташувчиликни аниқлаш учун геномнинг жуда кичик фрагментини ўрганиш кифоя қилади. Бунинг учун ўша фрагментларни амплификациялаш (кўпайтириш) зарур. Бу вазифа **полимераза занжир реакцияси (ПЗР)** ёрдамида амалга оширилади. ПЗРнинг кашф қилиниши инсон геномини ўрганишда ва ирсий касалликлар диагностикасида революция бўлди.

Полимераза занжир реакцияси (ПЗР)-ДНКни *in vitro* шароитда амплификациялашдир. Бирнеча соат мобайнида ДНК фрагментини миллион марта ва ундан ҳам ортиқ кўпайтириш мумкин. Бунинг учун амплификацияланиши зарур бўлган ДНК фрагменти нуклеотидлар кетма – кетлиги аниқланган (секвенирланган) бўлиши керак. Аввал ДНК фрагментининг икки учигаги нуклеотидларга мос бўлган икки **олигонуклеотид** праймер синтезланади. Праймерлар 20-30 нуклеотидлардан ташкил топади. Амплификация жараёни такрорланувчи цикллардан иборат бўлиб, ҳар бир цикл 3 та босқичдан ташкил топади:

1. Иссиқлик таъсирида ДНК ни денатурациялаш (икки занжирли ДНКни бир занжирлига ажратиш).
2. Праймерларни бир занжирли ДНК комплементар қисмларига бириктириш.
3. Бириккан праймерлар орасидан бир занжирли молекулага мос полинуклеотид занжирларни синтезлаш (полимеразалар ёрдамида).

Генотипоскопия (ген дактилоскопияси) усули ҳам энг янги молекуляр генетик усулдир. Бу усул асосида ДНК молекуласида ўта ўзгарувчан (гипервариабель) қисмларни аниқлашга асосланган. Гипервариабель қисмларни инглиз генетики А.Джефрин ва рус генетики Е.Рогачев бир биридан мустақил равишда 1985 йилда аниқлашган. Гипервариабель қисмлар геномнинг кўп такрорланувчи нуклеотидлар

кетма–кетликлари ҳисобланади. Гипервариабель қисмлардан нишонланган ДНК зондлари яратилади. Бу зондларни текшириладиган ДНКга қўшилади. Нишонланган зондлар ўзига ўхшаган гипервариабель қисмлар билан дурагайлашади ва радиоавтография усули ёрдамида аниқланади. Ҳар бир шахсда гипервариабель қисмлар сони ва ДНК молекуласида тақсимланиши индивидуал характерга эга.

Генотипоскопия усулида қуйидаги мақсадларда фойдаланилади:

1. Шахсларни аниқлаш.
2. Эгизаклар зиготалигини аниқлаш.
3. Генни отаники ёки онаники эканлигини аниқлаш.

4. Боланинг ота оналарини аниқлаш.
5. Генларни хариталаштириш.
6. Ирсий касалликларга ташхис қўйиш.

Генотипоскопия усули ёрдамида гиперкератоз гени 17 хромосомада, Альцгеймер касаллиги гени 21 хромосомада жойлашиши аниқланди. Бу усул ёмон сифатли ўсмаларни эрта ташхислашда ҳам қўлланилмоқда.

3.6. Статистик популяция усули ва популяцияларда генетик жараёнлар.

Бу усул популяциянинг генетик структурасини, яъни ундаги аллеллар ва генотиплар учраш частотасини аниқлашга имкон беради.

Генетикада *одам популяцияси* деганда узок вақт (бир нечта авлод давомида) маълум ареалда яшайдиган, шу ареалга адаптациялашган, панмиксия билан характерланадиган кўп сонли одамлар гуруҳи тушунилади. *Панмиксия* ёки *эркин никоҳ* шундай ҳолатки, бунда популяциянинг ҳар бир аъзосининг ўша популяциядаги истаган шахс билан никоҳ кура олиши имконияти назарий жихатдан мавжуддир.

Кичик популяциялар - *демлар* (аҳоли сони 1500 дан 4000 гача) ёки *изолятларда* (аҳоли сони 1500 гача) панмиксия эмас балки *инбридинг* кузатилади. Одамлар популяцияларида инбридинг қон-қариндошлар орасидаги никоҳлар системасидир. Демлар ва изолятларда 3-4 авлод алмашилишидан (75-100 йил) кейин деярли ҳамма шахслар учинчи авлод сибсларидан иборат бўлиб қолади. Бундай шахслар инбредлар дейилади. Одамнинг ижтимоийлиги туфайли одам популяцияларида никоҳ курувчилар қандайдир белгиларга қараб танланади, яъни *танланган (ассортатив) никоҳлар* кўпроқ учрайди. Аммо никоҳ куриш миллий, этник, диний белгиларга, ижтимоий ҳолатга асосланганда морфологик, биокимёвий, физиологик белгиларга нисбатан танланмайди (*ноассортатив бўлади*). Ирсий касалликларнинг учраши юқорида кўрсатилган гуруҳларда ҳар хил бўлиши мумкин бўлганлиги учун бундай никоҳларни генетик жихатдан ўрганиш аҳамиятлидир. Лекин генетик врачларни қизиқтирадиган белгиларга

нисбатан никоҳлар танланмаган бўлганлиги учун популяциялар панмиксияли ҳисобланади.

Панмиксияли популяцияларда табиий танлаш, демларда ва изолятларда эса *генлар дрейфи* таъсир кўрсатади. Бу ҳолатни статистик-популяция усулини қўллашда назарда тутиш лозим, чунки аллеллар ва генлар частотаси *Харди-Вайнберг қонунига* (1908 й) асосан ҳисобланади. Бу қонунни эса фақат *"идеал" популяциялар* учунгина қўллаш мумкин.

"Идеал" популяциялар қуйидаги талабларга жавоб беради:

- 1) Кўп сонли бўлади;
- 2) Популяцияда панмиксия кузатилади;
- 3) Ўрганилаётган аллелнинг янги мутациялари кузатилмайди ёки тўғри мутация ва тескари мутация частоталари бир-бирига тенг бўлади;
- 4) Ҳамма генотипларининг ўзаро мосланувчанлиги бир хил бўлади (танлаш баъзи генотипларга нисбатан ижобий, бошқа генотиплар учун эса салбий бўлмайди);
- 5) Ўрганилаётган популяция шу турнинг бошқа популяцияларидан изоляцияланган бўлади.

Табиийки, табиатда бундай "идеал популяция"лар учрамайди, лекин кўп сонли популяцияларда Харди-Вайнберг қонунини шартли равишда қўлласа бўлади. Назарий ҳисоблашлар натижасини реал популяциялардан олинган маълумотлар билан солиштириш бу хулосанинг тўғри эканлигини исботлайди.

Харди-Вайнберг қонуни популяциянинг ирсий жиҳатдан стабиллигини таъкидлайди: *табиий танлаш таъсири кузатилмаганда ва юқорида келтирилган айрим шароитлар сақланганда панмиксияли популяцияда аллеллар ва генотиплар частотаси авлодлар алмашилиши жараёнида ўзгармайди.* Бу қонуннинг математик ифодаси аллеллар ва генотиплар частотасини ҳисоблашга имкон беради. Масалан, популяцияда бирон белгининг икки аллели: А ва а мавжуд. Ўз-ўзидан маълумки бундай популяцияда АА; Аа, аа генотиплари учрайди. А нинг учраш частотасини p билан, а нинг учраш

частотасини эса q билан белгиласак, уларнинг йиғиндиси $pA + qa = 1$ ёки 100% га тенг бўлади, чунки популяцияда фақат икки хил аллел бўлганлиги учун уларнинг йиғиндиси 100% га тенгдир. Шундан келиб чиққан ҳолда генотиплар йиғиндиси $AA + Aa + aa$ ҳам 100% (1) га тенгдир. Маълум бўлишича генотиплар частотаси йиғиндиси аллеллар йиғиндиси квадратига тенг экан $(pA + qa)^2 = p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1/100\%$. Бундан келиб чиқадики аллеллар частотаси маълум бўлса генотиплар частотасини ҳам ҳисоблаб чиқиш мумкин экан. Буни конкрет мисолда кўриб чиқамиз. Популяцияда резус манфий шахслар частотаси 16% (0,16) га, резус мусбат шахсларники эса 84% (0,84) га тенг. Резус-манфийликни аниқловчи ген рецессив бўлганлиги учун 16% (0,16) шахсларнинг ҳаммаси dd генотипига эга, доминант гомозиготалар (DD) ва гетерозиготалар (Dd) йиғиндиси 84% (0,84) га тенг. Агар $q^2dd = 0,16$ бўлса, $qd = 0,16 = 0,4$ (40%)га тенг. А аллелнинг частотаси $1 - qd = pA = 1 - 0,4 = 0,6$ (60%) га тенг. Бундан p^2AA генотип частотаси $0,6^2 = 0,36$ (36%) га тенг эканлиги келиб чиқади. Гетерозиготалар частотаси эса $2pqDd = 2 \times 0,6 \times 0,4 = 0,48$ (48%). Гетерозиготалар частотасини қуйидагича ҳисоблаш ҳам мумкин: $2pqDd = 1 - (p^2DD + q^2dd) = 1 - (0,36 + 0,16) = 1 - 0,52 = 0,48$ (48%).

Шундай қилиб, W популяцияда резус-омилга нисбатан доминант ва рецессив аллеллар, рецессив, гомозигот, гетерозигот, доминант гомозигот генотиплар частотасини ҳисоблаб чиқиш мумкин.

Бундай ҳисоблашларни патологик аллеллар частотасини аниқлашда қўллаш мумкин. Одатда патологик генларни ташувчи шахсларнинг яшовчанлиги сустр бўлиб, улар элиминацияланиши мумкин, лекин уларнинг ўрни янги келиб чиқувчи мутациялар ҳисобига тўлдирилади.

Популяцияларнинг генетик структурасини аниқлаш катта аҳамиятга эга бўлиб, ирсий касалликларнинг олдини олиш чораларини ишлаб чиқишда фойдаланилади. Агар рецессив мутант аллели бўлган гетерозиготалар частотаси маълум бўлса, олдиндан келажак авлодда мутант аллелнинг гомозиготалари частотасини ҳисоблаб, профилактик чораларни ишлаб чиқиш ва бундай касалларни даволашга тайёрланиш мумкин.

Популяциянинг генетик структурасини аниқлаш айни популяцияда танлашнинг ҳар хил шакллариининг таъсирини ўрганишга ҳам имкон беради. Табиий танлаш популяциянинг генетик таркибининг доимийлигини бузади. Танлаш интенсивлигини ўрганиш учун танлаш коэффициентидан (S) фойдаланилади. Бу коэффициент маълум генини ташувчи шахснинг авлод қолдириш имконияти қандайлигини, яъни генотипнинг адаптивлик самарасини ифодалайди. Танлаш коэффициента 1(100%) га тенг бўлса, бу генни ташувчилар элиминацияланади (кейинги авлодга генларини ўтказмайди). Аксинча 0 бўлса, генотипнинг адаптив самараси 1 га тенг бўлади (максимал мосланувчанлик кузатилади). Одамлар популяциясида патологик аллелнинг доминантлигида танлаш таъсири гомозиготаларга қарши қаратилган бўлади.

Масалан, ахондроплазия генида селектив самара $0,195 = 20\%$ га тенг, шунинг учун ҳам ахондроплазия генининг жуда кам қисмигина кейинги авлодга ўтади, чунки касалларнинг кўпчилиги репродуктив давргача ўлиб кетади ($S=0,8$). Никоҳ курганлари ҳам соғлом оилаларга нисбатан кам фарзанд кўради. Гентингтон хореяси асосан 40-45 ёшларда юзага чиқади (жуда кам ҳолатлардагина бундан олдин ёки кейин юзага чиқиши мумкин). Кўпинча ота ёки она фенотипик жиҳатдан соғлом болалар туғилганидан кейин касалланиши мумкин. Яъни ота ёки онанинг касал эканлиги аниқланганида патологик доминант ген авлодга аллақачон ўтган бўлади. Врач тактикаси бу ҳолатларда шундай оилаларда болалар туғилишини чегаралашга қаратилади. Рецессив генларга қарши танлаш ҳолатларида гетерозиготаларда (Aa) рецессив аллел танлашнинг элиминация таъсиридан қутулиб қолгани учун ҳам уларнинг профилактикасида қийинчиликларга учралади.

Популяциянинг генетик структураси жуда кўп эволюция омиллари томонидан назорат қилинади, уларнинг орасида танлашдан ташқари мутацион жараён ҳам катта аҳамиятга эгадир. Масалан: ҳатто баъзи аллел танлаш таъсирида кейинги авлодга ўтган тақдирда ҳам унинг концентрацияси 100%га етмайди, чунки ўша аллелга нисбатан янги мутациялар ҳосил бўлади. Фойдали аллелнинг концентрацияси шаклланишида мутацион жараён билан танлаш таъсирини

ўзаро муносабати катта роль ўйнайди. Одамлар популяциясида ахондроплазиянинг частотаси 1:10000 га тенг. Одамлар популяциясида гетерозиготаларга қарши танлаш патологик генга нисбатан ҳам (ахондроплазия генига қарши), рецессив генга нисбатан ҳам (резус омил генига қарши) кузатилиши мумкин. Гомозиготаларга қарши танлаш (HbS HbS гомозиготалари ўроқсимон хужайрали камқонлик билан касалланади), гетерозиготалар фойдасига танлаш (айрим регионларда HbA HbS гетерозиготалари селектив аҳамиятга эга бўлади) шакллари ҳам кузатилади. Танлашнинг ҳар хил шаклларининг таъсири натижасида мутациялар жараёнида ҳосил бўлган генетик полиморфизм мустаҳкамланади. Айрим аллеларнинг ҳар хил популяциялардаги частоталарининг фарқлари ҳам танлашнинг таъсири натижасидир. Масалан, гемоглобиннинг 130 дан кўпроқ шакллари, Г-6-ФДГ ферментининг 70 дан ортиқ вариантлари мавжуддир, уларнинг ҳар бир вариантынинг юқори частотаси айрим популяцияларда кузатилади. HbS субтропик ва тропик ареалларда 1% частотада, III қон гуруҳи (J^B) Осиёда, I (J^O) қон гуруҳи эса Австралияда ва Полинезияда кўпроқ учрайди.

Ҳозирги замон популяциялар генетикаси бу феноменларни статистик — популяция усули ёрдамида тушунтиради. Популяциянинг генетик таркибини аниқлашдан одамлар популяциялари тарихини, келиб чиқишини аниқлашда, ҳам фойдаланилади ва бу антропогенезнинг кўп жумбоқларини ечишда катта аҳамиятга эга.

3.7. Дерматоглифика усули.

Дерматоглифика термини юнонча *derma*-тери, *gliphe*-чизмоқ сўзларидан олинган бўлиб, бармоқларда, кафтда ва товонларда тери рельефини ўрганишга асослангандир. Шу жойларда терининг тузилиши ўзгачароқ бўлиб, эпидермал дўнгликлар - қирраларни ҳосил қилади. Қадимдан Хитойда, Ҳиндистонда, Японияда, Қурияда, Марказий Осиёда бармоқ ва кафтдаги тери изларининг индивидуаллигини билишар ва ундан имзо ўрнида фойдаланилар эди.

Дерматоглифика тўғрисида дастлабки илмий маълумотлар XVII асрда пайдо бўлди. Биринчи бўлиб тери изларининг ўзига хослиги тўғрисидаги маълумотлар

Н. Грю (1684), М. Мальпиги (1686), Я. Пуркинъе (1823) асарларида баён қилинди. Дерматоглифика алоҳида илмий йўналиш сифатида XIX аср охири ва XX аср бошларида шаклланди. Ф. Гальтоннинг илмий ишлари натижаси баён қилинганидан сўнг тери чизикларини ўрганиш суд тиббиётида жиноятчиларни аниқлашда кенг қўлланила бошланди. XX аср бошларида бу усул генетикада, хусусан оилалар ва эгизакларни ўрганишда кенг қўлланила бошланди. Дерматоглифика терминини фанга биринчи бўлиб америкалик олимлар Г. Камминс ва Ч. Мидл киритишди. Тери рельефининг ирсийланиши, этник дерматоглифика муаммоларини ўрганишга рус олимлари М. И. Вильямовская, И. И. Катаева, Т. Д. Гладковаларнинг қўшган ҳиссалари катта бўлди.

Дерматоглифика усули асосан уч қисмга бўлинади:

- 1) дактилоскопия - бармоқ чизикларини ўрганиш;
- 2) пальмоскопия - қўл кафти чизикларининг ўзига хослигини ўрганиш;
- 3) плантоскопия - оёқ товони чизикларининг ўзига хослигини ўрганиш.

Дерматоглифларни олиш учун оддий типография бўёқларидан фойдаланилади. Бунинг учун бўёқни вазелин ёғида ёки скипидарда бир оз эритилиб 15 x 25 см ўлчамли ойнага томизилади ва фотографияда ишлатиладиган оддий резина ролик билан бир текис қилиб ёйилади.

Текширилаётган шахснинг кафти ойнага босилади. Агар бўёқ кафтининг ҳамма жойи тўлиқ бўямаса, роликни кафт устида айлантириш мумкин. Кейин кафт оддий қоғозга бир текис босилади. Қоғознинг тагига юмшоқ резина қўйилса кафтнинг чуқур жойларидаги излари ҳам қоғозга тўлиқ тушади. Кафтни қоғозга охиста қўйиб ўртасидан секин босилади. Кафтни қоғоздан бирданига юқорига кўтариб олиш лозим. Бармоқ излари алоҳида олинади. Бунинг учун ҳар бир бармоққа бўёқ суртилиб радиал қисмдан ульнар қисмгача бирин-кетин қоғозга босилади.

Дактилоскопия. Бармоқтарда папилляр чизиклар жойлашишининг асосан уч хил варианты учрайди (23-расм): ёй А ҳарфи билан белгиланади (инглизча Arch - ёй), сиртмоқ - L ҳарфи билан белгиланади (инглизча Loop - сиртмоқ), ўрама — W билан белгиланади (инглизча Whorl - ўрама). Ёйлар энг кам тарқалган вариант бўлиб

(6%) трирадиуслари бўлмайди. Унинг қирралари бармоқ ёстиқчасини кўндалангига кесиб ўтади. Сиртмоқлар энг кўп тарқалган вариант (60% га яқин) ҳисобланади. Бармоқнинг бир томонидан бошланиб иккинчи томонига етмасдан яна бошланғич нуқтага - орқага қайтади.

Сиртмоқларда битта дельта бўлади. Сиртмоқ радиал томонга очилса радиал сиртмоқ дейилади (L^1), ульнар томонга очилса ульнар сиртмоқ дейилади (L^u).

Ўрамалар ўртача частотада тарқалган бўлиб (34%) концентрик йўналган изчалардан ташкил топади.



23-rasm. Barmoq izlarining turlari. 1- (A)-yoysimon, 2- (L)-sirtmoqsimon, 3- (W)-aylanasimon.

Ўрамаларда икки дельта мавжуддир. Юқорида кўрсатилган учта асосий чизиклар шакллардан ташқари бошқа шакллар ҳам учрайди. Мураккаб икки дельтали чизиклар шакли ҳам ўрамалар вариантыга киритилади.

Планетамизда яшайдиган турли миллатлар орасида асосий бармоқ излари шаклларининг тақсимланиши ҳар хилдир. Монголоидларда икки дельтали шакллар кўп, дельтасиз чизиклар шакллари эса кам учрайди (популяциянинг 2 % яқинида). Аксинча европоидларда сиртмоқ ва ей шакллари кўп учрайди. Негроидларда 75 % га яқин сиртмоқлар, 27 % дан камроқ ўрама шакллари учрайди. Бундай фарқлар мавжудлиги туфайли дельта индексини

$$DL_{10} = \frac{L + 2W}{A + L + W} * 10 \text{ формуласи ёрдамида аниқлаб, одамнинг қайси этник гуруҳга}$$

киришини аниқлаш мумкин. Масалан монголоидларда DL_{10} ўртача олганда = 15,7 га, европоидларда (русларда) = 12,7га, негроидларда (янги Гвинея) = 16,0га австралияли аборигенларда эса = 17,0 га тенгдир. Тери чизикларининг шаклланиши эмбриогенезнинг 10-19 ҳафталаридан бошланади. 20-ҳафтада пуштда тери чизиклари аниқ кўринади. Папилляр рельеф шаклланиши нерв

толаларининг тармоқланишига боғлиқдир. 6 ойдан кейин папилляр рельеф тўлиқ шаклланиб, кейин умрнинг охиригача умуман ўзгармасдан сақланади. Ҳар хил таъсирлар натижасида (куйиш, совуқ олдириш, шикастланиш) тери жароҳатланишидан кейин аввалги ҳолатдаги папилляр чизиклар шакли яна қайтадан тикланади. Фақат жароҳатлар жуда чуқур бўлиб, бириктирувчи тўқима чандиқлари ҳосил бўлгандагина аввалги ҳолат қайта тикланмайди.

Дактилоскопиянинг микдорий кўрсаткичи сифатида умумий қирралар сони (УҚС) ҳисобланади (қирралар сонини ҳисоблаш учун марказдан дельтагача бўлган чизиклар саналади). Ўртача олганда битта бармоқда 15-20 қирралар мавжуддир. Ҳаммаси бўлиб ўнта бармоқда ўртача олганда эркакларда умумий қирралар сони $144,88 \pm 51,08$, аёлларда эса $127,23 \pm 52,51$ га тенгдир. УҚС кариотипда Х хромосомалар сонига боғлиқ. Шерешевский –Тернер синдромида УҚС 180 га тенг, Клайнфельтер синдромида -50, Х пентосомияда эса 0 га тенг.

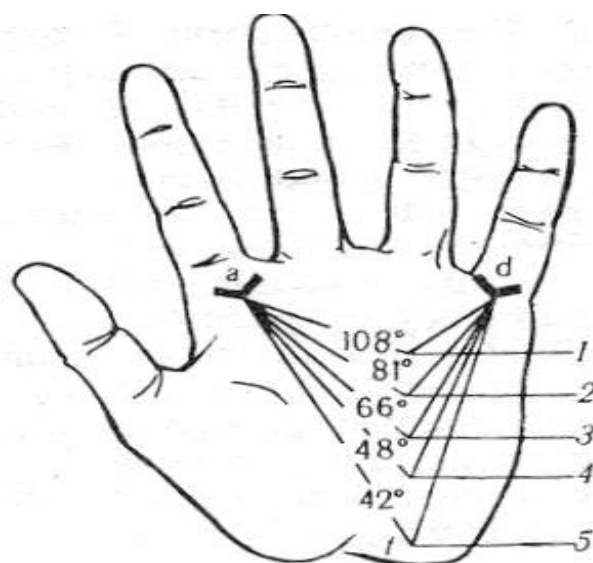
Пальмоскопия. Кафтнинг рельефи жуда мураккаб бўлиб, унда майдончалар, ёстиқчалар, кафт чизиклари тафовут этилади. Уларни фарқлай олиш учун кафтнинг топографиясини яхши билиш лозим. Кафтнинг катта бармоқ ёнидаги чегараси радиал, унинг қарама-қарши томони эса ульнар қисмлар дейилади. Кафтнинг юқори чегараси кафт-фалангалар бурмаси билан, пастки чегараси кафт орти (билакузук) бурмаси билан чегаралангандир. Учта асосий букувчи бурмалар мавжуд, катта бармоқ бурмаси, дистал (уч бармоқли) ва проксимал (беш бармоқли) бурмалар.

Марказий кафт чуқурчасини 6 та кафт ёстиқчалари ўраб туради. Катта бармоқ асосидаги ёстиқчани тенар, унга қарама - қарши қиррадагисини эса гипотенар дейилади. Бармоқлар орасида 4 та ёстиқчалар мавжуд. 2, 3, 4, 5 бармоқлар асосида а, в, с, d бармоқ трирадиуслари жойлашган. Трирадиус (дельта) деб учта ҳар томонга йўналган папилляр линиялар йўналишларининг учрашган нуқтасига айтилади. Кафт орти бурмаси яқинида, 4-кафт суягидан узунасига йўналган чизикда асосий ўзак трирадиус t жойлашади. Агар а ва d трирадиусларидан t трирадиусига чизиклар ўтказсак а t d кафт бурчаги ҳосил бўлади. Меъёрий

ҳолатларда унинг катталиги 57° дан ортмайди, ҳар хил хромосома касалликларида эса катталашиши ёки кичрайиши мумкин (24-расм).

Ўнақайларда мураккаб тери чизиғи шакллари ўнг қўлда кўпроқ учрайди. Аёлларда ўрамалар эркакларга нисбатан камроқ, сиртмоқлар ва ёйлар эса кўпроқ учрайди.

Тери чизиклари рельефи ирсий жиҳатдан детерминациялангандир ва полиген ирсийланиш типидан наслдан наслга ўтади. Монозигот эгизакларда тери чизиклари шакли конкордантлиги 0,8-0,9 га, дизигот эгизакларда эса 0,3-0,5 га тенгдир, шунинг учун ҳам бу усулдан эгизакларнинг зиготалигини аниқлашда кенг фойдаланилади.



24-расм. Normal holatda va xromosoma sindromlarida atd burchagi.

**1-Patau sindromi, 2-Daun sindromi, 3-Shereshevskiy
Terner sindromi, 4-norma, 5-Klaynfel'ter sindromi.**

Кейинги йилларда дерматоглифика усули тиббиёт генетикасида кенг қўлланилмоқда. Бу усул хромосома синдромларига ташхис қўйишда қўшимча усул сифатида қўлланилиши мумкин.

Масалан, жинсий хромосомалар сони ўзгарганда (анеуплоидия) умумий папилляр қирралар сони ўзгаради. Х хромосомалар сони қанча кўп бўлса, умумий қирралар сони шунча камайиб боради. Д, С, Е трисомияларида бош кафт чизикларининг йўналишлари ҳам ўзгаради (25-расм). Аутосомалар анеуплоидиялари ҳам умумий қирралар сонининг ўзгаришига сабаб бўлади. Масалан ўрамалар деярли учрамайди, радиал сиртмоқлар кўпроқ IV бармоқда

учрайди, E трисомиясида фақат ёйлар учрайди (умумий қирралар сони 0 га тенг бўлади).

Даун касаллигида ульнар сиртмоқлар кўпроқ учрайди, atd бурчаги 80° га яқин бўлади, кафтда чуқур кўндаланг бурма ("маймун" бурмаси) учрайди. Жимжилокда ёлғиз букувчи бурмача 40% гача учрайди (2% ўрнига).

Патау синдромида ёйлар микдори ортади, умумий қирралар сони камаяди, IV ва V бармоқларда радиал сиртмоқлар кўпроқ учрайди (умумий популяцияда эса II-бармоқда), t трирадиусининг дистал силжиши натижасида atd бурчаги 108° гача ортади.

Эдвардс синдромида ҳам ёйлар сони ортади (6 ёки ундан кўпроқ бармоқларда), кафт чизиклари соддалашиши кузатилади.

Мультифакториал патологияда ҳам дерматоглификанинг ўзгаришлари кузатилади. Шизофрения, қандли диабет, семириш ва шу каби ирсий мойилли касалликларда дерматоглифика ўзгаради. Лекин бундай касалликда дерматоглификанинг ўзига хос ўзгаришлари кузатилмайди. Шунинг учун ҳам дерматоглифик текширишлар ирсий касалликка таъхис қўйишнинг бирдан-бир асоси бўлиши мумкин эмас.

Лекин шундай бўлишига қарамасдан касал пробанд ва унинг фенотипик соғлом ота-оналари ҳамда сибслар генотипида ўхшашлик элементларини аниқлаш лозим бўлганда дерматоглифика қулай усул ҳисобланади. Масалан, дерматоглифика ўхшашлиги асосида касал пробанд қариндошлари ўртасида хатар даражаси юқори бўлган гуруҳларни ажратиб олиб уларни диспансер назоратига қўйиш мумкин.

Дерматоглифик маълумотларнинг прогноз аҳамияти бўлиши ҳам мумкин. Дерматоглифика кўрсаткичлари умум популяция даражасидан қанча катта фарқ қилса, пробанд учун прогноз шунча ноқулай ҳисобланади.

4. ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАР КЛАССИФИКАЦИЯСИ, СЕМИОТИКАСИ ВА КЛИНИК ДИАГНОСТИКАСИ.

XIX асрда ирсий касалликлар жуда кам учрайдиган касалликлар каторига киритилар эди, ҳозир эса ҳар қандай мутахассисликдаги врачлар амалиётида ирсиятга боғлиқ бўлган касалликлар жуда кўп учрамоқда.

Ҳозирда 7000 га яқин ирсий касалликларнинг мавжудлиги маълум. Ҳар йили камида 100 та ирсий касалликлар аниқланмоқда. Бунга сабаб биринчидан, фаннинг тобора ривожланиб бориши натижасида одам организмида кузатиладиган жараёнларнинг ирсий, биокимёвий, физиологик механизмлари тобора чуқур ўрганилиши бўлса, иккинчидан, экологик муҳит шароитларининг тобора ёмонлашиб бориши одам ирсиятида келиб чиқадиган бузилишларни кўпайтирмоқда.

Ирсий касалликлар тушунчаси билан **туғма касалликлар** тушунчасини бир хил маънода ишлатиб бўлмайди. Туғма касалликлар бола туғулиши биланок номоён бўлади. Уларнинг сабаби ирсий ёки ирсиймас омиллар бўлиши мумкин. Ирсиймас омилларга ҳар хил тератогенлар, юқумли касалликларни киритиш мумкин. Ирсий касалликларнинг ҳаммаси ҳам туғма бўлавермайди (50% га яқин) уларнинг айримлари бола туғилгандан кейин дастлабки 2-3ойдан бошлаб (фенилкетонурия, Верднига Гофман спиналь амиотрофияси), 6 ойдан 1 ёшгача (муковисцидоз, ирсий рахитсимон касалликлар), болаликда -5-7 ёшда (Дюшенн миопатияси) етук -25-50 ёшда (Аран – Дюшен ривожланиб борувчи спиналь амиотрофияси, Гентингтон хорейси), ҳатто қариликда (Альцгеймер касаллиги) ҳам юзага чиқиши мумкин.

Оилавий касалликлар тушунчаси ҳам **туғма касалликлар** тушунчаси билан бир хил эмас. Оилавий касалликлар ҳам ирсий ёки ирсиймас бўлиши мумкин. Оилавий касаллик оила аъзоларига бир хил зарарли омил таъсирида кузатилиши мумкин (нотўғри овқатланиш, яшаш шароити ночорлиги, зарарли касбда ишлаш ва бошқалар).

Ирсий касалликлар деб этиологик омили мутациялар бўлган касалликларга айтилади.

Ирсиятга ва муҳитга алоқадорлигига қараб мавжуд касалликларни 4 гуруҳга ажратилади.

1. Биринчи гуруҳ – ирсий касалликлар. Касаллик мутация натижаси, муҳит таъсиридан қатъий назар юзага чиқади. Буларга тўлиқ намоён бўладиган хромосома ва ген касалликларини киритиш мумкин, (Даун синдроми, гемофилия, нейрофиброматоз, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия ва бошқалар). Касаллик онтогенезининг ҳарқандай босқичларида намоён бўлиши мумкин.
2. Иккинчи гуруҳ касалликлари ирсий омилга боғлиқ, лекин унинг намоён бўлиши учун маълум атроф муҳит омили таъсири кузатилиши шарт (подагра, диабет). Булар ирсий мойиллиги бўлган касалликлардир.
3. Учинчи гуруҳ касалликларида асосий этиологик омиллар муҳит таъсирлари ҳисобланди, лекин уларнинг намоён бўлишида ирсиятнинг ҳам роли мавжуд.
4. Тўртинчи гуруҳ касалликлари ривожланишида ирсий омиллар ҳеч қандай рол ўйнамайди (жароҳатлар, куйиш, юқумли касалликлар). Лекин касалликнинг қандай кечишига ирсий конституция таъсир қилиши мумкин.

Ирсий касалликларни этиологик омили геном, хромосома ва ген мутацияларидир. Хромосомалар сонининг (геном мутациялари) ёки структурасининг ўзгаришлари (хромосома мутациялари) натижасида келиб чиқадиган касалликларни **хромосома касалликлари** дейилади.

Ген мутациялари (ДНК структурасининг бузилишлари) натижасида ривожланадиган касалликларни **ген касалликлари** дейилади. Ген касалликлари сони 3500-4000 га етади. Ген мутациялари Мендел конунларига асосан ирсийланади.

Ирсий касалликларнинг генетик классификацияси

Ирсий касалликларнинг генетик классификацияси асосида этиологик принцип, яъни мутациялар типлари ва муҳит билан ўзаро муносабат ётади.

Ирсий касалликларни 5та гуруҳга ажартиш мумкин:

1. Ген касалликлари;
2. Хромосома касалликлари;
3. Ирсий мойилли ёки мультифакториал (кўп омилли) касалликлар;
4. Соматик ҳужайралар касалликлари;
5. Она ва пушт антигенлари номослиги касалликлари.

Ген касалликлари – ген мутациялари натижасида келиб чиқади.

Хромосома касалликлари – геном ва хромосома мутациялари натижасида келиб чиқади.

Ирсий мойилли касалликлар моноген ва полиген бўлиши мумкин. Бу касалликлар юзага чиқиши учун маълум муҳит факторлари таъсири кузатилиши шарт.

Соматик ҳужайралар ирсий касалликлари асосида соматик ҳужайралар мутациялари ётади. Баъзи ёмон сифатли ўсмаларда хромосома мутациялари ҳужайралар трансформациясига сабаб бўлиши аниқланган. Эмбриогенезнинг қалтис даврларида соматик ҳужайралардаги мутациялар туғма ривожланиш нуқсонларига сабаб бўлиши мумкин.

Она ва пушт антигенлари номослиги ирсий касалликлари она организмнинг пушт антигенларига иммунологик реакцияси натижасидир. Бундай касалликларнинг типик мисоли қилиб Rh антигенига нисбатан она ва пушт номослиги натижасида келиб чиқадиган чақалоқлар гемолитик анемияси касаллигини келтириш мумкин. Иммунологик конфликтлар АВО гуруҳлари антигенларига нисбатан ҳам келиб чиқиши мумкин. Бу гуруҳ

касалликлари акушерлик-гинекология амалиётида ва тиббий-генетик маслаҳатларда кенг учрайди.

Ирсий касалликлар жуда хилма-хил бўлганлиги учун ҳар қандай мутахассисликдаги шифокор амалиётида учрайди. Шунинг учун ирсий касалликларни медицина мутахассисликларига қараб классификациялаш мумкин.

Ирсий касалликларнинг клиник классификацияси аъзолар ва системалар принципига ёки моддалар алмашинуви типига асосланади масалан: кўз, асаб ва мушаклар системалари касалликлари, рухий касалликлар, таянч-ҳаракат системаси касалликлари, қон ва бириктирувчи тўқима касалликлари ва бошқалар. Лекин бундай классификация шартли бўлишлигини унутмаслик керак, чунки айнан бир хил касаллик бирламчи намоён бўлишига қараб ҳар хил гуруҳларга киритилиши мумкин: агар аввал терида доғлар ёки тугунчалар пайдо бўлса, нейрофиброматоз билан касалланган шахс тери касалликлари клиникасида, агар унда мия ўсмаси пайдо бўлса, нейрохирургия клиникасида даволаниши мумкин. Шундай қилиб, нейрофиброматоз ирсий касаллиги тери касалликлари гуруҳига ҳам, асаб системаси касалликлари гуруҳига ҳам киритилиши мумкин. Ундан ташқари ирсий касалликларда бир варакайига бир қанча системаларда ўзгаришлар намоён бўлади. Шунинг учун ҳам ирсий касалликларнинг генетик классификацияси қулайдир ва асосан шу классификациядан фойдаланилади.

Метаболизм бузилишлари билан намоён бўладиган ирсий касалликларни классификациялашда метаболизм биринчи звеноси ўзгаришларига қараб амалга оширилади. Бундай **биохимиявий классификацияда** углеводлар, оқсиллар, липидлар, аминокислоталар, витаминлар, пуринлар, пиримидинлар, гормонлар ва ҳакозолар алмашилиши бузилишлари ажратилади.

Ирсий касалликлар патогенези ирсият тузилмаларининг қандай бузилганлигига боғлиқ. Масалан, йирик хромосомалардаги бузилишлар

касалликнинг онтогенезда эртароқ юзага чиқишига ва оғир кечишига сабаб бўлади. Синдромнинг специфик белгилари одатда хромосоманинг кичик бўлагига боғлиқ, йирик қисмлар бузилиши эса носпецифик белгилар юзага чиқишига сабаб бўлади.

Одатда хромосома касалликларининг ўзига хослиги кўп системалар ва аъзолар ривожланишининг бузилишидир.

Моноген касалликлар патогенезида умумий қонуниятларни кузатиш мумкин. Мутант ген билан биохимиявий реакциялар орасидаги боғланишни сезиш қийин эмас.

Организмнинг ноқулай ирсияти ҳарқандай патологиянинг ривожланишини оғирлаштириши мумкин. Касалликнинг прогнозида (летал эффект ёки сурункали кечиш) ирсиятнинг ҳолати фақат ирсий касалликлар учунгина эмас, балки ирсий бўлмаган касалликлар учун ҳам катта аҳамиятга эгадир. Кўп мутациялар ирсиймас касалликларнинг қийин тузалишига, сурункали шаклга ўтишига сабаб бўлади.

Патологик мутациялар натижасида одам генетик популяциларида икки хил генетик юк тўпланиб боради. Биринчиси – алоддан авлодга мерос бўлиб ўтиб тўпланиб борадиган мутациялар – сегрегацион юк дейилади. Иккинчиси эса авлод умри давомида янгидан ҳосил бўладиган мутациялар – мутацион юк дейилади.

Узоқ давом этувчи эволюция жараёнида мутациялар ва генотипларнинг танланиши натижасида одамлар популяциясида мувозанатлашган полиморфизм шаклланган. Битта геннинг аллелларининг сони иккидан ортиқ бўлган ҳолатларни мувозанатлашган полиморфизм дейилади. Бунга мисол қилиб АВО қон гуруҳлари, Rh, муковисцидоз, фенилкетонурия генларини келтириш мумкин.

Мутацион юкнинг таъсири летал эффект билан ифодаланади. Летал эффект гаметалар, зиготалар, ҳомилалар, пуштлар, болалар ўлими даражаларида намоён бўлади. Одам популяцияда летал эффект зигота даражасида намоён бўлади. Зиготаларнинг 60% имплантациягача нобуд бўлади.

Ҳомиладорликнинг 15 % спонтан абортлар, 1% ўлик туғулишлар билан тугалланади. 1000 та янги туғилган чакалоқлардан камида 5 таси ирсий патология сабабли бир ёшга етмасдан нобуд бўлади. Ирсий касалликлар репродуктив функция камайишига, ижтимоий дезадаптацияга (ногиронлик), тиббий ёрдамга ўта муҳтожликка, ўртача умрнинг камайишига сабаб бўлади.

4.2. Ирсий касалликлар семиотикаси

Семиотика (юнонча **semeiotikon** - белги) касалликлар ва патологик ҳолатлар белгиларни (симптомларини) ўрганадиган таълимот. Ирсий касалликлар семиотикасини билиш ҳар қандай мутахассисликдаги шифокор амалиёти учун катта аҳамиятга эга.

Семиотика бўлими қуйидагилардан ташкил топади:

1. Ирсий патологиянинг клиник кўринишда ўзига хосликлар.
2. Клиник ташхиснинг умумий принциплари.
3. Пациентлар ва уларнинг қариндошларни кўриқдан ўтказиш ва физикал текширишларнинг ўзига хосликлари.
4. Ирсий касалликларга ташхис қўйишда антропометрик кўрсаткичлар.
5. Ирсий касалликларга ташхис қўйишга синдромологик нуқтаи назарда ёндашиш
6. Параклиник текширишлар.

Ирсий патологиянинг клиник кўринишида ўзига хосликлар

Ирсий патология ўта хилма-хил бўлишига қарамасдан специфик ўзига хосликларга эга, ташхис қўйишда ўша ўзига хосликларни доимо ёдда тутиш лозим.

Биринчи ўзига хослик – касалликнинг оилавий характерга эга бўлишидир. Агар шифокор касалликнинг битта оила аъзоларида учрашини аниқласа, унда касалликнинг ирсийлиги ҳақида шубҳа туғилиши лозим. Бундай ҳолатларда касалликнинг дифференциал ташхисини ўтказиш лозим. Лекин касаллик оиланинг битта аъзосидагина учраши унинг ирсиймаслигига асос бўлаолмайди (у неомутация натижаси бўлиши мумкин).

Иккинчи ўзига хослик – касалликнинг сурункали, прогрессиентли, рецидивли кечиши.

Ирсий касалликларнинг сурункали кечиши мутант геннинг узлуксиз таъсирига боғлиқдир. Масалан: муковисцидознинг ўпка шакли болаларда сурункали пневмония бронхоэктазия билан кечади, целиакия касаллигида, муковисцидознинг ичак шаклида, дисахаридаза етишмаслигида, овқат ҳазм бўлишининг сурункали бузилишлари, Дюшенн миодистрофиясида болаларда вақт ўтиши давомида мушаклар атрофияси натижасида ҳаракат фаоллиги сусайиб бориши кузатилади.

Учинчи ўзига хослик – касалликнинг специфик симптомлари мавжудлиги. Касалда кам учрайдиган специфик симптомлар мавжудлиги касалликнинг ирсий ёки туғма эканлиги тўғрисида фикр туғдиради. Масалан, кўз гавҳари эктопияси Марфан, Вейл-Марчензани ва гомоцистинурия синдромига хосдир. Алкоптонурияда сийдик қораяди, фенилкетонурияда сийдикдан сичқон ҳиди сезилади.

Тўртинчи ўзига хослик –кўп аъзолар ва системаларнинг патологик ўзгаришлари. Мутант генларнинг кўпчилик плейотропик хусусиятларига эга бўлганлиги учун патологик жараён кўп аъзолар, системаларда кузатилади. ***Плейотропия*** – битта геннинг кўп белгилари юзага чиқаришидир.

Бирламчи плейотропия мутант ген маҳсулоти бўлган оксил ёки фермент таъсирига боғлиқ. Элерс-Данло, Марфан синдромларида бириктирувчи тўқима патологияси натижасида қон томирлари девори бузилишлари (айниқса аортада) митрал клапан пролапси, кўз гавҳари аномалиялари, скелет деформациялари кузатилади. Фенилкетонурияда тирозин синтезланмаслиги натижасида меланин кам ҳосил бўлади ва тери, соч, тўр парда гипопигментацияси кузатилади. Метаболизм бузилиши нерв системаси ривожланиши ва функцияси бузилишларига олиб келади ва таъсирланувчанлик кучайиши, тремор, тутқаноқ, ақли заифлик кузатилади. Буларнинг ҳаммаси фенилаланингидроксилаза етишмовчилиги натижасида келиб чиқади.

Иккиламчи плейотропия бирламчи патологик жараёнларнинг асорати сифатида намоён бўлади. Масалан муковисцидозда мембранадаги транспорт оксил синтези бузилиши натижасида хужайрада ионлар транспорти бузилади, бу эса ўз навбатида бронхлар ва ошқозон ости безлари фаолиятига таъсир қилади, ўпка инфекцияларига, ҳазм жараёнлари бузилишига олиб келади.

Ўроксимон хужайрали камқонлик ва талассемия касалликлари ҳам иккиламчи плейотропияга мисол бўлади.

Бешинчи ўзига хослик – касалликнинг туғма бўлиши. Ген касалликларининг 25%га яқини ва хромосома касалликларининг белгилари эмбриогенездаёқ шакллана бошлайди. Туғма ирсий касалликларга мисол қилиб хромосома синдромларини, ахондроплазияни, ихтиозни, Х-га бириккан ва аутосома-рецессив типдаги гидроцефалияларни келтириш мумкин. Ирсий бўлмаган туғма касалликларига эмбриогенезнинг қалтис даврларида зарарли омиллар таъсирида (алкоголь, гиёҳванд моддалар) шаклланадиган аномалиялар мисол бўла олади.

Олтинчи ўзига хослик – даволаш усуллариининг самара бермаслигидир. Ирсий касалликларнинг кўпчилигида даволаш усуллари яхши самара бермаслигининг сабаби метаболизм босқичлари бузилганлигидир. Лекин ирсий касалликларнинг патогенезининг бузилган босқичларини тузатиш натижасида айрим касалликларни (фенилкетонурия, муковисцидоз) даволашга муяссар бўлинмоқда.

4.3.Ирсий касалликлар клиник диагностикасининг умумий принциплари.

Ирсий касалликларнинг нозологик бирликлари жуда хилма-хил бўлиб, уларни ҳар қандай мутахассисликдаги врачлар амалиётида учратиш мумкин. Ирсий касалликларнинг клиник диагнозини қўйишда клиник, генеалогик ва параклиник текширишлар натижаларига асосланади.

Клиник текширишларга асосланиб врач касалликнинг ирсий ёки ирсиймас ҳақида ҳулосага келиши мумкин. Касалликнинг ирсиймаслигини

аниқлаш учун умумий клиник ва лаборатория текширишларининг ўзи кифоя қилади, лекин кўпчилик ҳолатларда касалликнинг ирсийлиги ва ирсиймаслигини аниқлашда генетик врачнинг маслаҳати зарурдир. Аниқ диагноз қўйиш учун махсус параклиник ва лаборатория-генетик текширишларни ўтказиш талаб қилинади.

Ирсий касалликларга клиник ташхис қўйишда пациентларни ва уларнинг қариндошларининг фенотипини текширишга катта эътибор берилади. Ирсий касалликларнинг энг кўзга кўринарли белгилари **туғма ривожланиш нуқсонларидир.**

Туғма ривожланиш нуқсонлари органогенезнинг бузилишлари натижасида келиб чиқади ва бунда аъзонинг структураси ва функцияси бузилади. Илмий адабиётда кенгроқ маънода ишлатиладиган туғма аномалиялар тушунчаси ҳам ишлатилади. Туғма ривожланиш нуқсонлари **алоҳидаланган** (битта аъзонинг ўзида), **системали** (бутун система миқёсида) ва **кўп томонлама** (ҳар хил аъзоларда ва системаларда) шаклларда учраши мумкин.

Этиологиясига қараб туғма ривожланиш нуқсонларини қуйидагилари ажратилади: 1-ирсий; 2-экзоген; 3-мультифакториал.

Ирсий туғма ривожланиш нуқсонлари ген, геном ва хромосома мутациялари бузилиши натижасида келиб чиқади.

Экзоген нуқсонлар— эмбриогенез жараёнларига тератоген омиллар таъсирининг натижасидир. Ионлаштирувчи нурлар, баъзи кимёвий моддалар ва дори препаратлари, алкоголь, никотин, гиёҳванд моддалар, паразитларнинг метаболитлари ва бошқалар тератогенлар ҳисобланади.

Ҳомиланинг 1 ҳафтасининг охири тератоген омиллар таъсирига энг чидамсиз даврлар ҳисобланади ва бу даврларни **ривожланишнинг қалтис даврлари** дейилади.

Мультифакториал туғма нуқсонлар ҳам ирсий, ҳам экзоген омиллар таъсирида келиб чиқади. Туғма нуқсонларнинг 20-30% ни ирсий, 30-40% ни

мультифакториал, 2-5% ни экзоген, 25-50% сабаби номаълум нуқсонлар ташкил қилади.

Эмбриогенезнинг *қайси босқичида* келиб чиқишига қараб: гаметопатиялар, бластопатиялар, эмбриопатиялар ва фетопатиялар тафовут этилади.

Гаметопатиялар – гаметаларда мутациялар мавжудлиги натижасидир.

Бластопатиялар– бластоцисталарнинг бузилишлари натижасидир. Уларга циклопия, сиромелия, хромосома синдромларининг мозаик вариантлари мисол бўлади.

Эмбриопатиялар– оталанишдан 15 кун ўтганидан кейин 8-хафта охиригача келиб чиқадиган нуқсонлардир.

Фетопатиялар – пушт ривожланиши бузилишларидир, ривожланишнинг 9-хафтасидан туғилгунча келиб чиқадиган нуқсонлар.

Фетопатиялар камроқ учрайди, алкохол, инфекциялар, диабет ва бошқа омиллар таъсирида келиб чиқадиган функционал бузилишлардир.

Клиник-генетик текширишларда **антропометриянинг** аҳамияти катта. Ирсий касалликларда ўсишнинг тезлашиши ва секинлашиши, тана қисмлари ривожланишида диспропорционаллик кўп учрайдиган белгилардир. Клайнфельтер, Шерешевский-Тернер, Марфан синдромларда антропометрик ўзгаришлар характерлидир. Калла суяги ўлчамларининг кичиклиги кўп ирсий касалликларда учрайди.

Ирсий касалликларга диагноз қўйишда бўй узунлигини, тана массаси, тана тузилиши, қўл-оёқ узунлиги, калла суяги сагитал ва латерал ўлчамлари муносабатлари аниқланиб, бу маълумотларни популяция ўртача кўрсаткичлари билан таққосланади. Ҳомиладорлик кечишидаги ва пуштнинг ривожланишидаги бузилишлар касалликнинг ирсий эканлигини кўрсатувчи белгилардан биридир. **Пренатал гипоплазия** пуштнинг ёки чақалоқнинг ўлчамлари ва массаси нормал ривожланишнинг ўртача кўрсаткичларига тўғри келмаслик хромосома ва ген касалликлари сабабли бўлиши мумкин. Бундай ҳолатларда дифференциал диагностика ўтказиш талаб қилинади.

Пушт ривожланиши сушт кечиши ирсий касалликлар, пуштнинг сурункали юқумли касалликлари (цитомегалия, сифилис), радиация таъсири, кўп пуштли ҳомиладорлик ёки она организмнинг таъсири (токсикоз, тамаки чекиш, алкоголизм, гемоглобинопатия ва бошқалар) натижаси бўлиши мумкин.

Баъзи ирсий касалликларда **пренатал макросомия** (пренатал даврда масса ва ўлчамларнинг нормадан анча юқори бўлиши) кузатилади. Бу ҳолат Сотос, Беквит-Видеман синдромлари, диабетик фетопатиялар учун характерлидир. Пациентларни текширганда ривожланишнинг **микроаномалияларига** ҳам эътибор бериш зарур. Бу микроаномалиялар нормал кўрсаткичлардан бироз фарқ қилса ҳам функциялар бузилишига сабаб бўлмайди. Микроаномалиялар эмбрионал дисэмбриогенезнинг носпецифик белгилари ҳисобланади. Улар эмбрионал таракқиёт даврида кичик бузилишлар натижасидир.

Бундай микроаномалиялар соғлом одамларда ҳам учраши мумкин, лекин 5 дан ортиқ микроаномалиялар бўлса пациентни чуқурроқ текшириш зарур. Қуйида энг кўп учрайдиган пренатал ва постнатал дисморфогенезлар (стигмалар), уларнинг тасвири ва қандай синдромларда учраши баён этилган.

Ирсий касалликларга диагноз қўйишда **параклиник текширишлар** ҳам катта аҳамиятга эга.

XX асрнинг бошларида инглиз врачлари А. Геррод алкоптонурия касаллигига ташҳис қўйишда биохимиявий усулни муваффақиятли қўллади. XX асрнинг 30-йилларида норвегиялик врач И.А.Феллинг фенилкетонурияга ташҳис қўйишнинг экспресс усулини кашф қилди. Ҳозирги даврда ирсий касалликларга ташҳис қўйишда қуйидаги параклиник усуллардан кенг фойдаланилмоқда. Клиник-биохимиявий, гематологик, иммунологик, эндокринологик, электрофизиологик, рентгенологик, радиологик.

Масалан, клиник-биохимиявий текширишлар муковисцидозда, фенилкетонурияда, гематологик усуллар гемоглобинопатияларда, эндокринологик усуллар гипотиреозда, адреногенитал синдромларда,

иммунологик усуллар бирламчи иммунодефицитларда, электрофизиологик текширишлар нерв-мушак касалликларида, ультратовуш текширишлар ривожланиш нуқсонларини, пуштнинг жинсини аниқлашда, рентгенорадиологик текширишлар нейрофиброматозни аниқлашда кенг қўлланилади.

5.ХРОМОСОМА КАСАЛЛИКЛАРИ.

Хромосома касалликлари асосида геном ва хромосома мутациялари ётади.

Хромосома касалликларини классификациялашда учта принципга асосланади.

Биринчи принцип – этиологик принцип бўлиб, мутациянинг типига (хромосоманинг структуравий мутацияси ёки геном мутацияси) боғлиқ (7-жадвал).

Иккинчи принцип – мутацияга учраган хужайра типига қараб классификациялашга асосланган. Шунга қараб **гаметик ва соматик мутациялар** тафовут этилади. **Гаметик** мутацияларда хромосома аномалиялари организмнинг ҳамма хужайраларида учрайди. **Соматик** мутацияларда тана хужайраларининг генетик конституцияси ҳар хил бўлади. Бундай хромосома касалликлари мозаик касалликлар дейилади (хужайраларнинг камида 10%да хромосомаларнинг аномалияси кузатилади). **Учинчи принцип** – қайси авлодда мутация келиб чиқишига асосланади. Мутация соғлом ота-оналар гаметаларида янгидан ҳосил бўлиши (спорадик ҳолат) ёки ота-оналарда олдиндан мавжуд бўлиши (ирсийланувчи, оилавий формалар) мумкин.

Хромосома касалликларига аниқ ташхис қўйиш учун қуйидагиларни аниқлаш зарур:

1. Мутациялар типлари.
2. Қандай хромосомада мутация мавжудлиги.
3. Тўлиқ ёки мозаика шакли.
4. Касалликнинг спорадик ёки ирсийланувчи эканлиги.

5.1. Хромосома касалликлари этиологияси.

Хромосома касалликларининг этиологик омиллари геном мутациялари ва хромосомаларнинг структуравий мутацияларидир (хромосома абберрациялари).

Геном касалликлари (хромосома сони аномалиялари). Геном касалликлари ирсий модданинг жуда катта ўзгаришларга сабаб бўладиган хромосомалар сонининг ўзгаришига боғлиқдир.

Битта хромосоманинг ортиқ бўлиши (**трисомия**) ёки кам бўлиши (**моносомия**) жуда кўп генларнинг ортиқча ёки кам бўлишига олиб келади. Бу эса ўз навбатида жуда кўп фенотипик белгиларнинг ўзгаришига сабаб бўлади. Бундай хромосома аномалиялари (синдромлари) одатда уларни биринчи бўлиб аниқлаган ва тасвирлаган олимлар номи билан аталади.

Аутосома аномалиялари. Мейоз натижасида гаметаларга 23 та хромосома (22 аутосома+1гетеросома) яъни гаплоид тўплам тақсимланади. Агар мейоз жараёни (1-ёки 2-мейотик бўлиниш) бузилса гомологик хромосомалар ҳар хил гаметаларга ажралмай қолади. Натижада хромосомалар сони кам ёки ортиқ бўлган гаметалар ҳосил бўлади: масалан, гаметалардан биттасида 24 хромосома, иккинчисида эса 21 хромосома аниқланди. Оталаниш вақтида бундай гаметалар хромосомалар сонининг аномалияси бўлган зиготаларни ҳосил қилади.

Кўпгина трисомияли зиготалар ривожланади, моносомияли зиготалар эса яшашга лаёқатсиз бўлиб ривожлана олмайди.

21 хромосомаларнинг ажралмай қолишини қуйидагича тасвирлаш мумкин.

$$P \quad \sigma 44a + XY \times \phi 44a + XX$$

Гаметалар $(22a+X);(22a+Y);((1-20)a+(21a\cdot 2)+22a+X);((1-20)a+0+22a+X)$

F(болалар): 1) $(1-20)a\cdot 2+21\cdot a^3+22a\cdot 2+XX$ (Даун синдромли қиз)- 47, $XX+21$

2) $(1-20)a\cdot 2+21a\cdot 3+22a\cdot 2+XY$ (Даун синдромли ўғил)- 47, $XY+21$

3) $(1-20)a\cdot 2+21a+22a\cdot 2+XX$ (21аутосома моносомияси - яшамайди)- 45, $XX-21$

4) $(1-20)a\cdot 2+21a+22a\cdot 2+XY$ (21 аутосома моносомияси - яшамайди) 45, $XY-21$

Бундан яққол кўриниб турибдики, 24 хромосомали тухум хужайра оталанганда 47 хромосомали (21-хромосоманинг трисомияси билан) бола ривожланади. 45 хромосомали зиготалар эса nobуд бўлади. Шу тарзда Даун касаллигининг трисомияли варианты шаклланади.

Даун касаллигида генотип қуйидагича ёзилади: 47, XX + 21 ёки 47, XY+21. Даун касаллиги энг кўп учрайдиган аутосома трисомиясидир, шунингдек 13 ва 18 аутосомалар трисомияси ҳам учрайди.

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, аутосома трисомияли зиготаларнинг 96% яқини элиминацияланади (nobуд бўлади), шунинг учун ҳам бундай синдромларнинг учраш частотаси юқори эмас.

Бундан келиб чиқиб сабабларини тўшатиришга келганда к: **26-расм. Даун синдромининг кариотиби. Трисомия варианты 47, XX+21** га) катта эътибор беришади. 13, 18, 21 аутосомалар трисомияси билан туғилган болаларнинг оналарнинг ёши кўпчиликлари холларда 35 ёшдан юқори эканлиги аниқланган. Ёши 40 дан юқори бўлган оналардан туғилган болаларнинг 1%га яқинида 21 аутосома трисомияси, 3,7%га яқинида эса бошқа хромосома аномалиялари кузатилди. Бундай болаларнинг оталарининг ёши кўпинча 40 дан охиқ бўлади. Даун синдромининг 20% ортиги отанинг ёшига боғлиқлиги аниқланган. Шуниси эътиборга сазоворки трисомияли вариант ёши қарироқ ота-оналардан туғилган болаларда учраса, ёш (20-25 ёш) ота-оналар болаларида транслокацион вариант кўпроқ учрайди.

Трисомия вариантыда сибслар учун хавф камроқ, транслокацион вариантыда эса 26%гача етади. Ақли заиф болалар орасида Даун синдроми 21% гача етади. Олигофрения ҳолати идиотиядан бошлаб, касалларда ўқиш, ёзиш қобилиятининг ривожланиши мумкинлигига қадар кузатилади, лекин абстракт тафаккур (хатто оддий арифметик ҳисоблашлар) жуда паст бўлиши мумкин. Клиник симптомларига қараб трисомия вариантыни транслокация вариантыдан ажратиш қийин. Мозаика вариантыда эса касалликнинг клиник кўриниши меъёрий ва патологик кариотипли хужайраларнинг муносабатига боғлиқ. Агар меъёрий кариотипли хужайралар кўп учраса касалликнинг

клиник кўриниши аниқ бўлмайди, трисомияли кариотипларни топиш учун жуда кўп метафазада пластинкаларни текшириш лозим.

Аутосомали трисомиялар спонтан абортларнинг асосий сабабларидан ҳисобланади (7 тадан 1 тасида) 21 аутосома трисомияси спонтан бола тушиш ҳолатларининг 2%ни ташкил қилади. Уларни учраш частотаси E, D, G, A, B, C гуруҳлари трисомияларида тобора камайиб боради. Бу трисомияларда ҳам она ёшининг ортиб бориши, спонтан абортуслар частотасининг ортиб боришига сабаб бўлади.

Юқорида келтирилган 13, 18, 21 аутосомалар ва X, Y гетеросомиялар аномалияси зиготалар, хомилалар, она қорнида ривожланаётган пуштлар, янги туғилган чақалоқларнинг яшаб қолишига олиб келиши, бу хромосомаларда инерт ҳолатдаги гетерохроматиннинг кўплигига боғлиқ деб ҳисобланади. Эухроматин кўп бўлган хромосомаларнинг сони ва тузилишининг ўзгаришлари гаметалар, зиготалар ва эмбрионларнинг яшовчанлигини камайишига олиб келади. Шунинг учун ҳам абортусларни цитогенетик текширилганда шундай хромосомаларнинг геном мутациялари кўпроқ аниқланади.

Гетеросома аномалиялари кўпинча гаметалар ва зиготаларнинг нобуд бўлишига олиб келмайди, шунинг учун ҳам бундай аномалиялар частотаси популяцияларда анча юқори бўлади. Гетеросома аномалияларининг келиб чиқиш механизмларини шундай ифодалаш мумкин.

Р ♂ 44a + XY x ♀ 44a + XX

Гаметалар (22a+X); (22a+Y); (22a+X) (22a+0)

Ғ(болалар) 1) 44a+XXX; 2) 44a+X0; 3) 44a+XXY; 4) 44a+Y0

1) X трисомияси (трипло-X); 47, XXX;

2) X моносомияси (Шерешевский-Тернер синдроми) 45, X0;

3) гетеросомалар трисомияси (Клайнфельтер синдроми); 47, XXY;

4) гетеросомалар моносомияси (зигота яшай олмайди), 46, Y0.

Трипло-Х ва Клайнфельтер синдромлари кўпинча 1 ёки 2 мейотик бўлиниш давларида хромосомаларнинг ажралмаслигидан келиб чиқади, Х моносомияси эса мейоздан кейин Х ёки Y хромосомаларнинг йўқотилганлиги натижасида келиб чиқади, деб тахмин қилиш мумкин. Янги туғилган чакалоқларда 45, X0/46,XX ёки XY мозаикларнинг учраши юқоридаги тахминнинг исботидир.

Ўтказилган текширишлар кариотипдаги ёлғиз Х хромосома онадан ўтишини, йўқотилган Х ёки Y хромосома отаники эканлигини кўрсатди.

Жинсий хромосомалар жинсни белгилайди, чунки улар жинсий безларнинг бирламчи дифференциациясига таъсир кўрсатади. Ёлғиз Х хромосомаси бўлган (Шерешевский-Тернер синдроми) катта ёшдаги қизларда жинсий безлар рудиментар ҳолатда бўлиши кузатилади. Бунинг сабаби бирламчи агнезия эмас, балки дегенерациянинг натижаси деб тахмин қилинади.

Ички ва ташқи жинсий аъзоларнинг дифференциацияси уруғдонда ишлаб чиқариладиган 2 хил моддага боғлиқ. Агар тестестерон ва тухум йўлининг репрессори ишлаб чиқарилмаса ташқи жинсий аъзолар аёлларникига хос бўлиб ривожланади, бачадон ва тухум йўллари бошланғич куртак ҳолатида бўлади. Аммо аёлларга хос фенотип (эркак генотип бўлган ҳолда) тестестероннинг оқсил рецептори дефектида ҳам учрайди. Генотип, гонадалар ва фенотипнинг бир-бирига тўғри келмаслигини бошқа кўринишлари ҳам учрайди. Уларнинг механизмлари хилма-хил ва жуда мураккаб бўлганлиги учун уларга алоҳида тўхталмаймиз.

Аутосома ва гетеросома трисомияларидан фарқли ўлароқ Х моносомиясида она ёки отанинг ёши катталиги роль ўйнамайди.

Бола тушган ҳолатларда кариотип текширилганда аутосомалар три ёки тетраплоидияси ва гетеросомалар трисомияси бўлган ҳомилалар учрайди. Жуда кам учрайдиган мозацизм: 69, XXX/46XX ёки XY ҳолларида ҳомилалар яшай олиши мумкин, аммо уларда жуда кўп нуқсонлар ривожланиши синдактилия, гермафродитизм, крипторхизм, нерв

найчасининг битмай қолиши, камалак парда колобомаси, ақлий заифлик кузатилади.

Зиготанинг дастлабки майдаланишларида хромосомалар тақсимланишининг бузилишлари бир тухумли эгизаклар – мозаикаларининг туғилишига олиб келади. Бундай мозаикаларининг туғилиши кўпроқ Шерешевский-Тернер синдромида, баъзан эса Даун касаллигида учрайди. Уларнинг монозиготалиги аниқ бўлса бундай эгизаклар ҳар хил генотиплар ва фенотипларга эга бўлади.

Хромосомалар структурасининг бузилишлари хромосома абберациялари дейилади. Абберациялардан изохромосомалар кўп учрайди.

Изохромосомалар мейознинг иккинчи бўлинишида хромосоманинг кўндалангига (нормадаги каби узунасига эмас) бўлиниши натижасида ҳосил бўлади. Бундай усулда ҳосил бўлган хромосомаларнинг бири ҳар иккала узун елкадан, иккинчиси эса, ҳар иккала калта елкадан иборат бўлади. Оталангандан кейин зиготада битта елкага нисбатан моносомия, иккинчи елкага нисбатан эса трисомия ҳосил бўлади. Узун ва калта елка бўйича моносомия ва трисомиялар 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 20 хромосомаларга нисбатан ҳосил бўлади. Бу аномалияларнинг клиник кўриниши хилма-хил бўлиб, уларнинг популяцион частотаси аниқланмаган, уларнинг батафсил изоҳи тиббиёт генетикасига бағишланган кўп қўлланмаларда келтирилган. Изохромосомалар шаклидаги структуравий қайта тузилишлар Х-хромосоманинг узун елкасида учрайди, аммо айнан ўша хромосома фаолсизланиб, Барр таначасини ҳосил қилади ва ҳамма ҳужайраларда нормал Х-хромосома фаол бўлади. Уларда Барр таначалари текширилганда улар жуда йирик кўринади. Бу касаллар Шерешевский-Тернер синдромли касалларга ўхшаб кетади.

Делециялар – хромосоманинг айрим қисмининг етишмаслиги бўлиб, қисман моносомия кўринишида юзага чиқади (27-расм). Бундай абберацияга 5 хромосоманинг калта елкасининг етишмаслиги 46, XX (ёки XY) 5p-“мушук чинқириғи” синдроми яққол мисол бўлади. Бу касаллик шундай кам

синдромлар қаторига кирадики, бунда биттагина белгига қараб (янги туғилган чақалоқнинг йиғлаши мушук чинқириғини эслатади) беҳато ташхис қўйиш мумкин. Хромосомаларнинг бу хилдаги аномалияларида миянинг, юзнинг, юракнинг, скелетнинг, кўзнинг, қулоқнинг кўп сонли ривожланиш нуқсонлари боланинг ўлимига сабаб бўлади.

Структуравий аномалияларда касалликнинг клиник кўриниши кўп жихатдан хромосомалар сонининг ўзгаришига боғлиқ аномалияларга ўхшаб кетади, шунинг учун ҳам аниқ ташхис қўйишда фақат цитогенетик усулдан фойдаланиш лозим. Мозаика формаларига ташхис қўйиш анча қийин, шунинг учун ҳам кўп ҳужайраларнинг кариотипини аниқлаш талаб қилинади.

Хромосомаларнинг сони ва структураларнинг аномалияларида касалликнинг клиник кўриниши, унинг кечиши бузилиш типларига ҳамда хромосомаларнинг турларига боғлиқ. Ҳамма хромосома синдромлари учун ривожланиш нуқсонларининг кўплиги характерлидир (жисмоний ва руҳий статусларнинг бузилишига оид 30-80 аномалиялар кузатилиши мумкин).

А аномалияларнинг бирга қўшилиб келиши кўп синдромлар учун характерлидир. (Г.И.Лазюк, 1974) ва бу ташхис қўйишга ёрдам беради. Умуман олганда гетеросома аномалиялари аутосома аномалияларига, нисбатан енгилроқ кечади, бу эса гетеросомаларда генлар сонининг камлигига боғлиқ.

Лекин, айнан битта синдром билан касалланган ҳар хил касалларда клиник кўриниш ҳар хил бўлиши мумкин, бунинг сабаби, эса ҳалигача аниқланмаган. Мозаик формаларнинг клиник кўринишларини аниқлаш қийин ва улар ҳамма вақт енгил кечади. Нормал кариотипли ҳужайраларнинг борлиги ўрнини тўлдириш (компенсациялаш) вазифасини бажаради.

Делецияларда “мушук чинқириғи” синдромидан ташқари 4-аутосоманинг калта елкасининг етишмаслиги, ёки 18 аутосоманинг калта ёки узун елкасининг етишмаслиги кўп кўп учрайди. 18 аутосома калта елкасининг етишмаслиги кўпинча онанинг ёши катта бўлганда кузатилади.

Бундай хромосома қайта қурилишлар бўлган болаларда жиддий жисмоний ҳамда рухий камчиликлари бўлади ва умри анча қисқа бўлади. Нормал ривожланишда жиддий бузилишлар **ҳалқасимон хромосомалар** ҳосил бўлганда ҳам кузатилади. Бу хромосомаларда хромосоманинг ҳар иккала охириги қисми узилади ва узилган охириги қисмлар эса қайта бирикиб ҳалқа ҳосил қилади. Бундай ҳолатлар кам учрайди.

Хромосомаларнинг структуравий қайта қурилишларидан бири **транслокациялардир**. Хромосоманинг айрим қисми узилиб, ўша хромосоманинг бошқа қисмига ёки бошқа хромосомаларга жойлашади.

Мувозанатлашган транслокацияларда генларнинг бирикиш гуруҳлари ўзгарса ҳам, хромосомалар сони ўзгармайди ва фенотипда кўзга кўринарли ўзгаришлар кузатилмайди (В.Ленц, 1984). Робертсон транслокациясида хромосомалар сони 45 та бўлиб бунда акроцентрик хромосомалар узун елкалари билан бирикади, уларнинг калта елкалари эса йўқотилади, бу синдромда ҳам фенотипда бузилишлар кузатилмайди.

Генетикларнинг кузатишига кўраагар оилада бир неча марта бола тушуши кузатилса ва ривожланиш нуқсонлари бўлган болалар туғилса, кўпинча бу мувозанатлашмаган транслокациядан далолат беради.

Ота-оналардан бирида мувозанатлашган транслокация бўлса унда уларнинг фенотипида намоён бўлмасдан болаларда намоён бўлиши мумкин. Бу феноменнинг сабаби шундан иборатки мувозанатлашган транслокация бўлган ота ёки онада гаметогенез жараёнида 4 та типдаги гаметалар ҳосил бўлади, уларнинг 2 типини оталанганда болаларда дупликация ва делеция учун хос бўлган ривожланиш нуқсонларини келтириб чиқаради.

Гаметаларда хромосомаларнинг ҳар хил абберрациялари учрагани учун бундай оиладаги болалар ҳар хил фенотипга эга бўлади.

Назарий жихатдан олганда транслокацияларнинг сони беҳисоб бўлиши мумкин, чунки улар хромосомаларнинг ҳар қандай нуқтасида ёки бирданига бир нечта нуқтасида келиб чиқиши мумкин. Шунинг учун ҳам илмий

адабиётларда уларнинг янги вариантлари тўғрисида маълумотлар тобора кўпайиб бормоқда.

Хромосома аномалияларининг частотасини аниқ айтиш қийин, чунки цитогенетик усуллар кенг қўлланилиши ва такомиллашиб бориши натижасида бундай синдромлар сони ва частотаси тўғрисида маълумотлар тобора кўпроқ тўпланмоқда.

Умуман олганда шундай хулоса чиқариш мумкин: пренатал даврда ўлимга ва спонтан абортларга кўпинча полиплоидия ва трисомиялар сабаб бўлади. А, В ва F гуруҳ трисомиялари ўзининг летал таъсирини гаметалар ва зигота босқичидаёқ намоён қилади, шунинг учун ҳам абортусларни текширганда кам учрайди. Аутосомалар бўйича моносомиялар ҳам гамета ва зиготанинг ўлимига сабаб бўлади, фақат Х-моносомиясидагина 1/40-1/50 ҳолатларда тирик туғилиш кузатилади (Н.П.Бочков), мозаицизм, хромосома абберрацияларида абортуслар частотаси анча камдир.

Перинатал даврда хромосома аномалиялари бўлган чақалоқларнинг соғ болаларга қараганда 2-10 марта кўпроқ ўлиши кузатилади. Чала туғилган болаларда ҳар хил типдаги хромосома аномалиялари вақтига етиб туғилган болаларга нисбатан 3-4 марта кўпроқ учраши текширишлар орқали аниқланган. Ҳар хил ривожланиш нуқсонлари билан туғилган болаларда хромосома аномалиялари анча кўп учраши ҳам аниқлангандир.

5.2. Хромосома касалликлари патогенези.

Хромосома касалликларининг патогенези жуда мураккаб бўлганлиги учун яхши ўрганилмаган.

Хромосома касалликларидаги бузилишлар механизмларини умумийлаштирганимизда уч хил генетик эффектларни ажратиш мумкин.

Специфик эффектлар структуравий генлар сонининг кўпайиши ёки камайишига боғлиқ. Лекин кўп тадқиқотларга қарамасдан специфик биохимиявий эффектлар жуда кам аниқланган. Масалан Даун синдромида супероксиддисмутаза ферментининг фаоллиги 50%га ортиши аниқланган (ферментни кодловчи ген 21-хромосомада жойлашган). Бунда “ген дозаси”

эффекти бир нечта ўнлаб генлар учун ҳар хил трисомияларда аниқланган. Аммо кўп хромосома касалликларида генлари мутацияга учраган хромосомаларда жойлашмаган ферментлар фаоллиги ўзгариши кузатилади. Хромосома касалликларида маркер оксиллар аниқланмаган.

Яримспецифик эффектлар нормал ҳолатда кўп такрорланувчи генлар сонининг ўзгаршига боғлиқ. Бундай генларга рибосомал ва транспорт РНК генлари, актин ва тубулин оксилларининг генлари киради. Лекин бу ўзгаришлар механизмлари ҳалигача номаълум.

Носпецифик эффектлар хромосомаларда гетерохроматин миқдорига боғлиқ деб ҳисобланади. Гетерохроматин ҳужайралар бўлинишида, ўсишида ва бошқа функцияларида муҳим аҳамиятга эга.

Хромосома касалликлари учун энг умумий хусусият **бузилишларнинг кўп хиллигидир**. Булар юз-калла дизморфиялари, ички ва ташқи аъзолар нуқсонлари, пренатал ва постнатал ривожланишнинг секинлашиши, ақлий ривожланишнинг орқада қолиши, нерв, эндокрин, иммун системаларида бузилишлар каби 30-80 хил нормадан чекланишлар кузатилади.

Хромосома касалликлари патогенезида умумий хусусиятлардан бири кўп хилли бузилишларнинг эрта бошланишидир.

Хромосома аномалияларининг клиник кўринишлари қайси хромосомалар, уларнинг қайси қисмларида аномалия мавжудлигига, аномалия типига (трисомия, моносомия, қисман ёки тўлиқ), ўзгарган генлар дозасига, аберрациялар мозаиклиги даражасига, организм генотипига, пренатал ва постнатал ривожланишдаги муҳит шароитларига боғлиқ.

Ҳар бир хромосома касаллиги **клиник полиморфизм** билан характерланади. Патологиянинг клиник кўринишларида кенг вариациялар кузатилади.

5.3. Кенг тарқалган хромосома касалликлари.

5.3.1. Даун синдроми (G-трисомияси).

Ушбу синдром 1866 йилда Джон Ленгтон Даун томонидан тасвирланган бўлиб, касаллик белгилари 21 жуфт хромосоманинг ўзгариши натижасида

келиб чиқади. Касаллик клиникаси юз йилдан орттиқ вақт мобайнида аниқ бўлсада унинг сабаби 1959 йилда Лежен томонидан аниқланди ва Даун синдромини келиб чиқишида 21 хромосоманинг узун елкаси жавобгар бўлиб у қандай ўзгаришидан қатий назар ушбу синдром келиб чиқиши маълум бўлди.

Популяцияда учраш частотаси 1:700 - 1:800.

Даун синдромли болалар туғилиши она ёшига кўпроқ боғлиқлиги аниқланган. 35 ёшдан кейин туғувчиларда Даун синдромли болалар туғилиши эҳтимоли анча ортади, 45 ёшдаги оналардан мазкур синдромли болалар туғилиши частотаси 1:15га тенг.

Ташқи кўриниши. Брахицефалия, энсанинг яссиланганлиги, япалоқ юз, кўз ёриғи монголоид типда, эпикант, Брушфильд доғи, микротия, оғизнинг доимо очик бўлиши, макроглоссия, калта бурун ва пучуқлик, кулоқнинг диспластлиги, микрогнатия, бўйиннинг калта ва кенг бўлиши, бўйинда тери бурмаси мавжудлиги, кўкрак қафасининг деформацияси, мушаклар гипотонияси, қўл ва оёқлар калталиги, оёқда 1 ва 2 бармоқлар орасининг кенг бўлиши, ўзига хос қадам ташлаш. Малакали педиатрлар туғруқ хонада 90%гача тўғри диагноз қўя оладилар.

Ички аъзолар нуқсонлари. Юракда, камроқ ҳолда ичакда, айириш системасида ва эшитиш нуқсонлари учрайди.

Функционал симптомлар. Руҳий ривожланишнинг секин кечиши, ақлий заифлик (имбециллик даражасигача), Моро рефлекси кузатилмаслиги, қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши, тез-тез юқумли касалликлар билан оғриш, лейкоз, эпилепсия. Касал болалар мулойим, синчков, итоатли бўлишади. Ирқидан, миллатидан қатий назар Даун синдромли болаларнинг киёфаси бир бирига ўхшаш бўлади.

Диагностикаси. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: трисомия варианты 47,XX (ёки XY), +21 (94%), транслокация

варианти 45, XX (ёки XY)+(15+21) (4%), мозаицизм варианты 47, XX+21 /46, XX ёки 47, XY+21/46, XY (2%) учрайди.

Дерматоглификаси. Кафтда "маймун" бурмаси бўлиши, 5-бармоқда битта бурма бўлиши ва клинодактилияси (кўпинча ҳар иккаласида), бармоқларда ёйларнинг кўп учраши, атд бурчагининг катталашиши 80° атрофида.

Инструментал функционал текширувлар. Ички аъзоларни ультратовуш, ЭхоКГ, рентген текширувлар ёрдамида – овал тешик битмаслиги, триада, тетрада Фабло, ички азолар нуқсонлари аниқланади.

Дифференциал диагностика. Туғма гипотиреоз ва бошқа хромосома синдромлари билан дифференциал диагностика ўтказилади.

Даволаш. Симптоматик даволаш усуллари қўлланилади. Туғма юрак нуқсонлари жарроҳлик йўли билан даволанади. Умумий соғлиқни мустахкамловчи даволаш доимо амалга ошириб борилади. Даун синдромли шахслар мустақил ҳаёт кечири олади, унча мураккаб бўлмаган касбларни ўзлаштири олади, оила қуриш ҳолатлари учрайди.

5.3.2.Патау синдроми (Д-трисомияси).

Ушбу синдром 1960 йилда Патау томонидан тасвирланган бўлиб, касаллик белгилари 13 жуфт хромосоманинг трисомияси натижасида келиб чиқади .

Популяцияда учраш частотаси. 1:5000-1:7000, жинслар орасида тақсимланиш 1:1 нисбатда.

Ташқи кўриниши. Болалар пренатал гипоплазия билан туғилади, микроцефалия, скалп дефекти, микро ёки анофтальмия, эпикант, кўз ёриғининг тор бўлиши, колобома, юқори лаб ёки танглайнинг бир томонлама ёки икки томонлама битмай қолиши, буруннинг пучуклиги, микрогения, кулоқ супрасининг паст жойлашиши ва деформацияланиши, бўйин калталиги, оёқ ва қўлларда полидактилия, бармоқларнинг флексор ҳолати, тирноқларнинг кўндалангига эгилганлиги, терида капиляр гемангиома ва бошқалар.

Ички аъзолар нуқсонлари: Аринцефалия, миёча гипоплазияси, юракнинг туғма нуқсонлари- бўлмачалар ва қоринчалар аро тўсиқ, йирик қон томирлар нуқсони, аорта декстропозицияси, Меккел дивертикули, ҳаракатчан кўричак, киндик чурраси, буйракларда-гидронефроз, кисталар, буйракнинг кўп бўлақлардан иборат бўлиши, сийдик йўлларида-гидро ва мегауретер, сийдик найи атрезияси ва стенози, жинсий аъзоларда- чов чурраси, крипторхизм, гипоспадия, бачадоннинг икки шохли бўлиши ва бошқалар.

Функционал симптомлар. Карлик, томир тортишиши, мушаклар гипотонияси, руҳий ривожланишида орқада қолиш.

Диагностика. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: 46, XX (ёки XY) +13: ёки Робертсон транслокацияси Д/13, камроқ ҳолда-мозаицизм 47, XY+13/46,XY; 47,XX+13/ 46,XX учрайди.

Дерматоглифика. Бармоқларда сиртмоқларнинг ва ёйларнинг (айниқса катта бармоқда) кўп учраши, умумий қирралар сонининг камлиги, atd бурчагининг дистал томонга сурилиши ва 108⁰ гача катталашиши.

Инструментал функционал текширувлар. Ички аъзоларни ультратовуш, ЭхоКГ, рентген текширувлар ёрдамида – юрак, ошқозон-ичак, сийдик ажратиш, жинсий аъзолар нуқсонлари аниқланади.

5.3.3.Эдвардс синдроми (Е-трисомияси).

Популяцияда учраш частотаси. 1:5000-1:7000, жинслар орасидаги нисбат 1:3, кизларда кўпроқ учрайди.

Ташқи кўриниши. Скелет мушаклари ва тери ости ёғ клетчаткаси гипоплазияси, долихоцефалия, энсанинг туртиб чиққанлиги, кулоқ супрасининг паст жойлашиши ва деформацияланганлиги, кўз ёриғи калталиги, птоз, эпикант, микрофтальмия, микросомия ва микрогения, танглайнинг баландлиги, лаб ва танглай битмаслиги, тўш суяги калталиги, тирноқлар гипоплазияси, гипертелоризм, бўйиннинг калталиги, оёқ панжаси 1-бармоғининг калталиги, қўл бармоқларининг устма-уст жойлашиши, флексор холати.

Ички аъзолар нуқсонлари. МНС- мияча гипоплазияси, қадоқтананинг аплазияси ёки гипоплазияси, юрак-бўлмачалари ва қоринчалари аро тўсик нуқсони, ўпка ва аорта клапанлари аплазияси, ичак нуқсонлари- Меккел дивертикули, қизилўнгач, ўт қопи ва ўт йўллари атрезияси, буйракда- кисталар, буйрак ва сийдик найи иккиланиши, гидро ва мегауретер, крипторхизм, гипоспадия, клитор гипертрофияси ва бошқа аномалиялари.

Функционал симптомлар. Рухий, ҳаракат ривожланишидан орқада қолиш, тез-тез юқумли касалликлар билан касалланиш (пневмония, ичак тутилиши, юрак-қонтомир етишмовчилиги).

Диагностика. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: 47,XX (ёки XY),+18.

Дерматоглифика. Ёйларнинг кўп учраши, умумий қирралар сони камлиги, atd бурчагининг катталаниши, кафт бурмасининг ёлғизлиги, 5-бармоқда биттагина букиш бурмасининг бўлиши.

Инструментал функционал текширувлар. Ички аъзоларни ультратовуш, ЭхоКГ, рентген текширувлар ёрдамида –мия, кўз, ўпка-бронх, юрак-қонтомир, ошқозон-ичак, сийдик ажратиш, жинсий аъзолар нуқсонлари аниқланади.

5.3.4. Шерешевский- Тернер синдроми.

Касаллик белгилари 1925йил Шерешевский ва 1938 йилда Тернер томонидан ёзилган, тирик туғилганларда учрайдиган ягона моносомия касаллиги.

Популяцияда учраш частотаси. 1:2000-1:5000.

Ташқи кўриниши. Бўйнинг пақаналиги (140 см), брахицефалия, бўйинда канотсимон бурмалар, калта бўйин, сочнинг бўйиннинг пастки 1/3 қисмидан бошлаб ўсиши, гирсутизм, қулоқ супраси деформацияси, эпикант, прогнатия, танглайнинг баланд гумбазсимонлиги, кафт ва оёқ панжаларининг юзасида шиш, терининг гиперпигментацияси, кенг кўкрак кафаси, болдирнинг Х-симон қийшайиши, тирноқлар аномалияси, қўл суяклари деформацияси.

Ички аъзолар нуқсонлари. Юрак, қон-томирлар, ичак ва сийдик, таносил системасида ривожланиш нуқсонлари.

Функционал симптомлар. Кўриш ва эшитиш қобилиятининг сусайиши, бирламчи аменорея, пуштсизлик, ақлий заифлик (64%), инфантиллик, кўпинча тиреоидитлар, қандли диабет, томир касалликлари учрайди.

Диагностика. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: 45,ХО. Жинсий хроматин текширилганда Барр таначасининг 20% дан кам хужайраларда аниқланиши.

Дерматоглифика. Кўпинча умумий қирралар сонининг ортиши, ўзак трирадиусни дистал силжиши, тўрт бармоқли кафт бурмаси учрайди, жимжилоқ клинодактилияси.

Инструментал функционал текширувлар. Ички аъзоларни ультратовуш, ЭхоКГ, рентген текширувлар ёрдамида – юрак-қонтомир, скелет, сийдик ажратиш ва жинсий азолар нуқсонлари аниқланади.

5.3.5. Клайфельтер синдроми.

Популяцияда учраш частотаси. 1:500-1:700

Ташқи кўриниши. Қорин соҳаси ва кўлнинг нормаллиги ҳолатида оёқлар узунлиги туфайли бўйнинг новчалиги, болалик даврда астения, евнухоидизм ва семириш, гинекомастия, уруғдоннинг ва жинсий олатнинг гипоплазияси, баъзан: брахицефалия, кулоқ супраларининг кўринар-кўринмас деформацияси, сколиоз.

Ички аъзолар нуқсонлари. Юрак ва ўпка касалликлари, веналарда енгил формада варикозли кенгайиш, олигоазоспермия.

Функционал симптомлар. Жинсий мойилликнинг сусайиши, импотенция, асоциал хулқ, алкоголизмга, гомосексуализмга мойиллик, ақлий заифлик.

Диагностика. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: 47,XXУ, эркакларда жинсий хроматин текширилганда 20% дан ортик хужайраларда Барр таначаси аниқланади.

Дерматоглифика. Ёйлар частотаси ортиши, умумий қирралар сони камайиш, ўзак трирадиусининг проксимал силжиши ва atd бурчагининг катталашиши кузатилади.

5.3.6. Трипло X-синдроми.

Популяцияда учраш частотаси. 1:1000

Ташқи кўриниши. Фақат махсус текширишлар ўтказилгандагина калла суягининг, тишларнинг ва скелетнинг аномалнялари аниқланади.

Ички аъзолар нуқсонлари. Жинсий аъзоларда айтарсиз ўзгаришлар кузатилмайди.

Функционал симтггомлар. Эндокрин дисбаланс, ҳайз циклининг бузилиши, енгил ақлий заифлик (0,5-1%), шизофрения (умумий популяцияга нисбатан кўпроқ) кузатилади.

Диагностика. Цитогенетик текширувда кариотип анализи ўтказилганда, генотип: 47,XXX. Жинсий хроматин текширилганда Барр таначасининг 20% дан ортиқ ҳужайраларда 2та аниқланиши.

Дерматоглифика. Умумий қирралар сонининг камайгани ҳолда ёйлар ва ўрамалар частотаси ошган бўлиши, кўпинча тўрт бармоқли кафт тери бурмасининг мавжудлиги.

5.3.7. “Мушук чинқириғи” синдроми (Лежен синдроми).

5-хромосома калта елкасининг делецияси натижасида келиб чиқади. Ушбу касаллик 1963 йилда Дж. Лежен томонидан аниқланган.

Популяцияда учраш частотаси. 1:45000

Ташқи кўриниши. Ўзига хос мушук миёвлашига ўхшаш йиғи, ойсимон юз, микроцефалия, кўз гипертелоризми, эпикант, антимонголоид кўз кесими, ғилайлик, бурун пучуклиги, микрогения, танглайнинг баланд бўлиши, қулоқ деформациялари ва нисбатан паст жойлашиши, синдактилия, V-бармоқ клинодактилияси, маймоқлик, крипторхизм. Боланинг ёши катталашиши билан “мушук чинқириғи” симптоми мушак гипотонияси, ойсимон юз белгилари тобора йўқолиб боради, микроцефалия, психомотор етишмовчиликлар, ғилайлик кучлироқ намоён бўлади.

Ички аъзолар нуқсонлари. Хиқилдоқ нуқсонлари – хиқилдоқнинг торайиши, тоғайларнинг юмшоқ бўлиши, шиллиқ қават бурмалари кўпайиши, юрак нуқсонлари – бўлмача ва қоринчалар аро тўсиқ дефекти кузатилади.

Функционал симптомлар. Мушаклар гипотонияси, ақлий ва жисмоний ривожланишдан орқада қолиш.

Диагностика. Цитогенетик кариотип анализи ўтказилади, генотип: 46,XX (XY)5p-. Калта елканинг $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ қисмларигача делеция кўпроқ аниқланади. 5-аутосома калта елкасининг жуда кичик қисми (5p⁺15.1-15.2) йўқотилиши синдромининг тўлиқ намоён бўлишига сабаб бўлади. Касал ва унинг ота-оналари албатта цитогенетик анализдан ўтказилиши лозим (чунки ота-оналардан бирида мувозанатлашган реципрок транслокация бўлиши мумкин).

Дерматоглифика. 4 бармоқ остидаги ёстиқчада нақшларнинг кўп учраши, бармоқлар орасида қўшимча “вс” трирадиуснинг аниқланиши, кафтда 4 бармоқли бурма, бармоқларда илмоқлар сонининг ортиши аниқланади.

Инструментал функционал текширувлар. УТТ, ЭхоКГ, рентген текширилишларда ички аъзолар нуқсонлари аниқланади.

Даволаш. Симптоматик даволаш қўлланилади. Касалларнинг кўпчилиги ҳаётининг биринчи йилларидаёқ нобуд бўлади, 10%га яқин касаллар 10 ёшгача яшаши мумкин.

6. ГЕН КАСАЛЛИКЛАРИ.

6.1. Ген касалликлари этиологияси.

Ген касалликларида асосий этиологик омил ген мутацияларидир. Шунинг учун уларнинг ирсийланиши Мендел конунларига асосан амалга ошади.

Одамда қуйидаги ген мутациялари тафовут этилади: миссенс, нонсенс, ахборот рамкалари силжиши, инсерция (қўшимча,) сплайсинг бузилиши, экспансия (такрорланувчи триплетлар сони ортиши). Ўша мутацияларнинг ҳар бири ирсий касалликларга сабаб бўлиши мумкин.

Ирсий касалликларга сабаб бўлувчи ген мутациялари натижасида структуравий, транспорт, ҳомила оксиллари, ферментлар синтези бузилиши мумкин.

1996 йилдаги маълумотга кўра ген касалликларининг сони 3600 дан ортиқлиги аниқланган.

Ген касалликлари мутация қайси ҳужайраларда учрашига қараб *тўлиқ* (гаметик мутациялар) ва *мозаик* (ҳомила ҳужайралари мутациялари) шакллари мавжуд.

Патологик мутацияларнинг энг асосий самараларидан бири *ҳомиланинг илк босқичларидаёқ (имплантациягача) нобуд бўлиши* (50%гача). Агар ҳомила илк босқичдан ўтса касаллик дисморфогенез (туғма ривожланиш нуқсонлари), метаболизм бузилишлари ва аралаш вариантларда юзага чиқади. Патологик мутацияларнинг касаллик сифатида онтегенезнинг ҳар хил босқичларида-25% ҳолатларда пренатал даврда, 45% балоғат ёшига етгунча, 20% пубертат ва ёшлик даврларда, 10% 20 ёшдан кейин намоён бўлади.

Ген касалликлари этиологиясини тушуниш учун **генокопия**, **фенокопия** ва **нормокопия** ҳолатларни билиш зарур. Ҳар хил мутант генлар таъсирида бир хил касаллик келиб чиқиши **генокопия** дейилади. Агар ҳомила ривожланишига ҳар хил зарарли омиллар таъсир қилса, ирсият бузилмаса ҳам ирсий касал фенотипини эслатувчи касалликлар юзага чиқиши мумкин. Уларни **фенокопиялар** дейилади (ирсийланмайди). Мутант ген маълум шароитлар яратилганда фенотипик намоён бўлмаса (дори, диета таъсирида) **нормокопия** дейилади. Бу ҳолатларни тўғри тушуниш врачга касалликнинг прогнозини аниқлаш ва профилактикасида ёрдам беради.

6.2. Ген касалликлари классификацияси.

Ген касалликлари классификацияси қуйидаги уч хил принцип асосида амалга оширилади: генетик, клиник, патогенетик.

Генетик классификацияга биноан ген касалликларини аутосомадоминант (А-Д), аутосомарецессив (А-Р), Х-га бириккан доминант (Х-Д), Х-га бириккан рецессив (Х-Р), Y-га бириккан (голандрик) ва митохондриял (цитоплазматик) касалликларга ажратилади.

Клиник классификация патологик жараён кўпроқ қайси система ёки органда кузатилишига қараб тузилади. Масалан, нерв, нерв-мушак, тери, кўз, кулоқ, бурун, томоқ, ҳаракат-таянч, руҳий, сийдик-таносил, ҳазм, нафас олиш системалари касалликлари. Бундай классификация шартлидир, чунки бир хил касалликнинг ўзида ҳар хил системада патологиялар кузатилиши мумкин. Масалан муковисцидозда ҳазм системасида ҳам, ўпкаларда ҳам ўзгаришлар кузатилади.

Патогенетик классификация асосий патогенетик занжирларга қараб тузилади. Масалан, метаболизм бузилишларига қараб углеводлар, аминокислоталар, витаминлар, липидлар, металллар алмашинуви бузилишлари касалликлари тафовут этилади.

6.3. Ген касалликларининг патогенези.

Патогенез занжирини қуйидагича таърифлаш мумкин: мутаген → бирламчи патологик маҳсулот (миқдори ёки сифатига қараб) → биохимиявий

реакциялар занжири → ҳужайра → тўқима → аъзо → система → организм. Касалликнинг патогенези молекуляр даражадаги бузилишлардан бошланади.

Мутация натижасида шу ген кодлаштирувчи **махсулот** (оксил) **ортиқча миқдорда синтезланиб** тўпланиши мумкин. Мутация натижасининг иккинчи хил вариантыда **аномаль** оксил синтезланади, бу эса ҳужайралар, аъзолар функцияси бузилишига олиб келади. Бу ҳолатга ўроқсимон ҳужайрали анемияни мисол қилиб келтириш мумкин. ГУА триплетиди (кодонида) урацилнинг аденин билан алмашилиши натижасида валин аминокислотаси ўрнига глютамин аминокислотаси синтезланади, бу эса гемоглобиннинг эрувчанлигини камайтириб, полимерланишини оширади, кислородни бириктириш хусусиятини сусайтиради, кристалланишга сабаб бўлади. Эритроцитлар ўроқсимон шаклга айланади, агглютинация кучаяди, капиллярларда тромблар ҳосил бўлади, аъзоларнинг патологияси бошланади.

Мутант ген фаолиятининг учинчи вариантыда **бирламчи махсулотнинг ҳосил бўлмаслиги** кузатилади. Масалан, фенилкетонурия касаллигида фенилаланингидроксидаза ферменти синтезланмаслиги натижасида фенилаланин аминокислотасининг тирозин аминокислотасига айланиш реакцияси амалга ошмайди. Захарли таъсир этувчи махсулотлар тўпланади.

Мутант ген функциясининг тўртинчи вариантыда **бирламчи махсулот нормадагига нисбатан кам миқдорда синтезланади**. Натижада нормал жараён сустлашади. Мутант аллел фаолияти натижасида **морфогенез жараёни бузилиб, тугма ривожланиш аномалиялари келиб чиқиши мумкин** (полидактилия, Меккел, Нупен синдромлари ва ҳ.) бунинг асосида ҳужайралар дифференциялашиши жараёни бузилиши ётади.

Ирсий касалликлар патогенезида ҳужайра даражасидаги бузилишлар ҳам катта аҳамиятга эга. Ҳужайра органоидларидан бири лизосомада ферментлар фаоллиги бузилишлари мукополисахаридоз, гликогеноз каби касалликлар келиб чиқишига сабаб бўлади (**жамғарилиш касалликлари**).

Пероксисома органоиди ферментлари фаоллиги бузилиши натижасида **пероксисома касалликлари** келиб чиқади (остеохондродисплазия, акаталазия ва ҳ.)

Ген касалликлари патогенезида хужайра мембраналаридаги бузилишлар ҳам муҳим аҳамиятга эга. Масалан, плазмолеммада кам зичликдаги липопроteidларни боғловчи рецепторлар йўқлиги гиперхолестеринемияга олиб келади, андроген рецепторлари бўлмаслиги ХҲ генотиби бўлишига карамасдан аёллар фенотиби ривожланишига сабаб бўлади (тестикуляр феминизация синдроми).

Ген мутациялари **хужайралар функциялари ўзгаришига** олиб келиши мумкин. Масалан онкогенлар мутацияси натижасида йўғон ичак раки, ретинобластома касалликлари ривожланади.

6.4. Ген касалликлари клиник кўринишларида асосий ҳолатлар.

Ген касалликлари клиникасида ўзига хосликларга қуйидагиларни киритиш мумкин: касаллик симптоматикасининг кўплиги, касаллик бошланиши ёши вариабеллиги, клиник кўринишлар прогрессивлиги ва сурункали давом этиши, оғир кечиши, клиник полиморфизм ва генетик гетерогенлиги.

1. **Касаллик симптоматикаси кўплигига** Марфан синдромини мисол қилиб келтириш мумкин. Бу синдромда суяк-мушак, юрак-қон томирлари, нерв системаларида, кўзда, терида, ўпкада патологиялар кузатилади.
2. **Касалликларнинг бошланиши ёши вариабеллигига** туғма ривожланиш нуқсонларининг эмбриогенезнинг илк босқичларидақ бошланиши, Гентингтон хорейси, Алцгеймер касалликларининг кекса ёшда, муковисцидоз касаллиги чақалоқларда ҳам, 3-7 ёшда ҳам бошланиши мисол бўла олади. Бу хусусият онтегенезда генлар экспрессиясининг регуляцияси вақтга боғлиқлигини кўрсатади.
3. **Касалликлар клиник кўринишларининг прогрессивлиги** деганда патологик жараёнларнинг тобора кучайиб бориши, сурункали, рецидивлар билан кечиши тушунилади. Масалан, нейрофиброматоз касаллиги терида

сезилар-сезилмас доғлар пайдо бўлишидан бошланади, кейин нейрофиброматозлар, охирида эса ўсмалар, суякларда ўзгаришлар пайдо бўлади. Гемофилия касаллигида қоннинг ивимаслиги йиллар давомида кучайиб боради.

4. Ген касалликларининг яна бир хусусияти – **оғир кечишидир**. Бу эса ёшликдан ногиронликка ва умр қисқаришига сабаб бўлади.
5. Ген касалликларининг хусусиятларидан бири – **клиник полиморфизмдир**. Бошқа соматик касалликлар каби ирсий касалликларда ҳам клиник кўринишлар хилма-хиллиги кузатилади. Полиморфизм ҳар хил шахсларда юзага чиқиш муддатининг ҳар хиллиги, симптоматиканинг тўлиқлиги, оғирлиги, касалликнинг давом этиши, ногиронлик даражаси, терапияга толерантлиги, яшаш муддати ҳар хиллиги билан ҳарактерланади.
6. **Генетик гетерогенлик** ген касалликларининг ҳарактерли хусусиятидир. Ген касаллигининг маълум клиник шакли ҳар хил локусдаги генлар мутацияси ёки битта локусдаги геннинг кўп марта мутацияланиши (кўп аллелизм) натижасида юзага чиқади ва бир хил фенотип билан ҳарактерланади.

Генетик гетерогенлик ва клиник полиморфизмни билиш врач амалиётида катта аҳамиятга эга. Бу хусусиятларни билмасдан туриб тўғри ташхис қўйиш, даволаш усуллари танлаш, тиббий генетик маслаҳат ўтказиш қийин.

6.5. Кенг тарқалган ген касалликлари.

6.5.1. Марфан синдроми (Арахнодактилия).

Касаллик аутосома-доминант типда ирсийланади, учраш частотаси 1:10000-1:15000. Касаллик биринчи марта 1886 йилда В.Марфан томонидан алоҳида синдром сифатида баён қилинган.

Этиологияси ва патогенези. Касаллик сабаби бириктирувчи тўқима оксиген фибриллин толалари синтезига жавобгар ген мутацияси бўлиб, ушбу ген 15 хромосоманинг узун елкасида жойлашган (15q21).

Асосий симптомлари. Марфан синдромининг клиник кечиши хилма-хил бўлиб, барча бириктирувчи тўқима мавжуд бўлган аъзо ва системаларида ўзгаришлар кузатилади.

Мушак – скелет системасида кузатиладиган белгилар: бўйнинг узун бўлиши, оёқ-қўллар узунлиги, арахнодактилия, ясси оёқлик, долихоцефалия, готик танглай, прогнатия, умуртқа поғонасининг қийшайиши (сколиоз, гиперкифоз, кўкрак лордоз), кўкрак кафаси деформацияси (воронкасимон ёки килсимон кўкрак кафаси), бўғимлар ҳаракатчанлиги бузилишлари (гипермобиллик, туғма контрактулар), мушаклар гипотонияси.

Кўзда кузатиладиган белгилар: Кўз гавҳари эктопияси, миопия, ғилайлик, катаракта, тўр парданинг жойидан ажралиши, камалак парда коломбомаси, ўткир глаукома, шох парданинг катта бўлиши, яссиланиши.

Юрак-қон томир системасида кузатиладиган белгилар: 40-60%гача юрак-қон томир системаси аномалиялари: аорта аневризмаси, аорталь регургитация, артерияларнинг бошқа аномалиялари, юрак кпапанларида ва тўсиқларида дефектлар, митрал клапан пролапси, регургитацияси, дизритмиялар.

Юмшоқ тўқималар ва терида кузатиладиган белгилар: киндик ва чов чурралари, атрофик стриялар.

Ўпканинг йиғма дефектлари, спонтан пневмоторакс.

Буйраклар эктопияси.

Марказий нерв системасида кузатиладиган белгилар: мия қаттиқ пардасининг эктазияси, нерв системаси нуқсонлари, бел-думғаза менингоцелеси.

Диагностикаси. Сийдикда глюкозамингликанлар пролин ва гидроксипролин аминокислоталари миқдори ортиши, эхокардиографияда аорта аневризмаси, юрак кпапанларида ва тўсиқларида дефектлар, митрал клапан пролапси, рентгенологик текширишларда метафизларнинг диффуз остеопорози, ғовак танада трабекуляр тўр сийраклиги, кортикал қатлам юпқалашиши,

шпорасимон товон суяклари, қовурғалар ораси кенглиги, офтальмолог кўригида миопия, ғилайлик, катаракта, тўр парданинг кўчиши, ПЗР усуллари ёрдамида миссенс мутациялар аниқланади.

Дифференциал диагностикаси. Гомоцистинурия, Элерс-Данло, контрактур арохнодактилия, 8 хромосома трисомияси синдромлари билан солиштирилади.

Даволаш. Аминокислота препаратлари, В гуруҳ витаминлари, минераллар билан даволанади, зарурият туғилганда коррекцияловчи кўзойнақлар қўлланилади. Глаукомани оператив даволаш, торокопластикани амалга ошириш, юрак жарохлик муолажалари ўтказиш мумкин.

6.5.2. Элерс - Данло синдроми (ЭДС).

Бириктирувчи тўқиманинг ирсий гетероген касаллиги бўлиб, ҳозирги кунда аутосома доминант, аутосома-рецессив, жинсга боғлиқ ҳолда ирсийланадиган 10 та типи аниқланган. Элерс-Данло синдромининг 1,2,3,4 типлари 5,6,7,8,9,10 типларига нисбатан кўп учрайди ва 1чи ва 4 типи оғирроқ кечади.

Элерс-Данло синдромининг 1-4, 7 ва 8 типлари аутосома доминант, 6 типи аутосома-рецессив, 5 ва 9 типи Х-хромосомага бириккан рецессив типда ирсийланади. 10 тип кам учрайди, ирсийланиш типи аниқланмаган.

Касаллик тўғрисидаги маълумотлар 1901 йилда Э.Элерс ва 1908 йилда Х.А.Данло томонидан баён қилингани учун Элерс-Данло синдроми деб аталади.

Этиологияси. Касаллик бириктирувчи тўқиманинг чўзилувчанлигини таъминлайдиган коллаген синтезига жавоб берувчи ген мутацияси натижасида келиб чиқади.

Асосий симптомлар.

Терида бўладиган ўзгаришлар: терининг ўта чўзилувчанлиги (асосан лунж, ўмров суягининг ташқи четида, билак, тизза соҳаларида), нозик лашиши, майинлашиши, қонталашлар, тўқ жигарранг доғлар, кўплаб келоид чандиқлар, юқа папирус қоғозини эслатувчи чандиқлар, бел, оёқ соҳаларида

стриялар, веналарнинг аниқ кўриниб туриши, жаррохлик муолажасидан сўнг тикилган чокларнинг сўкилиши (38-расм).

Бўғимларда кузатиладиган ўзгаришлар: жимжилокни 90^0 дан ортиқ букиш 1тип ЭДСда, бош бармоқни билакга текказиш 2тип ЭДСда, тирсак бўғимини 10^0 дан ортиқ букиш 3тип ЭДСда, тизза бўғимини 10^0 дан ортиқ букиш 4тип ЭДСда, тиззани букмасдан кафтни ерга текказиш 5тип ЭДСда, бармоқларни, билак-кафт бўғимини, болдир товон бўғимини ҳаддан зиёд букиш, бўғимларнинг ўз ўзидан чиқиб туриши, маймоқлик.

Кўзда – бўладиган ўзгаришлар: птоз, эпикант қолдиқлари, тўр парданинг кўчиши, кўз соқасининг ёрилиши.

Қулоқларда – ўта чўзилувчанлик, шалпанг қулоқлик.

Тишларда – қисман адонтия, парадонтоз, кўплаб кариеслар.

Кўкрак кафасида – сколиоз, кифоз, лордоз, кўкрак кафасининг деформациялари (килсимон, этикдўз тўши).

Қорин соҳасида – чурралар(киндик, оқ чизик, диафрагмал, чов), ичакни тўсатдан перфорация бериши.

Қўл ва оёқларда – тери остида ҳаракатчан тугунлар бўлиши, қон томирларнинг варикоз кенгайиши.

Юракда –митрал клапан пролапси, аритмиялар, вегетотомир дистонияси.

Ички аъзоларда – ошқозон, буйрак бачадон птози.

Мияда – қон томирлари аневризмаси, субарахноидал қон қуйилишлар.

Дифференциал диагностика Элерс Данло синдроми типлари орасида ўтказилади (9-жадвал).

9-жадвал.

ЭДС типлари	Теридаги ўзгаришлар			Бўғим ҳаракати ошиши	Бошқа белгилари ва асоратлари
	Гипер-эластиклик	Нозиклик	Қонталашга мойиллик		
1 чи	+++	+++	++	+++	Баъзан қон томир ва ичак асоратлари

					кузатилади
2 чи	++	++	+	++	-
3 чи	++	+	+	+++	Артритлар
4 чи	-	+++	+++	+	Артерия, ичак, бачадон йиртилиши, пневмоторакс кузатилади

Даволаш. Аминокислота препаратлари, В гуруҳ витаминлари, минераллар. Зарурият туғилганда коррекцияловчи кўзойнаклар қўлланилади.

6.5.3. Муковисцидоз.

Муковисцидоз – аутосома-рецессив типда ирсийланувчи моноген касаллик бўлиб, унинг учраш частотаси чақалоқлар орасида европа мамлакатларида 1:2500 га тенг.

Этиологияси ва патогенези. Муковисцидоз гени трансмембран регулятор ген (МВТР) деб аталади, 7-хромосоманинг узун елкасида жойлашганлиги (7q31-32) аниқланган. МВТР экзокрин без хужайраларида электролитлар транспортини, яъни Na^+ ва Cl^- алмашинувини бошқаради. МВТР гени мутацияси синтезланадиган оксил структураси ва функциясини бузилишига сабаб бўлади натижада экзокрин без хужайралари секрети қуюқлашиб ёпишқоқ бўлиб қолади. Бунинг натижасида ошқозон-ичак, ошқозон ости бези ва ўпкада касаллик белгилари намоён бўлади.

Асосий симптомлари. Касалликнинг қуйдаги турлари тафовут қилинади: меконеал илеус шакли 1-2%, ошқозон ичак шакли 5%, ўпка шакли 15-20%, аралаш шакли 75-80%.

Меконеал илеус шаклида болада туғилиши билан меконеал илеус таъсирида ичак тутилиши белгилари, қориннинг катталашishi, ўт суюқлиги билан қусиш, меконийнинг ушланиб қолиши натижасида меконеал перитонит келиб чиқиши мумкин.

Ошқозон ичак шаклида боланинг овқат рационига қўшимчалар киритилиши билан болада ич кетиши кузатилади, ич кетиши тез-тез қайталаниб, суюқ ахлат кўп миқдорда, сассиқ ҳидли, оч кулранг, ялтироқ, ёғли бўлади. Бола ўсишдан ва ривожланишдан орқада қолади, тери ости ёғ қавати суст ривожланиб, гипотрофия, мушаклар гипотонияси, полигиповитаминоз белгилари (терининг қуруқ қипиқланиб туриши, сочларнинг ва тирноқларнинг синувчанлиги кузатилади, тирноқларда бўйлама чизиклар пайдо бўлади. Базида болаларда ич қотиши, тўғри ичакнинг чиқиши, “шўр бола” симптоми, сурункали гипоксия натижасида оёқ ва қўл бармоқлари деформацияси, “барабан таёқчалари”, тирноқларда “соат ойнаси” симптомлари кузатилади.

Баъзан касалликнинг бирдан-бир симптоми тез-тез қайтариловчи бронхо-пневмония бўлиши мумкин. Бундай беморларга узун, қийновчи, кўк йўталга ўхшаш йўтал хос бўлиб, йўтал сўнгида йирингли балғам ажралади. Балғам қуюқ, ёпишқоқ бўлиб, шиллиқ қаватлардан қийин ажралади. Болада нафас етишмовчилиги, баъзан ўткир юрак етишмовчилиги белгилари, кўкрак деформациялари кузатилиши мумкин.

Касалликни аралаш формаси кенг тарқалган бўлиб бунда беморда нафас олиш аъзоларининг ҳамда ошқозон ичакнинг зарарланиш белгиларини биргаликда учрашини кўришимиз мумкин.

Диагностикаси.

1. Скрининг текширувлари орқали чақалоқлар қонида иммунореактив трипсин миқдорини аниқлаш.
2. Тер синамаси - (пилокарпин билан электрофорез қилиниб, тер суюқлиги йиғилади ва ундаги Na^+ ва Cl^- концентрацияси аниқланади). 1 ёшгача бўлган болаларда 40 ммоль/л дан, 1 ёшдан катта болаларда 60 ммоль/л дан юқори эканлиги аниқланади.
3. Копрограммада кўп миқдорда нейтрал ёғлар, камроқ миқдорда ёғ кислоталари аниқланади.
4. Швахман синамаси (рентгенплёнкали тест) ўтказилади.

5. Дуоденум ширасида липаза, трипсин, диастазанинг фаоллигини камайиши кузатилади
6. Мутант гени ПЗР усулида аниқланади.

Дифференциал диагностика. Целиакия, дисахаридаза етишмовчилиги, эксудатив энтеропатия ва сурункали носпесифик бронх-ўпка касалликлари, сурункали овқатланишнинг бузулиши касалликлари билан ўтказилади.

Даволаш. Пархез ёрдамида юқори калорияли, оксилга бой овқат, овқатга 5 грамгача қўшимча туз қўшиш, ферментотерапия, антибиотиклар, витаминотерапия, бронхолитиклар, гепатопротекторлар, юракга қувват берувчи дори дармонлар, кинезотерапия: спорт, вибромасаж, постураль дренаж, даволовчи бронхоскопия.

6.5.4. Фенилкетонурия (фенилпироузум олигофренияси).

Фенилкетонурия (ФКУ) касаллигини биринчи марта А.Фёлинг 1934 йилда аниқлади. ФКУ кенг тарқалган аминокислотопатия касалликлари қаторига киради, шунинг учун бу касалликка нисбатан кўпгина мамлакатларда, шу жумладан Ўзбекистонда ҳам чақалоқлар оммавий неонатал скрининг текширувларидан ўтказилади. ФКУнинг учраш частотаси популяцияларда ҳар хил – 1:3500 дан 1:100000гача.

Касалликнинг этиологияси ва патогенези. ФКУ аутосома-рецессив типда ирсийланади, касаллик гени 12 хромосоманинг узун елкаси 12q22-12q24.1 локусида жойлашган. Касаллик асосида фенилаланин-4-гидроксилаза ферменти етишмовчилиги ётади. Организмга тушган фенилаланин фенилаланин-4-гидроксилаза ферменти таъсирида тирозинга айланади. Ферментнинг метаболик дефекти натижасида қонда, тўқималарда фенилаланин ва унинг ҳосилалари фенилпироузум, фенилпироксид, фенилпироксирка кислоталари тўпланиб организмни захарлайди.

Асосий симптомлари. Болалар соғлом туғилади, касаллик белгилари бола ҳаётининг 2-6 ойларида юзага чиқади. Болада ҳолсизлик, атрофдагиларга бефарқлик, қўзғалувчанлик, инжиқлик аломатлари, мушаклар тонусининг ортиши, кейинчалик сусайиши, шайтонлаш, аллергия дерматит, экзема

белгилари, таънадан ва сийдигидан ўзига хос хид (сичқон хиди) келиши кузатилади. Боланинг жисмоний ва ақлий ривожланиши сушт кечади. Касалнинг ташқи қиёфасида соч, тери ва кўз камалак пардаси пигментацияси бузилиши кузатилади. Болада ҳархил даражадаги ақлий заифлик ортиб боради, томир тортишиши, координациянинг бузилиши ғилайлик, нистагм, мушак дистрофияси, тикувчилар ҳолати, аста секин спастик-атаксик қадам ташлаш, ёруғликка қарай олмаслик кузатилади.

Диагностика. Қонда фенилаланин миқдори аниқланади (1ёшгача 3мг/дл, 1ёшдан катталарда 2мг/дл). Сийдикда скрининг тестлар: Фёлинг синамаси(5 мл сийдикга 3-4 томчи FeCl_3 томизилади, сийдик қўнғир яшил тусга киради), Магний, ДНФГ синамалари ўтказилади. Гатри микробиологик тести ҳам ишончли натижа беради. ПЗР усули билан мутант гени (12q22-12q24.1) аниқлаш яхши йўлга қўйилган.

Дифференциал диагностика. Транзитор гиперфенилаланинемия, лейциноз, перинатал энцефалопатия ва ирсий микроцефалия синдромига нисбатан ўтказилади.

ФКУ ни даволаш. Фенилаланинни чегараловчи парҳез: Оқсилга бой маҳсулотларни бермаслик (сут, гўшт, тухум, буғдой уни ва бошқалар). Махсус овқатлар “Фенил Фри”, “Лофенолак”, “ФКУ-0”, “ФКУ-3”.

Медикаментоз даво: ноотроп, промедиатор таъсирга эга бўлган, тўқималарда модда алмашинувини, микроциркуляцияни яхшиловчи препаратлар, витаминлар ва микроэлементлар тавсия қилинади.

Профилактикаси ва диспансер назорати. Республикамизда барча чақалоқлар оммавий неонатал скринингдан ўтказилади, бола соғлом туғулган бўлса 4-5 кунлари, чала туғилган бўлса 6-7 кунлари туғруқхонада махсус бланкга капилляр қон томчилари олинади ва скрининг марказларига юборилади.

Скрининг текширувлари натижасида болада ФКУ ташхиси аниқланса бола диспансер назоратига олиниши, генетик врач кўригидан - ҳар кварталда 1 марта, психоневролог кўригидан - 1 йилда 3 марта ўтиб туриши, қонни

биохимиявий текшириш- ҳар кварталда 1 марта, Фелинг синамаси -1 ёшгача 1ойда 1 марта, 1ёшдан кейин ҳар кварталда, умумий қон таҳлили- ҳар кварталда, нейрофизиологик (ЭЭГ, ЭхоЭГ) текширувлар -1 йилда 3 марта, қонда оксил ва унинг фракциялари миқдорини аниқлаш ҳар 6 ойда оширилиши лозим.

6.5.5. Галактоземия.

Ирсийланиш типи. Аутосома-рецессив типда ирсийланади, учраш частотаси 1:20000.

Этиологияси ва патогенези. Овқат маҳсулотлари билан тушган сут қанди лактоза фосфорилланиш натижасида галактоза 1 фосфатга парчаланади, галактоза 1 фосфат уридилтрансфераза таъсирида глюкоза 1 фосфатга айланади. Галактоземия касаллигида галактоза 1 фосфатуридилтрансфераза ферменти генетик блоки натижасида қонда ва тўқималарда (жигар, марказий нерв системаси, кўзда) галактоза ва галактоза 1 фосфат тўпланиб токсик таъсир кўрсатади.

Асосий симптомлари. Бола нормал туғилади, касаллик белгилари она сутини ёки сут маҳсулотларини қабул қилганда дастлабки ҳафталардан бошланади. Болада сарғайиш, эмгандан кейин кўнгил айланиши, қусиш, талвасаланиш, нистагм, мушаклар гипотонияси, гепатомегалия кузатилади. Бола ақлий ва жисмоний ривожланишдан орқада қолади, гепатомегалия кучайиб, асцит пайдо бўлади, бола озиб кетади, катаракта ривожланади.

Диагностикаси. Қонда гипергалактоземия, гипербилирубинемия, гипопроteinемия, эритроцитларда галактоза 1 фосфатуридилтрансфераза ферменти активлиги камайиши, сийдикда галактозурия, глюкозурия, Бенидикт синамаси мусбатлиги кузатилади.

Дифференциал диагностика: Лактозани кўтара олмаслик, туғма катаракта, жигар касалликлари (гепатитлар) га нисбатан ўтказилади.

Даволаш. Парҳеда сут чекланади, махсус овқатлар берилади (“Сояваль”, “Нутрамиген”, лактозасиз энпит). Симптоматик даволаш: детоксикация, конни алмашлаб қуйиш, гемотрансфузия, плазма қуйиш муолажалари ўтказилади.

6.5.6. Ганглиозидозлар.

Ганглиозидозлар – гетероген генетик детерминацияланган моддалар алмаши-нуви касалликлари қаторига киради. Ганглиозидлар сфинголипидлар синфига мавжуд бўлиб, улар нерв ҳужайралари мембрана липидлари таркибига киради.

Ганглиозидозлар классификацияси.

Gm₁ ганглиозидозлар (*бета –галактозидаза дефицити билан боғлиқ*)

- I тип – Норман Ландига типи; ситемали инфантил ганглиозидоз; генерализациялашган Gm₁ ганглиозидоз.
- II тип – Дерри синдроми; кечки инфантил Gm₁ ганглиозидоз; ювенил Gm₁ ганглиозидоз.
- III тип – сурункали Gm₁ ганглиозидоз; катталар ганглиозидози.

Gm₂ ганглиозидозлар (*гексозаминидаза дефицити билан боғлиқ*)

- I тип – Тей-Сакс касаллиги; инфантил амавротик идиотияси (Gm₂ — ганглиозидози, В варианты; А гексозаминидаза дефицити).
- II тип – Сандхофф касаллиги; (Gm₂ — ганглиозидози, О вариант; А ва В вариантида гексозаминидаза дефицити).
- III тип – Беренхеймер –Сейтельберг типи (кечки инфантиль –амовротик идиотия; ювенил Gm₂ ганглиозидоз).
- IV тип – (А ва В вариантлари; Gm₂ ганглиозидоз протеин активатор дефицити билан).
- V тип – (катталар Gm₂ ганглиозидози, сурункали Gm₂ ганглиозидоз).

I тип Gm₁ ганглиозидоз.

I тип – Gm₁ ганглиозидоз (Норман Ландига типи; ситемали инфантил ганглиозидоз; генерализациялашган Gm₁ ганглиозидоз). R.M. Norman 1959 йилда ва B.H.Landing 1964 йилда алоҳида нозологик касаллик сифатида «оилавий нейровисцерал липидоз» деб номланган. 1965 йилда бир бирадан

мустақил равишда J.S. O'Brien ва N.K. Gonatas беморлар тўқималарида Gm₁ тўпланишини аниқладилар.

I тип – Gm₁ ганглиозидоз бошқа ганглиозидозларга қараганда кенг тарқалган.

Ирсийланиш типи. Касаллик аутосома–рецессив типда ирсийланади.

Этиологияси ва патогенези: Касаллик гени 3, 12, 22 хромосомаларда жойлашган. Патогенезида лизосомал фермент – бета-галактозидаза дефицити ётади.

Асосий симптомлари. Касаллик белгилари бола туғилгандан, биринчи ҳафтасида ёки биринчи ойида номоён бўлади. Болада қуйидаги фенотипик белгилар кузатилади: эпикантус, бурун пучуклиги, юқори лаб қалинлашиб узайганлиги, милklar гипертрофияси, макроглоссия, қулоқнинг паст жойлашиши, лунж шиши (“бурундук юзи”), ҳаракат чекланган, мушаклар гипотонияси. 3-6 ойларда психомотор ривожланишдан орқада қолиши, иккиламчи микроцефалия, мушаклар гипертонуси, тоник спазмлар, пай рефлекслари ортиши, тоник–клоник талвасалар, ютиш қийинлашиши, овқатлантиришда қийинчиликлар, 1 ёшда децеребрацион ригидлик кузатилади.

Ички аъзолар томонидан – гепатомегалия, фиброэластоз хисобига юрак ва нафас етишмовчилиги, суяк бўғим деформациялари, қўл ва оёқларда букувчи контрактуралар, кифосколиозлар кузатилади. Касаллик тез кучайиб бориб 1,5-2 ёшда ўлим билан тугалланади.

Диагностикаси. 50% беморлар кўз туби текширилганда “олча данаги” симптоми аниқланади, рентгенологик текширувлар ўтказилганда найсимон суякларда ва қовурғаларда субпериосталь хосилалар, суяклар деминерализацияси, диафизлар кенгайиши аниқланади.

Биохимиявий текширишларда лейкоцитларда ва фибробластларда бета-галактозидаза ферменти дефицити, беморлар сийдигида олигосахаридлар ва кератан сульфат экскрецияси аниқланади. Суяк кўмиги биоптатида электрон микроскопия орқали “кўпик” хужайраларни кўриш мумкин.

Дифференциал диагностикаси. Ниман-Пик касаллиги А типи, Крабе лейко-дистрофияси, Гоше касаллиги билан ўтказилади.

II тип – Gm₂ ганглиозидоз.

Gm₂ ганглиозидоз, Тей-Сакс касаллиги, инфантил амавротик идиотияси (Gm₂ — ганглиозидози, В варианты; А гексозаминидаза дефицити).

Ирсийланиш типи. Касаллик аутосома-рецессив типда ирсийланади, умумий популяцияда 1:11200, яхудийлар популяциясида 1:3900 частотада учрайди.

Этиологияси ва патогенези. Касаллик гени 15 хромосомада жойлашган бўлиб, А гексозаминидаза ферменти фаоллигига жавобгар гексоз-аминидаза - альфа-суббирлигини кодлайди.

Асосий симптомлари. Бола туғилганда вазни ва бош айланаси меъёрида бўлади ва 4-6 ойгача нормал ривожланади. Илк белгиси болада маятниксимон нистагм ва акустикамотор бузилишлар кузатилади. Ҳаракат фаоллиги ва кўриш ўткирлиги сусаяди (тамомила кўр бўлиб қолишгача) аста-секин бола кулмайдиган, ота-онасини танимайдиган, бирон нарсага тўғри қарай олмайдиган бўлиб қолади, 90% "олча данакчаси" симптоми, кейинроқ кўриш нервлари атрофияси кузатилади. интеллект идиотиягача сусаяди. Ҳаракатланиш заифлашиб бориб, қаттиқ товуш таъсиридан титраш, тиришиш ҳолатлари пайдо бўлади. 2 ёшдан бошлаб бош ўлчамларини нормадан кўра ортиши кузатилади. Кахексия, децеребрацион ригидлик ортиб бориши 3-5 ёшларда ўлимга олиб келади.

Диагностикаси. Қон таҳлилида лейкоцитларда А гексозаминидаза ферменти активлигининг камайиши, кўз тубида: "олча данакчаси" симптоми, кейинроқ кўриш нервлари атрофияси кузатилади. Гистокимёвий текширишларда: миянинг оқ моддасида (1,5 марта), кулранг моддасида (3,5 марта), жигар, талок, эритроцитларда Gm² ганглиозидлари кўпайиши, м.н.с.да холестерин, фосфолипидлар, оксиллар кўпайиши кузатилади. Амнион суюқлигини

пренатал диагностика усули билан текширипганда А гексозаминидазанинг аниқланиши ҳомиладорликнинг тўхтатилишига асос бўла олади.

Дифференциал диагностикаси. Крабе лейкодистрофияси билан ўтказилади.

6.5.7. Мукополисахаридозлар.

Бириктирувчи тўқиманинг ирсий касалликларидан бир гуруҳи бўлиб, бунда ҳаракат таянч ва нерв системалари, ички аъзолар ҳамда кўз касалликлари кузатилади. Касалик ҳақидаги илк маълумотлар 1917 йилда С.Hunter томонидан ёзиб қолдирилган. Икки йилдан сўнг худди шунга ўхшаш қиёфадаги беморларни G.Gurler кузатган. Беморларда калланинг катталаниши ва деформацияланиши, пешонаси осилиб, бурун қаншари яссилиниши ва кенгайиши, лаблари ҳамда тили катталаниши, юз қиёфаси кўполланиши, экзофтальм ва гипертелоризм кузатилади, шунинг учун ҳам бу патологияни *гаргоилизм* деб аталади. Бу симптомлар тобора кучайиб боради, касаллар бўйи ўсиши орқада қолади, бўйин ва оёқ-қўллар калталаниши, брахидактилия, гипертрихоз, кўкрак қафаси ва умуртқа деформацияси, гепатомегалия, спленомегалия, юрак нуқсонлари, чурралар кузатилади. Интеллект сусайиши мумкин. Касаликни мукополисахаридоз деб аташни 1952 йилда G.Brante таклиф қилган. Ҳозирги кунда McKusick V.A. ва Baker E маълумотларига кўра (11-жадвал) касалликда ферментатив жараёнлар бузилиши ва клиник белгиларига қараб касалликни 15 та типи фарқланади.

11-жадвал

Мукополисахаридозлар классификацияси:

- | | | |
|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| I Н тип мукополисахаридози- | Гурлер синдроми | (22q11) |
| I Н/S тип | - Гурлер-Шейе синдроми | |
| I Н/S тип | - Шейе синдроми | |
| II тип мукополисахаридози | - Хантер синдромининг | (Xq27.1- q28) |
| | енгил ва оғир турлари | |
| III тип мукополисахаридози | - Санфилиппо синдроми: | |
| III А тип | - Санфилиппо А синдроми | (ген ноаниқ) |
| III В тип | - Санфилиппо В синдроми | (17q) |

- | | | |
|---------------------------|-------------------------|---------------|
| III C тип | - Санфилиппо C синдроми | (14q ёки 12q) |
| III D тип | - Санфилиппо D синдроми | (12q14) |
| IV тип мукополисахаридози | - Моркио синдроми | |
| IV A тип | - Моркио A синдроми | |
| IV B тип | - Моркио B синдроми | |
- VI тип мукополисахаридози - Марото –Лами синдроминаинг енгил ва оғир турлари.
- VII тип - Слая синдроми (7q21.11)
- VIII тип мукополисахаридози.

I тип мукополисахаридози (Гурлер синдроми).

Ирсийланиш тип. Гурлер синдроми аутосома–рецессив типда ирсийланади учраш частотаси 1: 40000-1:100000.

Этиологияси ва патогенези. Касаллик гени 22 хромосоманинг узун елкасида жойлашган (22q11), ушбу ген мутацияси натижасида лизосомал альфа-L-гиалуро니다за ферменти активлиги камайиши ёки умуман йўқолиши ётади.

Асосий симптомлари. Гаргоилизм жуда оғир кечиб, боланинг 10-12 ёшидаёқ ўлимига сабаб бўлади. Юзнинг характерли ўзгаришидан ташқари нанизм, гавданинг диспропорционал тузилиши (қўл ва оёқнинг, бўйиннинг калта бўлиши, бошнинг катта бўлиши), қўл-оёқлар, бўғимларнинг камҳаракат бўлиб қолиши, макроглоссия, тиш эмали дистрофияси, кўплаб кариеслар, суяк деформациялари (сколиоз, кифоз) нафас, юрак-томир системаси бузилишлари (гипертрофик кардиомиопатия, митрал клапан етишмовчилиги), гепатоспленомегалия, абдоминал ва чов чурралари, кўз гипертелоризми, шох парданинг хираланиши, глаукома, яхши эшитмаслик, прогресслашиб борувчи деменция кузатилади .

Диагностикаси. Лейкоцитларда ва лимфоцитларда, жигар тўқимаси биопсиясида лизосомал альфа-L -идуронидаза ферменти активлигини камайиши ёки умуман йўқолиши, сийдикда гликозаминогликан (гепаран ва дерматан сульфат) миқдорининг 5-10 баробар ошиши, ЭКГ да миокард

гипертрофияси белгилари асосан ўнг қоринча гипертрофияси, кардиомегалия, рентгенологик текширувларда кўкрак қафаси деформацияси, болдир суяги бошчаси яссиланганлиги, диафиз кенгайганлигини, суяк ёшини ортда қолганлигини, краниоцтеноз кўринади.

II тип мукополисахаридози (Хантер синдроми).

Ирсийланиш типи. Х хромосомага бириккан рецессив типда ирсийланади, учраш частотаси 1:70000-1:200000.

Этиологияси ва патогенези. Касаллик гени Х хромосоманинг узун елкасида жойлашган (Xq27.1- q28), ушбу ген мутацияси натижасида гликозамингликан катаболизмида қатнашувчи лизосомал фермент идуронатсульфатазининг активлиги йўқолади.

Асосий симптомлари. Касаллик анча енгилроқ ва белгилари кечроқ намоён бўлади, касаллар 30-60 ёшгача яшаши мумкин. I типдагига қараганда анча суст, лекин карлик ва гиперреактивлик тобора ортиб боради. Характерли симптомлари умумий гирсутизм, терининг курак ва орқа аксилляр бурма соҳасида қалинлашиши, тукларсиз, силлиқ, ялтироқ тери қисмлари мавжудлиги, юрак – қон-томир системасининг бузилишлари, митрал клапан нуқсони кузатилади.

Диагностикаси. Лейкоцитларда, жигар тўқимаси биопсиясида лизосомал идуронатсульфатаза ферменти активлиги камайиши, сийдикда гликозаминогликан (гепаран ва дерматан сульфат) миқдорининг 5 баробаргача ошиши, рентгенда бармоқларда ўзгаришлар, тирноқ фалангаларининг гипоплазияси кузатилади.

III типдаги мукополисахаридоз (Санфилиппо синдроми).

Ирсийланиш типи. III типдаги мукополисахаридознинг А, В, С, D турлари тафовут қилинади, барча турлари аутосома-рецесив типда ирсийланади, учраш частотаси 1:200000.

Этиологияси ва патогенези. III типдаги мукополисахаридознинг А турида лизосомал гидролаза гепаран-N-сульфатаза, В турида N-ацетил- N, альфа-D

глюкозаминидаза, C турида ацетил-КоА: альфа-глюкозаминид- N-ацетил-трансфераза, D турида N-ацетилглюкозамин-6- сульфатсульфатаза алмашинуви бузилишига боғлиқ ва клиник ўхшаш касалликлар гуруҳидир.

Асосий симптомлари. Соматик бузилишлар нисбатан енгил бўлса ҳам чуқур олигофрения кузатилади. Касаллик 2-5 ёшдан ёки кейинроқ бошланади. Хулқ атворда, нутқда бузилишлар ва деменция, чуқур ақлий заифлик билан характерланади. Жисмоний ривожланишда ўзгаришлар аниқланмайди. Юрак-қон-томир системасида ўзгаришлар кам учрайди.

Диагностикаси. Лейкоцитларда, жигар тўқималарида лизосомал гидролаза активлигининг пасайиши кузатилади. Сийдик билан кўп миқдорда гликозаминогликанлар – кератан-сульфат ажралади.

6.5.8. Аденогенитал синдром (ирсий дискортицизм, буйрак усти бези пўстлоғининг тугма гиперплазияси).

Ирсийланиш типи. Касаллик аутосома-рецессив типда ирсийланади, учраш частотаси 1:5000-1:1000, гетерозиготалар частотаси 1:50.

Андроген гормонлар гиперсекрецияси асосида ва эмбрионал давридаёқ бошланадиган ҳамда вирилизацияга олиб келадиган касалликлар гуруҳи. Қизларда ташқи гениталийлар эркакларникига ўхшайди, ўғил болаларда 2-3 ёшдаёқ жинсий етилиш белгилари кузатилади.

Этиологияси ва патогенези. G_{21} кортикостероидлар, гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон синтезининг ҳар хил босқичларида бузилиши синдромнинг ҳар хил вариантлари келиб чиқишига сабаб бўлади. Дастлаб андрогенларнинг анаболик таъсири болаларнинг тез ривожланишига олиб келади, аммо суякланиш, жараёнлари ҳам тезлашганлиги учун 10-13 ёшдан бошлаб ўсишда орқада қолиш кузатилади. Бу оддий ёки вирил форма G_{21} гидроксилазанинг етишмаслигига боғлиқдир. Дефицит тўлиқ бўлса тузлар йўқотилиши ҳам кузатилади. 3- β -ол — стероид дегидрогенеза дефицитида болаларда феминизация (крипторхизм, гипоспадия) бошланиши мумкин.

Адреногенитал синдромнинг ҳамма шаклларида буйрак усти беzi пўстлоғининг кескин гицерплазияси кузатилади, чунки бунда АКТГ билан доимо таъсирланиб турилади, лекин кортикостероидлар синтези тикланмайди. Туз йўқотилмайдиган, гипертензияли синдромларда вирилизация ёки кизларда псевдогермафродитизм, ўғил болаларда эса эрта жинсий етилиш кузатилади, болалик ёшиданоқ гипертония бошланади. Туз йўқотиладиган синдром жуда оғир кечади, коллаптоид кризлар бошланиб хушдан кетиш, томир тортишишлар кузатилиб, ўлимга олиб келиши мумкин.

Диагностикаси. Жинсий хроматин аниқланади, қон ва сийдикни биокимёвий текширилади. 17-кортикостероидлар, прегнандиол экскрециясини суткалик таҳлил қилинади, қонда ва сийдикда G_{21} ни аниқланади.

Даволаш. Гидрокортизон ва унинг аналоглари билан узоқ вақт даволанади. Туз йўқотиладиган шаклда суткасига 5 г гача NaCl вена ичига юборилади, дезок-сикортикостерон, альдостерон берилади.

6.5.9. Ҳақиқий гермафродитизм.

Ирсийланиш типии. Аутосома-рецессив типда ирсийланадиган оилавий гермафродитизмлар аниқланган.

Асосий симптомлари. Битта шахсда бирваракайига икки хил жинс гонадалари мавжудлиги. Гонада тўқимаси аралаш — тухум-уруғ ёки бир томонида тухумдон, бошқа томонида уруғдон бўлиш мумкин. Касалларда деярли ҳаммавақт бачадон бўлади, лекин ташқи жинсий аъзолар ноаниқ бўлади. Эркак жинсий аъзолари бўлса кўпинча гипоспадия ва крипторхизм, гинекомастия учрайди. Касалларнинг ярмисида регуляр менструация кузатилади, эркак фенотипида циклик гематурия шаклида намоён бўлади. Сперматогенез жуда кам ҳолатларда, овуляция эса 25% гача учраши мумкин.

Диагностикаси. Кариотиплари 46,XX,-46,XX/ 46,XY баъзан 46, XY бўлиши мумкин. Жинсий хроматинни аниқлаш, бита бар таначаси кўрилади.

Даволаш: Симптоматик даволаш, баъзи ҳолатларда жарроҳлик усули билан даволанади.

6.5.10.Тестикуляр феминизация синдроми (тўлиқ шакли).

Ирсийланиш типи. Х-га бириккан рецессив ёки доминант типда ирсийланади.

Патогенези. Хужайраларда тестестерон гормонининг рецепторлари ривожланмайди.

Асосий симптомлари. Эркаklar псевдогермафродитизмининг классик мисоли бўлиб, бунда кариотип ва гонадалар эркакка хос, фенотип эса аёлларга хос бўлади. Тана пропорциялари меъёрий ёки евнухоид типда, пубертат даврда кўкрак безлари ривожланади ва ёғлар тўпланиши аёлларга хос бўлади. Ташқи жинсий аъзолар аёллар типига хос, қин калта бўлиб, ёпиқ тугалланади, бачадон бўлмайди, фаоллопий найчалари ўрнида фибрин толалари кўринади. Уруғдонлар катта жинсий лабларда, ёки қов каналида, қорин бўшлиғида жойлашади. Постпубертат даврда уруғдонда етилаган каналчалар, илк сперматогонийлар, каналчаларнинг гиалинлашиши, Лейдиг хужайраларининг гиперплазияси кузатилади, фаол сперматогенез бўлмайди. 20-30 ёшларда гонадаларда ўсмалар ривожланади (25% касалларда).

Диагностикаси. Сийдик ва қон таҳлилда плазмада тестестерон миқдори меъёрий, 17 кетостероидлар ва гонадотропин миқдори эса меъёрий ёки меъёрдан сал ортиқ, эстрогенлар аёл ва эркаklar учун меъёрий ҳолатда эканлига аниқланади.

Даволаш: Пубертат даврда гонадэктомия қилиниб, қин олиб ташланади, эстроген ва прогестронлар билан ўрнини тулдирувчи даволаш ўтказилади.

6.5.11. Гиофизар нанизм (гипопитуитаризм)

Ирсийланиш типи. Касаллик аутосома-рецессив типда ирсийланади

Патогенези: Ўсиш гормони етишмаслиги асосида келиб чиқади.

Асосий симптомлари. Касал болалар кўриниши жуда характерли бўлиб, 6 ойдан бошлаб ўсишдан орқада қолиш, семиришга мойиллик, товуш

баландлиги, калланинг юмалоқлиги, юзнинг кенглиги, буруннинг эгарсимонлиги. кўзнинг бироз чақчайганлиги, бўйиннинг калталиги, терининг ажиндорлиги, гениталияларнинг сусти ривожланганлиги кузатилади.

Диагностикаси. Қонда ўсиш гормонининг миқдори камайганлиги аниқланади.

Даволаш. Оилавий гипопитуитаризм ва гормонларнинг изоляциялашган етишмаслигида ўсиш гормони, анаболик гормонлар берилади.

7. ИРСИЙ МОЙИЛЛИ (МУЛТИФАКТОРИАЛ) КАСАЛЛИКЛАР.

Ирсий мойилли касалликлар – энг кўп тарқалган касалликлар гуруҳидир. Бу касалликлар юзага чиқишида ирсий омиллар билан бирга муҳит омиллари ҳам муҳим аҳамиятга эга. Ирсий мойиллик моноген ва полиген бўлиши мумкин.

Моноген ирсий мойилли касалликлар асосида айрим геннинг мутацияси ётади. Лекин бу ген таъсирининг фенотипда намоён бўлиши учун албатта маълум ташқи ташқи муҳит омиллари таъсир қилиши шарт. Кўпинча бу касалликлар аутосома-рецессив ёки Хга бириккан рецессив типда ирсийланади.

Полиген ирсий мойилли касалликлар бир нечта генлар комплексининг маълум ташқи муҳит омиллари таъсирида фенотипик намоён бўлишидир. Бу касалликларни **мультифакториал (кўп омилли) касалликлар** (МФК) деб ҳам аталади.

Бу энг кўп тарқалган касалликлар гуруҳидир, улар одам касалликларининг 93%га яқинини ташкил этади. Улар ҳам жуда кенг клиник полиморфизм билан характерланади, МФК ривожланишида ҳам генетик, ҳам муҳит омиллари рол ўйнайди. Бунда мутант генлар ва муҳит таъсирлари қўшилади, битта эмас бир нечта локуслар мутацияланганлиги учун уларни **полиген касалликлар** деб ҳам аталади. Мутант генларнинг самараси ҳамма вақт эмас, балки маълум муҳит шароитларида фенотипик намоён бўлганлиги

учун уларни яна ирсий мойилли касалликлар деб ҳам аталади. МФКларнинг патогенезини схематик тарзда куйидагича ифодалаш мумкин.

Нормал генлар	маълум муҳит	
A+B+C+D+E.....0	- омиллари	=нормал фенотип
генотип		
мутант генлар	маълум муҳит	
a+b+c+d+e.....0	- омиллари	=мультифакториал касаллик
генотип		

Касалликка ирсий мойиллик фақат қўзғатувчи муҳит омиллари таъсиридагина юзага чиқиши мумкин. Муҳитнинг одатдаги омиллари қўзғатувчи омил бўлиши мумкин. Масалан гўштли овқат ва вино подагра ирсий мойиллиги бўлган шахсларда қўзғатувчи омил бўлиши, мойилли бўлмаган шахсларда эса бўғимларнинг оғриғини қўзғатмаслиги мумкин. Шунинг учун ҳам МФКлар юзага чиқиши аниқ белгиланган хромосома ва моноген касалликлардан фарқ қилади. МФКларда реакция нормаси ўзгарган бўлади, полиген мутант система муҳит омилларига боғлиқ равишда пенетрацияланади.

Геном, хромосома ва ген касалликларида популяцияда соғлом ёки касал шахслар аниқ ажралиб туради, МФКларда эса тамомила бошқача ҳолат кузатилади: патологик фенотип ҳамма ирсияти бузилган шахсларда намоён бўлавермайди, балки мутант генлар ва муҳит омиллариининг йиғма самараси маълум “чегарадан” ўтсагина намоён бўлади. Бошқача қили айтганда МФКларда патологик генотип бўлишига карамасдан фенотипик жиҳатдан соғлом бўлиб қолиш мумкин.

Касалликнинг бошланиши мумкин бўлган “чегара” юзага чиқиши маълум муҳит омиллари мавжудлигига боғлиқ бўлган бир нечта мутант генларнинг йиғма таъсирига ёки мутант генлар орасида “касалликнинг асосий гени” бўлишига боғлиқ.

Агар биз юқорида тасвирланган схемадан маълум муҳит омиллари олиб ташласак МФК юзага чиқмайди. Агар ирсий мойиллиги бўлган бемор ўзининг овқатланиш рационидан кабоб ва винони чиқариб ташласа подагра

хуружи кузатилмайди. Шунинг учун ҳам МФКнинг профилактикасини осон амалга ошириш мумкин. Бундай касалликлар гуруҳига юрак ишемияси касаллиги, стенокардия, гипертония, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраси, сийдик-тош касаллиги, псориаз, шизофрения, атеросклероз, глаукома, қандли диабет, бронхиал астма ва бошқа жуда кўп касалликлар киради.

МФК учун қуйидаги хусусиятлар характерлидир:

1. Касаллик пробандда қанча оғир кечса, унинг қариндошлари учун хатар даражаси шунча юқори бўлади.
2. Монозигот эгизакларда конкордантлик нисбатан паст даражада бўлади.
3. Ирсийланиш Мендель қонунларига тўғри келмайди;
4. Популяцияда (оилаларда ҳам) касалликнинг кечиши енгил, ўрта, оғир бўлган касалликлардан ташқари ирсий мойиллиги фақат махсус усуллар билангина аниқлаш мумкин бўлган индивидлар учрайди.;
5. Агар яқин қариндоши касал бўлса пробанд қариндошлари учун хатар кўрсаткичи юқори бўлади. Касаллик авлодларда тобора оғирлашиб боради: Бува (буви) < ота (она) < ўғил (қиз) < неваралар.
6. Касалликнинг кўриниши пробандда ва қариндошларда ўхшаш бўлади.
7. Пробанд қариндошлари учун хатар даражаси популяцион частотага, оилада касаллар сони ва касаллик оғирлигига пропорционал боғлиқ бўлади.
8. Популяция частотаси қанча кам бўлса хатар даражаси пробанд қариндошлари учун шунча юқори бўлади.

МФК ларни аниқлашда клиник-генеалогик, эгизаклар, популяцион-статистик усуллардан фойдаланилади. МФК бўлган оилаларда шажара учун маълумотлар йиғиш ва уни таҳлил қилишда яширин формаларни аниқлашга катта аҳамият бериш зарур. Бундай ҳолатларда шажарани касалликка қараб эмас, балки асосий клиник симптомга қараб тузишга кўпроқ аҳамият берилмоқда.

МФК ва моноген касалликларни бир-биридан ажратишда Холцингер тенгламаси ёрдамида ирсийланиш коэффицентини аниқлаш ҳам катта ёрдам

беради (Эгизаклар усули). МФКда бу коэффициент 50%дан юқорироқ, моноген касалликларда эса 100% га тенг бўлади. Ирсийланиш коэффициенти ирсий мойилликнинг МФКда ролини аниқлашга имкон беради. Ирсийланиш коэффициетини аниқлаш учун I ва II даражали қариндошларда касаллик белгиларига нисбатан фенотипик ўхшашликлар тўғрисида маълумотлар тўпланади.

МФКни чуқур ўрганиш ирсий мойиллик бўлган касалликларнинг генетик ва клиник полиморфизм муаммоларини ҳал қилишда катт аҳамиятга эга. Битта касалликнинг ювенил ва етук ёшда кузатиладиган шакллари ҳар хил ирсий мойиллика эга бўлиши мумкин. Масалан, етук ёшдаги қандли диабетнинг ривожланишида ювенил қандли диабетга нисбатан генетик омиллар кўпроқ рол ўйнайди.

МФКда ота-оналар генотипини аниқ ўрганиш мумкин эмас, шунинг учун авлоднинг фенотипини олдиндан айтиш ҳам мумкин эмас. Шу туфайли МФК хатарини назарий ҳисоблаб эмас, балки *эмпирик* усулда илгари тўпланган тажриба асосида аниқланади.

Одатда МФКларнинг авлодларда прогнозини аниқлашда эмпирик жадваллардаги маълумотлардан фойдаланилади. Масалан шизофрения учун эмпирик хатар кўрсаткичи ота-онадан бири касал бўлганда 14-25%га (жинсни, ёшини инобатга олган ҳолда) иккала ота-она касал бўлганида эса – 68%га тенг бўлади, неваралар учун 2,9-5,1%га, сибслар учун эса 7,5-12,9%га тенг бўлади.

Назарий жихатдан мумкин бўлган ҳамма никоҳлар системасини инобатга олган ҳолда математик усулларни қўллаш эмпирик ҳисоблашдаги ҳар хил хатоликларга ёрдам беради. МФК касалликларнинг генетикасида касалликлар билан ҳар хил морфологик, биохимиявий ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги боғланишларни ўрганиш жуда катта аҳамиятга эгадир. Бундай белгили касалликлар ассоциацияси бўлса улардан МФКликка мойилликнинг генетик маркерлари сифатида фойдаланиш мумкин. Масалан, АВО қон гуруҳлари билан яра касаллиги орасида, HLA гаплотиплари билан

ювенил артрит, псориаз, қандли диабет, онкологик касалликлар орасидаги ассоциациялар аниқланган.

“Касаллик” генлари ва қон гуруҳлари генининг бирикканлиги натижасида ассоциацияларни тушуниш қийин эмас. Масалан, резус-омил гени ва эллиптоцитоз генлари 1-аутосоманинг бир елкасида жойлашган. Демак, агар ота ёки онада Rh^+ ва эллиптоцитоз бўлса, шу гуруҳда бўлган болада эритроцитлар эллиптоцитози учраши мумкинлигини олдиндан айтиш мумкин.

Ирсий мойиллик маркерларини ўрганиш моноген касалликлар пренатал диагностикаси имкониятларини кенгайтиради. Кўпгина ҳолларда маркер билан касаллик орасидаги боғланишни аниқлаш қийин бўлади. Шундай ҳолларда ҳам тиббий генетиклар МФК билан қон гуруҳлари орасидаги статистик аниқланиши мумкин бўлган ассоциацияларни қайд этадилар. Масалан HLA-B27 гаплотип ташувчининг спондилит билан оғриш эҳтимоли 81,0% бўлади (агар касал ота ёки онада ўша гаплотип бўлса).

8.ЭКОЛОГИК ГЕНЕТИКА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА. ГЕНОГЕОГРАФИЯ РИВОЖЛАНИШ НУЫСОНЛАРИ.

8.1.Экологик генетика.

Экологик генетика (экогенетика) тиббий генетиканинг бир бўлими бўлиб, ирсиятга муҳит омилларининг таъсирини ўргатади. Муҳит омиллари таъсири натижасида инсон ирсиятда ўзгаришлар патологик жараёнларга сабаб бўлиши мумкин. Бундай патологияларни **экогенетик касалликлар** дейилади.

Эволюция давомида инсон популяцияларига мутацион ва генетик-автоматик жараёнлар, табиий танлаш таъсирида **мувозанатлашган ирсий полиморфизм** ҳосил бўлган. Шунинг натижасида инсон генларининг 25% дан ортиқ полиморфизмга эга, яъни аллелларининг сони 2 дан ортиқ. Ирсий полиморфизм мавжудлиги туфайли инсоннинг дори препаратларига, ҳар хил овқатларга, овқатга қўшиладиган моддаларга, физикавий, химиявий

омилларга, атмосферанинг ифлосланишига, зарарли касб омиллари чидамлилиги ва реакциялари ҳар хилдир.

Ташқи муҳит омилларига реакцияларда генетик фарқларни аниқлаш учун клиник-генеалогик, эгизаклар ва популяцион-статистик усуллардан фойдаланилади. Омиллarning экогенетик таъсирини аниқлаш учун экспериментал генетика усулларида ҳам фойдаланиш мумкин (ҳайвонларда, сунъий ўстирилаётган ҳужайраларда).

Ташқи муҳитнинг зарарли омиллари популяция аъзоларининг ҳаммасига эмас айрим шахсларга таъсир кўрсатади. Инсонда организмга кирган химиявий бирикмалар метаболизмини ирсий назорат мавжудлиги аниқланган. Ўша ирсий назорат механизмлари бузилиши натижасида патологик реакциялар ёки идиосинкразия ривожланади.

Атмосферани ифлосланиши натижасида келиб чиқадиган мутациялардан бири **алфа-1 антитрипсин етишмовчилигидир**. Бу оксил нофаоллиги рецессив ген(Z)га боғлиқ. Бу генга нисбатан гомозиготали шахсларда ўпканинг сурункали касалликлари ва ўпка эмфиземаси кўп учрайди. Бундай гомозиготали шахсларга чекиш ва чангли шароитли корхоналарда ишлаш жуда зарарли таъсир кўрсатади.

Алфа-1 антитрипсин етишмовчилигини аниқлаш усулларида профессионал кўрикдан ўтказишда қўллаб бундай корхоналарга ишчиларни танлаш мумкин. Атроф муҳитда полициклик углеводлар, айниқса тамаки тутуни кўп учрайди . Бу углеводлар маълум ферментлар таъсирида канцероген моддаларга - эпоксидларга айланиши ёки бошқа ферментлар таъсирида эпоксидлар парчаланиши мумкин. Ирсий полиморфизм натижасида тамаки тутунининг канцероген таъсири ҳар хил шахсларда фарқланади. Ўпка ракига чалинганларнинг 30% да эпоксидлар ҳосил қилувчи ферментлар ўта фаоллиги аниқланган. Бундай шахсларга чекишни ташлаш ва полициклик углеводлар кўп жойларда ишламаслик тавсия этилади. Овқат маҳсулотлари ҳам баъзи ўта сезувчан одамларда патологик реакцияларга сабаб бўлади. Лактозани сингдираолмаслик бундай ҳолатларга типик мисолдир. Бундай

шахсларда сут таркибидаги лактозани парчаловчи лактоза ферменти бўлмайди. Натижада ичакда чиритувчи микрофлора кучайиб, ичак фаолияти бузилади. Шарқ халқларида лактаза гени мутациялари юқори частотада учрайди. Европаликларда эса бу мутациялар кам учрайди.

Организмда алкогольнинг парчаланиши алкогольдегидрогеназа ва альдегиддегидрогеназа ферментларининг фаоллигига боғлиқ. Монголоидлар популяцияларининг кўпчилигида бу ферментлар фаоллиги суст бўлади. Шунинг учун бундай шахсларда кам дозадаги алкогольдан ҳам захарланиш симптомлари кузатилади.

Физик омиллар таъсирига ҳам ҳар хил шахсларнинг чидамлилиги ҳар хилдир. Ультрафиолет нурларга чидамлилиқда ҳар хил индивидлар ва ирқлар орасида фарқлар мавжуд. Бунга мисол қилиб кам учрайдиган, аутосома-рецессив типда ирсийланадиган касаллик – **пигментли ксиродермани** келтириш мумкин. Бу касалликда ультрафиолет нурлар таъсирида ДНК мутацияларини репарацияловчи (тикловчи) системада бузилиш кузатилади. Бу касалликни преклиник ва пренатал диагностика орқали олдиндан аниқлаш мумкин.

Оғир металллар (қўрғошин, симоб, кадмий ва х.) таъсири ҳар хил чидамлилиқнинг ҳам генетик механизмлари аниқланган.

Биологик омиллар таъсирига реакцияларда ҳам генетик полиморфизм мавжуд. Баъзи **гемоглобинопатиялар** (ўроқсимон анемиялар, талассемия) ва **энзимопатияларда** (Г-6-ФД етишмовчилиги) безгак плазмодиялари мутант гомозигот ва гетерозигот шахсларда кўпаяолмайди, бундай шахслар малярия билан касалланмайди. Бундай мутациялар малярия тақалган регионларда юқори частотада тарқалган (Африка, Греция, Филлипин).

Мультифакториал касалликларнинг ҳаммаси экогенетик касалликлар ҳисобланади, чунки бу касалликлар ирсий мойилли генлар ва муҳит омилларининг ўзаро таъсири натижасида юзага келади.

8.2. Фармакогенетика.

Фармакогенетика медицина генетикасининг бир бўлими бўлиб организмга дорилар таъсирида ирсиятнинг аҳамиятини ўрганади. Ҳар қандай фармокогенетик реакциялар одам популяцияларидаги генетик полиморфизм туфайли ривожланади.

Фармакогенетиканинг ривожланиши айрим шахсларда дориларга толерантлик (чидамлилиқ) ёки ўта сезувчанликнинг генетик механизмларини аниқлашга ёрдам беради.

Организмда дори биотрансформацияланади, яъни сўрилади, таркалади, рецепторлар билан боғланади, метаболизмга учрайди, организмдан чиқарилади.

Бу фармакогенетик жараёнлар генлар назоратида ферментлар орқали амалга ошади. Дорининг тақдири ҳар бир босқичда таъсир кўрсатадиган полиморф ферментлар системасига боғлиқ бўлганлиги сабабли шахсларнинг дориларга реакциялари ҳам ҳар хилдир.

Дори препаратларининг организмдан чиқарилиши эгизакла усули ёрдамида ўрганилган. Кўп дориларнинг организмдан чиқарилиши ирсийланиш коэффиценти 1(100%) га яқинлиги аниқланган. Клиник-генеалогик текширишларда ҳам шунга ўхшаш натижалар олинган.

Ҳозирги даврда кўп мутациялар дориларга нисбатан патологик реакцияларга сабаб бўлиши аниқланди.

Бунга оид бир нечта мисоллар келтириш мумкин:

1. Г-6-ФД ферменти етишмаслиги мутациялари малярияга қарши ферментларнинг эритроцитлар гемолизини келтириб чиқаришига сабаб бўлади.
2. Метгемоглобинредуктаза ферменти етишмовчилиги мутациялари натижасида антималярия препаратлари қабул қилинганда метгемоглобинемия, цианоз кузатилади.
3. Глаукома касаллиги ҳам ирсий мойиллиги аниқланган, бундай касалнинг қариндошлари кўзига глюкокортикоидлар эритмаси томизилганда, кўз ичи босими жуда кучли кўтарилиши аниқланган.

Кўп дориларнинг организмдан чиқарилиши секинлашиши ҳам ирсиятга боғлиқлиги аниқланган.

Шундай қилиб ҳозирги даврда аҳолига тиббий ёрдамнинг яхшиланиши натижасида экологик касалликлар частотаси камайиши мумкин. Лекин илмий техника процесси натижасида янги омиллар экогенетик касалликлар аниқланиши мумкин. Профессионал патологиялар ва дорилар билан даволаш соҳасида ҳам номаълум бўлган янги генетик касалликлар аниқланиши мумкин.

8.3. Геногеография.

Геногеография ёки популяцион география ҳар хил регионларда ирсий патологиянинг тарқалишидаги ўзига хосликларни муҳит шароитлари, этник, демографик, диний ва бошқа кўрсаткичларга боғлаб ўрганадиган тиббиёт генетикасининг бир бўлимидир. Одам популяцияларида мавжуд бўлган ирсий полиморфизм ҳар хил аллелларни ташувчи индивидларнинг мосланувчанлигига сезиларли даражада таъсир кўрсатади.

Ирсий касалликларнинг учраш частоталарини ўрганиш яъни популяцияларда генетик юкни баҳолаш ҳар хил популяцияларни бир-бирлари билан солиштириш, айрим популяцияларда маълум мутант генлар (маълум касалликлар) тўпланиш сабабларини таҳлил қилиш, келажақда инсониятнинг генетик юкининг ортишининг олдини олишга қаратилган комплекс профилактика чораларини ишлаб чиқишга имкон беради.

Геногеографик маълумотлар ҳали кўп жойларда етарли бўлмагани учун ҳамма популяцияларда касалликлар частотасини кўрсатиш анча қийин.

Кўшни популяциялар ва ҳар хил республикалар популяцияларидаги фарқлар сабабини тушунтириш учун генлар дрейфи, аجدодлар эффекти гипотезаларидан ташқари популяцияларнинг келиб чиқиш тарихи, миграциялар, метислашиш жараёнлари тўғрисидаги тарихий маълумотлардан фойдаланилади.

Геногеографик тадқиқотлар одамлар популяциясига табиий танланишнинг таъсири тўғрисида ҳар хулосалар чиқаришга имкон беради. Масалан: талассемиянинг, безгак касаллигининг малярия кенг тарқалган регионларда кўп учраши гетерозиготалар фойдасига танлаш таъсири натижаси эканлиги аниқланган. Фенилкетонуриянинг тарқалиш частотасини ўрганишда ҳам геногеографик усул кенг қўлланилади. Фенилкетонурия ташхиси чақалоқларда қанча эрта аниқланса уни даволаш самараси шунча юқори бўлади. Шунинг учун ҳам фенилкетонурия частотаси юқори (Туркия, Ирландия — 1:5000; 1:7000) ёки кам (Финляндия, Швеция, Ўзбекистон — 1:9000; 1:22000) бўлган мамлакатларда ёппасига аҳолини текшириш (скрининг) дастурларига қатъий амал қилинади .

Шундай тадқиқотлар туғма гипотиреоз, галактоземия, Т-6-ФД танқислиги, муковисцидоз, гемоглобинопатиялар частотасини ўрганишда ҳам ўтказилмоқда.

Қон гуруҳларининг ҳар хил системалари частотасини юқумли касалликлар тарқалишига боғлаб ўрганиш ҳар хил популяцияларда қон гуруҳлари ҳар хил тарқалганлиги ва юқумли касалликларнинг танлаш омили бўлиши мумкинлигини аниқлашга имкон беради.

Ирсий касалликларнинг ҳар хил популяцияларда тарқалиш сабаблари турличадир. Касалликларнинг тарқалиш сабаблари маълум локусдаги геннинг мутацияланиш частотасига, танлаш омилларигагина боғлиқ бўлмасдан, даволаш самараларининг ҳар хиллигига ҳам боғлиқдир. Масалан: фенилкетонурияга ўз вақтида ташхис қўйиш ва уни даволаш популяцияда фенилкетонурия гени частотасининг ортиб кетишига сабаб бўлади. Ҳозиргача кўп аутосома-рецессив касалликларнинг популяцияларда тарқалиш частоталари яхши аниқланмаган.

Бундай маълумотларни янги туғилган чақалоқларни ёппасига текшириш (скрининг) орқали олиш мумкин.

Шунга ўхшаш (аммо жуда кенг ўрганилмаган) маълумотлар галактоземия, гистидинемия, гомоцистинурия, тирозиноз ва лейциноз касалликларида ҳам

аниқланган. Бу маълумотлар қанча кўп шахсларда текшириш натижасида олинган бўлса шунча ишончлидир.

8.4. Ривожланиш нуқсонлари.

Ривожланиш нуқсонларини – *тератология* (teratos юнонча майиб-мажрухлик) фани ўрганади. Бу фан эмбриология, генетика, клиник тиббиёт, фармакология, цитология, патологик анатомия, патологик физиология, гигиена ва токсикология каби фанлар ютуқларидан кенг фойдаланади. Туғма нуқсонларни тиббий статистика нуқтаи назаридан ўрганиш, янги туғилган чақалоқларнинг тахминан 1% да (яъни ҳар юзта чақалоқдан биттасида) нуқсонлар мавжудлигини кўрсатади. Баъзи гуруҳларда нуқсонлар частотаси 2-3%га етиши аниқланган. Маълум нуқсонларнинг турли популяцияларида ҳар хил частотада учраши аҳолининг генетик структурасига боғлиқлигини кўрсатади. Туғма аномалияларни турли ёшдаги болаларда текшириш, бу нуқсонларнинг ҳамма вақт ҳам бола туғилиши биланок юзага чиқавермаслигини кўрсатади. Масалан, кўриш, эшитиш аъзолари, эндокрин ва мушак системалари аномалиялари кечроқ юзага чиқиши, нерв системаси камчиликлари (ақлий заифлик ҳолатида) мактаб ёшида, жинсий система аномалиялари эса жинсий балоғатга етишиш давридагина юзага чиқиши кузатилади.

Эмбриогенезнинг кечиши зиготанинг генотипида детерминациялашган. Бу ирсий дастур бирор сабаблар таъсирида бузилса, эмбриогенез жараёни ҳам бузилади. Агар бузилишлар жуда жиддий бўлса ривожланиш ҳомиладорликнинг барвақт тўхташига олиб келади. Агар бузилишлар ҳомила ўлимига олиб келмаса, чақалоқ турли нуқсонлар билан туғилиши мумкин.

Генетик бузилишлар хромосомалар сони ёки структурасининг ўзгаришига ёки ген мутациясига боғлиқ бўлиши мумкин. Ҳомила тушиш ҳолатларининг 25% хромосома аномалиялари натижасида келиб чиқиши аниқланган. Бундай аномалия билан туғилган чақалоқларнинг ярми МНС ва юрак-томир системаларининг оғир нуқсонлари натижасида биринчи кунлардаёқ ҳалок бўлади.

Чақалоқларнинг умумий патологиясининг 1%га яқини хромосома аномалиялари ташкил этади. Йирик хромосомалар сонининг ўзгариши ҳомила ўлимига сабаб бўлади, VII гуруҳ ва гетерохромосомалар ўзгарса ҳомила ривожланиши охиригача давом этиши мумкин. Инверсия, дупликация типигаги хромосома абберрациялари кўпинча ҳомила ўлимига олиб келади. Генетик мозаицизмда айрим аъзолар ва системалар аномалияси кузатилиб, ҳомила яшаб қолиши мумкин. Гаметалардаги генлар мутацияси (одамда 10-15% гаметаларда янги мутациялар кузатилади) летал генлар сифатида намоён бўлиши мумкин. Доминант летал генлар ҳомила ўлимига ва спонтан абортларга сабаб бўлади. Бундай мутациялар ҳақидаги маълумотлар тегишли бобларда келтирилган.

Ташқи муҳит омилларининг аҳамиятига фақат талидомид фалокатдан кейингина эътибор берилган бошланди. Ҳозир физик омиллар (УБ нурлар, рентген нурлари, α , β , ва γ нурлар) мажруҳликка сабаб бўлиши яққол аниқланган.

Бу омиллар ривожланишнинг босқичларига қанча эрта таъсир қилса бузилишлар шунча кучли бўлади. Шунинг учун ҳомиладорликнинг илк босқичларида ташхис қўйиш мақсадида рентген нурларидан, радиоактив изотоплардан фойдаланиш қатъий ман қилинади. Агар катта дозалар тератоген таъсир қилса кичик дозалар эса ҳомила гаметалари ДНКсига таъсир қилиб, кейинги авлодларда юзага чиқиши мумкин.

Атом ва водород бомбаларини синаб кўришлар планетанинг йирик регионларида радиоактив фонни ўзгартириб, жуда катта хавф туғдиради, ривожланиш нуқсонлари билан туғиладиган болалар сонини ошириб юборади.

Кимёвий тератогенларнинг рўйхати тобора ортиб бормоқда. 20 –асрнинг 60-йилларида Германияда чиқарилган оғрикни қолдирувчи дори талидомиднинг ножўя таъсири (ирсиятга таъсири) ўрганилмасдан аптекаларга сотишга рухсат берилиши 6 мингга яқин майиб мажруҳ болалар туғилишига сабаб бўлди. Ўсмаларга қарши ишлатиладиган препаратлар,

жинсий гормонлар, салицилатлар, барбитуратлар ҳам тератоген таъсирга эгадир. Қишлоқ хўжалигида, саноатда, кундалик турмушда ишлатиладиган кимёвий моддаларнинг кўпчилигининг тератоген самараси яхши ўрганилмаган. Гербицидларнинг тератоген таъсири Вьетнамдаги урушда америкаликлар томонидан ўтказилган “экспериментларда” аниқланган. Гербицидлар ва дефолиантлар таъсирида бўлган аёллардан кўпроқ майиб-мажруҳ чақалоқлар туғилган.

Хатто минерал ўғитлар ҳам тератоген таъсир кўрсатиши мумкинлиги аниқланган. Масалан, ортиқча миқдордаги нитратлар нитрозоаминларга айланади, улар эса жуда кучли мутаген ва канцероген таъсир кўрсатиши мумкин.

Овқатнинг кимёвий таркиби ҳам эмбриогенезга таъсир кўрсатади. Масалан, В ва Е витаминлар етишмаслиги ҳомила ўлимига ва аномалияларига сабаб бўлади. Картошкани нотўғри сақлаш натижасида ҳосил бўладиган цитохлазинларнинг таъсири тўғрисида қизиқарли маълумотлар тўпланган. Бундай картошкарни истъеомол қилган ҳомиладорлардан бош мияси аномалиялари бўлган чақалоқлар туғилиши мумкинлиги аниқланди.

Биологик тератогенлардан бири вируслардир. Ҳомиладорликнинг айниқса дастлабки 2 ойда қизилча билан касалланиш ҳар хил аномалиялар пайдо бўлишига олиб келади. Сувчечак, паротит, гепатит вирусларининг ҳам тератоген таъсири тўғрисида айрим маълумотлар тўпланган.

Токсоплазманинг ҳомила кўзи ва бош миясида мажруҳликларга олиб келиши, безгак паразитининг тератоген роли аниқланган. Аммо бундай ҳолатларда паразит таъсирини унинг захарли маҳсулотлари таъсиридан (кимёвий тератогенлар) ёки ҳарорат таъсиридан (физик тератогенлар) ажратиш қийин.

Кўпчилик ривожланиш аномалиялари мултифакториал характерга эгадир. Ҳайвонлар устида ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, айти бир хил тератоген битта турнинг ҳар хил генетик тизимларига турлича таъсир

кўрсатади. Шунинг учун ҳам айна битта тератоген битта ҳомиладорда бола тушишига ёки аномалияли чақалоқ туғилишига сабаб бўлиши, иккинчисига эса умуман тератоген таъсир кўрсатмаслиги мумкин. Шунинг учун тератогенлар сони жуда кўп бўлишига қарамасдан ҳомила ривожланиши бузилишлари ҳамма вақт ҳам учрайвермайди. Яна шуни таъкидлаш лозимки, бир хил типдаги майиб-мажруҳлик ҳар хил сабаблар натижасида келиб чиқиши мумкин. Бу бузилишлар хромосомалар ёки генлар сони, тузилиши ўзгариши натижасида ҳосил бўладиган нуқсонлардан фарқ қилмаганлиги учун мутациялар фенотипияси ҳисобланади.

Ирсий ва муҳит омиллари таъсиридаги нуқсонларнинг ўхшашлик сабабларидан бири – ҳар иккала ҳолатда ҳам биокимёвий реакциялар занжирининг айнан бир хил қисмлари зарарланиши оқибатида бўлиши мумкин. Иккинчидан – биокимёвий реакциялар занжирининг ҳар хил қисмлари бузилишига қарамасдан бир хил натижа бўлиши мумкин. Шунинг учун ҳам кўпчилик ҳолатларда мажруҳлик типига қараб қайси қисмда бузилишлар бўлганлигини аниқлаш қийин.

Аномалиялар типини билан тератоген таъсир муҳлати орасида боғланиш мавжуддир. Ҳар хил тератогенлар маълум муҳлатда маълум типдаги майиб-мажруҳликларни келтириб чиқаради. Онтогенезнинг қалтис давларининг мавжудлиги ҳам шу ҳодисага боғлиқ.

Қалтис давларда организмнинг бузувчи омиллар таъсирига сезгирлиги жуда юқори бўлади. Бутун организм учунгина эмас, ҳатто ҳар бир аъзолар учун ҳам қалтис давлар мавжуддир. Бир хил қалтис даврда таъсир қилувчи ҳар хил тератогенлар айнан бир хил ривожланиш нуқсонларини келтириб чиқаради. Баъзи ҳолатларида маълум тератоген (масалан кортизон) эмбриогенезнинг ҳар қандай муҳлатида ҳам бир хил нуқсонлар (масалан сичқонларда қаттиқ танглай битмай қолиши) келтириб чиқаради. Тератогенларнинг таъсир механизмлари ҳалигача аниқ ўрганилмаган. Тератогенлар эмбриогенезда ҳужайралар пролиферациясини,

ҳаракатланишини, дифференциацияланиш жараёнларини ва ҳужайралар аро ўзаро таъсирини бузади деб тахмин қилинади.

9. ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАРНИ ДАВОЛАШ ПРИНЦИПЛАРИ.

Ҳозирги даврда генетика, назарий ва клиник медицина фанлари ривожланиши натижасида кўп ирсий касалликларни муваффақиятли даволаш имкони туғилди. Бошқа касалликлар каби ирсий касалликларни даволаш ҳам симптоматик, патогенетик ва этиологик принциплар асосида амалга оширилади.

Ирсий касалликларни даволашда этика ва деонтология принципларга алоҳида эътибор бериш лозим, чунки касаллик ёшлиқдан давом этади, сурункали кечади.

9.1. Симптоматик даволаш

Симптоматик даволаш асосий усул бўлмаса ҳам, ишончли патогенетик даволаш усуллари мавжуд бўлган ҳолларда ҳам ҳамма ирсий касалликларни даволашда қўлланилади.

Симптоматик даволаш усулларида бири ***дори препаратлари билан даволашдир.*** Буни муковисцидозни даволаш мисолида кўриб чиқамиз.

Муковисцидоз касаллигида терлаш орқали жуда кўп туз ажратилганлиги учун овқатга ош тузини кўпроқ қўшиб берилади. Ошқозон ости бези фаолияти бузилганлиги учун касалларни ошқозон ости бези ферментларини сақловчи панзинорм, панкреатин, мезим, креон, фестал каби препаратлар ва

ўт суюқлигини ҳайдовчи дорилар берилади. Жигар фаолияти бузилганда эссенциал каби дори препаратлари билан даволаш курси ўтказилади.

Муковисцидознинг энг оғир аломатлари нафас системасида кузатилади. Бронхлар обструкциясини даволаш учун бронхоспазмолитиклар, балғам ажралишини осонлаштирувчи муколитик препаратлар берилади. Муковисцидоз айниқса ўпкада инфекцион касалликлар кузатилиши билан номоён бўлганлиги учун интенсив антибиотик терапия ўтказилади.

Симптоматик даволаш учун физиотерапия усуллари ҳам кенг қўлланилади (иклимни ўзгартириш, бальнеотерапия, электротерапия, термотерапия).

Ирсиятга боғлиқ онкологик касалликларда жарроҳлик муолажаларидан кейин ўтказиладиган химиотерапия ва рентгено-радиотерапияни ҳам симптоматик усулга киритиш мумкин.

9.2. Патогенетик даволаш

Патогенетик даволаш анча самарали усул ҳисобланади, унинг асосий мақсадлари қуйидагилар:

1. Ўрнини тўлдирувчи даволаш-организмга етишмаган моддаларни киритиш.
2. Касалнинг овқатига организмда ҳазм бўлмайдиган моддаларни қўшмаслик.
3. Ўрнини тўлдирувчи терапияни патогенезга асосланган парҳез билан олиб бориш
4. Тўпланадиган аномал маҳсулотларни организмдан чиқариш.

Энг кўп тарқалган патогенетик даволаш усулларида бири **парҳез орқали даволаш (диетотерапия)** ҳисобланиди.

Диетотерапиядан даволаш мақсадида, ҳамда профилактика мақсадида фойдаланиш мумкин. Бу усулни қўллаш анча осон бўлишига қарамасдан бирдан-бир даволаш усули бўлиб қолмаслиги лозим. Диетотерапиянинг қўлланилишининг классик мисоли қилиб ФКУ ни келтириш мумкин. Бу касалликнинг бирламчи дефекти аниқланган бўлиб, у фенилаланин-4-гидроксилаза ферменти генининг дефекти. Бу фермент фенилаланиннинг

тирозинга айланишида иштирок этади. Фермент бўлмаса фенилаланин фенилпируоукислотага ёки одатда учрамайдиган метаболитларга айланади, натижада метабolik реакциялар занжирида бузилишлар кузатилади. Бунда марказий нерв системасида қайтмас ўзгаришлар келиб чиқади ва боланинг рухий ривожланиши сусая бошлайди. Фенилаланин ўрнини тўлдириб бўлмайдиган аминокислоталар қаторига киргани учун боланинг овқати таркибида бу аминокислотани батамом чиқариб ташлаш мумкин эмас, чунки бунда бола жисмоний ривожланишидан орқада қолади. Шунинг учун боланинг овқати учун ишлатиладиган оксил гидролизатларида 21% гача фенилаланин бўлиши лозим. Агар биокимёвий усулда қонда ва сийдикда фенилаланин миқдори нозорат қилиб бориб, диетотерапияни 2-3 ойлик даврдан бошланса, боланинг нормал рухий ва жисмоний ривожланишини таъминлаш мумкин. Бу мисол ҳозирги замон фани ва амалиёти имкониятларининг кўзга кўринарли далилидир. Бундай диетотерапия метаболанизм, “хатоликлар”и кузатиладиган кўпгина углеводлар ва аминокислоталар алмашинуви касалликлари учун ишлаб чиқилган (галактоземия, фруктозурия, аргининемия, тирозинемия ва ҳ).

Диетотерапияни узлуксиз биокимёвий нозорат остида амалга ошириш талаб қилинади.

Диетотерапиянинг иккинчи хили овқат таркибига организмда етишмайдиган моддаларни қўшиб даволашдир. Масалан, Хартнап синдромида ичак ҳужайралари функциялари бузилиши натижасида триптофан аминокислотаси сўрилмайди, натижада қонда триптофан бўлмайди, никотин кислота дефицити кузатилади. Бу ҳолат пеллагра касаллигининг дерматологик, нерв ва рухий кўринишларига олиб келади. Агар касал овқатида кўп миқдорда оксил (1кг массага 4г) бўлса ва никотинамид, никотин кислота қўшилса, касаллик аломатлари анча камайиши ёки бутунлай йўқолиши мумкин.

III даражали гликогеноз касалликлари (амило-1,6-глюкозидаза етишмаслиги) эрталаб гипогликогликемия, мушак атрофияси,

кардиомиопатия, гепатоспленомегалия, прогрессивлашувчи миопатия кузатилади, касаллик сабаби аланин аминокислотаси етишмаслигидир, шу сабабли мушакларда аминокислоталр парчаланади. Овқатда оксил калорияси 20-25% углеводлар калорияси 40-50% бўлганда бу касаллар ахволи анча яхшиланишига эришиш мумкин.

Баъзи ирсий касалликларда метаболизм бузилиши натижасида организм учун захарли таъсир қилувчи метаболитлар тўпланади. Бундай ҳолатларда захарли метаболитлар чиқарилишини тезлаштирувчи препаратлар билан даволанади. Гепатолентикуляр дегенерация касаллигида хужайра ичида мис ионлари концентрацияси ортиб кетади. Шунинг учун бу касалликларни даволаш учун мисни организмдан тез чиқарилишига таъсир қилувчи препаратлар берилади.

Гемоглобинопатияларда темир ионлари тўпланади (гемосидероз). Уни даволаш учун темирни ўзига бириктириб организмдан чиқарувчи препаратлар берилади.

Захарли метаболитлардан организмни *физик-химиявий усуллар (плазмофорез, гемосорбция)* билан ҳам тозалаш мумкин.

Плазмофорез йўли билан қон ортиқча липидлар, ёғ кислоталаридан тозаланади. Лизосомал ирсий касалликларда ҳам шу усул қўлланилади.

Гемосорбция усули билан оилавий гиперхолестеринемия касаллигида қонни гепарин-агароза ёрдамида қуйи зичликка эга липопротеидлардан тозаланади.

Патогенетик даволашда **патогенетик ингибиция** усули ҳам қўлланилади. Бунда организмда ортиқча тўпланувчи моддалар синтези пасайтирилади. Масалан, Леш-Нихен касаллигида ва подаграда аллопуринол билан ксантиноксидаза ингибирланади ва натижада қонда сийдик кислотаси концентрацияси камаяди. Гиперхолестеринемия касаллигида глицеридлар синтезини камайтирувчи препаратлар қўлланилади. Оғир гиперглицинемия касаллигини стрихинин ёрдамида глициннинг рецептор билан боғланишини ингибирлаб даволаш мумкин.

Патогенетик даволашни *ген маҳсулотини корреляциялаш* йўли билан ҳам амалга ошириш мумкин.

Патогенези ген мутацияси натижаси бўлган аномал ферментга боғлиқ бўлган ирсий касалликларда маҳсулот синтезланмайди. Бу ҳолатларда етишмаган маҳсулотни киритиш орқали даволанади. Мисоллар: гипотиреоидизмда тироксин, гипофизар паканаликда ўсиш гормони, буйрак усти беzi гиперплазиясида стероид гормонлар берилади. Гемофилия касалиги – антигемофил глобулин, диабет – инсулин билан даволанади.

Ген инженерияси ва биотехнология соҳаларида кейинги йилларда эришилган муваффақиятлар натижасида ирсий касалликларни патогенетик даволаш имкониятлари тобора кенгайиб бормоқда, инсулин, соматотропин, интерферон каби препаратлар генетик инженерия ва биотехнология ёрдамида олинмоқда.

Патогенетик даволашда *фермент фаоллигини модификациялаш усули* ҳам самарали ҳисобланади.

Ферментлар фаоллиги бузилишлари ген мутациялари натижасида келиб чиқади ва энзимопатияларга сабаб бўлади.

Аномал фермент аниқ бўлган ирсий касалликларни кофактор қўшиш йўли билан, дорилар ёрдамида фермент фаоллигини индуцирлаб ёки ингибрлаб, етишмаган ферментни киритиш йўллари билан даволаш мумкин.

Кўп ирсий касалликларда витаминларнинг каталитик функциялари кофактор етишмаслиги натижасида бузилади. Кофакторлар ёрдамида бундай касалликларни даволаш мумкин. Масалан гомоцистинурияни пиридиноксин, лейцинозни тиамин кофакторлари билан даволанади.

Ирсий касалликларда ферментлар фаоллигини махсус дори препаратлари ёрдамида кучайтириш йўли билан даволашга Джилберт, Криглер-Найяр синдромларини фенобарбитал билан даволашни мисол қилиш мумкин. Ўткир порфирия касаллигида аминолевулинсинтетаза фаоллигини сусайтириш учун гематин препарати берилади.

Ирсий касалликларни фаол ферментлар киритиб даволаш (*ферментотерапия*) ҳозирги даврда кенг ривожланмоқда. Ферментларни вена ичига ёки тери ости орқали киритиш кўпинча унча яхши самара бермайди. Чунки ферментлар зарур тўқималарга етиб боргунча уларни фаоллиги анча камаяди. Ҳозирги даврда ферментларни зарур тўқималар, хужайралар, хатто органоидларгача етиб боришини таъминловчи махсус усуллар ишлаб чиқилмоқда. Буларга сунъий синтезланган микрокапсулалар – *липосомалар* ва табиий элементлар – *аутологик эритроцитлар* ёрдамида ферментларни зарур хужайраларга етказиш усуллари киради. Бундай усулларни такомиллаштириш ҳозирги замон медицинасининг энг долзарб муаммолари ҳисобланади, чунки улар ирсий касалликлардан бошқа патологияларни даволашда ҳам қўлланилади.

Липосомалар кўп қаватли пуфакчалар бўлиб, липид ва сув қатламларидан тузилган. Липосомалар мембранасига дори юборилиши керак бўлган хужайрага нисбатан антителолар қўшилган бўлиши мумкин. Шу антителолар ёрдамида ичида ферментлари бўлган липосомалар керакли хужайралар билан боғланади. Липосома қобиғини эндоген липаза эритади, фермент субстратга таъсирини кўрсатади.

Гомологик ёки аутологик эритроцитлар ичига ҳам ферментларни махсус усуллар ёрдамида киритиб, уларни керакли хужайраларга фаоллигини камайтирмасдан етказиш мумкин.

9.3. Хирургик усулларда даволаш

Ирсий касалликларнинг кўп турларини самарали хирургик даволаш мумкин.

Ирсий касалликларни хирургик даволашни қуйидаги 3 хил усулда амалга оширилади: олиб ташлаш, коррекция, трансплантация.

Ирсий касалликларнинг кесиб олиб ташлаш (резекция) усули билан умумий хирургик даволашга мисоллар: йўғон ичак полипозидида полипларни олиб ташлаш, гемоглобинопатияларда спленектомия, Вильмс ўсмасида буйракни олиб ташлаш ва ҳ. *Реконструктив хирургия* ёки коррекция

усуллари “бўри танглай”, “куён лаб” симптомларини даволашда, туғма юрак нуқсонларида, ошқозон-ичак атрезиясида, суяк-мушак системаси нуқсонларини даволашда қўлланилади.

Ирсий касалликларни даволашда аъзолар, тўқималар, хужайралар трансплантацияси тобора кенг қўлланилмоқда. Суяк кўмиги, тимус, жигар, ошқозон ости бези, буйрак усти бези, талок ва буйраклар **аллотрансплантацияси** яхши йўлга қўйилган.

Ҳозирги даврда **хужайралар трансплантацияси** ҳам йўлга қўйилмоқда. Мукополисахаридозларни даволаш учун фибробластлар етишмаган ферментларни секрециялаб бу касалликлардаги алмашилиш бузилишларини тузатишга имкон беради.

Диабетни даволашда ҳам Лангерганс хужайраларини тери остига трансплантациялаш устида тадқиқотлар олиб борилмоқда.

9.4. Этиологик даволаш.

Этиологик даволаш энг самаралидир, чунки бундан касалликнинг асосий сабаби йўқотилади. Симптоматик ва патогенетик даволаш қанча самарали бўлишига қарамасдан ирсий касалликнинг сабабини бутунлай йўқотишга имкон бермайди.

Ирсий касалликларнинг асосий сабаби ирсий ахборотнинг ўзгарганлиги, яъни ген мутацияси бўлганлиги учун уларни даволаш, ўша мутант генларни соғлом генлар билан алмаштириш лозим. Бунинг учун мураккаб молекуляр-генетик усуллар йўлга қўйилиши лозим. Бундай йўналиш **генотерапия** деб айтилади.

Нормал генларни хужайраларга махсус вектор системалари ёрдамида киритилади. Генетик инженерия йўли билан ҳар қандай генни олиш йўлга қўйилган. Бу генлар ташувчи молекулалар – вируслар, плазмидалар, транспозонлар таркибига киритилиб рекомбинант ДНК молекулалари ҳосил қилинади ва улар касал хужайраларига киритилади. Ирсий касаллар генотерапияси асосан 1990 йилда бошланди.

Генотерапия 2 хил усул билан амалга оширилади: 1) Организмдан ажратилиб олинган соматик хужайраларга трансгенозни амалга ошириш; 2) организмнинг ўзида *in vivo* хужайраларга трансгенозни амалга ошириш.

Трансгеноз – бу керакли генни маълум хужайрага киритиш усулидир.

Организмдан ажратиб олинган соматик хужайраларга трансгенозни амалга оширишнинг қуйидаги усуллари мавжуд: кимёвий, хужайраларни дурагайлаш, физикавий (микроинъекция, электропорация, лазер микроинъекцияси) вируслар ёрдамида

Энг самарали трансгеноз – вируслар ёрдамида амалга оширилади. Агар трансгеноз хужайраларнинг камида 5%да амалга ошса, уни муваффақиятли деб ҳисоблаш мумкин.

Трансгеноз амалга оширилган соматик хужайралар организмга **реимплантация** қилинади. Масалан, жигар хужайралари қопқа венаси орқали (органотроп реимплантация), суяк қўмиги хужайралари вена орқали (эктопик реимплантация).

Тўғри трансгеноз (*in vivo*) рекомбинант генетик векторни (керакли генни ўзида сақловчи) организмга киритиш орқали амалга оширилади. Мишен хужайраларга ёки бошқа хужайраларга вектор молекула керакли генни киритади ва трансгеноз амалга ошади.

Генеотерапия муваффақиятли амалга оширилган касалликларга аденозиндезаминаза етишмаслиги, оилавий гиперхолестеринемия мисол бўла олади.

Аденозиндезаминаза етишмаслиги касаллиги аденозиндезаминаза (АДА) гени мутацияси натижасида келиб чиқади ва бунда бирламчи иммунодефицит ҳолати кузатилади. АДА етишмаслигини даволаш учун касалнинг қонидан лимфоцитлар ажратиб олинади, ажратилган лимфоцитга ретровируслар ёрдамида АДА гени киритилади. Бу ген-инженерияси амалга оширилган лимфоцитлар касалга киритилади. Натижада 20-25% лимфоцитлар касал организмда нормал фаолият кўрсатади. Касалнинг аҳволи анча яхшиланади ва уни стерил боксларда сақлашнинг ҳожати қолмайди.

Оилавий гиперхолестеринемия касаллигида кам зичликдаги липопротеин (КЗЛП) рецептори гени мутацияси кузатилади.

КЗЛП рецептори жигар ҳужайраларида синтезланади. Касалликни даволаш учун қисман гептоэктомия амалга оширилади (15%), коллагеназа ферменти ёрдамида гепатоцитлар бир-бирларидан ажратилади. Кейин гепатоцитлар сунъий шароитда (in vitro) ўстирилиб уларга ретровируслар ёрдамида нормал ген киритилади. Трансген ҳужайралар қопка вена орқали организмга киритилади ва бу геннинг айрим гепатоцитларда функцияланишига эришилади. КЗЛП миқдори 15-30%гача камайиши мумкин.

Ҳозирги вақтда фақат моноген касалликларнигина эмас, балки мултифакториал касалликларни ҳам генеотерапия усулида даволаш усуллари яратилмоқда. Масалан, тажрибаларда ёмон ўсмани генотерапия орқали даволашга уринишлар амалга оширилди ва баъзи ҳолатларда ишончли ижобий натижаларга эришилди.

Шундай қилиб ирсий касалликларнинг генотерапияси бир нечта ҳолатларда ижобий натижаларга эришилди, лекин бу усул ҳали оммавий қўлланилишдан анча йироқ. Генетик инженериянинг қўлга киритаётган улкан муваффақиятлари генотерапиянинг яқин йилларда ирсий касалликларни даволашнинг энг ишончли усули бўлиб қолишига умид бағишлайди.

10. ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАР ПРОФИЛАКТИКАСИНING АСОСИЙ ЙЎНАЛИШЛАРИ.

Кейинги йилларда ирсий касалликлар ҳақида тобора кўпроқ маълумотлар тўпланмоқда, уларнинг турлари 4000 дан ортиб кетди. Ҳар йили ирсий касалликларнинг 100 дан ортиқ янги хиллари аниқланмоқда. Бунга сабаб, биринчидан – инсон белгиларининг генетик, физиологик, биокимёвий механизмлари тобора чуқур ўрганилмоқда, иккинчидан – инсон яшайдиган экологик муҳит тобора кўпроқ ифлосланмоқда, кўп жойларда экологик танглик ҳолатлари юзага келиб, уларнинг инсон ирсиятига зарарли таъсири

тобора кучайиб бормокда, учинчидан – ирсий касалликлар диагностикаси усуллари тобора такомиллашиб бориши илгари номаълум бўлган янги касаллик хиллари аникланишига имкон бермокда.

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, ирсий касалликлар бошқа соматик касалликларга нисбатан жуда оғир кечади, уларнинг кўпчилигини самарали даволаш усуллари ҳозирги кунгача топилмаган. Бу касалликларнинг ирсий омиллари (мутацияга учраган генлар, хромосомалар, ирсиятга мойиллик) авлоддан-авлодга ўтиб, популяцияда учраш тезлиги тобора ортиб бориши улар профилактикасининг нақадар муҳимлигидан далолат беради. Шунинг учун ҳам ирсий касалликлар профилактикаси тиббиёт генетикасининг энг долзарб, устувор йўналишларидан биридир. Биз қуйида ирсий касалликлар профилактикасининг энг муҳим йўналишлари ҳақида маълумотлар келтирамиз.

Биринчи гуруҳ тадбирлари атроф-муҳитни муҳофаза қилишга боғлиқ. Бунинг учун гигиеник меъёрларга амал қилиниши, муҳитда мутагенларни аниқлаш, улар билан бирга тератогенлар ва канцерогенларни ҳам бартараф этиш лозим. Муҳитнинг ҳамма янги омиллари ҳам мутаген таъсир қилавермайди. Шунинг учун генетик олимлар кимёвий омилларнинг инсон хужайраларига мутаген таъсири фаоллигини аниқлашнинг янги сезгир усуллари ишлаб чиқишлари зарур.

Бунинг учун пестицидлар, гербицидлар, дефолиантлар ва қишлоқ хўжалигида қўллаш учун тавсия қилинаётган бошқа кимёвий препаратларни комплекс таҳлил қилиш, яъни уларнинг мутаген, тератоген ва канцероген таъсирини аниқлаш зарур. Бундай комплекс таҳлилни бактерияларда, ўсимлик хужайраларида ва сунъий ўстирилаётган инсон хужайраларида ўтказиш лозим.

Аҳоли ўртасида қишлоқ хўжалигида кўп қўлланилаётган кимёвий препаратларнинг зарарли таъсирини тушунтириш ишларини кенгроқ олиб бориш лозим. Масалан, жуда кўп ишлатилаётган нитратлар қондаги гемоглобиннинг тузилишига таъсир қилиб, уни метгемоглобинга

айлантириши оқибатида тўқималар нафас олишини қийинлаштиради. Нитратлар организмда кўп бўлганида кучли мутаген ва канцероген бўлган нитрозаминларга айланиши аниқланган.

Ирсий касалликлар профилактикасида аёлларнинг ҳомиладорлик даврида ҳар хил зарарли таъсирлардан сақланишлари жуда катта аҳамиятга эга. Ҳар хил камчиликлар билан туғилган чақалоқлар 4,5-5% ни ташкил қилади, уларнинг 1,5-2,0% игина ирсиятнинг бузилишлари натижасида келиб чиқади. Бундай ногирон болалар туғилишининг асосий сабаблари аёлларнинг ҳомиладорлик даврида врач назоратисиз ҳар хил дориларни истеъмол қилиши, тамаки чекиши, инфекцион ва паразитар касалликлар билан оғриши кабилардир.

Энг кўп истеъмол қилинадиган аспирин уч ойгача ҳомиланинг ўпкаси ва жигарига зарарли таъсир қилиши, гепатит ва герпес вируслари ҳомиладор аёллардан 3-5% гача ногирон болалар туғилишига сабаб бўлиши аниқланган.

Алкогол ва унинг парчаланиш маҳсулотлари оқсил синтези бузилиши, хромосома абберациялари натижасида ҳомиланинг ўлик туғилиши, чала туғилиши, майиб-мажруҳлйклар, асаб системаси бузилишларига сабаб бўлади.

Генетик мониторинг усули кенг қўлланмоғи зарур. Генетик мониторинг инсон популяцияларида генетик жараёнларни тинимсиз, олдиндан белгиланган режалар асосида кузатиб боришдир.

Генетик мониторинг қуйидагича амалга ошимлади:

а) генетик юк динамикасини ўрганиш (зарарли муҳит омиллари томондан индуцирланган ген ва хромосома мутациялари частоталарини аниклаш);

б) тиббий-статистик маълумотлар асосида спонтан абортлар, ўлик туғилиш ҳолатлари частотасини, янги туғилган чақалоқлар вазнини, бўй узунлигини, уларнинг яшаб қолиш кўрсаткичларини, жинслар мутаносиблигини, туғма ва орттирилган касалликлар частотасини, болаларнинг ўсиш ва ривожланиш кўрсаткичларини аниклаш;

в) қон зардоби ва эритроцитларда оқсилларни электрофорез усулида текшириб, мутант оқсилларни аниклаш;

г) спонтан абортланган ҳомилаларни, ўлик туғилиш ҳолатларини, туғма нуқсонлар билан тирик туғилган болаларни цитогенетик усулларча текшириш.

Ирсий касалликларнинг катта гуруҳи экогенетик касалликлар бўлиб, улар ирсий мойиллиги бўлган шахсларда, маълум омиллар таъсирида келиб чиқади. Бундай касалликлар профилактикасида ҳам теварак-муҳитни муҳофаза қилиш катта аҳамиятга эга.

Ирсий касалликлар профилактикасининг иккинчи йўналиши – оилаларни режалаштиришга асосланган. Оилани режалаштириш чоратадбирларига қуйидагиларни киритиш мумкин:

а) қон-қариндошлар орасидаги никоҳлар (инбридинг)га йўл қўймаслик;

б) гетерозигот ташувчилар орасидаги никоҳларни чеклаш;

в) ирсий патология хатари юқори бўлган ҳолатларда фарзанд кўришга маслаҳат бермаслик.

Маълумки, кўпчилик ирсий касалликларнинг асосий сабабчиси рецессив ҳолатдаги мутант генлардир. Қариндошлар никоҳи натижасида бу генларнинг гомозигот ҳолатга ўтиш эҳтимоли жуда кучайиб кетади. Бу ҳолат Марказий Осиё республикаларида, айниқса Ўзбекистоннинг айрим вилоятларида кўп учрайди. Қариндошлар орасидаги никоҳлар 13-15% ва ундан ҳам юқори бўлиши мумкин.

Бундай инбридинг никоҳларнинг олдини олиш ҳисобига аутосомарецессив ирсий касалликлар учрашини икки ҳиссага камайитириш мумкин.

Ирсий касалликлар профилактикасида онанинг фарзанд кўриш ёши ҳам катта аҳамиятга эга. Тиббиёт ходимлари ва генетикларнинг маълумотларига кўра фарзанд кўриш учун она-нинг 20-35 ёшда бўлиши энг муқобил ҳисобланади. Бундан эрта ёки кеч фарзанд кўриш ҳар хил ирсий ва туғма касалликлар учраш тезлигининг анча ортишига сабаб бўлади. Масалан, 35 ёшдан кейин фарзанд кўришнинг камайиши натижасида Даун синдроми

билан туғиладиган чақалоқлар частотасининг 15-20% гача камайиши мумкинлиги аниқланган.

Оилани режалаштиришнинг самарадорлигини оширишда аҳолини диспансер назоратига кенг жалб этиш, тиббий хизматни оилавий шифокорлар типига амалга ошириш, тиббий-генетик маслаҳатхоналар ишини кенг йўлга қўйиш жуда катта аҳамиятга эгадир.

Ирсий касалликлар профилактикасининг учинчи йўналиши – тузилгунча ташхис қўйиш (пренатал диагностика) дир. Пренатал ташхис тиббиёт генетикасининг энг ишончли, самарали усулларидан бўлиб, ирсий касалликлар ривожланиш аномалиялари билан туғилиш частотасини камайтириш воситаларидан биридир.

Пренатал ташхис усуллари 3 та: 1) скрининг; 2) ноинвазив; 3) инвазив гуруҳларга ажратиш мумкин

Скрининг усуллари ирсий ёки туғма касал бола туғиш хатари катта бўлган аёлларни аниқлашга асосланган. Бу усуллар қулай, кўп ҳаракат талаб қилмайдиган ва кенг қўлланиш имкониятига эга бўлиши зарур.

Ҳамма текшириш усуллари ёрдамида олинган ҳужайра ва тўқималарни цитогенетик, иммуногенетик, биокимёвий, молекуляр генетик ва бошқа генетик таҳлил усуллари билан текширилади.

Пренатал ташхис усуллари учун сарф қилинадиган харажатни ирсий касаллар, туғма нуқсонлар билан туғилган болаларни парвариш қилиш, даволаш учун сарфланадиган харажатлар билан солиштириб бўлмайди.

Шунинг учун ҳам умумий амалиёт врачлари, оилавий врачлар пренатал ташхис усуллари ҳақида тушунчаларни, уларнинг имкониятлари, камчиликлари, қандай ҳолатларда йўлланма бериш мумкинлигини яхши билиб олишлари зарур.

Ирсий касалликлар профилактикасининг энг универсал усули – генлар таъсирини идора қилиш ёки патологик ген таъсирини фенотипик коррекциялашдир. Генларнинг таъсир механизмини билганимизда унинг фенотипик юзага чиқиш даражасини, яъни

экспрессивлигини ҳар хил чора-тадбирлар билан камайтиришимиз мумкин. Масалан, бу соҳада фенилкетонурия, гипотиреоз, галактоземия, муковисцидоз касалликлари ривожланишининг олдини олиш чоралари жуда яхши ўрганилган. Бунинг учун туғилган чақалоқнинг ташхиси иложи борида эрта қўйилиши лозим. Диагноз аниқлангандан кейин касалликнинг клиник намоён бўлишининг олдини олиш учун парҳез (фенилкетонурия, галактоземияда) ёки дори препаратларидан (гипотиреоз, муковисцидозда) фойдаланамиз. Бундай коррекция усуллари ҳомила давриданок бошлаш мумкин. Бунинг учун ҳомила пайдо бўлгунгача бутун ҳомиладорлик даврида онанинг овқатида фенилаланин миқдори чекланади. Бу эса бола туғилганидан кейин фенилкетонуриянинг намоён бўлиш даражасини анча камайтиради.

Бўлажак оналарнинг овқатланиш рационада оксил, витаминлар, минерал тузлар миқдорига катта эътибор бериш зарур. Уларнинг етишмаслиги ҳомиланинг ривожланиши бузилишларига, аномалияларига сабаб бўлиши мумкин.

Ҳомиладор аёлларнинг С, Е ва фолий кислота витаминларини етарли даражада имтеъмол қилиши нерв найчаси туғма аномалиялари билан туғилиш ҳолатларини анча камайтиради. Катта ёшдагиларда ҳам ирсий касаллар профилактикасини самарали амалга ошириш мумкин. Айниқса фенотипик намоён бўлишида ташқи муҳит омиллари катта аҳамиятга эга бўлган мультифакториал касалликлар олдини олиш чора тадбирлари кўпинча яхши натижа беради.

Мультифакториал касалликлар ривожланишида кўп генлар (полигенлар) таъсиридан ташқари фенотипни юзага чиқарувчи омиллар таъсирини врачлар маслаҳатига асосан камайтириб, гипертония, атеросклероз, қандли диабет каби касалликлар ривожланишини анча камайтириш мумкин. Сульфаниламид препаратларни чеклаш йўли билан гемолитик эритроцитар энзимопатиялар олдини олиш, 1-антитрипсин етишмаслиги таъсирида келиб чиқадиган ўпка

эмфиземаси ривожланишининг олдини тамаки чекишни ташлаш, чангли ишлаб чиқариш шаротида ишламаслик йўли билан олиш мумкин [1,7,9].

Шундай қилиб ирсий касалликлар профилактикаси чора-тадбирларининг икки хилини ажратиш мумкин.

Бирламчи профилактикасига ирсий касал ҳомила пайдо бўлиши ва ирсий касал ривожланиш аномалияси бўлган болалар туғилишининг олдини олиш, **иккиламчи профилактикага** эса патологик генотипнинг фенотипик намоён бўлишининг олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар киради. Иккиламчи профилактикани **нормонусхалаш** деб ҳам аталади. У айниқса ирсиятга мойилли касалликлар олдини олишда самарали натижа беради. Бундай чора-тадбирларни тўғри ва ўз вақтида амалга ошириш натижасида патологик жараёни анча енгиллаштириш, ҳатто бутунлай олдини олиш, ривожлантормаслик мумкин.

Ирсий касалликларнинг профилактикаси билан шуғулланиш фақат генетик-врачлар, медицина генетика маслаҳатхоналарининг вазифаси бўлибгина қолмасдан, бу муҳим муаммони ҳал қилишда умумий амалиёт врачлари, оилавий врачлар ҳам фаол қатнашишлари лозим. Бунинг учун улар:

- тинимсиз равишда тиббиёт генетикаси соҳасида ўз билимларини такомиллаштириб боришлари;
- аҳоли орасида ирсий касалликларнинг келиб чиқиш сабаблари, уларнинг олдини олиш чора-тадбирлари ҳақида билимларни халқ орасида оммалаштиришлари;
- Бу соҳада генетик врачларга ёрдам беришлари лозим.

10.1. ТИББИЙ-ГЕНЕТИК МАСЛАҲАТ (ТГМ)

XX асрнинг 30-йилларида С.Н.Давиденков асаб системасининг ирсиятга мойил касалликлари учраган оилаларга тиббий-генетик масҳалатни амалга оширди ва бунинг асосий принципларини ишлаб чиқди. ТГМ генетик-врач томонидан ирсий патологияси бўлган касалга ва унинг оиласига кўрсатиладиган ихтисосли тиббий

ёрдам бўлиб, у махсус тиббий муассаса — тиббий-генетик маслаҳатхонасида амалга оширилади.

ТГМнинг асосий вазифаси - ирсий касаллика нисбатан нотинч бўлган оилада прогнозни (ирсий патологиянинг намоён бўлиш эҳтимоллиги) аниқлаш ва шу прогноз асосида профилактика чораларини амалга оширишдир. Профилактика чора-тадбирлари деганда оилада ирсий касалли бола туғилишининг олдини олиш тушунилади. Шунингдек маслаҳатхонага келганларга ирсий хатар мазмуни ва уларга фарзанд кўриш мумкин ёки мумкин эмаслиги тушунтирилади. Генетик врачнинг вазифасига ирсий касаллик ташхисини аниқлаш учун, хатарли гуруҳни ажратиш учун махсус ирсий текширишларни амалга ошириш ва бу гуруҳларга кирувчиларни диспансер назоратидан ўтказиб туриш ҳам киради.

Умумий амалиёт врачлари ўз мижозларига **тиббий-генетик маслаҳатга қуйидаги вазиятларда йўлланма бериши мумкин:**

1. Агар оилада ирсий патологияли бола туғилиб ўлган ёки ҳаёт бўлса;
2. Агар оилада ирсий патологияли бола туғилиши гумони бўлганида;
3. Оиланинг бир нечта аъзоларида ўхшаш патологик симптомлар ёки касалликлар, баъзи овқатларни ёки дориларни кўтараолмаслик ҳолатлари кузатилганда;
4. Болаларда жисмоний ва рухий ривожланишдан орқада қолиш, ҳар хил туғма ривожланиш нуқсонлари кузатилганда;
5. Ҳомиладорликнинг одатда охиригача етмаслиги, спонтан абортлар, бола тушиши, ўлик туғилиш ҳолатларида;
6. Бирламчи аменорея, жинсий аъзолар гапоплазияси ёки оилада бирламчи бепуштлик ҳолатларида;
7. Ҳомиладорликнинг 3 ойигача тератогенлар таъсири кузатилганда.
8. Эр-хотинлар қон-қариндош бўлганда.
9. Тез-тез қайталанувчи ва анъанавий даволашга берилмайдиган бронх-ўпка касалликлари, ўпка шамоллашидан болаларнинг бевақт кўз юмишида.
10. Рахит касаллигини оғир кечиши ва даволашга берилмаслиги.
11. Оилавий неврологик касалликлар (мушакларнинг ривожланмаслиги, тўғри юра олмаслик, титраш).

ТГМнинг асосий мақсади – ирсий касал бола туғилиши олдини олиш, популяциянинг генетик юкини камайтириш, оилаларга фарзанд кўриш ёки кўрмасликда тўғри қарорга келишига ёрдам беришдир. Статистик маълумотларга кўра ТГМга мурожат қилган ҳар 100 та оиладан 3-5 тасида касал бола туғилмайди (ТГМ дан ўтмаганларида уларда шу болалар туғилиши мумкин эди). 25-30% ҳолатларда ТГМдан ўтган оилалар генетик врачнинг тавсияларига амал қилмайди. Тиббий генетик маслаҳатхоналар ҳамма вилоят марказларида, йирик шаҳарларда бўлиши мақсадга мувофиқдир. Тўпланган маълумотларга кўра аҳолининг 5-10% генетик маслаҳатга мухтождир. Шунинг учун ҳам 1 миллион аҳолига битта тиббий-генетик маслаҳатхонаси зарур деб ҳисобланади.

Кўпчилик соғлиқни сақлаш тизими яхши ривожланган хорижий мамлакатларда ТГМ уч даражада ўтказилади:

- 1) Оддий ҳолатларда авлод прогнози оилавий врач томонидан аниқланади;
- 2) Мураккаброқ ҳолатларда авлод прогнозини йирик тиббиёт марказида ишловчи генетик врач аниқлайди;
- 3) Ўта мураккаб ҳолатларда прогноз махсуслаштирилган генетик маслаҳатхоналарда аниқланади.

Даволаш профилактика муассасаларида ТГМ умумий профилли ёки ихтисослаштирилган бўлиши мумкин. Умумий профилли маслаҳатга ҳар хил паталогияли пробандлар мурожат қилиши мумкин. Даволаш муассасасида ҳар хил соҳадаги врачлар борлиги ва махсус текшириш усуллари ўтказиш имконияти мавжудлиги тиббий генетик маслаҳат ўтказишни осонлаштиради.

Ихтисослаштирилган ТГМларни йирик ихтисослашган касалхоналарда ташкил қилинади.

Умумий профилдаги ТГМ штатида врач-генетик, цитогенетик ва генетик-биохимик кириши лозим. Пробандни ва унинг ота-оналарини бирламчи кўрикдан ўтказиш учун 1,5-2 соат, такрорий кўрик учун 30 дақиқа вақт кетади. Иш куни давомида врач генетик 5 та оилани қабулдан ўтказиши мумкин.

ТГМга врач йўлланмасисиз, ўзлари мустақил мурожат қилганлар 10%дан 50% гачани ташкил қилади. ТГМга мурожат қилганларнинг 90% соғлом бола кўришни, 10% эса касал боласини даволаш учун келишади.

ТГМни икки хил тарзда амалга ошириш мумкин:

1. Проспектив маслаҳат — касал бола туғилиши эҳтимоли бўлганда, масалан эр ёки хотинга ташқи муҳитнинг зарарли омиллари таъсир қилганда, ҳомиладорлик пайтида вирусли инфекция кузатилганида ўтказилади.

Проспектив маслаҳат ҳомиладорлик бошлангунча ёки ҳомиладорликнинг илк босқичларида генетик хатар юқори бўлганда ўтказилади.

2. Ретроспектив маслаҳат — оилада касал бола туғилгандан кейин, кейинги болалар қандай туғилишини аниқлаш учун ўтказилади.

Тиббиёт-генетика маслаҳати 4 босқичда амалга оширилади:

1-босқичда ташҳис аниқланади. Бунинг учун генетик врачнинг миждозни маслаҳатга юборган мутахассис — врач билан ҳамкорлиги талаб қилинади.

Мутахассис врач ўз соҳасидаги усуллардан фойдаланиб ташҳисни аниқлашга ҳаракат қилади ва аниқ генетик ташҳис қўйиш учун маслаҳатнинг мақсадини кўрсатиб ТГМга йўлланма беради. Ўз навбатида генетик врач ҳам клиник ташҳисни аниқлаш учун мутахассис врачларга мурожат қилиши мумкин. Ташҳисни аниқлаш учун генетик таҳлилнинг ҳамма усулларида фойдаланилади.

2-босқичда касал боланинг туғилиши хатари даражаси (прогноз) аниқланади.

3-босқичда - генетик врач маълум хулосага келади. Хулоса ёзма равишда тайёрланади.

4-босқичда генетик-врач маслаҳатга келган шахсга ўз хулосаси маъносини тушунтириб маслаҳат беради ва аниқ бир қарорга келишига ёрдам беради. Прогнознинг аниқ тузилиши ташҳисни аниқ қўйилишига, тўпланган генеалогик маълумотларнинг ишончилигига, врачнинг тиббиёт генетикаси соҳасида тўлиқ маълумотга эгаллигига боғлиқдир. Тўғри қўйилган ташҳис генетик хатарни аниқ ҳисоблашга имкон беради. Аммо шуни унутмаслик лозимки, ҳатто хатар кўрсаткичи 0% бўлганида ҳам соғлом бола туғилишига тўлиқ қафолат бериши

кийин. Чунки бу болада генетик хатар аниқланган касалликдан бошқа касаллик ҳам намоён бўлиши мумкин. Ҳар қандай оилада турли аномалиялари бўлган болаларнинг туғилиш эҳтимоли 3-5% га тенг (умумий популяция хатар кўрсаткичи). Масалан, Дюшенн миопатиясига нисбатан хатар кўрсаткичи 0% бўлганда, оилада Айер синдромли бола туғилиши мумкин. Бу эса янги мутациянинг натижасидир.

Кам ҳолатларда хатар кўрсаткичи 100% бўлиши мумкин. Масалан отада ҳам онада ҳам аутосома — рецессив типда ирсийланадиган фенилкетонуриянинг классик шакли учраганда, ёки отада ҳам онада ҳам дальтонизм (X-га бириккан ирсийланиш типи) учраганда хатар кўрсаткичи 100% га тенг бўлади.

Хатар кўрсаткичини ҳисоблашни 2 хил йўл билан амалга ошириш мумкин:

1. Генетик қонуниятларга асосланган ***назарий ҳисоблаш*** ёрдамида аниқлаш. Бу усул моноген касалликларда қўлланилади. Бундай ҳисоблаш ота-оналар генотипи аниқ бўлган ҳолда қандай типдаги гаметалар ҳосил бўлиши, популяцияда гетерозиготалар частотаси, пенетрантликни ҳисобга олган ҳолда ўтказилади.

2. ***Эмпирик усул*** — хатар кўрсаткичларини жадваллар ёрдамида аниқлаш. Бу усул хромосомалар сони ва структураларининг ўзгаришига боғлиқ бўлган касалликларда ҳосил бўладиган гаметалар ва уларнинг элиминацияси ҳисобга олинган ҳолда ва мультифакториал касалликлар учун қўлланилади.

Бази ҳолатларда ҳар иккала усулни қўшиб фойдаланиш мумкин. Бундай ҳисоблаш ота-оналардан бирида мувозанатлашган транслокация учраганда фойдаланилади.

Маълум оила учун хатар даражаси аниқланганидан кейин уни умумпопуляция хатар кўрсаткичи (3-5%) билан таққосланади ва хатар кўрсаткичи баҳоланади. Хатар кўрсаткичини баҳолашга ҳар хил ёндошиш мумкин. Хатар кўрсаткичи 5% гача бўлса-паст, 10% гача енгил даражадаги, 11-20% — ўртача, 21% дан ортиқ бўлса юқори деб ҳисобланади. Лекин фарзанд кўришга маслаҳат беришда фақатгина хатар кўрсаткичининг қандай даражада эканлигини аниқлашнинг ўзи кифоя қилмайди.

Баъзи ирсий касалликларда ҳатто юқори хатар кўрсаткичи ҳам бола кўрмасликка асос бўла олмайди. Масалан, дальтонизм, рефракция аномалияларида шахснинг умумий мосланувчанлиги деярли бузилмайди, кексаликда юзага чиқадиган касалликлар (атеросклероз, қандли диабетнинг кеч юзага чиқадиган шакллари) ёки даволаса бўладиган касалликлар (пилоростеноз, синдактилия, полидактилия) шундай касалликларга киради ва бундай ҳолатларда ижобий маслаҳат берилиши мумкин.

Қуйидаги хатар даражаси умумий популяция хатар даражасидан юқори бўлган ҳолатларда бола кўришга маслаҳат бериш мумкин эмас:

- а) даволаш мумкин бўлмаган ирсий касалликлар;
- б) аутосома-доминант ёки рецессив, гетеросома-доминант ёки рецессив, сублетал ва летал ген касалликлари;
- в) руҳий касалликлар;
- г) хромосома касалликлари.

Одатда ўрта даражадаги генетик хатар бола кўришга маслаҳат берилмасликка асос ҳисобланади. Аммо ўша касалликнинг пренатал диагностикаси яхши йўлга қўйилган бўлса вазият бошқача бўлиши мумкин. Эр-хотинга хатар даражаси тушунтирилгандан кейин уларнинг ўзлари у ёки бу қарорга келиши мумкин.

Ота-оналарга хромосома ва генларнинг гаметаларга тақсимланишга тасодифий характерга эга эканлиги, баъзан хатар даражаси паст бўлганида ҳам касал бола туғилиши мумкинлигини, бунда уларнинг айби йўқлигини тушунтириш фойдадан холи эмас.

Кейинги йилларда ўз вақтида пренатал диагностикани ўтказиш орқали бундай ҳолатларни оддини олиш имконияти туғилди.

Пренатал диагностика усуллариининг қўлланилиши кейинги ўн йилликларда бутун дунёда ирсий патологияли болалар туғилишининг камайишига олиб келди.

ТГМ ўтказиш давомида врач фақат тиббий масалаларни ҳал қилибгина қолмайди. У албатта баъзи нарсаларни сир сақлай олиши лозим (масалан боланинг пастпорт бўйича отаси тўғрисидаги маълумот олинган биологик маълумотларга тўғри келмаса). Кўпчилик ҳолатларда хулоса жуда аниқ ва

узилкесил бўлмайди. Шунинг учун ҳам хатар даражасини маслаҳатга келган шахсларга ҳар томонлама тушунтириш ва оила аъзоларининг маълум қарорга келишига ёрдам бериш лозим. Аммо бола кўриш ҳақида аниқ бир хулосага келиш оила аъзоларининг ишидир.

ТГМни пассив ёки фаол шаклда амалга ошириш мумкин. **Пассив маслаҳат** — ўзлари мустақил ёрдам учун мурожаат қилган шахсларга маслаҳат бериш билан чегараланади.

Фаол маслаҳат — ирсий касалликларнинг профилактикасида жуда муҳим аҳамиятга эгадир. Шунинг учун ҳам даволаш профилактика муассасалари олдида генетик врачнинг маслаҳатига муҳтож шахсларни аниқлаб, уларга маслаҳат учун йўлланма бериш вазифаси қўйилган.

10.2. ПРЕНАТАЛ ДИАГНОСТИКА.

Ирсий касалликлар профилактикасида асосий — усул хомила ривожланишининг илк этапларида (22 ҳафтагача) эрта ташхис қўйиш (пренатал диагностика) ва оғир ирсий касалликлар аниқланса уларни элиминациялашдир (тератаназия).

Пренатал диагностикани ташкиллаштиришда қуйидаги шароитлар бўлиши шарт.

1. Қўлланиладиган муолажалар она ва пушт соғлиғига зарар етказмаслиги лозим.
2. Муолажалар ўтказилганидан кейин ёки вақт ўтганидан сўнг асоратлар хатари иложи борица кам бўлишига ҳаракат қилиш керак.
3. Пренатал диагностика икки босқичда ўтказилиши керак. Биринчи босқичда хомила ривожланишида генетик хатар юқори бўлган аёлларни аниқлаш, иккинчи босқичда эса пренатал диагностикани ўтказиш.
4. Мутахассислар лаборатория анализлари ва муолажа стандартларига қатъий амал қилишлари, бажарилаётган ишлари сифатини доим назорат қилиб боришлари, хомилаторлик қандай яқунланганлиги ва қўйилган ташхисдаги хатоларни статистик анализларини амалга ошириб боришлари лозим.

10.2.1. Скрининг усуллари

Скрининг(инглизча **screen**-элакдан ўтказиш, танлаб олиш) усуллари билан ирсий ёки туғма касалликлари бўлган болани туғуш хатари юқори бўлган аёллар ажратиб олинади.

Бу усуллар кам харажат ва кенг қўлланилиши мумкин бўлишлиги лозим.

Тиббий генетик маслаҳат ўтказилиш жараёнида пренатал диагностика қуйидаги ҳолатларда йўлланма берилади:

1. Ота-оналаридан бирида биокимёвий бузилиш аниқланган аутосомадоминант касаллик бўлганида;
2. Онанинг ёши 35дан юқори, отанинг ёши 45дан юқори бўлганида;
3. Шажарада ирсий касаллик бўлганида;
4. Популяцияда ирсий касаллик частотаси юқори бўлганда;
- 5.Ота ёки онанинг муолажалар ва тератогенлар таъсирида бўлганда (онанинг ҳомиладорлик даврида ҳам) аниқланади;.
6. Ота-оналар яқин қариндош бўлганида;
7. Акушерлик анамнез ноқулай бўлганида (такрорий спонтан абортлар, ривожланиш нуқсони бўлган бола туғилганида);

Пренатал ташхис зарурлигини аниқлашга имкон берадиган скрининг усуллариға қуйидагилар киради:

1. Ҳомиладор аёлнинг қонида альфафетопротеин (AFP) концентрациясини аниқлаш
2. Хорион гоналотропини (HG)миқдорини аниқлаш
3. Бирикмаган эстриол (E_3) миқдорини аниқлаш

I.Альфафетопротеинни (АФП) аниқлаш АФП ҳомиладорлик вақтида жигарда синтезланадиган оқсилдир. Унинг миқдори ҳомиладорлик давомида ўзгаради, ҳар хил ирқларда, географик ҳудудларда ҳам ҳар хил бўлиши мумкин. Шунинг учун лабораторияда мазкур шароитлар учун унинг стандарт кўрсаткичлар бўлиши шарт.Бу усул нерв найчаси ва қорин девори туғма нуқсонларига гумон туғилишга имкон беради. Бундай патологияларда ҳомиладор аёл қон зардобидида АФП нормаға нисбатан анча юқори бўлади. Баъзи популяцияларда нерв найчаси патологияси ўртача кўрсаткичлардан

анча юқори бўлганлиги учун шу популяцияларда ҳамма ҳомиладор аёлларда АФП аниқлаш зарур. Қариндошлари орасида нерв найчаси аномалияси бўлган касал учраган ҳолларда АФП текширилади. Даун синдромли бола туққан ёки ёши 35 дан ошган аёлларда ҳам АФП аниқланади, чунки Даун синдромли болага ҳомиладор бўлган аёл қон зардобиди АФП миқдори нормага нисбатан кам бўлади. АФП миқдори ўзгариши аниқланади, қўшимча текширишлар ўтказилади. АФП миқдори ошганда ультратовуш текширишлари ўтказилади. Амнион суяклигида АФП миқдори аниқланади. Агар АФП миқдори камлиги аниқланса цитогенетик текширишларга йўлланма берилади.

II. Хорион гонадотропинини (ХГ) аниқлаш ҳам самарали усулдир. Нормада ҳомиладорликнинг 1 триместрида ХГ миқдори анча камаяди. Хромосома патологияларида айниқса Даун синдромида ХГ концентрацияси 2 баравар ортади.

III. Бирикмаган эстриол миқдори Даун синдромли бола ривожланаётганда анча кам бўлади.

Юқоридаги учта усулдан бирга фойдаланиш самарали натижалар беради.

10.2.2. Ноинвазив усуллар

Ноинвазив усуллар деганда жаррохлик муолажасиз амалга ошириладиган усуллар тушунилади. Бу усулга асосан **ультратовуш текширишлар (УТТ)** киради. Радиография ва рентгенография усуллари ҳозирги даврда қўлланилмайди. УТТ ҳомиладорликнинг 17-22 ҳафталарида (энг оптимал давр) ўтказилади. Бу усул туғма ривожланиш нуқсонларини аниқлашга имкон беради. УТТни скрининг мақсадида ҳам, аниқловчи усул сифатида ҳам ишлатилади.

Чуқур УТТ қуйидаги ҳолатларда ўтказилади:

1. Ҳомиладорликнинг 16-18 ҳафталарида қон зардобиди АФП юқори миқдори аниқланганда.
2. Ҳомиладорликнинг ноқулай кечиши, пушт ривожланиши орқада қолишида

3. Аввалги фарзанд туғма нуқсонлар билан туғилган бўлса.
4. Эр хотинлардан бирида ёки уларнинг яқин қариндошларида туғма нуқсонлар мавжудлигида.
5. Аёлда туғма нуқсонли бола туғилиш хатарини оширувчи диабет, эпилепсия, алкоголизм, гиёҳвандлик каби касал кузатилганида.
6. Ҳомиладорликнинг 10 ҳафтасигача теротоген омиллар (химиявий, физикавий омиллар, инфекцион ва паразитар касалликлар) таъсир қилганда.

10.2.3. Инвазив усуллар.

Инвазив усуллар махсус жарроҳлик муолажалари орқали амалга оширилади. Уларга хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, тўқималар биопсияси, кордоцентез, фетоскопия усуллари киради. **Хорионбиопсия ва плацентобиопсия** ҳомиладорлигининг 7 ҳафтасидан 16 ҳафтасигача ўтказилади, хорион бурмаларидан ёки плацентадан биоптатлар олиб текширишга асосланган. Муолажа УТТ назоратида трансабдоминал ёки трансцервикал усулда амалга оширилади. Хорионбиопсия осонроқ усул ҳисобланади. Трансабдоминал биопсиядан кейин 10%гача қон кетиш асорати кузатилиши мумкин, жуда кам ҳолларда бачадон инфекцияси ривожланиши мумкин. Трансцервикал биопсия анча қийин, кўп асоратлар бергани учун унча қўлланилмайди. Хорионбиопсия асоратларидан бири спонтан абортлардир (2,5-3%гача). Хорионбиопсияни ҳомиладорликнинг 8-ҳафтасидан кейин, плацентобиопсияни эса 11-ҳафтасидан кейин амалга ошириш тавсия этилади.

Олинган хорион ва плацента биоптатларини цитогенетик, биокимиявий, молекуляр- генетик усулларда текширилади.

Амниоцентез ҳомиладорликнинг 15-18 ҳафталарида амнион суюқлигини олиб, ундаги ҳужайраларни текширишга асосланган усул. Амниоцентез жуда кам асорат беради.(0,2%).

Амниоцентез трансабдоминал усулда амалга оширилади, трансцервикал усул деярли амалга оширилмайди. 8-10 мл амнион суюқлиги олинади. Амнион суюқлигидаги ҳомила ҳужайралар центрифугалаш йўли билан ажратиб олинади ва 2-4 ҳафта давомида сунъий ўстирилади. Уларни кейин цитогенетик, биокимийвий, молекуляр-генетик усулларда текширилади. Фақат полимераза занжир реакцияси учун ҳужайраларни сунъий ўстириш шарт эмас.

Кордоцентез УТТ назорати остида киндикдан қон олиб текширишга асосланган. Усул ҳомиладорликнинг 18-22 ҳафталаарида ўтказилади. Олинган қон цитогенетик, биокимийвий, молекуляр-генетик усулларда текширилади. Бунинг учун аввал лимфоцитлар ажратиб олиниб, сунъий ўстирилади. Кордоцентез усули амниоцентез усулига нисбатан қулайроқ, чунки лимфоцитларни 2-3 кун давомида ўстирилади, амниоцитларни ўстириш учун кўпроқ вақт кетади.

Кордоцентез усулидан хромосома синдромларига, қон касалликларига, иммунодефицитларга, ирсий она бола номосликларига (Rh), номаълум бачадон инфекцияларига ташхис қўйишда фойдаланилади.

Тўқималар биопсияси усули УТТ назоратида ҳомиладорликнинг 2 триместрида ўтказилади, ихтиоз, эпидермолиз каби оғир ирсий касалликларга ташхис қўйиш учун пушт териси биопсия қилиниб текширилади. Олинган биоптатлар морфологик усулларда ўрганилади.

Дюшенн мушак дистрофиясини аниқлаш учун пушт мушак тўқимаси биоптатлари иммунофлюоресцент усулда текширилади. Дюшенн мушак дистрофиясида муҳим оқсил - дистрофин синтезланмайди. Дистрофин оқсил бўлмаса флюоресценция кузатилмайди. Бу усул молекуляр-генетик усулга нисбатан аниқроқ натижа беради.

Фетоскопия кам ишлатиладиган усул бўлиб, махсус зонд ёрдамида пуштни текширишга асосланган. Ҳомиладорликнинг 18-22 ҳафталаарида қўлланилади. Фетоскопия 7-8%гача асорат бериши мумкин (бола тушиши)

ўнга нисбатан УТТ усули қулайроқ, самаралироқ ва асорат бермагани учун фетоскопия деярли қўлланилмайди.

10.3. Преимплантацион диагностика

Ҳозирги даврда тухум ҳужайраларни *in vitro* шароитида оталантирилиб, бластоциста босқичига ривожлантириш ва бачадонга имплантация қилиш усули кенг йўлга қўйилган. Бу усулдан бачадон найи битиб қолганлиги туфайли келиб чиқадиган бепуштлиқни даволашда муваффақиятли фойдаланилмоқда.

Экстракорпорал оталаниш натижасида олинган 8-16 бластомерали босқичдаги зиготадан 1-2 бластомерасини ажратиб олиб ***преимплантацион диагностикаси*** микрометодлар ёрдамида амалга ошириш мумкин.

Преимплантацион диагностика учун ҳомилани бачадондан ҳам олиш мумкин. Оталанишдан кейин ҳомила 90-130 соат давомида бачадон найидан бачадонга тушади. Ўша вақтда ҳали имплантацияланмаган ҳомилани махсус мосламалар ёрдамида бачадондан чиқариб олиш мумкин. Текшириш ўтказилгунча ҳомилани чуқур музлатиб қўйилади. Агар ирсий касалликлар аниқланмаса ҳомила яна бачадонга қайтариб киритилади. Бундай муолажа ўтказилган ҳомилалар 50%гача нормал ривожланиши мумкин.

Олинган ҳужайраларни полимераза занжир реакцияси (ПЗР), моноклонал антителолар, ултрамикроналитик усуллар ёрдамида текширилади.

Преимплантацион диагностика бирламчи профилактика усули ҳисобланади. Уни яхши йўлга қўйилса пренатал диагностика ўтказишга, абортларга хожат қолмайди.

10.4. Ирсий касалликларнинг (преклиник) клиникагача диагностикаси.

10.4.1. Скрининг дастурлар.

Ирсий касалликлар баъзан фенотипик номоён бўлмайди ёки касалликнинг клиник белгилари яққол юзага чиқмайди. Бундай ҳолатларда скрининг

текшириш усуллари қўлланилади.Скрининг текширишларнинг ҳарактерли хусусиятлари қуйидагилар ҳисобланади:

1. Ёппасига, танламасдан ўтказилади
2. Касалликнинг олдини олишга қаратилади
3. Ташхис камида икки босқичда ўтказилади.

Скрининг текширишлари оддий,арзон, тез натижа берувчи тестлар ёрдамида амалга оширилади.Оммавий текширишлар натижасида маълум касаллик гумон қилинган шахслар аниқланиб, уларни мураккаб, аниқ натижа берувчи усуллар ёрдамида такрорий текширилади.

Оммавий скрининг текширишлар қуйидаги ҳолатларда ўтказилади:

1. Агар ўз вақтида профилактик даволаш ўтказилмаса ҳаёт қобиляти чекланиб, ногиронликка олиб келувчи ирсий касалликларда.
2. Аниқланадиган касалликларга нисбатан самарали профилактик даволаш усуллари мавжуд бўлганда.
3. Аниқланадиган касалликнинг учраш частотаси 1:10000 ва ундан юқори бўлганда.
4. Клиник номоён бўлгунча аниқ ташхисга имкон берувчи биокимёвий ва молекуляр-генетик усуллар мавжуд бўлганда.

Оммавий скрининг ташхис усуллари қуйидаги мезонларга жавоб бериши лозим:

1. Оддий, арзон, қимматбаҳо реактивлар, асбоблар талаб қилмаслик
2. Текширув натижаларида хатоликлар деярли бўлмаслиги
3. Текширувлар ҳар хил тадқиқотчилар томонидан бемалол ўтказила олиниши.
4. Текшириш учун қулай материал бўлиши, бу материалларни кам миқдорда олиниши мумкинлиги, уларнинг яхши сақланиши, марказий лабораторияларга юбора олиш имконияти бўлиши.

Шундай қилиб скрининг дастурларининг асосий мақсади чақалоқларда мавжуд ирсий касалликларни эрта аниқлаш ва даволашни ташкиллаштиришдир.

Скрининг дастурлар қуйидаги босқичларда амалга оширилади:

1. Чақалоқларда текшириш учун материал олиб уни лабораторияга етказиш.
2. Лабораторияда скрининг текшириш ўтказиш
3. Скрининг текширишда ижобий натижа олинган шахсларнинг иккинчи босқичда аниқ, мураккаб текширишлар ўтказиш
4. Аниқланган касалларни даволаш ва диспансер назоратига олиш
5. Оилани тиббий генетик маслаҳатдан ўтказиш

Скрининг дастурлар учун кетган харажатлар давлат миқёсида бир нечта баравар иқтисодий фойда келтирилади, чунки бу усул билан даволаниши қийин ва кўп харажат талаб қилувчи оғир ирсий касалликлар олдини олиш мумкин.

Хозирги даврда фақат айрим ирсий касалликлар учунгина скрининг дастурлар қўлланилади, улар қуйидагилар: фенилкетонурия, туғма гипотериоз, буйрак усти беzi туғма гиперплазияси. Бу касалликларни скрининг ташхиси яхши йўлга қўйилган, кўп харажат талаб қилмайди ва уларни профилактик даволаш мумкин.

Фенилкетонурия скрининг ташхиси учун биологик материал хроматографик ёки филтёр қоғозига олиниб, қуритилган қон томчиси ҳисобланади. Материални почта орқали 2-3 кун муҳлат ичида лабораторияга юбориш мумкин. Қонни туғруқхонада 3-5 кунлик чақалоқлардан олинади.

Марказий биокимиявий лабораторияда қон томчисиди фенилаланин миқдори қуйидаги усуллардан бири ёрдамида аниқланади. Гатри микробиологик тести, флюориметрия, қоғозда тақсимланувчи хроматография, нафис қатламли хроматография .

Ижобий натижа олинган ҳолда аниқловчи биохимиявий ташхис ўтказилади. Бу текширишлар кўп босқичли ва мураккабдир ва фенилкетонуриянинг қандай шакли эканлигини аниқлашга имкон беради.

Диагноз тасдиқланса бола фенилаланинсиз сунъий диетага ўтказилади.

1 ёшдан кейин диета таркибига оз миқдорда фенилаланин қўшилиши мумкин. Даволаш мунтазам биокимёвий назорат остида ўтказилади. 1 ойгача ҳар ҳафтада 2 марта, бойгача ҳар ҳафтада 1 марта, бойдан 1 йилгача бир ойда икки марта, кейин ҳар ойда бир марта. Агар шу схемага катъий амал қилинса фенилкетонуриянинг ҳеч қандай аломатлари номоён бўлмайди. 6-8 йилдан кейин диета талаб қилинмайди.

Туғма гипотериоз скрининг ташҳиси Гипотериоз қалқонсимон безнинг агнезияси, эктопияси, аутоиммун жараёнлар ва дисгормоногенез натижаси бўлиши мумкин. Ҳамма шакллар учун бир хил скрининг дастур қўлланилади, қон зардобда тироксин миқдори камайиши, тиреоид стимуллаштирувчи гормон (ТСГ)миқдори ортиши аниқланади. Иқтисодий нуқтаи назардан асосан ТСГ миқдоригина аниқланади. Чақалоқлардан 3-7 кунлар орасида текшириш учун қон олинади. 2 ҳафтадан кейин такрорий текшириш мумкин.

Тироксин ва ТСГ махсус фильтрловчи қоғозга олинган қон томчисида радиоиммун ёки иммунофермент (иммунофлюоресцент) усуллар ёрдамида аниқланади. Иммунофермент усули осонроқ бўлгани учун кўпроқ қўлланилади.

Скрининг натижаси ижобий чиқса махсус лаборатория анализлари ўтказилиши ва эндокринолог томонидан диагноз тасдиқланиши керак. Ўрнини тўлдирувчи даволаш диагноз тасдиқланишини кутмасданок бошланади. Даволаш яхши самара беради. Агар даволаш икки ҳафтадан кейин бошланса самара бермайди. Шунинг учун ҳам скрининг текшириш жуда катта аҳамиятга эга.

10.5. ТИББИЙ ГЕНЕТИКАНИНГ ЭТИКАВИЙ МУАММОЛАРИ.

Этика (лотинча *ethica* – одат, ахлоқ, характер) – инсоннинг, жамиятнинг ёки касбий гуруҳнинг ахлоқий нормалари системаси.

Кейинги йилларда одам генетикаси соҳасида ўтказилаётган тадқиқотлар ва қўлга киритилган ютуқларни инсониятнинг эришган энг буюк илмий муваффақиятлари қаторига киритиш мумкин. Инсон геномини чуқур

ўрганиш натижасида ирсий касаликлар диагностикаси ва терапияси имкониятлари жуда кенгайди. Генетик диагностика имкониятларининг кенгайиши *генетик прогностикани* келтириб чиқарди, яъни касалликнинг клиник кўриниши намоён бўлишдан анча аввал, ҳатто бола туғулгунча унга келажакда қандай касалликлар хавф туғдириши мумкинлигини олдиндан аниқлаш имконияти туғилди. Аммо, ҳар қандай буюк кашфиётлар ҳам келажакда қандай натижаларга сабаб бўлиши мумкинлиги муаммоси олимларни доимо ташвишлантириб келади. Илмий кашфиётлар инсониятга шубҳасиз илмий-амалий фойда келтириш билан бирга жуда катта хавф туғдириши ҳам мумкин. Масалан, XX аср биринчи ярмида ядро физикаси соҳасида қўлга киритилган оламшумул кашфиётлар салбий натижалари атом ва водород бомбалари яратилиб, урушда қўлланилгандан (Япония: Хиросима, Нагасаки), ядро электростанциялари ҳалокатларидан (Чернобил) кейингина маълум бўлди.

Нобель мукофоти совриндори Жан Дассенинг фикрига кўра, инсон генетикаси соҳасидаги янги кашфиётлар ва технологиялар оқибатларини чуқур назарий таҳлил қилмасдан фойдаланиш инсоният учун фалокатли натижаларга сабаб бўлиши мумкин.

Прогностик медицина, шу жумладан генетик прогностиканинг шаклланиши натижасида инсон ҳаёти устидан ҳукмронлик, уни идора қилишнинг тиббий-биологик воситаси пайдо бўлди. Натижада инсон озодлигини биологик чегаралашнинг яна бир кучли омили яратилди. Биологик чегаралаш эса инсон озодлигини бутунлай йўқолишига сабаб бўлувчи энг самарали усулдир. Шунинг учун ҳам ҳозирги замон биогенетик тадқиқотлар этика нуқтаи назаридан чуқур таҳлил қилиниши лозим.

Генетик инженерия ривожланиши натижасида инсон геномини деярли тўлиқ ўрганишга эришилди, бу ютуқлар тиббиёт генетикаси амалиётида қўлланила бошланди. Молекуляр генетик диагностиканинг йўлга қўйилиши – инсон геномини сунъий ўзгартириш каби янги муаммони келтириб чиқарди. Натижада *ген терапияси* ғояси пайдо бўлди. Ген терапияси икки хил усулда

амалга оширилади. **Биринчи усул – соматик терапия.** Бу усул мутант генни соғлом ген билан алмаштиришга имкон беради, бу соҳада айрим муваффақиятли натижаларга ҳам эришилди.

Кейинги вақтларда ирсий касалликларни даволашда хужайра терапияси (фетал терапия) усулини қўллаш имкониятлари аниқланмоқда. Хужайра терапияси учун 16-21 ҳафтали пушт хужайраларидан фойдаланилади.

Соматик хужайралар ирсиятни ўзгартириш натижаси фақат ўша шахс учун тааллуқли, унинг наслига таъсир қилмайди, шунинг учун ҳам бу усул этик томондан инсонга зарарсиздир. Фетал терапия учун ҳомила хужайраларидан фойдаланишни ананавий ахлоқ ва этика қоидалари бузилиши сифатида талқин қилувчилар ҳам кам эмас.

Ген терапиясининг иккинчи усули – **ҳомила терапияси** бўлиб, бунда жинсий хужайралар ирсий материали ўзгартирилади. Бу ўзгаришлар наслдан-наслга ўтади. Шунинг учун ҳам ҳомила терапияси 1994 йилда ЮНЕСКО томонидан (ҳозирча) қатъий тақиқланган. **Инсоннинг репродуктив функцияларига аралашувчи технологиялари келажак авлодларнинг тақдири билан боғлиқ бўлгани учун, унинг этик томонларини чуқур таҳлил қилиш ва қонуний нормативларини ишлаб чиқиш лозим.**

Гаметаларнинг ген терапияси кейинги авлодлар геноми ўзгаришларга олиб келиши яъни мутациялар келиб чиқиши, инсоният жамияти билан атроф-муҳит мувозанати бузилишига сабаб бўлиши мумкин.

Ҳозирги замон генетикасининг яна бир кашфиёти – **организмларни клонлаштириш** бўлиб, бу усул ёрдамида донорнинг битта соматик хужайрасидан ўша донорнинг айна нусхаси бўлган бутун организм яратилади. Клонлаштириш жараёни бир нечта босқичдан иборат. Аввал урғочи организмдан тухум хужайра олинади ва микрохирургия усули билан ядроси олиб ташланади (энуклеация). Кейин ядросиз тухум хужайрага клонлаштириш мўлжалланган организмнинг соматик хужайраси ядроси киритилади. Бу жараён сперматозоиднинг тухум хужайрани оталантириш

жараёнини эслатади. Ядро киритилгандан кейин ҳомиланинг ривожланиши бошланади.

Клонлаштириш усулини одамларда амалга ошириш этика нуқтаи назардан тамомила мумкин эмас. Бу усул амалга оширилиши одамлар орасидаги ижтимоий муносабатларнинг табиий асосларининг бузилишига олиб келади, ҳар бир шахснинг ҳаётини менсимасликка олиб келувчи дунёқарашлар ривожланишига сабаб бўлиши мумкин.

Кўпчилик фикрига кўра клонлаштириш натижаси инсоннинг нафсониятига, унинг нодирлигига, шахсий дахлсизликка хавф туғдиради, инсон ирсиятни бегоналар аралашидан химоясиз қилиб қўяди. Дунёнинг кўпчилик мамлакатларида клон болаларни олиш мақсадида репродуктив клонлаштириш қонун билан тақиқланган.

Кейинги йилларда инсоннинг **соматик ҳужайраларини клонлаштириш** технологияси такомиллаштирилмоқда. **Ўзақ ҳужайралар**дан фойдаланиш тиббиёт генетикаси олдида жуда порлоқ истиқбол яратиши мумкин. Бундай ўзақ ҳужайралар трансплантацияси инсон организмида иммун номослик реакцияларга сабаб бўлмайди. Москвалик профессор В.Тарантул фикрига кўра, боланинг туғилиш вақтида унинг ҳомила ҳужайраларидан (масалан, киндик ҳужайраларидан) **ўзақ ҳужайралар банки** яратиш мумкин. 40-50 йиллардан кейин ўша шахсда шикастланган аъзонинг ўрнига ўзақ ҳужайралар банкидан мазкур аъзони сунъий ўстириб, алмаштириш мумкин. Ўзақ ҳужайралар инсон организмнинг асосини ташкил қилади. Ўзақ ҳужайралардан ҳар қандай тўқималар (мушак, нерв, қон, тери ва ҳоказо) ривожланиши мумкин. Ўзақ ҳужайралардан паркинсонизм, орқа мия касалликлари, юрак етишмовчилиги, бўғимлар, нерв системаси касалликларини даволашда фойдаланиш истиқболи мавжуд.

Эмбрионлардан сунъий ўстириладиган ўзақ ҳужайралар технологиясига этика нуқтаи назаридан ҳеч қандай эътирозлар бўлиши мумкин эмас. Чунки бундай амалиётлар инсоннинг шахсий суверенитетини бузмайди ва бу

технология илмий-тадқиқот мақсадида ҳам тиббиёт соҳасида ҳам фойдалидир. Буюк Британияда ўзак хужайралардан тиббий мақсадларда фойдаланишга рухсат берилган.

ГЕНЕТИК АТАМАЛАР ЛУҒАТИ

АБЕРРАЦИЯЛАР — ирсий информациянинг йўқолишига (делециялар), иккиланишига (дупликациялар), янги кетма-кетликлар ҳосил бўлишига (инверсиялар) ёки унинг бир қисмининг бошқа хромосомага ўтишига (транслокация) олиб келувчи хромосома мутациялари. Улар хромосома ичида (делециялар, дупликациялар, инверсиялар) ёки хромосомалараро (транслокациялар) бўлиши мумкин ва мутаген омиллар таъсирида келиб чиқади.

АВТОПОЛИПЛОИДИЯ — полиплоидия шаклларида бири бўлиб, айна турнинг геноми кўпайиши натижаси ҳисобланади: $3n$ -триплоидия, $4n$ -тетраплоидия, $5n$ -пентаплоидия, хромосомалар тўплами жуфт ($4n$, $6n$, $8n$) полиплоидлар насл қолдириши мумкин, тоқ ($3n$, $5n$, $7n$) тўпламлилар эса стерил бўлади. Автополиплоидия ўсимликлар селекциясида кенг қўлланилади.

АВЛОДБОШИ ЭФФЕКТИ — дастлабки кичик бўлган популяцияда қандайдир нодир геннинг кўп тарқалиши. Бу ҳодиса шу генни сақловчининг кўп авлод қолдирганида кузатилади. Масалан порфирия гени Жанубий Африкадаги колонияларга қўшни ва ота-она популяцияларига нисбатан кўп тарқалган. Чунки булар популяцияси Африкага Англиядан кўчиб келган кичик гуруҳларнинг кўпайишидан ҳосил бўлган.

АКРОЦЕФАЛИЯ — “минорасимон” калла.

АЛЛЕЛ — геннинг ҳолатларидан бири. Аллел генлар гомологик хромосомаларнинг бир хил локусларида жойлашади ва алтернатив белгиларни намоён қилади. Аллел генлар лотин алфавитининг бир хил ҳарфлари билан белгиланади. Мейоз

жараёнида бу генлар гаметаларга тақсимланади (гаметалар софлиги қонуни). Битта локуснинг кўп марта мутацияланиши кўп аллелликка олиб келади. АВО қон гуруҳлари системаси — кўп аллелликка мисол бўлади.

АЛЛОПЛОИДИЯ — хромосомалар гаплоид тўпламининг ҳар хил турлар ёки авлодлар геноми қўшилиши натижасида кўпайиши. Бундай дурагайлар мейоз бузилиши сабабли одатда насл қолдирмайди. Баъзи ҳолатларда ўсимликларда бундай дурагайлар насл қолдириши мумкин.

АЛОПЕЦИЯ – сочнинг тўлиқ ёки қисман, вақтинча ёки доимий тўкилиши.

АМНИОЦЕНТЕЗ — пренатал диагностика мақсадида пуштнинг амнион бўшлиғидан амнион суюқлигини олиш муолажаси.

АМОВРОТИК ИДИОТИЯ - (Тей-Сакс касаллиги) -аутосома-рецессив касаллик бўлиб, бунда бош мия пўстлоғи нейронларида липидлар тўпланиши натижасида аклий заифлик кузатилади. Липидларнинг бошқа аъзоларда тўпланиши уларнинг функцияларининг ўзгаришига сабаб бўлади,, жигарда, кўз тўр пардасида ҳаракатла-ниш функциялари бузилади. Амовротия гени бўйича гомозиготалар илк ёшдаёқ ўлиб кетади.

АМПЛИФИКАЦИЯ — (Генлар амплификацияси) — рРНКни кодлаштирувчи генларнинг кўп нусхаларини ҳосил бўлиши. Қисқа вақтда кўп оқсил синтезланиши лозим бўлган ҳужайраларда учрайди. Масалан, ооцитлардаги генлар амплифика-цияси зиготанинг тез майдаланишини таъминлайди.

АМФИДИПЛОИД ЁКИ АЛЛОТЕТРАПЛОИД - турлараро гибридлаштириш натижасида ҳосил бўлган организм. У хромосомаларнинг 2 тадан диплоид тўпламига эга (ҳар бир ота-онадан 2 n олади). Ўсимликлар селекциясида кўп учрайди.

АНЕУПЛОИДИЯ (ГЕТЕРОПЛОИДИЯ)- ҳужайраларда хромосомаларнинг баланслашмаган (мувозанатлашмаган) тўпламининг мавжудлиги. Полиплоидия (ёки гаплоидия)дан ўлароқ бунда айрим хромосомалар сони ўзгаради: $2n-1$ =моносомия, $2n+1$ = трисомия, $2n+2$ =тетрасомия. Унинг сабаби — ҳужайралар бўлинишида хромосомалар ажралмай қолишидир. Одамда анеуплоидия хромосома касалликларига ёки ёмон сифатли ўсмага сабаб бўлади.

АНЕМИЯ (ЎРОҚСИМОН ҲУЖАЙРАЛИ) - гемоглобин молекуласидаги глутамин кислотасини кодлаштирувчи триплетнинг мутацияланиши натижасида келиб чиқадиган ген касаллиги. Бунинг натижасида 6-ўринда валин аминокислотаси жойлашиб НвА ўрнига НвS ҳосил бўлади.

НвS полимерлашиб, эритроцитларнинг ўроқсимон шаклга киришига сабаб бўлади. НвS НвS гомозиготалар болаликда камқонликдан нобуд бўлади, гетерозиготаларда (НвА НвS) камқонлик фақат кислород миқдори кам шароитлардагина (масалан баланд тоғларда) намоён бўлади. Бу аллелларнинг ўзаро таъсири чала доминантлик типига амалга ошади. Гетерозиготалар қонида тахминан 60% НвА 40% НвS аниқланади. Касаллик кўпроқ безгак кенг тарқалган жойларда учрайди, чунки гетерозиготалар гомозиготаларга қараганда афзалликка эга бўлади. (НвА НвА — ли шахслар безгакдан ўладилар). Валин безгак плазмодиясининг эритроцитда кўпайишига зарарли таъсир қилади деб тахмин қилинади. Ўзбекистонда ўроқсимон камқонликнинг частотаси қариндошлар орасидаги никоҳлар частотасига боғлиқ. Агар қариндошлар генотида НвА НвS бўлса болаларнинг 25% Нв, S НвS генотида билан туғилиши мумкин.

АНИРИДИЯ – камалак парданинг йўқлиги.

АНОФТАЛЬМИЯ – битта ёки иккала кўз соққаси йўқлиги.

АНЭНЦЕФАЛИЯ – бош миyanинг тўлиқ ёки қисман бўлмаслиги.

АНТИМОНГОЛОИД КЎЗ ЁРИҒИ – кўз ёриғи ташқи бурчагининг паст жойлашиши.

АНТИКОДОН — тРНКнинг ўрта қисмидаги 3 та нуклеотид қисм (триплет) бўлиб, иРНКнинг кодонида мос келади. Кодон ва антикодон комплементар бўлса тРНК олиб келган аминокислота рибосоманинг катта бирлигида қолдиради ва синтезланаётган занжирига уланади.

АНТИГЕН — айни организм учун генетик жиҳатдан ёт бўлган модда. Кимёвий табиатига нисбатан улар оқсил, гликопротеид ёки полисахарид бўлиши мумкин. Вируслар, микроорганизмлар ҳатто организмнинг ўз ҳужайралари ҳам антиген

бўлиши мумкин. Ўз ҳужайралари антиген бўлиб қолса аутоиммун касаллик келиб чиқади.

АПЛАЗИЯ (агнезия) – аъзонинг тўлиқ ёки қисман туғма ривожланмаганлиги.

АРАХНОДАКТИЛИЯ – одатдан ташқари узун ва ингичка бармоқлар.

АУТОСОМА – жинсий ҳужайралардан бошқа ҳамма хромосомалар.

АУТБРИДИНГ — қариндош бўлмаган шахслар орасидаги никоҳлар.

Популяцияда тасодифий олинган ҳар қандай жуфтларга нисбатан қариндошлик даражаси камроқ бўлган шахслар орасидаги никоҳлар. Бундай никоҳлар авлодларда гетерозиготаликни оширади.

Ахейрия (аподия) – кафт ёки оёқ панжаси суст ривожланганлиги ёки бўлмаслиги

АХОНДРОПЛАЗИЯ — узун, найсимон суяклар ўсишининг сусайиши билан характерланадиган аутосома-доминант касаллик. Касалликда бош ва гавда ўлчамлари меъёрида бўлса ҳам қўл оёқлар жуда калта бўлади. Уларда насл қолдириш хусусияти анча сустлашади. Популяцияда касаллик частотаси асосан янги мутациялар ҳисобига ўзгармайди.

БЕЛГИ— маълум ген томонидан аниқланадиган ва маълум муҳит шароитида юзага чиқадиган морфологик, биокимёвий ва физиологик сифат.

БИВАЛЕНТ — мейозда конъюгациялашаётган 2 та гомологик хромосома. Мейозда бивалентлар сони хромосомалар гаплоид тўпламига тенг. Ҳар бир хромосома 2 та хроматидадан иборат бўлганлиги учун бивалентлар — хроматидалар тетрадасидир ва профазанинг диплотенасидаёқ якқол кўриниб туради.

БИРИКИШ ГУРУҲИ — битта хромосомага жойлашган генларнинг бириккан ҳолда ирсийланиши. Ҳар хил хромосомада жойлашган генлар эса мустақил ирсийланади. Бирикиш гуруҳларининг сони хромосомаларнинг гаплоид тўпламига боғлиқдир.

БЛЕФАРОМИОЗ – киприклар калталиги, кўз ёриғининг торайиши.

БЛЕФАРОХАЛАЗИЯ – юқори қовоқ териси атрофияси.

БРАХИДАКТИЛИЯ – бармоқлар калталиги.

БРАХИЦЕФАЛИЯ – бошнинг кўндаланг ўлчами ортиб, узунасига ўлчами камайиши.

ВИТИЛИГО – терининг ҳар хил жойларда депигментацияси.

ВЕКТОР – автоном репликацияланувчи плазмида, бактериофаг. Вектор ёт ДНК ёки РНКни ўзига бириктириб репликацияланади.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ — лактозанинг сўрилишини назорат қилувчи фермент синтезининг бузилиши натижасида келиб чиқадиган аутосома-рецессив касаллик. Чақалоқларда биринчи кунлардаёқ сут ичгандан кейин қусиш аломатлари кузатилади. Алоҳида парҳез билан даволанмаса тезда гепатомегалия, психомотор ривожланиш бузилишлари, катаракта келиб чиқади ва биринчи ойлардаёқ ўлимга сабаб бўлади.

ГАМЕТАЛАР СОФЛИГИ ҚОНУНИ - гаметаларга 2 та аллель генлардан биттасининг ўтиши, ўша гамета иккинчи аллелдан соф эканлигини таъкидловчи қонун. Иккинчи аллель мейоз натижасида бошқа гаметага ўтади.

ГЕН ЭКСПРЕССИЯСИ - ДНКда кодлашган информациянинг оқсил биосинтези, транскрипция ва трансляция жараёнларида рўёбга чиқиши.

ГЕНЕТИК МОНИТОРИНГ - одам популяцияларида мутацион жараён жадаллигини узоқ вақт давомида кузатиш системаси, бу усул билан ҳар хил авлодларда мутациялар жадаллиги солиштириб ўрганилади.

ГЕНЕТИК ЮК — реал ва идеал популяция индивидлари ўртасида мосланувчанликдаги фарқлар. Одам популяцияларида генетик юк ирсий касалликлар сифатида намоён бўлади. Табиий популяцияларда генетик юк мутациялар ва рекомбинациялар натижаси бўлиб, ирсий ўзгарувчанлик резервини ҳосил қилади, турнинг экологик келажагини таъминлайди.

ГЕНЕТИК КОД — ирсий ахборотнинг ДНК (ретро-вирусларда РНК) занжирида нуклеотидлар кетма-кетлиги сифатида ёзилиш системаси. Код триплет ҳолатида бўлади, битта аминокислота тўғрисида ахборот учта қўшни нуклеотид орқали белгиланади.

ГЕНОКОПИЯ — ҳар хил аллеллар мутациясининг бир хил фенотип юзага чиқариши. Генокопияларнинг сабаби - битта белгининг ҳар хил генлар

томонидан назорат қилиниши, белгини намоён қилувчи оксилларнинг босқичма-босқич синтезланишидир. Одамда ирсий карликнинг ҳар хил шакллари 3 та аутосома ва битта Х-га бириккан генларнинг мутациялари натижасида келиб чиқади. Ирсий касалликлар гетерогенлиги асосида генокопиялар ётади, бу эса авлод прогнозини аниқлашда қийинчиликлар келтириб чиқаради. Масалан — ота-онаси кар бўлган оилада касалликнинг генетик табиати ҳар хил бўлса соғлом болалар туғилиши мумкин.

ГЕНОМ МУТАЦИЯЛАРИ — хужайра хромосомалари сонининг ўзгаришига боғлиқ бўлган мутацдиялар. Қуйидаги геном мутациялари бор

- 1) полиплоидия (авто ва аллоплоидия);
- 2) гетероплоидия.

ГЕНОМ — гаплоид тўпламдаги (n) хромосомалар йиғиндиси. Геном турни характерлайди, генотип эса — индивидуумни. Диплоид организмларда геном гаметаларнинг хромосомаларини ифодалайди ва генетик таҳлил бирлиги сифатида фойдаланилади.

ГЕНОТИП — организмнинг генетик конституцияси, унинг диплоид тўшгамидаги ҳамма аллеллар йиғиндиси. Кўпинча генотип термини тор маънода, 1,2,3.... белгилар аллеллари йиғиндисини ифодалаш учун қўлланилади. Масалан, кўк кўзли одамнинг генотипи — aa . Ҳар хил генотипли шахсларнинг фенотипи бир хил бўлиши мумкин. Масалан, қора кўзли одам Aa ёки AA генотипли бўлиши мумкин.

ГЕНЕАЛОГИК ТАҲЛИЛ — генеалогия (авлодлар шажараси) усули асосида ирсийланиш қонуниятларини таҳлил қилиш, Бу белгиларни (касалликларни) таҳлил қилиш учун пробанднинг авлод аجدодлари текширилади. Тиббиёт генетикаси маслаҳатларида кенг қўлланилади, белгини (касалликнинг) оиланинг бошқа аъзоларида, шу жумладан келажак авлодда ривожланиш эҳтимолини прогноз қилишга имкон беради.

ГЕНЛАР ДРЕЙФИ (генетик — автоматик жараёнлар) — тасодифий омилар таъсирида кичик популяцияларда генлар частотасинияг ўзгариши. Одатда популяцияларда ирсий ўзгарувчанлик камайишига олиб келади, қариндош-

уруғлар орасидаги никоҳлар ортиб кетганида кучаяди. Бунда популяцияда селектив аҳамияти бўлмаган генлар сақланиб қолиши ва кўпайиши мумкин. Генлар дрейфи демлар ва изолятлар каби кам сонли популяцияларда айниқса кучли намоён бўлади.

ГЕНЛАРНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ ФАОЛЛИГИ -бир хил хромосомалар тўпламига эга бўлган хужайраларда ҳар хил генларнинг фаол бўлиши. Шунинг учун ҳам турли хужайраларда турли оксиллар синтезланади. Хужайраларда генлар фаоллигининг бошқарилиши транскрипция — трансляция даражаларида амалга оширилади. Репликация даражасида регуляцияланиш натижасида хужайрада ҳар хил вақтда турли миқдорда ген нусхалари ҳосил бўлади. Масалан генлар амплификациясида рРНК генларининг кўплаб нусхалари ҳосил бўлади.

ГЕНЛАР ДОЗАСИ — гаплоид тўпландаги маълум ген нусхалари сони. Генлар дозаси оогенезда амплификация натижасида дупликацияда, трисомияларда кўпаяди, делецияда эса камаяди.

ГЕТЕРОЗИС — дурагайларнинг ҳаёт қобилятлари кўрсаткичларининг ота-оналарига нисбатан юқори кўтарилиши. Гетерозиснинг самараси фақат айрим белгиларга нисбатан намоён бўлади (бошқа белгиларга нисбатан ҳатто депрессия кузатилиши мумкин) ва кейинги авлодларда йўқолиб кетади. Гетерозисни тушунтириш учун бир қанча гипотезалар таклиф этилган (масалан ўта доминантлик гипотезаси). Гетерозис қишлоқ хўжалигида катта аҳамиятга эга.

ГЕТЕРОЗИГОТА — битта геннинг ҳар хил аллелларига эга бўлган организм (Аа). Бундай организм икки хил (А ва а) гаметалар ҳосил қилади ва авлодда белгилар ажралиши кузатилади.

ГЕТЕРОГАМЕТАЛИ ЖИНС — гетеросомаларга нисбатан ҳар хил типдаги гаметаларни ҳосил қилувчи организм. Одамда эркаклар гетерогаметали жинсдир.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯЛАР - гемоглобин синтезини назорат қилувчи ген мутациялари асосида келиб чиқадиган хилма-хил касалликлар гуруҳи. Кўпинча гемоглобиннинг ҳар хил вариантлари бир-биридан α ёки β занжирда фақат 1 аминокислотанинг алмашинганлиги билан фарқ қилади. Гемоглобин вариантлари

сони 350 дан ортиқ бўлиб, уларнинг клиник кўринишлари ҳам ҳар хилдир. Ностабил гемоглобинлар туғма гемолитик анемияларга сабаб бўлади (метгемоглобинемиялар, эритроцитозлар, ўроксимон хужайрали камқонлик, талассемия ва бошқалар).

ГЕМОФИЛИЯЛАР — қон ивиш жараёнининг бузилишига боғлиқ бўлган касалликлар. Уларнинг бир шакли Х-га бириккан рецессив касаллик бўлиб, антигемофилия глобулини (VIII-фактор) етишмаслиги, иккинчиси эса плазма тромбопластин компоненти (IV-фактор) етишмаслигидан келиб чиқади. Гемофилиянинг бошқа аутосомалар орқали ирсийланувчи шакллари ҳам мавжуддир.

ГЕМИЗИГОТА — бир нечта аллелнинг фақат бир нусхасига эга организм (X^hY — гемофилияга нисбатан гемизигот эркак). Одатда улар гетерогаметали жинснинг жинсий хромосомаларига жойлашган генларга нисбатан учрайди. Одамларда улар эркаклар бўлади. Шунинг учун ҳам эркакларнинг фенотипида рецессив белги юзага чиқади. Натижада гетеросома генлари томонидан юзага чиқадиган рецессив касалликлар аёлларга нисбатан эркакларда кўпроқ частотада учрайди.

ГЕНЛАР ДОЗАСИ КОМПЕНСАЦИЯСИ - Х хромосомага жойлашган генлар гуруҳининг фаоллигини ифода қилиш шаклларида бири. Одамда аёл жинси гомогаметали бўлиб 2 та Х хромосомаси мавжуд. Улардан бири эмбриогенезнинг 16-суткасида нофаолланади. Шу туфайли эркакларда ва аёлларда генлар дозаси тенглашади. (Лайон гипотезаси). Иккала Х хромосомада генлар фаол бўлганида эркаклар ва аёллар ҳамда, кўплаб муҳим белгилар орасида жуда катта фарқлар кузатилиши мумкин бўлар эди.

ГЕТЕРОХРОМИЯ (камалак пардада) – камалак парда ҳар хил қисмларнинг нотекис рангланиши.

ГИПЕРТРИХОЗ – танада тукларни қалин ўсиши.

ГИПЕРКЕРАТОЗ – эпидермис мугуз қаватининг ўта қалинлашиши.

ГИПЕРТЕЛОРИЗМ – кўз ички бурчаклари орасидаги масофанинг узоклашиши.

ГИПОТЕЛОРИЗМ – кўз ички бурчаклари орасидаги масофанинг яқинлашиши.

ГИПОПЛАЗИЯ (туғма) – аъзонинг суст ривожланиши.

ГИПОСПАДИЯ – сийдик тўқувчи най пастки ёриғи, ташқи тешик силжиши.

ГИРСУТИЗМ – қизларда тукларнинг эркакларга ўхшаб қалин бўлиши.

ГИНАНДРОМОМОРФ ҳар хил жинснинг хромосомаларини сақловчи хужайраларни ўзида сақловчи организм. Бу — мозаицизмнинг бир кўринишидир.

Гинандроморфизмнинг шаклланиш механизми: зиготанинг майдаланишида гетерогаметали жинснинг жинсий хромосомаларидан бирининг йўқотилиши, ҳар хил хромосомалар тўпламига эга 2 синкариондан зиготанинг ҳосил бўлиб, ундан битта организм ривожланиши. Гинандроморфизм олдинги — орқа (олдинги қисм бир жинснинг хромосомалар тўпламига, орқа қисм эса иккинчи жинснинг тўпламига эга), латерал ва мозаик (тананинг айрим қисмлари қолган ҳамма қисмига нисбатан бошқача тўпламга эга) бўлиши мумкин.

ГИБРИДОЛОГИК ТАҲЛИЛ - дурагайланиш натижасида белгиларнинг бир қанча авлодларда ирсийланиш қонуниятларини ўрганиш.

ГОЛАНДРИК ИРСИЙЛАНИШ - Y хромосомага жойлашган ген белгиларининг ота линияси орқали ирсийланиши. Масалан кулоқ супрасининг гипертрихозиди худди шундай ирсийланади.

ГОМОЛОГИК ХРОМОСОМАЛАР - катталиги, шакли, генлари бир хил бўлган жуфт хромосомалар.

ГОМОЗИГОТА — битта геннинг бир хил аллелларига эга бўлган организм (аа ёки АА). Бундай организмлар бир хил гаметаларни (а ёки А) ҳосил қилади ва авлодда белгилар ажралиши кузатилмайди.

Д ВИТАМИНИГА БОҒЛИҚ РАХИТ - гипокальциемия ва гипофосфатемия ҳамда рахитнинг фенотипик белгилари билан характерланувчи ирсий касаллик.

ДЕЛЕЦИЯ — хромосома абберрацияларидан бир тури, хромосома қисмларидан бирининг узилиб, йўқолиши. Хромосоманинг охириги қисми йўқотилса — дефишенси дейилади. Агар дефишенси хромосоманинг иккала қисмида кузатилса, бу қисмлар бир-бирига ёпишиб, халқасимон хромосомани ҳосил

килиши мумкин. Узилиб тушган қисмлар кўпинча кейинги бўлинишларда йўқотилади. Аммо узилган қисм бошқа ногомологик хромосомага бирикиб генлар йўқотилмасдан, бошқа боғланиш гуруҳлари таркибига бирикиши мумкин. Бундай хромосома аберрациялари транслокация дейилади.

ДИСКОРДАНТЛИК — эгизакларда тор реакция нормасига эга белгилардаги фарқлар. Эгизаклар зиготалигини аниқлашда фойдаланилади ва % билан ифодаланади.

ДИСТИХИАЗ – киприкларнинг икки қатор жойлашиши.

ДОМИНАНТЛИК — гетерозигота ҳолатидаги аллеллар жуфтидан бирининг иккинчиси устидан устин келиши. Доминантликнинг бир неча шакли мавжуд.

1. Тўлиқ доминантлик — бунда гетерозиготада фақат доминант аллелнинг фенотиби юзага чиқади (қизил ранг). 2. Тўлиқмас (оралиқ доминант) — бунда А (қизил) а — (оқ) нинг таъсирини тўлиқ тўса олмайди, ҳосил бўлган белги оралиқ характерга эга (Аа— пушти ранг) бўлади. 3. Ўта доминантлик — бунда доминант аллель гетерозигота (Аа) ҳолатида гомозигота (АА) ҳолатидагига нисбатан кучлироқ намоён бўлади.

ДОЛИХОЦЕФАЛИЯ – бошнинг узунасига ўлчамининг кўндаланг ўлчамидан ортиқ бўлиши

ДНК ПОЛИМЕРАЗА — репликацияни катализловчи фермент.

ДУПЛИКАЦИЯ — хромосома аберрацияларининг бир хил бўлиб, унинг қисмларидан бирининг икки ҳисса ортиши. Дупликация кроссинговернинг меъёрида кечишига ҳалақит беради. Ўз навбатида дупликация нотекис кроссинговер натижасида келиб чиқиши мумкин.

ЕВГЕНИКА — одамнинг генетик статуси ва уни яхшилаш ҳақидаги таълимот бўлиб, унинг асосчиси Ф.Гальтон ҳисобланади. Негатив евгеника "ирқий гигиена", ирсий касалларни стерилизациялаш каби тушунчалар билан салбий аҳамиятларга эга бўлган йўналишдир.

ЖИНС — организмнинг жинсий кўпайишда иштирок этишга ва ирсий ахборотни гаметалар орқали авлодларга ўтказишга имкон берувчи хусусиятлар йиғиндиси.

ЖИНСИЙ ХРОМАТИН — гиперпикнозлашган ва нофаол ҳолатдаги X хромосома ядро мембранасига ёпишган тўқ бўялувчи танача, хроматин таначаси сони X-хромосомалар сонидан битта кам бўлади. Жинсий хроматинни аниқлаш орқали X хромосомалар сони ўзгаришига боғлиқ ирсий касалликларни, шахснинг генотипик жинсини аниқлаш мумкин.

ЖИНСИЙ ХРОМОСОМАЛАР - (гетеросомалар) -урғочи ва эркак жинсларда фаркланувчи хромосомалар. Уларга жойлашган генлар жинсий белгиларга ҳам, соматик белгиларга ҳам (дальтонизм, гемофилия) таъсир қилади.

ЖИНСГА ТОБЕ БЕЛГИЛАР - генлари ҳар қандай хромосомаларда жойлашиши мумкин бўлган, лекин юзага чиқиши жинсга боғлиқ бўлган белгилар. Масалан каллик гени гетерозигота ҳолатида аёлларда юзага чиқмайди, эркакларда эса гетерозиготаларда каллик юзага чиқади.

ЖОЙЛАШИШ ЭФФЕКТИ — ген таъсирининг унинг атрофидаги аллелларга боғлиқлиги. Шунинг учун ҳам хромосома абберрацияларида жойи ўзгарган геннинг фаоллиги ўзгариши мумкин.

ИДИОГРАММА — диплоид тўпламдаги хромосома тўпламининг хромосомалар ўлчами ва қисмларини солиштириш асосида тузилган умумийлаштирилган схематик ифода.

ИЗОЛЯЦИЯ — панмиксияга ҳалақит берувчи тўсиқларнинг пайдо бўлиб популяцияда кичик гуруҳларни алоҳидаланишига олиб келадиган жараён.

ИЗОЛЯТ — шахслар сони 1500 гача бўлган одамлар популяцияси. Инсониятнинг яқин ўтмишида географик изолятлар кенг тарқалган эди. Ҳозирги даврда изолятлар мавжудлигининг асосий сабабларига, диний этник ва бошқа ижтимоий тўсиқлар киради. Бу тўсиқлар аҳамияти тобора камайиб, кичик популяцияларнинг йириклашиши жараёни кузатилмоқда.

ИММУНОГЕНЕТИКА- иммунология ва антропогенетика асосида шаклланган фан бўлиб, иммунитетнинг ирсий асосларини, тўқима антигенларининг хилма-хиллигини ҳамда ирсийланишини ва тўқималар мос келиш-келмаслигини ўрганади. Тиббиёт генетикасида аутосома касалликлар механизмини, ирсиятга мойил касалликларни ўрганишда катта аҳамиятга эгадир.

ИНВЕРСИЯ — хромосома ичидага аберрациялардан бири бўлиб, бунда хромосоманинг (ёки геннинг) бир қисми узилиб, 180° га айланиб, яна қайтадан ўз жойига жойлашади. Инверсия натижасида нуклеотидлар кетма-кетлиги ўзгаради. Бирикиш гуруҳи ўзгармайди фақат аллеллар кетма-кетлиги ўзгаради. Шундай бўлишига қарамасдан бу ҳодиса кроссинговерга ҳалакит беради ва эволюцияда тур ҳосил қилувчи омиллардан бири бўлиб хизмат қилади.

ИНТРОН — полипептид ёки РНК структураси ҳақида ахборот тутмайдиган нуклеотидлар кетма-кетлиги. Интронлар мавжудлиги сплайсингга сабаб бўлади, бунда интронлар кесиб ташланиб экзонлар қайта уланади. Интронлар мутацияси юзага чиқмайди ва бу мутациянинг зарари сезилмайди.

ИНБРИДИНГ — қариндошлик даражаси яқин бўлган организмларнинг чатишиши. Одамда энг яқин инбридинг — инцест никоҳлардир (қонун томонидан тақиқланган, биринчи даражали қариндошлар орасидаги никоҳлардир). Қариндошларда умумий аجدоддан олган бир хил генларнинг мавжудлиги туфайли инбридинг инбред депрессияга сабаб бўлади. Бунда зарарли генларга нисбатан гомозиготаланиш кузатилганлиги учун ҳаёт фаолияти ва кўпаяувчанлик сусаяди. Лекин селекцияда "соф линиялар"ни олиш учун инбридингдан кенг фойдаланилади. Инбридингнинг салбий натижаларини тушуниш қариндош-уруғлар орасидаги никоҳларнинг олдини олиш учун тавсиялар ишлаб чиқишга имкон беради.

ИРСИЙЛАНИШ — кўпайиш жараёнида ирсий модданинг бир авлоддан иккинчисига ўтказилиши. Генлар жойлашишига қараб эукариотларда ядро (аутосома ёки гетеросома) ва цитоплазматик (митохондрия, пластида) ирсийланиш кузатилади. Вируслар ва прокариотлар учун ўзига хос ирсийланиш характерлидир.

ИРСИЙЛАНУВЧАНЛИК - белгининг намоён бўлишида ирсият аҳамиятининг кўрсаткичи. Ирсийланувчанлик ирсийланувчанлик коэффиценти орқали ифодаланади ва кузатилаётган ўзгарувчанликнинг қанча қисми генотипга боғлиқлигини кўрсатади. Ирсийланувчанлик коэффицентларини билиш селекция-да катта аҳамиятга эга.

ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАР — мутациялар натижасида келиб чиқувчи авлодларга ўтадиган касалликлар.

ИРСИЙ КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ГЕНЕТИК ГЕТЕРОГЕНЛИГИ — кўп учрайдиган сурункали мултифакториаль касалликларда клиник полиморфизмнинг мавжудлиги. Клинк полиморфизмнинг сабаби битта касалликнинг ҳар хил этиологик шакллар сифатида намоён бўлишидир. Улар ҳар хил мутациялар натижаси бўлгани учун ҳар хил ирсийланади, лекин фенотипик (клиник) кўринишлари ўхшаш бўлиши мумкин.

ИРСИЯТ - ирсийланиш жараёни орқали организмларнинг авлодлар алмашилиши давомида моддий ва функционал узлуксизликни таъминловчи хусусият.

ИХТИОЗ — терининг ўзига хос ўзгаришлари билан ифодаланадиган ирсий белги (тери балиқ тангачаларига ўхшаб кетади). Ихтиознинг ҳар хил шакллари аутосома-доминант ёки аутосома-рецессив типда ирсийланиши мумкин, кўпинча ўлимга олиб келади.

КАМПОМЕЛИЯ – қўл-оёқлар қийшайиши.

КАРИОГРАММА — битта хужайранинг системалаштирилган ва аниқ тузилган тўплами. Гомологик хромосомалар аниқланиб, ўлчами ва центромерасининг жойлашишига қараб (Париж номенклатураеи асосида) жойлаштириб чиқилади, маълум ҳарфлар (A, B, C, D, E, F, G) ёки рақамлар билан белгиланади. Кўпинча бу термин идиограмманинг синоними сифатида ишлатилади.

КАРИОТИП — хромосома тўплами белгиларининг йиғиндиси (сони, шакли, ўлчами) бўлиб ҳар бир тур учун ўзига хос бўлади.

КАРТАЛАШТИРИШ — генетик карталарни тузиш хромосомадаги генларнинг жойини ва улар орасидаги масофаларни аниқлаш. Генлар орасидаги масофа улар орасидаги кроссинговер фоизи билан аниқланади. Генлар орасидаги масофа бирлиги морганида дейилади, у эса генлар орасидаги 1% кроссинговерга тенг. Одамда генетик карта тузиш учун соматик хужайраларни дурагайлаш ва генеалогия усулларида фойдаланилади. Ҳозирги вақтда X хромосомада 3000 тага яқин генлар, аутосомаларда эса 30000 дан ортиқ генлар карталаштирилган.

КАСАЛЛИКЛАРГА ИРСИЙ МОЙИЛЛИК - ташқи муҳит омиллари таъсирида организмнинг реакция нормасининг ўзгариши. Агар муҳит омили мос келувчи генотипли организмга таъсир қилса мойиллик касалликка айланиши мумкин. Масалан, диабетта мойиллига бўлган одам осон ҳазм бўлувчи углеводларни истеъмол қилса қонда углевод миқдори тезда ва узоқ вақт давомида кўтарилади. Кўп вақт давомида углеводларни истеъмол қилиш эса мосланиш механизмлари бузилишига ва диабет келиб чиқишига сабаб бўлади. Диабетта мойиллиги бўлмаган одамларда эса углеводларни кўп истеъмол қилиш диабетта олиб келмайди.

КЛИНОДАКТИЛИЯ– бармоқнинг латерал ёки медиал қийшайиши

КОДОН — аминокислотани кодлаштирувчи ДНК ёки иРНКнинг ёнма-ён жойлашган учта нуклеотидлари (триплет). Генетик код 64 триплетли кодондан ташкил топади (бу эса 20 аминокислотани белгилаш учун етиб ортади). 3 та кодон ҳеч қандай маънони англатмайди уларни нонсенс кодонлар дейилади.

КОДОМИНАНТЛИК — гетерозиготаларда ҳар иккала аллельнинг белгини намоён қилишда қатнашиши (масалан $J^A J^B$ — IV қон гуруҳини аниқлайди).

КОЛИНЕАРЛИК — гендаги нуклеотидлар жойлашиши билан, шу ген кодлаштирадиган полипептиддаги аминокислоталар жойлашишидаги параллелизм.

КОМБИНАТИВ ЎЗГАРУВЧАНЛИК - авлодларда ота-она генларининг янги комбинациялари туфайли келиб чиқадиган ирсий ўзгарувчанлик.

КОМПЛЕМЕНТАРЛИК — ноаллель генларнинг ўзаро таъсир шаклларида бири бўлиб, бунда битта ген иккинчисининг таъсирини тўлдириб, янги белги юзага чиқади. Одамларда соч пигментацияси икки хил ноаллель ген комплементар таъсири натижасида аниқланади.

КОНКОРДАНТЛИК — эгизакларнинг қандайдир белгига нисбатан ўхшашлиги. Монозиготалар ва дизиготаларда конкордантлик ва дискордантликни солиштириш эгизаклар усулининг асосини ташкил қилади. Бу усул ёрдамида белги (касаллик) ривожланишида муҳит ва ирсиятнинг муносабатли ролини аниқлаш мумкин.

КРАНИОСИНОСТОЗ—калланинг ўсиши чегараланишига ва деформацияланишига олиб келувчи калла қутиси чокларининг муддатида илгари битиши.

КРИПТОФТАЛЬМ – кўз соққасининг, қовоқлар ва кўз ёриғининг суст ривожланиши ёки бўлмаслиги.

КРОССИНГОВЕР — 1 мейоз профазасида гомологик хромосомаларнинг қисмлари билан алмашилиши (натижада генлар ва белгиларнинг янги комбинациялари келиб чиқади).

ЛИССЭНЦЕФАЛИЯ (агирия) – бош мия ярим шарларида эгатчалар ва бурмалар йўқлиги.

ЛОКУС — хромосоманинг генетик картасида маълум геннинг жойлашган ўрни.

МАКРОГЛОССИЯ – тил ўлчамининг патологик катталашиши.

МАКРОСОМИЯ (гигантизм) – тана айрим қисмлари ўлчамининг ҳаддан ташқари катталашиши, бўйиннинг ўта новчалиги.

МАКРОСТОМИЯ – оғиз тешигининг ўта кенглиги.

МАКРОТИЯ – кулоқ супрасининг катта бўлиши.

МАКРОЦЕФАЛИЯ – бошнинг ҳаддан ташқари катта бўлиши.

МЕНДЕЛЛАШУВЧИ БЕЛГИЛАР - Г.Мендель қонуниятларига асосан ирсийланадиган дискрет белгилар. Бундай белгиларга одамларда қўл ёки оёқ бармоқлари сони, кўз ранги, кўриш ўткирлиги, сепкилнинг мавжудлиги ва бошқалар мисол бўла олади.

МЕЙОЗ — гаметаларнинг етилиш усули, етилмаган жинсий хужайранинг бўлиниши натижасида хромосомалар миқдорининг икки қисса камайиши. Мейоз натижасида хромосомаларнинг гаплоид тўпламга (n) эга бўлган етук жинсий хужайралари ҳосил бўлади ва жинсий кўпайишда ҳар бир турнинг хромосомалари сонининг доимийлиги сақланади.

МИКРОГЕНИЯ – пастки жағ ўлчами катталиги.

МИКРОГНАТИЯ – юқори жағ ўлчами катталиги.

МИКРОСТОМИЯ – оғиз тешигининг жуда торлиги.

МИКРОТИЯ – кулоқ супрасининг кичиклиги.

МИКРОФАКИЯ – кўз гавҳари кичиклиги.

МИКРОЦЕФАЛИЯ – бош миянинг ва калла қутисининг кичик бўлиши.

МИКРОФТАЛЬМИЯ – кўз соққаси кичиклиги.

МИТОЗ — эукариотлар учун хос жараён. Митоз туфайли қизлик хужайралар тенг ва бир хил ирсий ахборотни олади ва ҳар бир хужайра $2n$ тўпламга эга бўлади.

МИГРАЦИЯ — битта популяция генофондига бошқа популяциянинг генотипларининг қўшилиши. Бунинг натижасида дастлабки популяциянинг генетик структураси ўзгариши мумкин.

МОДИФИКАЦИЯ — фенотипик ўзгарувчанликнинг бу шакли ташқи муҳит омиллари таъсирида келиб чиқади, генотип ўзгармайди, шунинг учун ҳам ирсийланмайди. Модификацияларни ўрганиш муҳит ва ирсиятнинг ролини аниқлашда катта аҳамиятга эга. Зарарли модификациялар — морфозлар кучли муҳит омиллари таъсирида келиб чиқади, баъзан мутант геннинг фенотипини эслатади. (фенокопиялар). Авлод прогнозини аниқлашда фенокопияларни ген мутациясидан ажратиш муҳим аҳамиятга эгадир.

МОЗАИК — ҳар хил генотипли хужайралардан ташкил топган организм, масалан 46,XX/45,XO — Шерешевский — Тернер синдроми бўйича мозаикдир.

МОБИЛЬ ГЕНЛАР (адашган генлар) — хужайра геномида жойини ўзгартираоладиган ДНК кисмлари. Улар эволюцияда катта аҳамиятга эгадир.

МОНГОЛОИД КЎЗ ЁРИҒИ – кўз ёриғи ички бурчагининг паст жойлашиши

МОНОСОМИЯ — хромосомаларнинг диплоид тўпламида 2 та гомологик хромосомалардан бирининг етишмаслиги ($2n - 1$, масалан 45,XO).

МУТАГЕН — мутациялар частотасини оширувчи физик, кимёвий, ёки биологик омил.

МУТАНТ — мутацияни ташувчи хужайра ёки организм.

МУТАЦИЯ — янги белги ёки хусусиятнинг келиб чиқишига сабаб бўлувчи ген, хромосома ёки геном даражада ирсий ахборотнинг ўзгариши. Генератив мутациялар жинсий хужайраларда кузатилади, ирсийланади, соматик мутациялар соматик хужайраларда кузатилади, фақат ўша хужайра авлодларида ирсийланади.

НОНСЕНС КОДОНЛАР — маъносиз кодонлар, информация сақламайдиган терминатор кодонлар. Бу кодонлар оксил полипептид занжири синтезининг тугалланиши учун сигнал ҳисобланади.

НУКЛЕОСОМАЛАР — хромосоманинг гистонлар ва ДНКдан ташкил топган структуралари. Кўшни нуклеосомалар бир-бирлари билан қисқа ДНК қисми орқали бирикади. ДНКнинг гистон таначаларига ўралиши ДНК биспирали узунлигини 7 мартагача қисқартиради ва ДНКнинг ўша қисмида транскрипцияга имкон бермайди, 1 ген 6 та нуклеосомани ўз ичига олиши мумкин.

ОМФАЛОЦЕЛЕ – киндик чурраси.

ОНТОГЕНЕЗДА ЖИНСНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАНИШИ — шахснинг онтогенезида жинсий белгиларнинг ривожланиш жараёни. Ҳар хил жинсли организмларда (шу жумладан одамларда) зигота айрим жинсга мансуб хромосомалар тўпламига эга бўлса ҳам жинсий жиҳатдан индифферент (фарқсиз) бўлади, чунки гонадалари ҳар иккала жинс томонга ривожланиш имкониятига эга. Жинс дифференциацияси жинсий гормонлар таъсирида амалга ошади, аввал жинсий куртаклар, кейин гонадалар ривожланади. Шунинг учун ҳам жинс онтогенезда қайта аниқланиши мумкин. Одам жинсини белгиланишида гормонлар таъсири ҳам каттадир. Масалан 46,XY генотипда фенотип аёлларга хос бўлиши мумкин (Моррис синдроми), чунки бунда нишон хужайраларида андрогенларнинг рецепторлари бўлмайди.

ОНКОГЕНЛАР — хужайранинг ёмон сифатли ўзгаришига сабаб бўлувчи генлар.

ОНТОГЕНЕТИКА — (феногенетика) — индивидуал ривожланишнинг ирсий асосларини ўрганувчи генетиканинг бўлими.

ОПЕРАТОР — репрессор оксил билан специфик бирикиб, оперон транскрипциясини ифода қилувчи опероннинг олдинги қисми.

ОПЕРОН — битта ёки бир нечта структуравий генлар ва регулятор элементлардан ташкил топувчи транскрипция бирлиги.

ОРАЛИҚ ИРСИЙЛАНИШ - доминант ва рецессив аллелларнинг бир хил юзага чиқиши масалан Аа-микрофтальмия (А-кўз соққасининг меъёрий ўлчами гени, а-анофтальмия гени). Бундай ирсийланиш чала доминантлик деб ҳам аталади (доминант аллель рецессив аллельни тўлиқ бўғиб қўймаганлиги учун).

ПАНМИКСИЯ — популяцияда ҳар хил генотипли шахсларнинг тасодифий эркин чатишиши. Ҳақиқий панмиксия фақат идеал популяцияларда амалга ошиши мумкин. Аммо кўп сонли одам популяцияларида ҳам шартли равишда панмиксия кузатилиши мумкин.

ПАРТЕНОГЕНЕЗ — "қизлик кўпайиш" — жинсий кўпайиш шаклларида бири бўлиб, урғочи гамета оталанмасдан кўпайиши.

ПАХИНОНИХИЯ – тирноқлар қалинлашиши.

ПЕНЕТРАНТЛИК — ген таъсирининг фенотипик юзага чиқишининг миқдорий кўрсаткичи, фоизлар билан ифодаланади. Масалан пенетрантлик 50% бўлса мазкур ген 100 шахсдан 50 тасида намоён бўлади. Пенетрантликнинг бир кўриниши жинсга тобе ва боғлиқ белгиларнинг намоён бўлишидир.

ПЕРОМЕЛИЯ – гавда нормал бўлган ҳолда қўл-оёқлар калта бўлиши.

ПЛАЗМОГЕНЛАР — она линияси орқали ирсийланувчи — цитоплазма генлари (митохондрия, пластидалар генлари).

ПЛАЗМОН — цитоплазмада жойлашган ҳужайранинг ирсий информацияси.

ПЛЕЙОТРОПИЯ — битта геннинг кўп белгига таъсир қила олиш хусусияти — геннинг кўп томонлама таъсири. Унинг классик мисоли Марфан синдромидир. Плейотропия бирламчи ва иккиламчи бўлиши мумкин.

ПОЛИМЕРИЯ — бир нечта геннинг битта белгига таъсири. Полимериянинг таъсири 2 хил бўлиши мумкин:

- 1)кумулятив —ҳар бир ген таъсири қўшилиши (одамда тери пигментацияси).
- 2)нокумулятив — бунда белгининг юзага чиқиши учун полимер генлардан бирининг мавжудлиги кифоя қилади.

ПОЛИМЕР ГЕНЛАР — белгининг намоён бўлишига бир хил фенотипик таъсир кўрсатувчи ноаллель генлар. Лотин алфавитининг бир хил ҳарфлари билан ифодаланади (аллель бўлмаса ҳам): A_1, A_2, a_1, a_2 ва шунга ўхшаш.

ПОЛИПЛОИДИЯ — хромосомалар гаплоид тўпламининг бутунлигича кўпайиши билан характерланадиган геном мутацияси ($2n$ ----- $3n$ ----- триплоидия $4n$ -----тетраплоидия). Унинг сабаби хужайранинг бўлиниши вақтида хромосомаларнинг ажралмай қолишидир. Полиплоидияни сунъий ҳосил қилиш ҳам мумкин. Одамларда бундай мутациялар эмбриогенездаёқ ўлимга сабаб бўлиши мумкин (чунки муҳим системалар аномалиялари кузатилади).

ПОПУЛЯЦИЯ - битта ареалда яшовчи, панмиксия орқали бирлашган, битта турга кирувчи шахслар гуруҳи. Эволюциянинг синтез назариясига кўра — популяция эволюциянинг элементар бирлиги, унга эволюциянинг элементар омиллари таъсир кўрсатади.

ПОПУЛЯЦИОН ПОЛИМОРФИЗМ - популяцияда ҳар хил генотиплар мавжудлиги (уларнинг энг кам учрайдиганининг частотаси 1% дан кам бўлмайди, шунинг учун ҳам уларни янги мутациялар билан тушунтириб бўлмайди). Мувозанатлашган, адаптацион ва ўткинчи полиморфизмлар мавжуд. Полиморфизм биокимёвий даражада ҳам намоён бўлиши мумкин (ҳар хил изоферментлар системаси). Полиморфизмга типик мисол қилиб ABO, MN қон гуруҳдарини келтириш мумкин.

ПОПУЛЯЦИЯНИНГ ГЕТЕРОЗИГОТАЛИГИ - популяцияда гетерозигот генотипли шахслар мавжудлиги бўлиб, популяциянинг адаптив пластиклигини, ўзгарган шароитда популяциянинг яшовчанлигини таъминлайди. Гетерозиготалар яшовчанлиги анча юқори бўлади ва уларда гетерозис эффекти кузатилади.

ПОЛИДАКТИЛИЯ – кафт ёки панжада бармоқлар сони ортиқлиги.

ПРОГЕНИЯ – пастки жағнинг ўта катталашганлиги.

ПРОГЕРИЯ – организмнинг муддатдан илгари қариши.

ПРОГНАТИЯ – юқори жағнинг пастки жағга нисбатан туртиб чиққанлиги.

ПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ– олдинги мия пуфагининг катта яримшарларга тўлиқ бўлинмаганлиги.

ПРЕНАТАЛ ДИАГНОСТИКА - ҳомилада ирсий касалликларни аниқлаш усули.

Ультратовуш текширишлари, амниоцентез, кордоцентез, хорион биопсияси

орқали амалга оширилади. Ирсий касалликлар профилактикасининг энг самарали усулларида бири.

ПРОБАНД — генеалогик анализ учун маълумотлар тўпланадиган шахс.

ПРОКАРИОТЛАР — дифференциациялашган ядрога эга бўлмаган бир хужайрали организмлар (бактериялар, кўк-яшил сув ўтлари).

ПРОЦЕССИНГ - пре - иРНКнинг етук иРНКга айланиш жараёни. Процессингда интронлар узилиб, экзонлар бир-бирлари билан уланади (сплайсинг).

ПСЕВДОГЕНЛАР — полипептид синтезида қатнашмайдиган, фаол генларнинг нусхалари.

ПТЕРИГИУМ – терининг қанотсимон бурмалари.

РЕАКЦИЯ НОРМАСИ — модификацион ўзгарувчанлик чегараси, битта генотипнинг ҳар хил муҳит шароитида ҳар хил фенотипни юзага чиқара олиш қобилияти. Реакция нормаси адаптив аҳамиятга эгадир. Бола ота-онасидан белгини эмас, балки маълум реакция нормасига эга генни насл қилиб олади. Масалан, одам организми қонда кислороднинг парциаль босимига қараб маълум миқдорда эритроцитларни ҳосил қилиши мумкин.

РЕВЕРСИЯ (тесқари мутация) дастлабки генотипнинг тикланишига олиб келувчи мутация а—А.

РЕПАРАЦИЯ ХАТОЛИКЛАРИ - репарация жараёнида ферментнинг мутант қисмини эмас, унга комплементар нормал қисмнинг бузилиши натижасида келиб чиқадиган мутация. Кейин эса қўш мутант биспираль синтезланади. Бундай мутацияларга пигментли ксеродермия мисол бўла олади.

РЕПРЕССИЯ — ген фаоллигининг бўғиб қўйилиши.

РЕПРЕССОР — репрессияни амалга оширувчи оқсил.

РЕТРОВИРУСЛАР — ирсий ахбороти РНКда кодлашган вирус.

РЕЦЕССИВЛИК — гетерозиготаларда (Аа) аллеллардан бирининг (а) фенотипик юзага чиқмаслиги.

РЕЦИПРОК ЧАТИШТИРИШ - чатиштирилаётган жуфтларнинг ҳар бирининг биринчи ҳолатда она организми, иккинчи чатиштиришда эса ота организми сифа-тида олиниши: 1. ♀ Аа х ♂ аа;

2. ♀aa x ♂Aa.

САЙТ — кроссинговерда қатнашувчи ва мутацияда ўзгарувчи геннинг бир қисми.

СИБСЛАР — ака-ука, опа-сингиллар, битта ота-она фарзандлари.

СИНДАКТИЛИЯ – кафтда ва оёқ панжасида қўшни бармоқларнинг қисман ёки тўлиқ бирикканлиги.

СИНОФРИЗ – қошларнинг қўшилиб кетиши.

СПЕЙСЕРЛАР — эукариотларда -генларнинг орасидаги, прокариотларда эса промотор ва структура генларини ажратувчи ДНКнинг кичик қисмлари.

СОМАТИК ХУЖАЙРАЛАР - кўп хужайрали организмнинг жинсий хужайрадан бошқа ҳар қандай хужайралари.

СТАРБИЗМ – ғилайлик.

СФЕРОФАКИЯ – кўз гавҳарининг шарсимон шаклда бўлиши.

ТЕСКАРИ ТРАНСКРИПЦИЯ - иРНК молекуласидан ревертаза (тескари транскриптаза) ферменти ёрдамида ДНК синтезланиши. Ретровирусларда учрайди. Ген инженериясида, генларни синтезлашда фойдаланилади.

ТЕЛОМЕР — хромосома елкасининг охириги қисми, у узилганда "ёпишувчи охириги қисм" ҳосил бўлади.

ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИЯ— капиллярлар ва майда қон томирларнинг баъзи жойларда кенгайиши.

ТЕЛЕКАНТ— кўз ёриғи ички бурчакларининг кўз соққалари меъёрида жойлашганида латерал силжиши.

ТЕРМИНАТОР — транскрипция охирида келиб уни тўхтатадиган нонсенс кодонлар.

ТРАНСГЕНОЗ — генетик инженериянинг бир усули, генни вектор (плазмида) ёрдамида бир геномдан иккинчисига кўчириш.

ТРАНСДУКЦИЯ — вирус ёрдамида ДНК фрагментининг донор бактериядан реципиент бактерияга кўчирилиши.

ТРАНСКРИПЦИЯ - информациянинг ДНКдан иРНКга кўчирилиши. ДНК матрицадан иРНК синтезланиши.

ТРАНСЛОКАЦИЯ — хромосома аберрацияларидан бири, генлар жойининг ўзгариши.

ТРАНСЛЯЦИЯ — информацияни иРНКдан полипептидга кўчириш, рибосомада иРНК матрицаси асосида полипептид синтезланиши, нуклеотидлар тилини аминокислоталар тилига "таржима қилиш".

ТРАНСПОЗИЦИЯ — ген (генлар)нинг битта хромосомада жойини ўзгартириши. Агар жойи ўзгарувчи ДНК қисми кичик бўлса-инсерция, катта бўлса — транспозиция дейилади.

ТРАНСФОРМАЦИЯ (генетик) — реципиент хужайранинг ирсий аппаратида донор хужайра ДНКсининг бир қисми кўшилиши натижасида ирсий информация ўзгариши.

ТРИСОМИЯ — геном мутацияси, бунда диплоид тўпламдаги битта ёки бир нечта хромосома 2 тадан эмас 3 тадан бўлиб қолади.

ФЕНОТИП — генотипнинг муҳит билан ўзаро таъсири натижасида юзага чиқадиган, организмнинг ҳамма хусусиятлари ва белгилари йиғиндиси. Фенотип организмнинг ҳамма генетик информациясини акс этдирмайди, ҳар хил муҳит шароитларида битта генотип ҳар хил намоён бўлиши мумкин (реакция нормаси).

ФЕНОКОПИЯ — ташқи муҳит таъсирида юзага чиқадиган, генотип ўзгаришига ўхшаш фенотипик ўзгаришлар. Масалан ҳомиладорликнинг илк босқичларида онанинг қизилча билан касалланиши натижасида юзага чиқадиган чақалоқдаги катаракта ирсий катарактага ўхшаш фенокопиядир.

ФИЛЬТР— бурун пастки нуқтасидан юқори лаб қизил хошиясигача бўлган масофа.

ФОКОМЕЛИЯ — қўл-оёқ проксимал қисмларининг бўлмаслиги ёки жуда суст ривожланганлиги.

ХРОМАТИН — интерфаза ядросида бўяладиган модда, дезоксирибонуклеопротеиднинг дисперсиялашган ҳолати.

ХРОМОСОМА — бўлинаётган ядронинг тўқ бўялувчи структураси, интерфаза хроматинининг спираллашиши, ўралиши натижасида шаклланган, конденсациялашган дезоксирибонуклеопротеид.

ХРОМОМЕР — хромосоманинг кучли спираллашиши натижасида йўғонлашган қисми 1 мейоз профазасининг пахитенасида яхши кўринади. Хромомерларнинг ҳар бир хромосомада жойлашишининг ўзига хослиги хромосомаларни бири-биридан ажрата олишга имкон беради.

ХРОМОСОМА ПУФФЛАРИ — политен хромосомаларнинг деспирализациялашган фаол қисмлари. Онтогенез давомида пуффлар сони ва жойлашиши ўзгариб туради. Бу жойларнинг ўзгариши генларнинг дифференциал фаоллашишининг типик мисолидир.

ХРОМАТИДА — интерфазада хромосома ДНКсининг репликацияси натижасида пайдо бўладиган структура. Ҳар бир хромосома 2 та мутлоқ бир хил бўлган (опасингил) хроматидаларга эга. Гомолог хромосомалар эса аллеллари билан фарқланувчи (опасингилмас) хроматидаларга эга. Масалан, битта хромосома АВСД, унинг гомологи эса авсд аллеларига эга бўлади. Опа-сингилмас хроматидаларнинг кроссинговер натижасида аллеллар таркиби ўзгаради: АВсд ва авСД

ХИМЕРА — тўқималари ҳар хил келиб чиқишига эга бўлган организмлар, шунинг учун ҳам уларнинг хужайралари ҳар хил генотипга эга (ота-она хужайралари генотипига мос равишда) бўлади.

ХАРДИ - ВАЙНБЕРГ ҚОНУНИ - панмиксияли популяциянинг генетик стабиллиги қонуни. Бу қонун кўп сонли, миграция, мутациялар, табиий танлаш таъсири кузатилмаганда амалга ошади, қонун популяцияда моноген ирсийланувчи белгининг аллеллари ва генотиплари частотасини аниқлашга имкон беради.

ЦИСТРОН — функциясига нисбатан ген синоними сифатида ишлатиладиган тушунча.

ЭКЗОН — эукариотларнинг оқсил бирламчи структурасини кодлаштирувчи геннинг информатив қисми.

ЭКЗОФТАЛЬМ – кўз ёриғининг кенгайиши билан бирга кузатиладиган кўз соққасининг олдинга силжиши.

ЭНДОФТАЛЬМ – кўз соққасининг орқага силжиши.

ЭКТОПИЯ (кўз гавҳарининг) – кўз гавҳарининг шишасимон чуқурчадан силжиганлиги.

ЭКСПРЕССИВЛИК — белгининг фенотипик юзага чиқиш даражаси, тўлиқмас экспрессивлик хатар даражасини ва касалликнинг авлодда юзага чиқишини камайтиради. Бу хусусиятни прогноз тузишда эсда сақлаш лозим.

ЭНДОМИТОЗ — (эндо-ички, митоз-бўлиниш) хромосома редупликациясидан кейин хужайра бўлинмайдиган ва ядрога хромосомаларнинг полиплоид тўплами ҳосил бўладиган жараён.

ЭПИКАНТ – кўз ёриғи ички бурчаги ёнида вертикал тери бурмаси.

ЭПИСТАЗ — ноаллель генларнинг ўзаро таъсир шаклларида бири бўлиб, бунда битта аллель (эпистатик) иккинчи ноаллель (гипостатик) геннинг таъсирини бўғиб қўяди. Доминант ($A>B$), рецессив ($aa>B$) ва жуфт рецессив ($aa>B$; $vv>A$) эпистазлар учрайди. Эпистазда фенотипик ажралиш 12:3:1, 13:3 (доминант) ёки 9:3:4 (рецессив) кузатилади.

ФАННИ ЎҚИТИШ МАҚСАДИ ВА ВАЗИФАЛАРИ.

Ўқитиш мақсади:

Талабаларда ирсий ва туғма касалликларга замонавий ёндошишни шакллантириш, тўпланган назарий ва амалий билимларини соғлиқни сақлаш амалиётида фойдаланишга ўргатиш.

Ўқитиш вазифалари:

- Талабаларга ирсий касалликлар анамнезини тўғри йиғишни, генеалогик шажара тузишни ва пропедевтик малакаларга риоя қилишни ўргатиш;
- Ирсий касалликлар этиологияси, патогенези, клиник полиморфизми сабаби ҳақидаги билимларни эгаллаш ва уларни дифференциал диагностикада қўллашни ўргатиш;
- Профилактик тадбирларни ўтказишни ўргатиш, аҳоли ўртасида ирсий касалликларнинг учраб туришига йўл қўймаслик, ирсий касалликлар диагностикасида туғма ривожланиш нуксонларини профилактика қилишда пренатал диагностика ва тиббий генетик маслахатнинг аҳамиятини

тушунтириш;

- Дори-дармонларнинг индивидуал генетик таъсири натижасида келиб чиқадиган касалликлар ҳақида батафсил маълумот бериш;
- Ирсий касалликларнинг дастлабки диагностикаси ва унинг мезонларини аниқлашни ўргатиш.
- Ирсий касалликлар клиник кўринишгаинг ёшга қараб ўзгаришини тўғри изохдаш
- Ирсий касалликларни инструментал — функционал текширишларга тўғри кўрсатмалар бериш;
- Ирсий ва туғма касалликлар билан туғилганларни даволаш босқичларини, реабилитация ва диспансер назоратига олишни ўргатишдан иборат.

ТАЛАБАЛАР ҚУЙИДАГИЛАРНИ БИЛИШЛАРИ ШАРТ:

- Ирсий ва туғма касалликлар бор деб гумон қилишга имкон яратувчи асосий белгиларни;
- Ген, хромосома, геном, мультифакториал касалликлар этиологияси, патогенези, ҳақидаги маълумотларни;
- Моноген, хромосома, геном ва мультифакториал касалликларнинг таснифи ва клиник белгиларини;
- Цитогенетик ва биокимёвий текширишларга кўрсатмаларни;
- Ирсий касалликларнинг дастлабки диагнози ва мезонларини;
- Ирсий касалликлар клиник манзарасининг ёшга қараб ўзгаришини;
- Пренатал диагностика ва неонатал скрининг усулларини уларга бўлган кўрсатмаларни;
- Ирсий касалликларнинг клиник, инструментал — функционал текишириш усулларини;
- Ирсий касалликларга учраган беморларга врач-генетик маслаҳатига кўрсатмалар беришни;
- Ирсий касалликка чалинганларни шифохонага жойлаштиришга

кўрсатмаларни;

- Ирсий касалликларни даволаш боскичиларини, реабилитация ва диспансер назоратига олишни;

ТАЛАБАЛАР ҚУЙИДАГИЛАРНИ БАЖАРА ОЛИШЛАРИ ШАРТ.

- Ирсий ёки туғма касалликлар билан туғилган болаларни мустақил текшириш ва аниқлаш;
- Беморларни клиник-генеалогик ва лаборатория текшируви натижаларини баҳолаш;
- Ирсий касалликларни даволаш ва даволаш қоидалари;
- Ирсий касалликларни реабилитация қилиш;
- Ирсий касалликларни назоратга олиш.

ТАЛАБАЛАР ҚУЙИДАГИ КЎНИКМАЛАРНИ БАЖАРА ОЛИШЛАРИ ШАРТ:

- Пробанд картасини тўддириш ва таҳдил қилиш;
- Жинсий хроматинни аниқлаш ва таҳлил қилиш;
- Хромосома карталарини тузиш ва таҳиял қилиш;
- Биокимёвий текшириш ва унинг натижаларини изохдаш;
- Дерматоглифик текшириш ва унинг натижаларини изохлаш.

МУНДАРИЖА

Муқаддима	3
I б o б . Генетика ва тиббиёт генетикасининг қисқача ривожланиш тарихи	6
II б o б . Ирсиятнинг ҳужайравий ва молекуляр асослари	11
Ҳужайра ҳақида қисқача тушунчалар. Ирсиятга муҳит омиллари таъсири	11
III б o б . Тиббиёт генетикасининг усуллари	31
Генеалогия усули	32
Эгизаклар усули	39
Цитогенетик усул	46
Иммуногенетика усули	50
Соматик ҳужайралар генетикаси усули	56
Биокимёвий усул	57
ДНК зондлари усули	59
Статистик-популяция усули ва популяцияларда генетик жараёнлар	62
Моделлаштириш усули	66
Дерматоглифика усули	68
IV б o б . Ирсий касалликлар ва уларнинг классификацияси (таснифи)	73
Геном касалликлари	76
Аутосома аномалиялари	76
Хромосомаларнинг структуравий аномалиялари	83
Ген касалликлари	89
Мультифакториал касалликлар (МФК)	94
Ривожланиш нуқсонлари	132
Ирсий касалликлар географияси	136
Тиббиёт-генетикаси маслаҳати	138
Ирсий касалликларни даволаш принциплари	145
Ҳозирги даврда ирсий касалликларнинг олдини олишнинг асосий йўналишлари	149
Иловалар. Энг кўп учрайдиган стигмалар	152
Генетик атамалар луғати	159
Ўқитиш мақсади ва вазифалари	180

Ўқув наشري

НИШОНБОЕВ КУРАШ НИШОНБОЕВИЧ,
биология фанлари доктори, профессор
ҲАМРАЕВА ФЛОРА АБДУРАҲМОНОВНА,
биология фанлари номзоди, доцент
ЭШОНҚУЛОВ ОРТИҚБОЙ ЭШБОЕВИЧ,
биология фанлари доктори, профессор

ТИББИЁТ ГЕНЕТИКАСИ

Абу Али ибн Сино номидаги тиббиёт нашриёти, Навоий кўчаси, 30.

Таҳририят мудири *Б.Мансуров*
Муҳаррир *Ш.Иноғомова*
Техник муҳаррир *В.Мешчерякова*
Бадий муҳаррир *М.Эргашева*
Рассом *Ш. Мирфаёзов*
Мусахҳиҳ *С.Абдунабиева*

ИБ № 2844

Босишга 04.05.2000 да рухсат этилди. Бичими $84 \times 108^{1/32}$.
Газета қоғози. Офсет босма. Тип "Таймс" гарнитура.
Шартли босма табоқ 9,66+вкл. 1,47. Шартли бўёқ-оттиски 15,54.
Нашр.босма табоқ 9,27+вкл. 1,37. 17—98-рақамли шартнома. Жами
2000 нусха. 84 -рақамли буюртма. Нархи шартнома асосида.

Ўзбекистон Республикаси Давлат матбуот қўмитасининг Тошкент
китоб-журнал фабрикасида босилди. Юнусобод даҳаси,
Муродов кўчаси, 1.