

**ҚИЗИЛҲНГАЧ АТРЕЗИЯСИДАГИ ҚЎШИМЧА ГЕНЕТИК КАСАЛЛИКЛАРНИ  
ТАШХИСЛАШДА ТЎЛИҚ ЭКЗОМНИ СЕКВЕНЦИЯЛАШ УСУЛИНИ ҚЎЛЛАШ**

*Эшкабилов Шукуралӣ Давлатмуратович - PhD, Болалар миллий тиббиёт*

*маркази мустақил изланувчиси,*

*Пак Антонина Аликовна - Болалар миллий тиббиёт маркази Генетика бўлими*

*мудир, шифокор -генетик,*

*Мирсаатова Малика Баходировна - Болалар миллий тиббиёт маркази Генетика*

*бўлими шифокори,*

*Сабиров Джасхонгир Рузиевич – DSc, Болалар миллий тиббиёт маркази директор*

*ўринбосари*

*Эрхан Ачар - Болалар миллий тиббиёт маркази, Генетик лаборатория мудир*

*Болалар миллий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон*

**Аннотация.** Ушбу мақолада қизилҳнган атрезияси билан туғилган беморларда қўшимча генетик касалликларни аниқлашда тўлиқ экзомни секвенциялаш (Whole Exome Sequencing – WES) усулининг аҳамияти ўрганилди.

Тадқиқот мақсади — клиник ташхис жараёнида WES технологиясининг самарадорлигини баҳолаш ва унинг молекуляр-генетик текширувлардаги имкониятларини очиб беришдан иборат. Асосий ва қиёслаш гуруҳларидаги болаларда оилавий анамнез ҳамда клиник белгилари билан узвий боғлиқ генетик вариантлар NGS асосидаги DNBSEQ-G50RS қурилмаси орқали таҳлил қилинди. Ҳар бир намунадан ўртача 10 ГБ маълумот олинди ва улар SEQ Platform v8.2.0 дастури ёрдамида қайта ишланди. Таҳлил жараёнида ҳар бир беморда тахминан 200 000 генетик вариант аниқланиб, улар клиник ҳолат билан боғлиқ ҳолда баҳоланди. Натижаларга кўра, WES усули бутун геномни секвенциялаш (WGS) га нисбатан қатор афзалликларга эга: фақат кодловчи генларни қамраб олиши, оқсил тузилиши ва функцияси билан боғлиқ мутацияларни самарали аниқлаши ҳамда иқтисодий жиҳатдан тежамлилиги. Хулоса қилиб айтганда, WES усули қизилҳнган атрезияси ва унга ҳамроҳ генетик касалликларни аниқлашда самарали молекуляр-генетик восита ҳисобланади ва клиник амалиётда кенг қўллаш учун катта илмий-амалий аҳамиятга эга.

**Калит сўзлар:** қизилҳнган атрезияси, генетик касалликлар, тўлиқ экзом секвенцияси, WES, NGS технологияси, молекуляр-генетик ташхис.

**Abstract.** This study investigates the significance of Whole Exome Sequencing (WES) in identifying additional genetic disorders in patients with esophageal atresia.

The objective was to evaluate the effectiveness of WES technology in molecular-genetic diagnostics and to explore its potential in clinical practice. Genetic variants associated with clinical features and family history were analyzed in both the main and comparison groups using next-generation sequencing (NGS) on the DNBSEQ-G50RS platform. Each sample produced approximately 10 GB of sequencing data, which was processed with the SEQ Platform v8.2.0 bioinformatics software. On average, about 200,000 variants per patient were identified and

analyzed in correlation with clinical manifestations.

The findings demonstrate that WES offers several advantages over whole-genome sequencing (WGS): it focuses exclusively on protein-coding regions, enables the detection of mutations directly affecting protein structure and function, and provides a more cost-effective and time-saving approach.

In conclusion, WES is a highly efficient molecular diagnostic tool for detecting genetic conditions associated with esophageal atresia and presents significant scientific and practical value for broader application in clinical diagnostics.

**Keywords:** esophageal atresia, genetic disorders, whole exome sequencing, WES, NGS technology, molecular genetic diagnostics

**Аннотация.** В данном исследовании рассматривается значение метода полного экзомного секвенирования (Whole Exome Sequencing, WES) для выявления дополнительных генетических заболеваний у пациентов с атрезией пищевода.

Цель работы заключалась в оценке эффективности технологии WES в молекулярно-генетической диагностике и изучении её потенциала в клинической практике. Генетические варианты, связанные с клиническими проявлениями и семейным анамнезом, анализировались в основной и сравнительной группах с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) на платформе DNBSEQ-G50RS. Каждый образец генерировал около 10 ГБ данных секвенирования, которые обрабатывались с помощью биоинформационного программного обеспечения SEQ Platform v8.2.0. В среднем на одного пациента выявлялось и анализировалось около 200 000 вариантов в сопоставлении с клиническими проявлениями.

Полученные результаты показывают, что WES имеет ряд преимуществ по сравнению с полногеномным секвенированием (Whole Genome Sequencing, WGS): он сосредоточен исключительно на кодирующих белок регионах, позволяет выявлять мутации, непосредственно влияющие на структуру и функцию белков, и является более экономичным и менее затратным по времени методом.

**Заключение:** WES представляет собой высокоэффективный инструмент молекулярной диагностики для выявления генетических нарушений, связанных с атрезией пищевода, и обладает значительной научной и практической ценностью для широкого применения в клинической диагностике.

**Ключевые слова:** атрезия пищевода, генетические заболевания, полное экзомное секвенирование, WES, технология NGS, молекулярно-генетическая диагностика

**Қириш:** Қизилўнғач атрезияси (ҚА) туғма ривожланиш аномалияси бўлиб, ҳар 3000-4500 тирик туғилган чақалоқлардан 1 тасида аниқланади ва 55% ҳолларда бошқа органлар ва тизимларнинг нуқсонлари билан бирга учрайди. Қўшма аномалиялар ҚА билан операция қилинган болаларда ўлим ва ногиронлик хавфини оширади [6, 10]. Шунингдек, адабиётларда ҳамроҳ аномалиялар орасида кўплаб генетик ўзгаришлар учраши келтирилган. Бошқа нуқсонлар (синдромик шакли) билан учрайдиган ҚА ли беморларда улар биргаликда генетик синдром ёки ассоциацияни ташкил қилиши мумкин. Замонавий молекуляр-генетик текширув усуллари эса ушбу нуқсон ва қўшимча аномалияларнинг генетик кодини очиш имкониятини беради.

XX асрнинг илмий-техник ютуқлари биология ва тиббиёт соҳасидаги замонавий тадқиқотларнинг имкониятлари ҳақидаги тасаввурларни тубдан ўзгартирди. Ҳозирда гувоҳ бўлаётган инқилобий ўзгаришлар, жумладан, 1953 йилда ДНК тузилиши очилиши билан боғлиқ эди [1]. 1983 йилда кашф этилган полимераз занжирли реакцияси (ПЗР) каби янги технологияларнинг пайдо бўлиши ДНКни ўрганишга бўлган ёндашувни, ва

шунга мос равишда сут эмизувчи организмлар генларини таҳлил қилиш усуларини ўзгартирди. 1977 йилда ДНК секвенцияси усуллари ҳақида икки асосий мақола нашр этилган эди [3, 4]. F. Sanger ва ҳамкорлари томонидан таклиф этилган усул [4] кейинчалик такомиллаштирилди ва ҳозирги кунда тадқиқот амалиёти ҳамда клиник ташхисда ДНК секвенциялашнинг "олтин стандарти" сифатида қўлланилмоқда. Мазкур усул асосида ишлайдиган дастлабки юқори самарали секвенаторлар машҳур 13 йиллик «Инсон геноми» лойиҳасида қўлланилган эди [5—7].

Оммавий параллел секвенциялаш (ОПС) учун бир қатор тижорат платформаларининг пайдо бўлиши билан секвенциялаш нархи пасая бошлади. 2005 йилда биринчи бўлиб бозорда пиросеквенциялаш технологияси асосида ишлайдиган «454 Life Sciences» («Roche») компаниясининг GS20 секвенатори пайдо бўлди [8]. Бу платформа тадқиқотчилар учун геном ДНКсини юқори самарада таҳлил қилиш даврини очди. Бундай усуллар "янги авлод секвенцияси" — NGS (next-generation sequencing) деб ҳам аталади. 2006 йилда «Solexa» компанияси Genome Analyzer 1G секвенаторини тақдим этди, у синтез орқали секвенциялаш тамойилига асосланган эди [9]. Шундан сўнг «Ion Torrent Systems» Inc. компанияси ДНК полимеризацияси жараёнида ажралиб чиқадиган водород ионларини аниқлашга асосланган янги секвенциялаш усулини ишлаб чиқди. 2010 йилда эса ушбу тамойилга асосланган илк яримўтказгичли секвенциялаш платформаси — Ion Torrent бозорга чиқди [10].

Агар 2008 йилда инсон геномини секвенциялаш 5 ой вақт ва 1,5 миллион доллар талаб қилган бўлса, 2011 йилга келиб шунга ўхшаш лойиҳани бир неча кун ичида тахминан 10 000 долларга амалга ошириш мумкин бўлди. 2014 йилда эса, «Illumina» Inc. (АҚШ) маълумотларига кўра, HiSeq X Ten секвенатори орқали инсон геномини секвенциялаш таннархи 1000 долларгача тушиши мумкин эди [11]. Шунга қарамай, National Center for Human Genome Research (NCHGR) баҳоларига кўра, 2013 йил октябрь ҳолатига кўра геномни секвенциялашнинг ўртача нархи тахминан 5000 долларни ташкил қилган [12]. Албатта, бу кичик клиник лабораторияларда геном технологияларини кенг қўллашга тўсқинлик қилади.

Бутун геномни секвенциялаш (WGS) жуда қиммат бўлгани сабабли, тадқиқотчилар катта миқдорда маълумотларни қайта ишлашга тўғри келади. Бу эса кўп вақт ва кучли компьютер ресурсларини талаб қилади. Аммо, патоген мутацияларнинг аксари экзонлар ва сплайсинг нуқталарда жойлашганлиги сабабли, тадқиқот нархини камайтириш учун бутун экзомни секвенциялаш (WES — Whole Exome Sequencing) усули қўлланилиши мумкин.

Экзом — бу геномдаги барча экзонларнинг йиғиндиси. Экзонлар — бу сплайсинг жараёнидан кейин матрицали РНКда қоладиган фойдали қисмлар бўлиб, улар оқсиллар синтези учун муҳимдир. Ана шу экзом — биз таҳлил қилиб, маъносига ета оладиган геномнинг асосий қисми ҳисобланади [13].

Ушбу мақоламизда WES технологиясининг клиник амалиётда, хусусан, қизилўнғач атрезиясида ҳамроҳликда учрайдиган қўшимча генетик касалликларни ташхислашдаги қўлланилиши муҳокама қилинади.

ҚА патогенези тўлиқ ўрганилмаган, аммо бу нуқсон эмбрион ривожланишидаги хатоликлар туфайли ривожланади деган фикрлар мавжуд. Ҳомила ҳаётининг тўртинчи ҳафтасида бирламчи ичак вентрал ва орқа қисмларга бўлинади. Ушбу бўлинишнинг аниқ механизмлари яхши ўрганилмаган, аммо экспериментал моделларда ўтказилган тажрибалар ҚА этиологиясида *Nox4*, *Rara*, *Rarb*, *Sox2*, *Nog*, *Foxf1*, *Nkx2.1*, *Shh*, *Gli2* ва *Gli3* каби генларнинг роли бўлиши мумкинлиги айтилади.

ҚА 7 та аниқланган генетик касалликлар: VATER/VACTERL-ассоциацияси, Feingold синдроми, CHARGE синдроми, анофтальмия-қизилўнғач-генитал (AEG) синдроми,

*Pallister-Hall* синдроми, *Opitz* синдроми ва *Фанкони* анемияси кабилар билан бирга учраши мумкин. Бу генетик касалликларда қуйидаги генлар мутацияси аниқланади (Жадвал 1).

**Жадвал 1.**

**Қизилўнгач атрезияси учровчи генетик синдромлар**

Синдром номи	Ген	Фенотипик нуқсонлар
<i>Feingold</i> синдроми	<i>MYCN</i>	Ичаклар атрезияси, бўйи пастлик, қўл-оёқ нуқсонлари
<i>CHARGE</i> синдроми	<i>CHD7</i>	Колобома, юрак нуқсони, хоана атрезияси, психомотор ва жисмоний рикожланишдан орқада қолиш, жинсий аъзолар гипоплазияси, қулоқ супраси нуқсони
<i>AEG</i> синдроми	<i>SOX2</i>	Анофтальмия, колобома, ичаклар атрезияси, қулоқ супраси нуқсони, голорозэнцефалия
<i>Pallister-Hall</i> синдроми	<i>GLI3</i>	Гипоталамик гамартома, поли-, синдактилия, анус атрезияси, ҳиқилдоқ нуқсони, гипопитуитаризм
<i>Opitz</i> синдроми	<i>MID1</i>	Гипертелоризм, ларинготрахеозофагеал ёриқ, гипоспадия ва ичаклар атрезияси
Фанкони анемияси	<i>FANCA</i>	Суяк қўмиги гипоплазияси ва панцитопения, ўтқир миелоид лейкоз, тери пигментацияси бузилиши
<i>VATER/VACTERL</i> -ассоциацияси	<i>FANCC</i> , <i>FANCD1</i> , <i>FANCD2</i> , <i>FANCG</i> , <i>FANCB</i>	<i>V</i> – умуртқа нуқсони, <i>A</i> – анус атрезияси, <i>C</i> - юрак нуқсони, <i>T</i> - трахеозофагеал оқма, <i>E</i> - қизилўнгач атрезияси, <i>R</i> - буйраклар нуқсони, <i>L</i> - қўл-оёқ нуқсони, . + <i>H</i> ( <i>hydrocephalus</i> ) гидроцефалия

Янги авлод молекуляр-генетик (*NGS*) технологиялар ривожланиши натижасида *ҚА* да геном текширувлари ушбу нуқсон ва бошқа хамроҳ аномалиялар генетик коддини аниқлаш имконини беради.

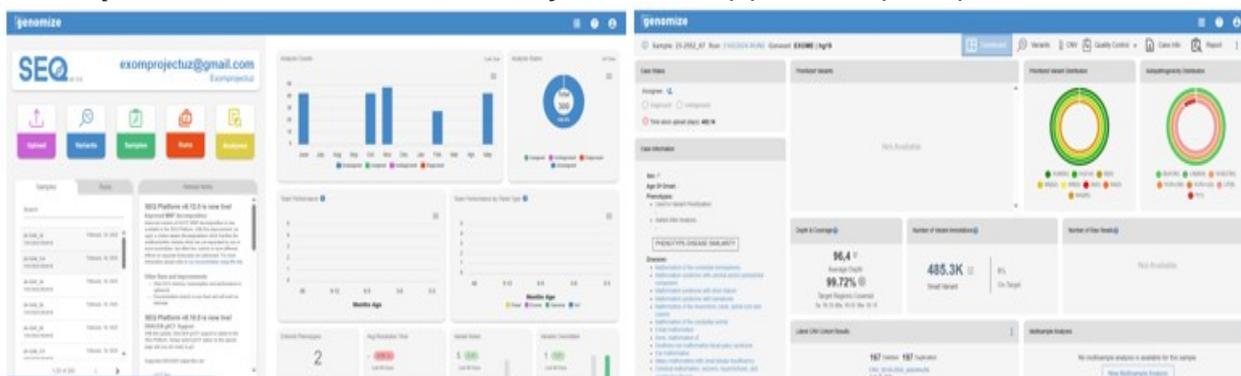
**Мақсад:** Қизилўнгач атрезияси ва биргалликда учрайдиган генетик касалликларни молекуляр-генетик ташхислашда тўлиқ экзомни секвенциялаш *WES* – (*Whole Exome Sequencing*) усулининг самарадорлигини баҳолаш.

**Материаллар ва усуллар:** Жаҳон банкининг "*MUNIS*" ("Ўзбекистон миллий инновацион тизимини модернизация қилиш") лойиҳаси доирасида Болалар Миллий тиббиёт марказида 2022-2024 йилларда амалга оширилган "Болаларда оғир ирсий касалликлар диагностикасида молекуляр генетика технологиясини жорий этиш" (*REP-05032022-238*) лойиҳаси амалга оширилди. Унинг асосий мақсади тўлиқ экзомли секвенция (*WES*) асосида оғир ирсий касалликларни аниқлаш ва уларни ажратиш диагностикасини таъминлашдан иборат эди. Бу технология юқори самарадорлиги билан касалликларнинг ирсий хусусиятларини аниқлашда муҳим восита бўлди. Лойиҳа доирасида Ўзбекистоннинг турли ҳудудларидан 18 ёшгача бўлган жами 300 нафар бола текширувдан ўтказилди. Иштирокчилар учта гуруҳга ажратилди:

- **Асосий гуруҳ** — оғир туғма ирсий касалликларга чалинган беморлар.
- **Қиёслаш гуруҳи** — ирсий касалликлар борлиги аниқланган оилаларнинг клиник жиҳатдан соғлом болалари.
- **Назорат гуруҳи** — ирсий касалликларга мойиллик бўлмаган оилаларнинг соғлом болалари.

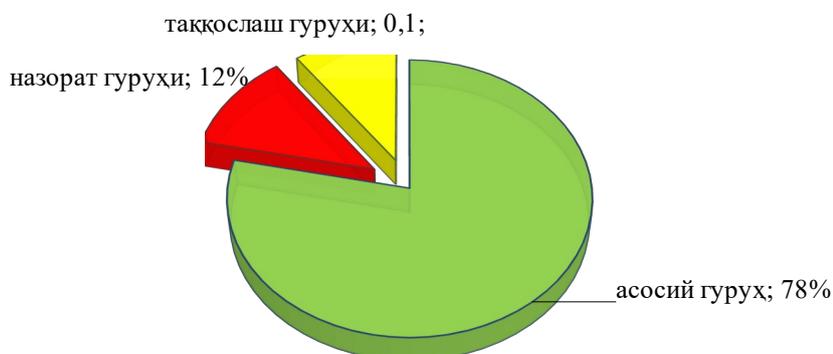
Асосий гуруҳдаги ирсий касаллиги бор беморлар орасида *ҚА* билан туғилган болалар 6 нафарни ва қиёслаш гуруҳи орасида уларнинг оила аъзолари 5 нафарни ташкил этди.

NGS асосидаги технология асосий гуруҳ ва қиёслаш гуруҳидаги болаларнинг клиник ҳолати ёки оилавий анамнези билан боғлиқ генетик вариантларни аниқлаш учун қўлланилди. DNBSEQ-G50RS қурилмаси орқали секвенциялаш натижасида олинган маълумотлар қаттиқ дискка сақланди. Ҳар бир намуна учун тўлиқ экзом секвенцияси - WES 10 ГБ маълумот беради. WES маълумотлари биоинформатика дастури SEQ Platform v8.2.0 га юкланади (<http://seq.genomize.com>) (расм 1). SEQ платформаси WES маълумотлари секвенцияланган ҳудудларидаги вариантларни (бир пациентга тахминан 200 000 вариант) аниқлайди ва уларни беморнинг клиник ҳолати ёки соғлом иштирокчиларнинг оилавий анамнези билан узвий боғлиқ ҳолда таҳлил қилади.



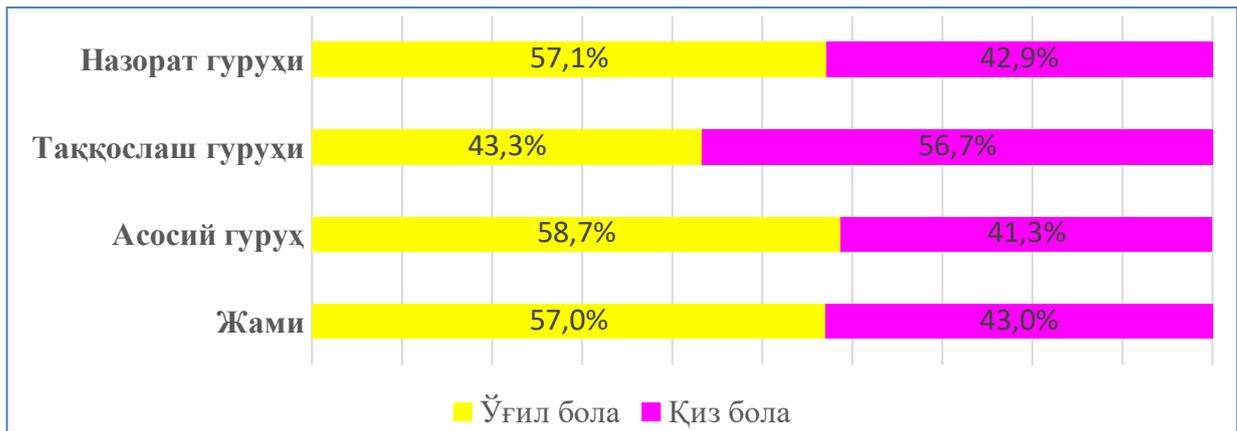
**Расм 1. SEQ Platform v8.2.0 платформасида секвенцияланган маълумотларни идентификация қилиш**

**Натижалар ва муҳокама:** Жами тадқиқот иштирокчиларининг гуруҳларга тақсимланиши кўрсатганидек, асосий гуруҳдагилар - 235 нафар (78,3%), таққослаш гуруҳидагилар 30 нафар (10%) ва назорат гуруҳидагилар эса 35 нафарни (11,7%) ташкил этди (Расм 2). Улар орасида ҚА билан туғилган беморлар ва уларнинг яқин қариндошлари 11 нафар (4,7%) ни ташкил этди.



**Расм 2. Клиник гуруҳлар бўйича текширилганларнинг тақсимоти.**

Жинс бўйича тақсимлаш умумий олганда, текширилганларнинг 57% ўғил болалар ва 43% қиз болаларни ташкил этди. Асосий гуруҳда 58,7% ўғил болалар ва 41,3% қиз болалар, таққослаш гуруҳида 43,3% ўғил болалар ва 56,7% қиз болалар, назорат гуруҳида эса 57,1% ўғил болалар ва 42,9% қизлар бўлган (Расм 3).



**Расм. 3. Жинси бўйича тақсимланиши.**

Тадқиқотнинг лаборатор босқичи тўпلامда тавсия этилган оптимал шароитларда амалга оширилди ва олинган хом ашё бир қатор жараёнлардан ўтиб таҳлилга тайёрланди. Таҳлиллар давомида вариантларни талқин қилиш учун турли маълумотлар базаларининг жорий версиялари (Human Genome hg19/GRCh37, RefSeq (release 61), dbSNP (v147), 1000 Genomes phase3, gnomAD, ExAC03) ишлатилди. Кичик аллел частотаси (1000 Геном, ExAC, ва gnomAD маълумотлар базаларида) 5% дан юқори бўлган мутациялар инобатга олинмаган.

Аниқланган вариантлар 2015-йилда чоп этилган ACMG (Америка тиббий генетика ва геномика коллежи) мезонлари бўйича таснифланди. (PMID: 25741868) Таҳлиллар натижасида беморнинг клиникаси билан боғлиқ патоген, эҳтимол патоген ва клиник жиҳатдан номаълум вариантлар ҳақида маълумотлар олинди. Бундан ташқари, беморнинг клиникаси билан боғлиқ бўлмаса ҳам, ACMG томонидан маълумот берилиши тавсия этилган генларда аниқланган патоген ва эҳтимол патоген вариантлар ҳисоботга қўшилган. (PMID: 34012068). Бундан ташқари, ҳисоботда бошқа аутосомал рецессив касалликлар билан боғлиқ вариантлар ҳақида хабар берилмаган. Беморнинг экзому маълумотлари лабораториямизда сақланади ва бемор никоҳдан олдин рецессив касалликларнинг ташувчиси ҳолати аниқланганда ёки янги кўрсаткич пайдо бўлган тақдирда таҳлил қилиш учун мурожаат қилиши мумкин бўлади.

Синов натижасида олинган маълумотлар бемор, оила тарихи ва бошқа лаборатория маълумотлари томонидан бизга хабар қилинган клиник маълумотларга мувофиқ таҳлил қилинди. Тўғри молекуляр ташхис қўйиш учун тўлиқ клиник текширув, оила тарихи, радиологик ва биокимёвий қўшимча текширувлар талаб қилиниши мумкин. Анамнез шаклидаги маълумотлар нотўғри ёки тўлиқ бўлмаса, натижалар нотўғри талқин қилиниши мумкин. Олинган натижалар клиник маълумотларга мос келмаса, уларни бошқа барча тестлар билан биргаликда баҳолаш орқали қўшимча таҳлиллар талаб қилиниши мумкин. Янги авлод секвенция технологиясидан фойдаланган ҳолда экзом кетма-кетлиги фақат экзон ва экзон-интрон бирикмаларини қамраб олади. Синоним вариантлари ва чуқур интрон вариантлари, агар адабиётда патологик вариант ҳақида хабар берилмаган бўлса, истисно қилинади.

Америка тиббий генетика ва геномика коллежининг иккинчи даражали топилмаларни сақлаш ишчи гуруҳи (SFWG) томонидан янгиланган ACMG SF v3.0 рўйхатида киритилган генларда патоген бўлмаган/эҳтимол патоген ўзгаришлар янги авлод секвенциялаш (NGS) усулида аниқланган тақдирда инобатга олиш ва хулосада келтириш тавсия этилади. Юқоридаги тавсияларга асосланган ҳолда бизнинг ҚАли беморларимиз ва уларнинг яқин қариндошлари орасида учраган патоген, эҳтимол патоген ва патогенлиги номаълум бўлган генлар таҳлил қилинди (Расм. 4).

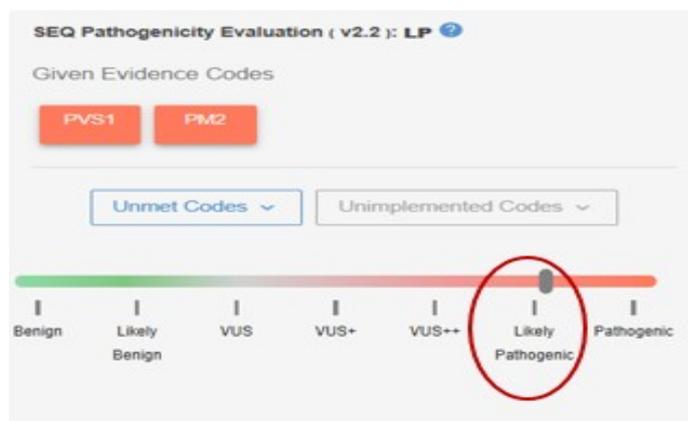
**Жадвал 2.**

**Қизилўнғач атрезияси билан туғилган беморларда аниқланган генетик ўзгаришлар**

	Ген №(Транскрипт)	Жойлашуви	Зиготалиги	Касаллик	Ирсийлашиши*	Таснифи**
1.	<b>C7</b> (NM_000587)	Intron 4 Chr5:40936439	Гетерозигот	C7 етишмовчилиги	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PM3, PP5)
2.	<b>DNAH5</b> (NM_000587)	Exon 49 Chr5:13793819	Гетерозигот	Цилиар дискинезия, situs inversus билан бирга ёки алоҳида	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PM3, PP5)
3.	<b>EYS</b> (NM_001142800)	Exon 32 Chr6:64791763	Гетерозигот	Тўр парда пигментли дистрофияси	AR	<b>Эҳтимол патоген</b> (PM2, PM3, PP1, PP5)
4.	<b>GRK1</b> (NM_002929)	Exon 7 Chr13:114438250	Гетерозигот	Оғучи касаллиги	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PM3, PP5)
5.	<b>PIEZO1</b> (NM_001142864)	Exon 38 Chr13:88788060	Гетерозигот	Лимфатик мальформация	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PS4, PP5)
6.	<b>MYCN</b> (NM_005378)	Intron 2 Chr2:16082979	Гетерозигот	Фейнголд синдроми	AD	<b>Патогенлиги номаълум (VUS)</b> (PM2, PP3)
7.	<b>COL1A1</b> (NM_000088)	Exon 48 Chr17:48264127	Гетерозигот	Тугалланмаган остеогенез	AD	<b>Патогенлиги номаълум (VUS)</b> (PM2, PP2, PP3)
8.	<b>ACADSB</b> (NM_001609)	Exon 4 Chr10:124800121	Гетерозигот	2- метилбутилглиц инурия	AR	<b>Патоген</b> (PM2, PM3, PS3, PP5)
9.	<b>MPZL2</b> (NM_005797)	Exon 2 Chr11:118133651	Гетерозигот	Карлик	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PM3, PP5)
10.	<b>CLDN11</b> (NM_005602)	Exon 2 Chr3:170140971	Гетерозигот	Гипомиелинловчи лейкодистрофия	AD	<b>Патогенлиги номаълум (VUS)</b> (PM2, PP3)
11.	<b>AGL</b> (NM_000642)	Exon 30 Chr1:100379113	Гетерозигот	Гликоген тўпланиш касаллиги	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PM3, PP5)
12.	<b>SBDS</b> (NM_016038)	Intron 2 Chr7:66459197	Гетерозигот	Швахман- Даймонд синдроми	AR	<b>Патоген</b> (PVS1, PM2, PP5)

13.	<b>SLC4A11</b> (NM_001174089)	Exon 5 Chr20:3214819	Гетерозигот	Корнеал эндотелиал дистрофия	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)
14.	<b>TBX3</b> (NM_005996)	Exon 6 Chr12:115112201	Гетерозигот	Улнар-маммар синдром	AD	Патогенлиги номаълум (VUS) (PM2)
15.	<b>HNRNPA2B1</b> (NM_002137)	Intron 6 Chr7:26236174	Гетерозигот	Окулофаренгеал мушак дистрофияси	AD	Патогенлиги номаълум (VUS) (PM2, PP3)
16.	<b>BTD</b> (NM_001370658)	Exon 4 Chr3:15686693	Гетерозигот	Биотинидаза этишмовчилиги	AR	Патоген (PM1, PM5, PP5)
17.	<b>RPGRIP1L</b> (NM_015272)	Intron 21 Chr16:53671606	Гетерозигот	Жубер синдроми 7 / Меккел синдроми 5	AR	Патоген (PVS1, PM2, PP5)
18.	<b>TBCE</b> (NM_003193)	Intron 2 Chr1:235543465	Гетерозигот	Кенни – Каффи синдроми, 1 тип	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)
19.	<b>SQSTM1</b> (NM_003900)	Exon 8 Chr5:179263501	Гетерозигот	Фронтотемпора л деменция ва/ёки латерал амиотрофик склероз	AD	Эҳтимол патоген (PM2, PP3, PS3, PS4, PP5)
20.	<b>GJB2</b> (NM_004004)	Exon 2 Chr13:20763394	Гетерозигот	Карлик	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)
21.	<b>MPZL2</b> (NM_005797)	Exon 2 Chr11:118133651	Гетерозигот	Карлик	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)

\*AR – аутосом-рецессив, AD-аутосом-доминант



Расм. 4. Генлар патогенлиги бўйича SEQ Platform v8.2.0 платформасида таснифланиши.

\*\* ACMG (Америка тиббий генетика коллежи) кўрсатмаларига мувофиқ таснифланган (Richards et al. 2015, Tayoun et al. 2018).

Ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатадики, 6 нафар ҚА билан туғилган беморларимизда ACMG (Америка тиббий генетика коллежи) таснифи бўйича патогенлиги турли хил бўлган жами 21 та ген аниқланди (Жадвал 2). 14 (66.7%) таси патоген ген, 2 (9.5%) таси эҳтимол патоген ва 5 таси (23.8%) патогенлиги номаълум ген сифатида таснифланган. Уларнинг барча гетерозигот ҳолатида бўлиб, ирсийланишига кўра 15 (71.4%) таси аутосом-рецессив ҳолатда бўлса, 6 таси (28.6%) аутосом доминант эканлиги аниқланган. Ундан ташқари, аниқланган генларнинг 71.4% (15/21) экзонларда ва 28.6% (6/21) интронларда жойлашганлиги маълум бўлди.

Жадвал 3.

ҚА беморларининг яқин қариндошларида аниқланган генетик ўзгаришлар

№	Ген (Транскрипт)	Жойлашуви	Зигота-лиги	Касаллик	Ирсийл аниши*	Таснифи**
1.	<b>TBX3</b> (NM_005996)	Exon 6 Chr12:11511220 1	Гетеро- зигот	Улнар- маммар синдром	AD	Патоген- лиги номаълум (VUS) (PM2)
2.	<b>RPS19</b> (NM_001022)	Exon 5 Chr19:42373774	Гетеро- зигот	Даймонд Блекфан анемияси	AD	Патоген- лиги номаълум (VUS) (PM2, PM5, PP2)
3.	<b>CDH15</b> (NM_004933)	Exon 12 Chr16:89259988	Гетеро- зигот	Ақлий ривожланиш бузилиши	AD	Патогенлиги номаълум (VUS) (PM2, PP3)
4.	<b>CLDN11</b> (NM_005602)	Exon 2 Chr3:170140971	Гетеро- зигот	Гипомиелинлов чи лейкодистрофи я	AD	Патоген- лиги номаълум (VUS) (PM2, PP3)
5.	<b>AGL</b> (NM_000642)	Exon 30 Chr1:100379113	Гетеро- зигот	Гликоген тўпланиш касалиги	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)
6.	<b>ALOX12B</b> (NM_001139)	Exon 12 Chr17:7978925	Гетеро- зигот	Туғма ихтиоз	AR	Патоген (PM2, PM1, PM3, PP2, PP5)
7.	<b>SBDS</b> (NM_016038)	Intron 2 Chr7:66459197	Гетеро- зигот	Швахман- Даймонд синдрому	AR	Патоген (PVS1, PM2, PP5)
8.	<b>SLC4A11</b> (NM_00117408 9)	Exon 5 Chr20:3214819	Гетеро- зигот	Корнеал эндотелиал дистрофия	AR	Патоген (PVS1, PM2, PM3, PP5)
9.	<b>MATN3</b> (NM_002381)	Intron 6 Chr2:20196883	Гетеро- зигот	Кўпламчи эпифизил дисплазия, 5	AD	Патоген- лиги номаълум (VUS) (PM2)

ҚА беморларнинг яқин қариндош (ака-ука, опа-сингил) ларида ўтказилган WES генетик текшируви натижасида патогенлиги турли хил бўлган жами 9 та ген аниқланди (Жадвал 3). Улардан, барчаси гетерозигот ҳолатда, 5 (55.6%) таси аутосом-

доминант ва 4 таси (44.4%) аутосом-рецессив ҳолатда ирсийланган бўлса, ACMG таснифи бўйича 4 таси (44.4%) патоген (P) ва 5 (55.6%) таси патогенлиги ноаниқ (VUS+/VUS++) генлар эканлиги маълум бўлди. Шунингдек, бу гуруҳдаги генларнинг 77.8% (7/9) экзонларда ва 22.2% (2/9) интронларда жойлашуви аниқланди.

**Хулоса.** ҚА беморлар ва уларнинг яқин қариндошлари орасида ўтказилган WES текшируви натижалари таҳлилидан хулоса қилиш мумкинки, бутун экзомни секвенциялаш (WES) — ирсий омиллар билан боғлиқ мураккаб касалликларни аниқлашда асосий восита бўлиши керак. Чунки бундай касалликларда муаммо фақат битта эмас, бир нечта турли генлардаги мутациялар орқали юзага келиши мумкин. Агар ҳар бир ген алоҳида-алоҳида текширилса (ПЦР ва Sanger усули билан), ташхис қўйиш жуда кўп вақт ва маблағ талаб қилади. Шу вақт ичида эса бемор керакли даври олмаслиги мумкин. Бу ҳолат айниқса ҚА нинг синдромал турларида хавфлидир, чунки бу каби касалликларда тез ва аниқ ташхис жуда муҳим.

Бугунги кунда клиник ташхис соҳасида WES усули бутун геномни секвенциялаш (WGS) усулидан кўп жиҳатдан афзал ҳисобланади.

Биринчидан, WES усули фақат оқсил кодловчи генлар — яъни геномнинг энг яхши ўрганилган қисмини ўрганишга имкон беради.

Иккинчидан, кўплаб касалликлар оқсилларнинг нотўғри ишлаши ёки нотўғри тузилиши сабабли юзага келади. Бу муаммолар одатда гендаги нонсенс, миссенс мутациялар ёки сплайсингдаги хато натижасида юзага келади. WES ана шу муаммоли жойларни аниқлашга ёрдам беради.

Учинчидан, WES анча арзонроқ. Агар бутун геномни секвенциялашда 3 миллиард нуклеотидни ўқиш керак бўлса, экзомни секвенциялашда фақат 1–3% — яъни кодловчи қисмларгина ўқилади. Бу вақт ва маблағни тежайди.

#### **Фойдаланилган адабиётлар:**

1. Ильинский В.В., Корнеева В.А., Шаталов П.А. Применение экзомного секвенирования для диагностики наследственных неврологических и психических заболеваний. Журнал Неврологии и Психиатрии, №1, 2015, стр-45-52. doi: 10.17116/jnevro2015115114552.
2. Shubina, J., Pavlova, N. S., Donnikov, A. E., Pomerantseva, E. A., Trofimov, D. Y. (2022). Perspectives and limitations of whole exome based neonatal screening. *Neonatology*, 10(4), 40–46. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-40-46>
3. Sy, M. R., Chauhan, J., Prescott, K., Imam, A., Kraus, A., Beleza, A., Salkeld, L., Hosdurga, S., Parker, M., Vasudevan, P., Islam, L., Goel, H., Bain, N., Park, S. M., Mohammed, S., Dieterich, K., Coutton, C., Satre, V., Vieville, G., ... Scott, D. A. (2022). Exome sequencing efficacy and phenotypic expansions involving esophageal atresia/tracheoesophageal fistula plus. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 188(12), 3492–3504. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62976>
4. Wetterstrand K.A. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) 2014. <https://www.genome.gov/sequencingcosts/>
5. Perkel J.M. Exome Sequencing: Toward an Interpretable Genome. *Science* 2013; 80: 262—265.