

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)

УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ



В.А. Степанов

2023 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ
ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕНЕТИКА**

Специальность
31.08.06 Лабораторная генетика

Уровень высшего образования
Подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре

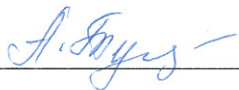
Квалификация
Врач – лабораторный генетик

Составитель(ли):

№ пп	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, звание	Занимаемая должность
1.	Пузырев Валерий Павлович	Академик РАН, д.м.н., профессор	Научный руководитель НИИ медицинской генетики
2.	Назаренко Мария Сергеевна	Д.м.н.	Руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики
3.	Салюкова Ольга Александровна	К.м.н., доцент	Старший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики
4.	Склеимова Мария Михайловна		Врач лабораторный-генетик НИИ медицинской генетики

Рабочая программа обсуждена и одобрена на заседании Учебно-методического совета
Протокол № 2 от «22» мая 2023 года.

Секретарь Учебно-методического совета



А.Е. Тумашова

Основная профессиональная образовательная программа высшего образования – программа ординатуры по специальности 31.08.06 Лабораторная генетика обсуждена и одобрена на заседании Ученого совета (протокол № 6 от «30» мая 2023 года).

1. Цели освоения дисциплины

Целью изучения дисциплины является: подготовка квалифицированного специалиста, обладающего знаниями теоретических основ медицинской генетики, современных биохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов диагностики наследственных заболеваний.

Задачи дисциплины:

1. Приобретение знаний о современных достижениях медицинской генетики
2. Приобретение ординаторами знаний современных методов диагностики, наследственных заболеваний;
3. Получение знаний об особенностях клиники, биохимической диагностики и лечения наследственных болезней обмена
4. Получение основных знаний и навыков по цитогенетической диагностике числовых и структурных хромосомных аномалий
5. Приобретение знаний и навыков о современных лабораторных методах ДНК-анализа и грамотной интерпретации результатов молекулярно-цитогенетических исследований;
6. Овладение методами профилактики наследственной патологии и возможностями молекулярной генетики в различных областях современной медицинской науки и практики.

2. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы (ОПОП) ординатуры

Учебная дисциплина «Лабораторная генетика» входит в базовую часть Блока 1 «Дисциплины (модули)» учебного плана ОПОП ординатуры по специальности 31.08.06 Лабораторная генетика.

3. Требования к результатам освоения дисциплины

3.1. Компетенции ординатора, формируемые в результате освоения дисциплины

Дисциплина «Лабораторная генетика» способствует формированию следующих компетенций, предусмотренных ФГОС ординатуры по специальности 31.08.06 Лабораторная генетика:

а) универсальные компетенции (УК):

- готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (УК-1);

б) профессиональные компетенции (ПК):

– готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);

– готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными (ПК-2);

– готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья взрослых и подростков (ПК-4);

- готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов,

синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МК-5);

– готовность к применению диагностических лабораторных генетических методов исследований и интерпретации их результатов (МК-6);

– готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (МК-7).

3.2. Результаты обучения по дисциплине

В результате освоения дисциплины ординатор должен:

Знать:

1. Теоретические основы клинического мышления.
2. Теоретические основы методологии постановки диагноза с помощью лабораторных методов диагностики.
3. Алгоритмы проведения лабораторной диагностики наследственных болезней.
4. Молекулярно-генетические основы организации и реализации наследственной информации.
5. Особенности организации и изменчивости генома человека.
6. Классификацию наследственных болезней.
7. Типы наследования генетических вариантов, ассоциированных с развитием наследственных и врожденных заболеваний.
8. Эпигенетические основы наследственной патологии человека.
9. Популяционно-генетические особенности и микроэволюционные механизмы возникновения, распространения и элиминации генетических вариантов в популяциях. Факторы популяционной динамики.
10. Основы формирования популяционно-специфичных и этно-специфичных наследственных болезней.
11. Возможности и ограничения современных методов лабораторной диагностики наследственных болезней.
12. Основные требования к приборам и оборудованию для применения инструментальных методов лабораторной диагностики.
13. Основные требования к организации стандартных операционных процедур при проведении лабораторной диагностики.
14. Основные требования к организации клинико-диагностической лаборатории в медико-генетической службе.
15. Принципы и уровни организации медико-генетической службы в Российской Федерации.
16. Методы предупреждения развития наследственных заболеваний и врожденных пороков развития; мероприятия по формированию здорового образа жизни; факторы риска, провоцирующие развитие аномалий развития у человека.
17. Принципы и нормативно-правовую базу проведения профилактических медицинских осмотров, порядок диспансеризации и диспансерного наблюдения в условиях медико-генетической консультации за больными с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития.
18. Методику расчета показателей медицинской статистики.
19. Основы применения статистического метода в медицинских исследованиях.
20. Основные базы данных о генетических вариантах в геноме человека.
21. Принципы интерпретации клинической значимости генетических вариантов и приоритизации их генетического риска у пациентов с наследственными заболеваниями.

22. Возможности и перспективы клеточных технологий и модельных животных для моделирования и интерпретации патогенетической значимости генетических вариантов в развитии наследственных заболеваний.

23. Клинические особенности и принципы диагностики наследственных заболеваний и врожденных пороков развития на основе владения синдромологическим, фенотипическим, клинико-генеалогическим, лабораторными и инструментальными методами в условиях медико-генетической консультации.

24. Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней.

25. Методы молекулярно-цитогенетической диагностики хромосомных болезней, показания и ограничения при их использовании.

26. Методы биохимической диагностики наследственных болезней.

27. Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных заболеваний.

28. Показания для проведения пренатальной диагностики. Виды пренатальной диагностики. Неинвазивное пренатальное тестирование.

29. Возможности и ограничения методов преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А), структурных перестроек хромосом (ПГТ-СП) и моногенных наследственных мутаций (ПГТ-М).

30. Теоретические основы и принципы преконцепционной диагностики наследственных болезней.

31. Принципы и требования к организации неонатального скрининга новорожденных на частые наследственные болезни.

32. Теоретические основы и требования к молекулярной диагностике соматических генетических вариантов, ассоциированных с наследственными, онкологическими и многофакторными болезнями.

33. Теоретические основы генотерапии наследственных болезней.

34. Перспективы и ограничения методов редактирования генома в лечении наследственных заболеваний.

35. Молекулярно-генетические основы таргетной и прецизионной терапии наследственных заболеваний.

36. Методы формирования у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.

37. Методики сбора, статистической обработки и анализа информации о здоровье населения или отдельных его групп.

38. Методики, позволяющие выявлять влияние факторов окружающей среды на здоровье населения или отдельных его групп.

39. Вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации, экспертизы нетрудоспособности.

40. Правовые основы деятельности врача лабораторного генетика.

41. Порядок взаимодействия с другими врачами-специалистами, службами, организациями, в том числе страховыми компаниями, ассоциациями врачей и т.п.

Уметь:

1. Применять клиническое мышление; методологию постановки диагноза с помощью лабораторных методов диагностики.

2. Применять методы предупреждения наследственных заболеваний и врожденных пороков развития (первичная, вторичная и третичная профилактика); проводить мероприятия по формированию здорового образа жизни.

3. Выявлять факторы риска, провоцирующих развитие аномалий развития у человека.

4. Осуществлять профилактические медицинские осмотры, диспансеризацию и диспансерное наблюдение в условиях медико-генетической консультации за больными с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития.

5. Планировать, анализировать и оценивать качество медицинской помощи, состояние здоровья населения и влияние на него факторов окружающей и производственной среды.

6. Проводить диагностику, в т.ч. дифференциальную, наследственных заболеваний и врожденных пороков развития на основе владения синдромологическим, фенотипическим, клинико-генеалогическим, лабораторными и инструментальными методами в условиях медико-генетической консультации, интерпретировать результаты лабораторных исследований в соответствии с клиническими проявлениями наследственных заболеваний.

7. Осуществлять контроль приготовления культуральных растворов, стерильных реактивов, культуральных сред.

8. Подготовить препараты хромосом человека; провести цитогенетическое исследование кариотипа.

9. Оценить результаты лабораторных методов диагностики.

10. Осуществлять контроль качества проб крови, тканей и др. биоматериала.

11. Осуществлять массовый и селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ. Проводить прямую и косвенную ДНК-диагностику.

12. На этапе медико-генетического консультирования формировать у населения, пациентов и членов их семей мотивацию, направленную на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.

13. Проводить дифференциальную диагностику, составление протоколов исследования, формулированием и обоснованием медико-генетических заключений; организовать экспертизу трудоспособности больных с наследственными заболеваниями.

Владеть:

1. Методологией клинического мышления; методологией постановки диагноза наследственного заболевания с помощью лабораторных методов диагностики.

2. Методологией формирования здорового образа жизни.

3. Методологией предупреждения развития наследственных заболеваний и врожденных пороков развития; методикой выявления факторов риска, провоцирующих развитие аномалий развития у человека.

4. Методологией профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и диспансерного наблюдения в условиях медико-генетической консультации за больными с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития.

5. Основами применения статистического метода в медицинских исследованиях.

6. Методологией постановки диагноза наследственных заболеваний и врожденных пороков развития (с учетом МКБ) на основе владения клинико-диагностическими методами в условиях специализированных лабораторий медико-генетической консультации.

7. Методами цитогенетического анализа, биохимической диагностики наследственных болезней; молекулярно-цитогенетическими методами.

8. Методами молекулярной диагностики моногенных и мультифакториальных наследственных заболеваний, неонатального скрининга новорожденных.

9. Методологией формирования у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.

10. Ведением медицинской учетно-отчетной документации в медико-генетических учреждениях.

11. Проведением дифференциальной диагностики, составлением протоколов исследования, формулированием и обоснованием медико-генетических заключений.
12. Приемами и способами использования индивидуальных средств защиты.

4. Трудоемкость дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 28 зачетные единицы, 1008 часов.

Трудоемкость		Количество часов
Общая		1008
Обязательная аудиторная		756
в том числе:		
Лекции		76
Практические занятия (в т.ч. семинары)		680
Самостоятельная работа		252
Вид промежуточной аттестации		зачет с оценкой

5. Структура и содержание дисциплины

5.1. Виды учебной работы

Разделы (темы) дисциплины	Количество часов по видам занятий, часов		
	Лекции	Практические занятия	Самостоятельная работа
Раздел 1 «История развития и становления генетики как науки»	-	4	6
Раздел 2 «Молекулярные основы наследственности»	4	20	10
Раздел 3 «Цитологические основы наследственности»	8	16	20
Раздел 4 «Гены и признаки»	2	20	20
Раздел 5 «Изменчивость»	2	20	10
Раздел 6 «Хромосомные болезни»	12	80	30
Раздел 7 «Моногенные формы наследственных болезней»	30	239	80
Раздел 8 «Болезни с наследственным предрасположением»	4	50	20
Раздел 9 «Профилактика наследственных болезней»	8	140	40
Раздел 10 «Лабораторные методы диагностики»	6	89	16
Зачет с оценкой	-	2	-
Итого	76	680	252

5.2. Тематический план дисциплины

5.2.1. Тематический план лекций

Наименование раздела, тема лекций	Кол-во часов
Раздел 2 «Молекулярные основы наследственности»	4
Тема 1 «Основные генетические процессы – репликация, транскрипция, трансляция, рекомбинация, репарация»	2
Тема 2 «Структура и функции нуклеиновых кислот»	2

Раздел 3 «Цитологические основы наследственности»	8
Тема 1 «Клеточный цикл и его регуляция»	2
Тема 2 «Инактивация X-хромосомы»	2
Тема 3 «Современные представления о нормальном кариотипе человека»	2
Тема 4 «Основные патогенетические механизмы возникновения хромосомной патологии»	2
Раздел 4 «Гены и признаки»	2
Тема 1 «Феноменология проявления генов»	2
Раздел 5 «Изменчивость»	2
Тема 1 «Врожденные пороки развития: трудности диагностики»	2
Раздел 6 «Хромосомные болезни»	12
Тема 1 «Общая характеристика хромосомной патологии»	2
Тема 2 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с числовыми аномалиями хромосом»	2
Тема 3 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных со структурными аномалиями хромосом»	2
Тема 4 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с микроструктурными перестройками кариотипа»	2
Тема 5 «Болезни геномного импринтинга»	2
Тема 6 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, обусловленных хромосомной нестабильностью»	2
Раздел 7 «Моногенные формы наследственных болезней (патогенез, клиника, диагностика, частота в популяции)»	30
Тема 1 «Наследственные болезни обмена»	4
Тема 2 «Нарушения энергетического обмена в митохондриях»	2
Тема 3 «Лизосомные болезни»	2
Тема 4 «Пероксисомные болезни»	2
Тема 5 «Муковисцидоз – патогенез, клиника, диагностика, лечение, скрининг»	2
Тема 6 «Диагностическое значение генов предрасположенности к тромбофилии»	2
Тема 7 «Наследственные иммунодефициты»	2
Тема 8 «Наследственные болезни соединительной ткани»	4
Тема 10 «Моногенные формы злокачественных заболеваний»	2
Тема 11 «Генетика в дерматологии»	2
Тема 11 «Системные заболевания скелета»	2
Тема 12 «Лечение наследственных заболеваний»	2
Раздел 8 «Болезни с наследственным предрасположением»	4
Тема 1 «Генетика мультифакториальных заболеваний»	4
Раздел 9 «Профилактика наследственных болезней»	8
Тема 2 «Медико-генетическое консультирование»	2
Тема 4 «Периконцепционная профилактика»	2
Тема 5 «Пренатальная диагностика»	2
Тема 6 «Неонатальный скрининг»	2
Раздел 10 «Лабораторные методы диагностики»	6
Тема 1 «Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней»	2
Тема 2 «Биохимические методы диагностики наследственных болезней»	2
Тема 3 «ДНК-диагностика наследственных болезней»	2
Итого	76

5.2.2. Тематический план практических и семинарских занятий

Тема занятия	Вид занятия	Кол-во часов	
		Аудитор.	Самостоят.
Раздел 1 «История развития и становления генетики как науки»	Семинар	4	6
Тема 1 «История развития генетических идей»	Семинар	4	6
Раздел 2 «Молекулярные основы наследственности»	Семинар	20	10
Тема 1 «Основные генетические процессы – репликация, транскрипция, трансляция, рекомбинация, репарация»	Семинар	10	5
Тема 2 «Структура и функции нуклеиновых кислот»	Семинар	10	5
Раздел 3 «Цитологические основы наследственности»	Семинар	16	20
Тема 1 «Роль ядра и цитоплазмы в наследственности»	Семинар	4	5
Тема 2 «Особенности гаметогенеза у мужчин и женщин»	Семинар	4	5
Тема 3 «Современные представления о нормальном кариотипе человека»	Семинар	4	5
Тема 4 «Основные патогенетические механизмы возникновения хромосомной патологии»	Семинар	4	5
Раздел 4 «Гены и признаки»	Семинар/ Практическое	20	20
Тема 1 «Законы передачи наследственных признаков»	Практическое	5	5
Тема 2 «Взаимодействие неаллельных генов»	Семинар	5	5
Тема 3 «Взаимодействие генотипа и среды в формировании признаков»	Семинар	5	5
Тема 4 «Механизмы регуляции генной экспрессии»	Семинар	5	5
Раздел 5 «Изменчивость»	Семинар	20	10
Тема 1 «Тератогенез»	Семинар	10	5
Тема 2 «Мутационная изменчивость»	Семинар	10	5
Раздел 6 «Хромосомные болезни»	Семинар	80	30
Тема 1 «Общая характеристика хромосомной патологии»	Семинар	10	4
Тема 2 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с числовыми аномалиями хромосом»	Семинар	10	4
Тема 3 «Клинико-цитогенетическая	Семинар	25	8

характеристика синдромов, связанных со структурными перестройками хромосом»			
Тема 4 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с микроструктурными перестройками кариотипа»	Семинар	15	5
Тема 5 «Болезни геномного импринтинга»	Семинар	10	5
Тема 6 «Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с повышенной нестабильностью хромосом»	Семинар	10	4
Раздел 7 «Моногенные формы наследственных болезней (патогенез, клиника, диагностика, частота в популяции)»	Семинар	239	80
Тема 1 «Наследственные болезни обмена»	Семинар	36	6
Тема 2 «Нарушения энергетического обмена в митохондриях»	Семинар	20	6
Тема 3 «Лизосомные болезни»	Семинар	20	6
Тема 4 «Пероксисомные болезни»	Семинар	20	6
Тема 5 «Нарушения в системе мембранного транспорта»	Семинар	20	6
Тема 6 «Нарушения функции крови и кроветворной ткани»	Семинар	20	6
Тема 7 «Наследственные иммунодефициты»	Семинар	21	6
Тема 8 «Наследственные болезни соединительной ткани»	Семинар	20	6
Тема 9 «Кишечные дисахаридозы»	Семинар	12	6
Тема 10 «Моногенные формы злокачественных заболеваний»	Семинар	20	6
Тема 11 «Характеристика наследственных синдромов в зависимости от преимущественного поражения системы и органов»	Семинар	20	15
Тема 12 «Лечение наследственных заболеваний»	Семинар	10	5
Раздел 8 «Болезни с наследственным предрасположением»	Семинар	50	20
Тема 1 «Общая характеристика болезней с наследственным предрасположением»	Семинар	20	8
Тема 2 «Методические подходы генетического анализа болезней с наследственным предрасположением»	Семинар	15	6
Тема 3 «Медико-генетическое	Семинар	15	6

консультирование, диспансеризация, профилактика болезней с наследственным предрасположением»			
Раздел 9 «Профилактика наследственных болезней»	Семинар/ Практическое	140	40
Тема 1 «Уровни профилактики наследственной и врожденной патологии»	Семинар	20	6
Тема 2 «Медико-генетическое консультирование»	Практическое	30	8
Тема 3 «Мониторинг врожденных аномалий развития»	Семинар	20	6
Тема 4 «Периконцепционная профилактика»	Семинар	20	6
Тема 5 «Пренатальная диагностика»	Практическое	30	8
Тема 6 «Неонатальный скрининг»	Семинар	20	6
Раздел 10 «Лабораторные методы диагностики»	Семинар	89	16
Тема 1 «Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней»	Семинар	30	5
Тема 2 «Биохимические методы диагностики наследственных болезней»	Семинар	29	5
Тема 3 «ДНК-диагностика наследственных болезней»	Семинар	30	6
Зачет с оценкой	Практическое	2	
Итого		680	252

5.3. Содержание дисциплины

Раздел 1 «История развития и становления генетики как науки»

История развития генетических идей. История развития доменделевской генетики. История развития генетики после открытия законов Менделя. История развития медицинской генетики в России. Направление исследований в современной генетике человека.

Раздел 2 «Молекулярные основы наследственности»

Репликация ДНК: основные принципы, механизм, ДНК-полимеразы и ферментные комплексы репликации. Транскрипция ДНК: основные этапы, РНК-полимеразы, транскрипционные факторы. Наследственные заболевания, обусловленные нарушениями транскрипции ДНК. Процессинг РНК: экзонирование, полиаденилирование, сплайсинг, альтернативный сплайсинг, редактирование мРНК. Трансляция мРНК. Свойства генетического кода. Структура и функции рибосом. Основные этапы биосинтеза белка. Наследственные заболевания, обусловленные нарушениями трансляции РНК. Рекомбинация ДНК. Модель Холлидея, молекулярные основы кроссинговера. Репарация ДНК. Общие принципы репарации одноцепочечных и двухцепочечных повреждений ДНК. Основные репарационные системы. Наследственные синдромы, обусловленные нарушениями репарации ДНК.

Строение и функции ДНК. Химический состав ДНК. Принципы структурной организации ДНК. Первичная, вторичная и третичная структура ДНК. Уровни компактизации ДНК. Функции ДНК. Понятие о хроматиновых болезнях, как о классе наследственных заболеваний, обусловленных нарушением структурно-функциональной

организации хроматина. Примеры хроматиновых болезней. Рибонуклеиновые кислоты. Особенности их химического состава. Принципы организации РНК. Информационные, транспортные и рибосомные РНК, их организация и функции. Малые РНК. Понятие о РНК-интерференции.

Раздел 3 «Цитологические основы наследственности»

Цитология ядра. Его преобразования в жизненном цикле. Хромосомы и хромосомный набор; основные понятия. Связь между поведением хромосом и распределением признаков – основа хромосомной теории наследственности. Митоз, его фазы, биологический смысл. Мейоз, его фазы, биологический смысл. Цитологические и молекулярные основы кроссинговера. Механизмы генетической рекомбинации в гаметогенезе

Морфологические особенности метафазных хромосом – длина, локализация центромеры, другие морфологические признаки. Принципы упаковки ДНК-белок в составе хроматина. Понятие нуклеосомной организации хроматиновой нити. Понятие о продольной структурно-функциональной дифференцированности хромосом. Гетерохроматин и эухроматин. Общебиологический и генетический смысл этих понятий.

Понятие об аутосомах и половых хромосомах. Феномен X-хромосомной инактивации, его механизмы, биологический смысл и клинические аспекты. Роль Y-хромосомы в детерминации пола по мужскому типу. Эффекты дифференциального окрашивания хромосом как отражение их линейной дифференцированности (Q-, G-, C-окрашивания)

Механизмы, обуславливающие количественные перестройки кариотипа. Митотические нерасхождения хромосом в процессе гаметогенеза. Понятие о хромосомном мозаицизме. Понятия о полиплоидии и анеуплоидии. Мейотические нерасхождения хромосом в процессе гаметогенеза. Нерасхождение простые и последовательные, первичные и вторичные. Понятие об однородительской дисомии, механизмы ее возникновения. Механизмы, обуславливающие структурные перестройки кариотипа. Делеции (кольца, дицентрики) и дупликации как структурные перестройки, связанные с дисбалансом клетки. Инверсии – механизмы их возникновения. Транслокации – реципрокные, нереципрокные, тандемные, дицентрические, Робертсоновские, их механизмы. Изохромосомы – механизмы их возникновения. Особенности гаметогенеза у носителей сбалансированных структурных перестроек кариотипа.

Раздел 4 «Гены и признаки»

Моно-, ди- и полигибридное скрещивание. Примеры доминантных и рецессивных признаков у человека. Сцепленное наследование признаков и маркеров. Группы сцепления. Генетические маркеры, используемые для анализа сцепления. Различные типы полиморфных маркеров, используемые для картирования и клонирования генов. Генетические, хромосомные и физические карты. Картирование генов. Методы построения различных карт. Клонирование генов. Методы клонирования генов. Анализ микросателлитного полиморфизма в семьях. Хромосомное определение пола. Признаки, сцепленные с полом.

Взаимодействие неаллельных генов. Комплементарность. Эпистаз. Полимерия. Гены – модификаторы.

Взаимодействие генотипа и среды в формировании признаков. Пенетрантность и экспрессивность. Плейотропия. Генокопии. Фенокопии.

Генетическая регуляция экспрессии генов. Эпигенетическая регуляция генной экспрессии. Метилирование ДНК- один из механизмов эпигенетической регуляции генной экспрессии.

Раздел 5 «Изменчивость»

Терминационный тератогенный период. Механизмы тератогенеза. Основные тератогенные факторы. Физические. Химические. Биологические. Клинические проявления действия тератогенных факторов. Ошибки морфогенеза: порок развития,

дизрупция, дисплазия, деформация. Международная классификация врожденных аномалий до пересмотра ВОЗ. Классификация врожденных аномалий в зависимости от: Объекта воздействия вредных факторов: гамето-, бласто-, эмбрио-, фетопатии. Последовательности воздействия: первичное и вторичное. Распространенности в организме: изолированные, системные, множественные.

Мутационная изменчивость. Отличие мутаций от полиморфных вариантов ДНК. Причины возникновения мутаций различного типа. Различные типы мутаций. Классификация мутаций. Генные мутации, молекулярные механизмы их возникновения. Замены пар оснований, типы нуклеотидных замен. Делеции. Вставки (инсерции). Инверсии. Дупликации. Понятие динамической мутации и премутации. Заболевания, обусловленные экспансией тринуклеотидных повторов. Понятие антицепации. Молекулярные механизмы экспансии тринуклеотидных повторов. Хромосомные aberrации (структурные перестройки хромосом), механизмы происхождения, фенотипические проявления, эволюционное значение. Геномные мутации (числовые аномалии), механизмы их возникновения, фенотипические проявления. Классификация мутаций по их локализации. Соматические мутации. Герминативные мутации. Спонтанный мутагенез. Факторы, приводящие к возникновению спонтанных мутаций у человека. Методы определения спонтанных мутаций (доминантных, рецессивных, Х-сцепленных). Прямые и косвенные методы определения мутаций. Радиационный мутагенез. Основные механизмы возникновения мутаций при действии радиации. Зависимость эффекта от вида радиации, дозы и мощности. Проблема генетических последствий действия радиации на человека. Репарация ДНК, ферменты рестрикции, модификация. Репаративные системы, дефекты системы репарации. Химический мутагенез. Классификация мутагенов. Молекулярные механизмы действия химических соединений на геном человека (лекарственных веществ, пищевых добавок, применяемых в производственных условиях и в быту). Биологические факторы мутагенеза. Вирусы. Токсины. Вакцины. Мутагенное воздействие ультрафиолетовых лучей. Механизм повреждающего действия генетических структур ультрафиолетовыми лучами. Репарационные механизмы при ультрафиолетовом повреждении (фотореактивация, темновая репарация). Механизмы возникновения мутаций при ультрафиолетовом облучении. Заболевания, связанные с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению. Влияние ультрафиолетового облучения на иммунную систему человека. Программы и методы тестирования факторов среды на мутагенность. Оценка генетических последствий. Программы массового скрининга химических соединений. Полная программа тестирования. Правила экстраполяции результатов, полученных на биологических объектах, на человеке. Принципы медико-генетического консультирования при мутагенных воздействиях.

Раздел 6 «Хромосомные болезни»

Определение понятия хромосомных болезней, их классификация, распространенность в популяциях. Факторы, влияющие на возникновение хромосомной патологии. Генотип. Возраст. Пол. Элиминация аномальных гамет и зигот. Мозаичные и полные формы хромосомных болезней. Удельный вес хромосомной патологии в этиологии спонтанных аборт. Основные показания для проведения хромосомного анализа.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с аномалиями в системе половых хромосом. Синдромы Х-моносомии (Шерешевского-Тернера), клиника, его клинико-цитогенетические варианты. Трисомии и полисомии Х-хромосомы, цитогенетические варианты. Синдром Клайнфельтера, клиника, его клинико-цитогенетические варианты.

Истинный гермафродитизм. Смешанная форма дисгенезии гонад. Структурные аномалии Х- и Y-хромосом, их фенотипические проявления. Принципы медико-генетического консультирования при патологии в системе половых хромосом.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с числовыми аномалиями аутосом. Синдром трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна), его цитогенетические варианты. Синдром трисомии хромосомы 13 (синдром Патау), его цитогенетические варианты. Синдром трисомии хромосомы 18 (синдром Эдвардса), его цитогенетические варианты. Синдром трисомии хромосом 8, 9, 11, 22, их цитогенетические варианты. Особенности медико-генетического консультирования в семьях с синдромами аутосомных трисомий

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных со структурными перестройками хромосом. Синдром del(4p) – частичной моносомии короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа-Хиршхорна), его цитогенетические варианты. Синдром del(5p) – частичной моносомии короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика»), его цитогенетические варианты. Синдром del(13p) – частичной моносомии короткого плеча хромосомы 13 (синдром Орбели), его цитогенетические варианты. Синдром del(18p и 18q) – частичной моносомии короткого и длинного плеча хромосомы 18, его цитогенетические варианты

Синдром del(9p) – частичной моносомии короткого плеча хромосомы 9, (синдром Альфи), его цитогенетические варианты. Синдром del(21q) – частичной моносомии длинного плеча хромосомы 21, его цитогенетические варианты. Синдром del(22q) – частичной моносомии длинного плеча хромосомы 22, его цитогенетические варианты. Основные характеристики синдромов частичных хромосомных трисомий. Синдром dup(9q), частичной трисомии длинного плеча хромосомы 9, (синдром Реторе), его цитогенетические варианты. Особенности медико-генетического консультирования в семьях с частичными моно- и трисомиями. Клинико-цитогенетическая характеристика X-сцепленной умственной отсталости, синдром ломкой X-хромосомы. Показания к проведению хромосомного анализа в семейных случаях заболевания. Представление о молекулярно-генетических механизмах развития синдрома ломкой X-хромосомы.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с микроструктурными перестройками кариотипа. Возможности метода анализа раннеметафазных хромосом с выявлением отдельных нозологических форм заболеваний. Микроделеционные синдромы, как болезни «генных последовательностей». Диагностика микроделеционных синдромов. Механизмы образования микроделений в геноме. Синдром Вильямса. Синдром Смита-Магениса. Синдром Миллера-Диккера. Синдром «кошачьего глаза». Синдром Де Ланге. Синдром Ди Джорджи.

Болезни геномного импринтинга. Заболевания, связанные с нарушением импринтинга и их молекулярная диагностика. Синдром Прадера-Вилли. Синдром Ангельмана. Синдром Беквитта-Видемана и др. Синдром Сильвера-Рассела.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с повышенной нестабильностью хромосом. Анемия Фанкони. Синдром Блума. Атаксия-телеангиозектазия (синдром Луи-Барр). Пигментная ксеродерма. Частота и спектр хромосомных aberrаций в клетках больных с повышенной нестабильностью хромосом. Патогенетические механизмы этих состояний. Повышенная предрасположенность синдромов к возникновению злокачественных новообразований. Современные представления о механизмах канцерогенеза. Рак- заболевание генома. Понятие об онкогенах. Пути активации онкогенов при канцерогенезе. Образование химерных генов в опухолях. Понятие о генах-супрессорах опухолевого роста. Современная двухударная модель Кнадсена. Механизмы инактивации генов-супрессоров в опухоли. Генетическая и эпигенетическая регуляция генов при опухолеобразовании. Геномный импринтинг и канцерогенез. Наследственные онкологические синдромы. Спорадический рак. Проблема хромосомного полиморфизма у человека. Вариабельность структуры, количества и локализации районов, содержащих конститутивный гетерохроматин в кариотипе человека. Особая роль вторичных перетяжек хромосом 1, 9, 16, дистальной части X-хромосомы, спутничных путей, спутников, коротких плеч акроцентрических хромосом.

Понятие о возможной адаптивной ценности отдельных вариантов хромосомного полиморфизма. Понятие о возможной связи отдельных вариантов хромосомного полиморфизма с патологическими состояниями. Специфика микроскопического анализа отдельных вариантов хромосомного полиморфизма, их дифференциация от структурных перестроек кариотипа человека.

Раздел 7 «Моногенные формы наследственных болезней (патогенез, клиника, диагностика, частота в популяции)»

Общая характеристика наследственных болезней обмена (НБО). Этиология и патогенез. Клиническая классификация. Нарушения синтеза или катаболизма высокомолекулярных соединений. Нарушения метаболизма, приводящие к проявлениям по типу «интоксикации» продуктами накопления. Дефекты, связанные с нарушением баланса внутриклеточной энергии. Типы наследования. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность НБО. Полилокусность и полиаллелизм. Взаимодействие генотипа и среды в формировании НБО. Уровни диагностики НБО. Исследование дефектного гена. Анализ аномального белкового продукта. Анализ блокированной метаболической цепи. Оценка клинических проявлений. Принципы лечения НБО. Обезвреживание накапливающихся токсических метаболитов. Рестриктивная диета. Введение продуктов нарушенного синтеза. Заместительная энзимотерапия. Мобилизация нерастворимых веществ, откладывающихся в результате метаболического блока. Клеточная и органная трансплантация. Коррекция неблагоприятных средовых факторов.

Генотерапия. НБО аминокислот. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики. Гиперфенилаланинемия. Недостаточность фенилаланингидроксилазы. Фенилкетонурия. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика в рамках массового просеивания новорожденных, лабораторный контроль за лечением

Лечение. Диетотерапия. Принципы расчета диеты. Применение различных гидролизатов и смесей аминокислот. ДНК-диагностика. Частоты в популяции. Медико-генетическое консультирование. Материнская фенилкетонурия. Клинические признаки ФКУ у новорожденных. Метаболические нарушения. Лечение и прогноз. Дефекты метаболизма биоптерина. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Нарушение обмена тирозина. Наследственная тирозинемия, тип 1 (гепаторенального типа). Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Наследственная тирозинемия, тип 2 (синдром Ричнера-Ханхарта). Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Алкаптонурия. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Нарушение цикла мочевины. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот. Клиника, метаболические нарушения, лабораторная диагностика, лечение. Недостаточность цистатионинбета-синтетазы. Нарушение трансметилирования. Недостаточность сульфитоксидазы. НБО органических кислот. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики. Нарушения обмена органических кислот с разветвленной боковой цепью. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. НБО углеводов. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики. Нарушение обмена галактозы. Клинические формы галактоземии. Метаболические нарушения при галактоземии. Лабораторная диагностика галактоземии. Подходы к массовому скринингу галактоземии. Генетический полиморфизм галактоземии. ДНК-диагностика галактоземии. Нарушение обмена фруктозы. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. Болезни накопления гликогена. Печеночные формы. Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы. Мышечные формы. Генерализованная форма – болезнь Помпе

Нарушение пируватдегидрогеназного комплекса и цикла трикарбоновых кислот. Нарушения окисления жирных кислот. Недостаточность ферментов дыхательной цепи. Неонатальные и инфантильные формы. Синдром Пирсона. Синдром Вольфрама.

Кетоацидотическая форма. Взрослые формы. MERRF. MELAS. LHON. Синдром Кериса-Сейра. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз

Общая характеристика, критерии лизосомных болезней. Особенности накапливающихся субстратов. Лабораторная диагностика. Лечение. Мукополисахаридозы

Гурлерподобный фенотип. Моркиоподобный фенотип. Гликопротеинозы. Фукозидоз. Маннозидоз. Аспартилглюкозаминурия. Болезнь Тея-Сакса. Болезнь Зандгоффа. Болезнь Краббе. Болезнь Фабри. Болезнь Гоше и т.д. Нарушения лизосомного транспорта

Пероксисомные болезни. Общая характеристика. Нарушения функции пероксисом. Диагностика. Лечение. Генерализованные пероксисомные болезни. Классический синдром Целльвегера. Неонатальная адренолейкодистрофия. Инфантильная форма болезни Рефсума. Пероксисомные болезни с неизменным числом пероксисом и нарушением нескольких биохимических функций. Целльвегерподобный синдром. Псевдоцелльвегера синдром. Пероксисомные болезни с неизменным числом пероксисом и нарушением единственной биохимической функции. Псевдонеонатальная адренолейкодистрофия. Х-сцепленная адренолейкодистрофия. Ризомелическая точечная хондродисплазия. Классическая болезнь Рефсума. Глютаровая ацидемия, тип 3. Акаталаземия.

Нарушение транспорта аминокислот. Лизинурическая непереносимость белка. Болезнь Хартнупа. Синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Почечно-тубулярный ацидоз

Гипофосфатемия. Почечный несахарный диабет. Почечный солевой диабет. Муковисцидоз. Клиника. Метаболические нарушения. Лабораторная диагностика. Лечение и прогноз. ДНК-диагностика. Ген CFTR, спектр мутаций. Характеристика белкового продукта.

Мембранопатии эритроцитов. Эритроцитарные ферментопатии. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Наследственные гемоглобинопатии

Качественные. Количественные. Нарушения системы свертывания.

Общая характеристика. Диагностика. Лечение

Общая характеристика. Диагностика. Лечение. Нарушение биосинтеза и структуры коллагена. Синдром Марфана. Несовершенный остеогенез. Синдром Элерса-Данлоса.

Общая характеристика. Диагностика. Лечение. Непереносимость лактозы. Непереносимость сахарозы.

Моногенные формы злокачественных заболеваний. Понятие доминантных онкогенов. Классы доминантных онкогенов. Типы нарушений. Опухоли. Наследственные опухолевые синдромы. Нейрофиброматоз, тип I, II, Туберозный склероз, Синдром базально-клеточных невусов, синдром Горлина, болезнь Коудена. Дать характеристику каждого из перечисленных синдромов (ключевое биохимическое звено патогенеза, клинические проявления, возможности диагностики, лечения).

Характеристика наследственных синдромов в зависимости от преимущественного поражения системы и органов. Клиника, диагностика, лечение, профилактика наследственных синдромов с преимущественным нарушением:

Физического развития (нанизм, гигантизм, макро- и микросомия). Синдром Сотоса. Синдром Дубовица. Лепречаунизм. Синдром Нунан. Синдром Секкеля. Синдром Корнелии де Ланге. Синдром Вильямса. Синдром Рубинштейна-Тейби. Синдром Рассела-Сильвера. Синдром Робинава. Синдром Аарскога. Синдром Ларона. Гипофизарная карликовость Синдром Коккейна. Пикнодизостоз. Синдром Эллис-ван-Кревельда. Кожи, волос, подкожной клетчатки, ногтей. Ангидротическая и гипогидротическая эктодермальная дисплазии. Синдром Чедиака-Хигаши. Синдром вялой кожи. Синдром тотальной липодистрофии. Синдром нейрофиброматоза Реклингаузена, тип 1. Синдром подколенного птериgiuma. Трихоринофалангеальный синдром 1 и 2 типов. Туберозный склероз. Синдром Шегрена-Ларсена. Синдром глухоты и скрученных волос. Синдром LEOPARD. Синдром ЕЕС. Ихтиоз. Ладонно-подошвенный гиперкератоз. Синдром Ротмунда-Томпсона. Костно-суставной системы. Акроцефалосиндактилии Апера, Сэтре-

чотзена, Пфайффера. Акроцефалополидактилии. Синдром Аазе. Ахондроплазия. Акрофациальный дизостоз Нагера. Цефалополисиндактилия Грейга. Диастрофическая дисплазия Карликовость Ларона-Леви, пангипопитуитарная. Синдром Крузона Кампомелическая дисплазия. Синдром Ларсена. Синдром Поланда. Тетрафокомелия Робертса. Синдром Фримена-Шелдона. Хондродисплазия точечная Конради-Хюнермана. Сиреномиелия. Синдром COFS. Синдром FFU. Синдром Холт-Орама. Синдром Франческетти. Сердечно-сосудистой системы Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера. Синдром TAR. Ассоциация VATER. Пищеварительной системы. Синдром Гарднера. Синдром Пейтца-Егерса. Болезнь Книста. Эндокринной системы. Глухота врожденная и зоб. Синдром Козна. Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля. Синдром Альстрема. Мочеполовой системы. Синдром Альпорта. Поликистоз почек. Синдром Лоу. Синдром тестикулярной феминизации (полной и неполной). Чистая дисгенезия гонад. Органа зрения. Тапеторетинальная абиотрофия. Врожденные катаракты. Синдром Ваарденбурга. Глазозубопальцевой синдром. Синдром Ленца. Синдром Маршалла. Органа слуха. Нейросенсорная тугоухость. Отосклероз. Синдром Гольденхара. Синдром Ушера. Нервно-мышечной системы. Хорея Гентингтона. Торсионная мышечная дистония. Болезни Фридрейха и Штрюмпеля. Миодистрофия Дюшена, форма Беккера. Клиника, клинический полиморфизм. Генетика: локализация и характеристика гена дистрофина, спектр мутаций, характеристика белкового продукта. Лечение и прогноз. Миопатия Эрба. Миопатия Ландузи-Дежерина и другие X-сцепленные формы. Проксимальные спинальные амиотрофии, типы 1-3. Наследственные мотонейросенсорные нейропатии. Факоматозы. Наследственные нарушения сердечного ритма. Наследственные кардиомиопатии.

Лечение наследственных заболеваний: общие подходы к лечению наследственных болезней: симптоматическая терапия, патогенетическая, этиотропная, хирургическая. Этиотропное лечение: клеточная и генная терапия, риски.

Раздел 8 «Болезни с наследственным предрасположением»

Общая характеристика болезней с наследственным предрасположением

Доказательство роли генетических и средовых факторов в происхождении мультифакториальных болезней (МФБ). Этиологическая гетерогенность и клинический полиморфизм МФБ. Вклад главного гена в происхождение МФБ.

Методы генетического анализа МФБ и генетические модели исследования. Статистические. Непрерывная изменчивость (генетика количественных признаков). Генетика качественных признаков (неменделирующих). Молекулярно-генетические методы изучения МФБ. Картирование главных генов. Ассоциации МФБ. Клинико-генетическая характеристика МФБ.

Профилактика болезней с наследственным предрасположением. Принципы медико-генетического консультирования при МФБ. Принципы диспансеризации семей с МФБ. Формирование групп риска для диспансерного учета. Подходы к индивидуальной профилактике заболеваний. Периконцепционная профилактика при врожденных пороках развития. Мониторинг ВПР в системе профилактики МФБ. Принципы организации. Методология. Эффективность

Раздел 9 «Профилактика наследственных болезней»

Уровни профилактики наследственной и врожденной патологии. Гаметический. Презиготический. Пренатальный. Постнатальный.

Медико-генетическое консультирование. Историческая справка. Роль С. Н. Давиденкова в организации медико-генетического консультирования в России. Функции медико-генетических консультаций на современном этапе. Определение медико-генетического прогноза потомства. Уточнение диагноза с помощью генетических методов. Помощь семье в принятии правильного решения относительно дальнейшего деторождения. Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения. Ретро- и проспективное медико-генетическое консультирование. Задачи медико-генетических

консультаций с точки зрения организации здравоохранения. Задачи медико-генетических консультаций с медицинской точки зрения. Задачи медико-генетических консультаций с социально-психологической точки зрения. Принципы расчета повторного генетического риска. Моногенной патологии. Генотипы родителей известны. Генотипы родителей неизвестны. Хромосомных болезнях. При числовых нарушениях. При мозаицизме. При структурных перестройках. Мультифакториальных заболеваниях. Эмпирический риск. Ассоциации. Кровно-родственных браках. Генетический прогноз при мутагенных воздействиях. Эффективность медико-генетического консультирования. Уровень понимания медико-генетического заключения. Социальные факторы, влияющие на принятие решения

Популяционный подход к сбору данных (когортный подход). Родильные дома. Детские поликлиники. Детские прозекуры. Клинический подход по сбору данных (по обращаемости). Детские клинические больницы. Детские прозекуры. Подход case-control. Статистическая обработка материала. Величина исходной частоты врожденных аномалий развития (base-line). Компьютерная программа по базе данных (ECLAMPC). Статистические технологии. Международная классификация врожденных аномалий развития X пересмотра. Частота врожденных аномалий развития. Принципы обнаружения новых тератогенов. Выявление гетерозигот НБО.

Периконцепционная профилактика. Понятие о периконцепционной профилактике врожденной и наследственной патологии. Показания для проведения периконцепционной профилактики супружеской паре. Этапы периконцепционной профилактики. Санация очагов инфекции. Устранение потенциальных тератогенов и мутагенов. Особенности наблюдения за беременной женщиной, мониторинг состояния плода. «Лечение» фолиевой кислотой. Диетотерапия.

Терапия акушерской патологии. Эффективность периконцепционной профилактики.

Пренатальная диагностика. Общие показания к пренатальной диагностике. Методические подходы к пренатальной диагностике. Неинвазивные методы. УЗИ-диагностика (эхография). Общие принципы. Методические подходы. Разрешающая способность. Инвазивные методы. Возможности лабораторного исследования (амниотической жидкости, культуры клеток, осложнения). Биопсия хориона. Сроки беременности. Показания. Методические подходы

Возможности лабораторного исследования («прямые» препараты ворсин хориона, культуры клеток хориона, осложнения). Осложнения. Кордоцентез. Сроки беременности

Показания, противопоказания. Методика проведения. Возможности лабораторного исследования крови плода. Осложнения. Фетоскопия как метод биопсии тканей плода. Пренатальный скрининг по сывороточным факторам матери. Альфа-фетопротеин. Хорионический гонадотропин. Неконъюгированный эстриол. Белок беременных РАРР-А. Эффективность программ. Пренатальный скрининг по клеткам плода в крови матери. Пренатальная ДНК-диагностика наследственных болезней. Прямые методы. Методы обнаружения протяженных делеций в гене (блот-гибридизация по Саузерну, полимеразная цепная реакция). Сканирующие методы для выявления малых мутаций. Метод прямого секвенирования. Косвенные методы. ДНК-маркеры. Анализ гаплотипов. Значение пренатальной диагностики в снижении уровня наследственной и врожденной патологии

Неонатальный скрининг. Требования к программам массового скрининга. Требования к лабораторным методам. Доступность лечения выявленных заболеваний. Частоты заболеваний (наиболее распространенные). Экономическая выгода. Размер популяции. Принципы осуществления программ массового скрининга новорожденных на ФКУ и врожденный гипотиреоз. Обеспечение лабораторного выявления и контроля за лечением ФКУ и врожденного гипотиреоза. Контроль качества скринирующих программ на ФКУ и врожденного гипотиреоза. Раннее лечение новорожденного с ФКУ и врожденным гипотиреозом. Медико-генетическое консультирование семьи с ФКУ и

гипотиреозом. Принципы осуществления программ массового скрининга новорожденных на галактоземию, аденогенитальный синдром и муковисцидоз. Обеспечение лабораторного выявления и контроля за лечением галактоземии, аденогенитального синдрома и муковисцидоза. Контроль качества скринирующих программ на галактоземию, аденогенитальный синдром и муковисцидоз. Раннее лечение новорожденного с галактоземией, аденогенитальным синдромом и муковисцидозом. Медико-генетическое консультирование семьи с галактоземией, аденогенитальным синдромом и муковисцидозом. Региональные и этнические особенности программ. Эффективность программ массового скрининга в системе профилактики наследственных заболеваний

Раздел 10 «Лабораторные методы диагностики»

Исследование полового хроматина. Определение X-хроматина (телец Барра) в образцах клеточного материала. Определение Y-хроматина (F-телец) в образцах клеточного материала. Показания к проведению X- и Y-телец полового хроматина. Ограничения метода. Хромосомный анализ. Клинические показания для проведения хромосомного анализа. Методы приготовления хромосомных препаратов из. Культуры периферической крови. Культуры биоптата кожи. Культуры эмбриональных фибробластов. Клеточных образцов опухолевого материала. Особенности обработки клеточных культур для получения хромосомных препаратов. Методы окрашивания хромосомных препаратов. Метод равномерного окрашивания. Метод дифференциального продольного свечения метафазных хромосом при окрашивании флуорохромами (Q-метод)

Метод, выявляющий линейную дифференцированность метафазных хромосом красителем Гимза (G-метод). Метод, выявляющий локализацию конститутивного гетерохроматина в метафазных хромосомах человека (C-метод). Метод, выявляющий локализацию ядрышкообразующих районов в метафазных хромосомах (Ag-метод). Метод дифференциального окрашивания препаратов прометафазных (раннеметафазных) хромосом, область его применения. Метод выявления ломкой (фрагильной) X-хромосомы

Особенности культивирования лимфоцитов периферической крови. Специфика хромосомного анализа. Принципы идентификации метафазных хромосом человека. Классификация равномерно окрашенных хромосом согласно Денверской номенклатуре. Принципы идентификации индивидуальных хромосом согласно Международной системе цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2020). Терминология и символы в обозначении числовых аномалий кариотипа человека. Терминология и символы в обозначении структурных аномалий в кариотипе человека. Цитогенетический анализ полных (регулярных) и мозаичных форм аномалий кариотипа. Протокол хромосомного анализа, составление заключения по его данным. Молекулярно-цитогенетические методы диагностики хромосомной патологии с применением хромосома-специфичных ДНК-зондов. Клинические показания для проведения молекулярно-цитогенетического исследования. Метод гибридизации нуклеиновых кислот *in situ*. Запись результатов молекулярно-цитогенетического исследования согласно Международной системе цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2020).

Биохимические методы диагностики наследственных болезней. Правила сбора и хранения биологического материала. Моча. Физические свойства. Получение и хранение. Качественные пробы, выполняемые с мочой. Кровь. Способы взятия и хранения. Получение плазмы, сыворотки, отдельных фракций клеточных элементов. Другие виды биологического материала. Биопсийный материал. Материал, получаемый при инвазивных методах пренатальной диагностики. Контроль качества (КК) лабораторных исследований. Внутрिलाбораторный КК. Контрольные материалы. Контроль воспроизводимости. Контроль правильности. Методы, не требующие контрольных материалов. Межлабораторный КК. Статистическая обработка результатов. Оценка отдельных лабораторий. Международный КК. Общая характеристика физико-химических методов. Законы пропускания и поглощения. Фотометрия и фотометрическая аппаратура.

Флуориметрия и флуориметрическая аппаратура. Пламенная фотометрия. Потенциометрическая рН-метрия. Типы хроматографии. Адсорбционная. Ионообменная. Распределительная. Аффинная. Гель-фильтрация. Тонкослойная хроматография. Высокоэффективная хроматография. Газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Электрофорез в различных носителях. Одномерный. Двумерный. Седиментационный анализ. Иммуноферментативный анализ. Теоретические основы биохимических методов диагностики. Аминокислоты. Физико-химические свойства. Номенклатура. Метаболизм. Фенилаланина и тирозина. Серосодержащих аминокислот. Аминокислот с разветвленной боковой цепью и др. Орнитиновый цикл. Методы разделения, идентификации, количественного определения аминокислот. Белки. Структура – первичная, вторичная, третичная. Домены. Методы разделения, идентификации, количественное определение белков. Ферменты. Структура

Активный центр. Механизм ферментативного катализ. Кинетика ферментативных реакций. Множественные формы. Анализ активности ферментов с использованием природных субстратов. Хромогенных. Флуорогенных. Радиоактивных. Анализ активности ферментов с использованием синтетических субстратов. Углеводы. Физико-химические свойства. Номенклатура. Метаболизм. Гликолиз. Пентозофосфатный цикл. Гликоген – синтез и распад. Поддержание уровня глюкозы в крови. Методы идентификации и количественного определения углеводов. Подходы к селективному скринингу галактоземии. Подходы к массовому скринингу галактоземии. Методы определения лактата и пирувата. Липиды и липопротеины. Триглицериды. Жирные кислоты. Холестерин. Фосфолипиды. Методы разделения и идентификации липидов и липосодержащих молекул. Цикл лимонной кислоты как общий конечный путь окисления аминокислот, углеводов и жиров. Гормоны. Структура. Механизм действия. Методы определения различных классов. Методы определения предшественников и метаболитов стероидных гормонов. Витамины. Водорастворимые. Жирорастворимые. Методы определения витаминов. Электролитный, водный, кислотно-щелочной баланс. Минеральные ионы. Микроэлементы. Методы определения неорганических ионов. Компартиментализация клеточных процессов. Клеточные органеллы. Митохондрии. Структура, биогенез и функции. Цепь транспорта электронов. Окислительное фосфорилирование. Методы определения активности ферментов цепи транспорта электронов. Методы определения бета-гидроксибутирата и ацетоацетата. Лизосомы. Биогенез и функции. Лизосомные гликозидазы. Методы определения лизосомных ферментов. Методы анализа и идентификации гликозаминогликанов. Методы анализа и идентификации олигосахаридов. Пероксисомы. Биогенез и функции. Ферменты пероксисом. Определение очень длинноцепочечных жирных кислот, а также фитановой, пипеколовой кислот, плазмалогенов и других компонентов пероксисом с помощью газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии. Определение активности пероксисомных ферментов.

Программа «Геном человека» и ее итоги. Общие характеристики генома человека. ДНК-гибридизация. Картирование генов с помощью ДНК-зондов. Гибридизация *in situ*. Методы «прямой генетики». Позиционное клонирование. Различные виды генетических карт человека. Клонирование генов. Векторы для клонирования ДНК. Энзимы, употребляемые в молекулярном клонировании и ДНК-диагностике. ДНК-полимеразы. ДНК-зависимые РНК-полимеразы. Лигазы, киназы, фосфатазы. Нуклеазы ротеолитические ферменты. Рестрикция ДНК. Рестриктазы. Типы и классификация ферментов рестрикции. Сайты рестрикции. ПДРФ. Условия проведения реакции рестрикции. Рестрикционный анализ ДНК человека. Молекулы нуклеиновых кислот, используемые в ДНК-диагностике. Принципы и методы выделения ДНК из эукариотических клеток и тканей. Принципы и методы выделения РНК из эукариотических клеток и тканей. Синтез олигонуклеотидов. Амплификационные методы, применяемые в ДНК-диагностике. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Многолокусная

реакция амплификации. Реакция амплификации с «внутренними» праймерами. Методы усиления сигнала при ПЦР. Секвенирование ДНК. Принцип секвенирования ДНК по Сэнгеру. Секвенирование ДНК на автоматическом анализаторе. Гибридизационные методы, применяемые в ДНК-диагностике. Реакция блот-гибридизации. Аллель-специфическая гибридизация. Дот-гибридизация. Нозерн-гибридизация. Гибридизация *in situ*. Гибридизация и клонирования последовательностей ДНК на метафазных хромосомах. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ*. Электрофорез нуклеиновых кислот. Аппараты, применяемые для электрофореза нуклеиновых кислот. Электрофорез в агарозных гелях. Параметры, определяющие скорость миграции ДНК через гель. Электрофорез в полиакриламидных гелях. Методы окрашивания гелей. Элюирование фрагментов ДНК из гелей. ДНК-диагностика наследственных болезней. Прямые методы ДНК-диагностики. Косвенная ДНК-диагностика. Полиморфные ДНК-маркеры. Выбор полиморфным ДНК-маркеров для ДНК-диагностики. Понятие информативности метода. Анализ микросателлитного полиморфизма ДНК. Методы ПЦР-ПДРФ в ДНК-диагностике. ДНК-диагностика и оценка генетического риска. Понятие информативности семьи

ДНК-диагностика заболеваний, связанных с нарушением импринтинга. Методы оценки аллельного метилирования. Метил-специфическая ПЦР. Метил-чувствительная ПЦР. Оценка генетического риска. Методы регистрации точковых мутаций и порядок записи точковых мутаций по номенклатуре. Область применения ДНК-диагностики. Пренатальная ДНК-диагностика. Пресимптоматическая ДНК-диагностика и диагностика носительства наследственных болезней. Геномная дактилоскопия. ДНК-диагностика в онкологии. ДНК-диагностика инфекционных заболеваний. ДНК-диагностика фенилкетонурии (ФКУ) и врожденного гипотиреоза. ДНК-диагностика галактоземии, адреногенитального синдрома и муковисцероза. ДНК-диагностика в кардиологии. Преимплантационная ДНК-диагностика при ВРТ. Оборудование лаборатории для молекулярно-генетических исследований. Источники ошибок при ДНК-диагностике. Условия работы в молекулярно-генетической лаборатории. Проблема загрязнения материала. Техника безопасности при работе с мутагенными и токсичными веществами. Условия работы с радиоактивными метками. Фотосъемка гелей. Биологический материал, используемый в ДНК-диагностике. Условия взятия, хранения, транспортировки биологических материалов.

6. Самостоятельная работа ординаторов

Самостоятельная работа ординаторов по дисциплине «Лабораторная генетика» включает в себя:

- работу с литературными источниками информации и с электронными образовательными ресурсами;
- работу с медицинской документацией;
- подготовку к представлению истории болезни;
- подготовку рефератов и докладов на клинических разборах и семинарах;
- подготовку презентаций по интересному клиническому случаю, редким нозологическим формам.

Примерные темы рефератов:

1. Принцип и применение полимеразной цепной реакции.
2. Принципы диагностики наследственных болезней обмена. Показания для проведения биохимической диагностики.
3. Неонатальный скрининг. Заболевания, выявляемые при проведении неонатального скрининга.
4. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена. Показания для проведения биохимической диагностики.
5. Биохимический пренатальная диагностика с использованием сывороточных маркеров первого и второго триместра беременности. Программы расчета риска.

6. Структура гена. Экзоны, интроны, регуляторные области, спейсеры.
7. Типы структурных хромосомных мутаций. Делеции, дупликации, транслокации, инверсии, инсерции, кольцевые и дицентрические хромосомы, изохромосомы и маркерные хромосомы. Примеры.
8. Микроделеционные и микродупликационные хромосомные синдромы. Клиника и этиология синдромов Лангера-Гидеона, Видемана-Беквита, Прадера-Вилли, Энгельмана и Вильямса.
9. Методы подтверждающей диагностики наследственных болезней обмена.
10. Просеивающие программы, цели и задачи, требования к методам, используемым в программах скрининга.

7. Образовательные технологии

Образовательные технологии: лекции, практические, в том числе семинарские занятия, самостоятельная работа ординаторов.

При проведении занятий используются активные и интерактивные формы занятий (разбор конкретных ситуаций) в сочетании с внеаудиторной работой.

Весь лекционный курс построен на основе современных информативных критериев диагностики, лечения и реабилитации больных. Лекции читаются с применением современных средств демонстрационных ММ-презентаций. Получение профессиональных знаний осуществляется путем изучения предусмотренных учебным планом разделов дисциплины не только на лекциях, но и семинарских и практических занятиях, клинических обходах, проводимых профессорско-преподавательским составом в рамках отведенных учебным планом и программой часов.

Семинарские занятия проводятся в интерактивной форме, ординаторы готовят презентации, доклады, обмениваются мнением по проблематике семинара. Предусматривается самостоятельная работа с литературой.

8. Формы текущего контроля и промежуточной аттестации, критерии оценки

Текущий контроль качества усвоения знаний, умений, владений по дисциплине проводится в 2 этапа:

1. Тестирование – 10 вопросов по разделу
2. Устное собеседование по контрольным вопросам – 2 вопроса по разделу

В ряде случаев в конце изучения некоторых разделов устное собеседование при проведении промежуточного контроля дополняется решением клинической (ситуационной) задачи. Ситуационная задача содержит описание клинической ситуации при проведении медико-генетического консультирования и ряд вопросов.

На первом этапе каждый ординатор получает тестовое задание, которое выполняется письменно, время тестирования составляет 10 минут. Зачет по тестированию ставится, если ординатор правильно ответил не менее, чем на 70% тестовых заданий.

Затем ординатор получает 2 контрольных вопроса по пройденному разделу, готовится 20 минут, после чего дает устный ответ. В случае, когда в рамках промежуточного контроля используется решение клинической (ситуационной) задачи, ординатор получает 1 задачу, дается дополнительное время на решение – 10 минут. Ответ ординатора оценивается по 5-ти бальной системе.

Общая оценка при проведении промежуточного контроля должна учитывать оценки за все этапы. Неудовлетворительные результаты на любом этапе дает преподавателю право снижать оценку или не аттестовать ординатора по данному разделу.

Промежуточная аттестация проводится в форме зачета с оценкой, который состоит из двух этапов:

1. Тестирование проводится в компьютеризированном варианте. Программа автоматически формирует случайную выборку из тестов по всем разделам, содержащую

100 вопросов. Ординатору выбирает правильные ответы, на тестирование отводится 60 минут.

2. Устное собеседование по контрольным вопросам. Каждый ординатор получает билет, который состоит из трех теоретических вопросов из разных разделов дисциплины и ситуационной задачи, готовится 40 минут и дает устный ответ. Ответ оценивается по 5-ти бальной системе.

Критерии оценки результатов тестирования:

Тестовое задание засчитывается с оценкой «удовлетворительно», если соискатель правильно ответил не менее чем на 70% тестовых заданий, с оценкой «хорошо» при 80%, «отлично» при 90% правильных ответов

Критерии оценки при устном собеседовании:

- оценка «отлично» ставится в том случае, когда ординатор глубоко и прочно усвоил весь программный материал, исчерпывающе, последовательно, грамотно и логически стройно его излагает, не затрудняется с ответом при видоизменении задания, свободно справляется с решением клинических задач, правильно обосновывает принятые решения, умеет самостоятельно обобщать и излагать материал, не допуская при этом ошибок;

- оценка «хорошо» ставится, если ординатор твердо знает программный материал, грамотно и по существу излагает его, не допускает существенных неточностей в ответе на вопрос, может правильно применять теоретические положения и владеет необходимыми умениями и навыками при выполнении практических заданий;

- оценка «удовлетворительно» ставится, если ординатор освоил основной материал, но не знает отдельных деталей, допускает неточности, недостаточно правильные формулировки, нарушает последовательность в изложении программного материала и испытывает затруднения при решении клинической задачи;

- оценка «неудовлетворительно» ставится, если ординатор не знает отдельных разделов программного материала, допускает при ответе существенные ошибки, не выполняет практические задания, не приводит решение клинической задачи.

По результатам обоих этапов определяется общая итоговая оценка зачета. Неудовлетворительные результаты на любом этапе дает преподавателю право снижать оценку или не аттестовать ординатора.

9. Оценочные средства для текущего контроля и промежуточной аттестации

Примеры оценочных средств:

Оценочные средства (контрольно-измерительные материалы для всех видов аттестации) составлены преподавателями, периодически обновляются.

Примеры оценочных средств:

1) Контрольные вопросы:

1. Вклад Ф. Гальтона в развитие генетики
2. Значение медицинской генетики для общей патологии человека.

Классификация болезней человека (генетические аспекты).

3. Этиология и патогенез моногенных болезней.
4. Размер генома человека. Физические и генетические меры размерности генома.

5. Болезни обмена клеточных органелл. Лизосомные болезни (этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика).

6. Принцип и применение полимеразной цепной реакции.

7. Принципы диагностики наследственных болезней обмена. Показания для проведения биохимической диагностики.

8. Неонатальный скрининг. Заболевания, выявляемые при проведении неонатального скрининга.

9. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена. Показания для проведения биохимической диагностики.

10. Биохимический пренатальная диагностика с использованием сывороточных маркеров первого и второго триместра беременности. Программы расчета риска.
11. Структура гена. Экзоны, интроны, регуляторные области, спейсеры.

2) Тестовые задания:

1. ЦИТОГЕНЕТИКА – ЭТО НАУКА, КОТОРАЯ ИЗУЧАЕТ
 - а) структуру и функции хромосом
 - б) строение клетки
 - в) строение хромосомы
2. ГЕТЕРОХРОМАТИН- ЭТО
 - А) конденсированные, транскрипционно неактивные последовательности хромосомной ДНК
 - Б) деконденсированный хроматин
 - В) структуры, содержащие особые типы ДНК и белки, которые образуют концевые участки хромосом
3. ИЗОХРОМОСОМА ЭТО ХРОМОСОМА, ОБРАЗОВАННАЯ
 - А) в результате слияния двух коротких или двух длинных плеч хромосом
 - Б) в результате делеции длинного плеча хромосомы
 - В) в результате делеции короткого плеча хромосомы
4. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ – ЭТО
 - А) потеря теломерного участка хромосомы
 - Б) потеря хромосомного материала внутри плеча хромосомы
 - В) потеря центромеры хромосомы
5. ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА В КРОВИ ПАЦИЕНТА ЯВЛЯЕТСЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ
 - острой гемолитической анемии
 - а) Синдрома Жильбера
 - б) Синдрома Секкеля
 - в) синдрома Шерешевского-Тернера
 - г) фенилкетонурии
6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГАЛАКТОЗЕМИИ ВКЛЮЧАЕТ:
 - А) определение наличия нейтрального жира в кале
 - Б) определение уровня активности эластазы в кале
 - В) определение уровня фенилаланина в крови
 - Г) определение уровня глюкозы в моче
7. ПРИ ФОСФАТ-ДИАБЕТЕ В МОЧЕ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ:
 - А) бактерий
 - Б) лейкоцитов
 - В) фосфатов
 - Г) эритроцитов
8. В БИОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА ОТМЕЧАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ:
 - А) глюкозы

- Б) креатинфосфокиназы
- В) непрямого билирубина
- Г) общего белка
- Д) СРБ

9. В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕННОЕ КОЛИЧЕСТВО:

- А) бактерий
- Б) лейкоцитов
- В) меди
- Г) эритроцитов

10. ВЫЯВЛЕНИЕ SPINA BIFIDA У ПЛОДА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЗИ МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ:

- А) АФП в сыворотке крови беременной женщины
- Б) РАРР-А в сыворотке крови беременной женщины
- В) тестостерона в сыворотке крови беременной женщины
- Г) ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины

3) Клинические (ситуационные) задачи:

Задача 1

Пациентка обратилась на консультацию к генетику с целью прогноза потомства. Срок беременности - 15,1 неделя.

По данным клинико-генеалогического анализа установлено, что 2 родных брата и 1 двоюродный брат пациентки страдают наследственным X-сцепленным рецессивным заболеванием (синдром Мартина-Белла). Сама пациентка является носителем данной патологии (заболевание при этом клинически не проявляется). Пациентке в сроке 14,3 нед. было проведено УЗИ. По результатам исследования грубых ВПР у плода выявлено не было. Был определен пол плода - мужской.

Вопросы:

1. Какова вероятность проявления патологии у ребенка в данном случае
2. Описать методы пренатальной диагностики, позволяющие диагностировать синдром Мартина-Белла у плода
3. Возможно ли проведение верифицирующей диагностики в 1-м триместре?

Задача 2

Пациентка обратилась на консультацию к генетику с целью прогноза потомства. Срок беременности - 14,0 недель.

На момент консультации получены результаты скрининга на наследственную и врожденную патологию 1-го триместра (программа ASTRALIA). По результатам исследования установлено значительное повышение уровня бета-ХГЧ на фоне сниженного уровня РАРР-А.

Вопросы:

1. Риск какой патологии повышен у плода в данном случае?
2. Какой метод пренатальной диагностики целесообразно использовать для исключения заболевания?

Задача 3

Пациентка обратилась на консультацию к генетику с целью прогноза потомства. Срок беременности - 19,4 недели.

Известно, что по результатам скрининга на наследственную и врожденную

патологию 1-го триместра (программа ASTRAlA) патологических отклонений выявлено не было. Индивидуальный риск пациентки по хромосомной патологии у плода не повышен.

На консультацию предоставлены результаты исследования сывороточных маркеров 2-го триместра. Отмечается значительное повышение уровня АФП на фоне нормального уровня ХГЧ.

Вопросы:

3. Риск какой патологии повышен у плода в данном случае?
4. Какой метод пренатальной диагностики целесообразно использовать для исключения заболевания?

Задача 4

Родители вместе с ребенком обратились на обследование в генетическую клинику по рекомендации врача-кардиолога с целью уточнения диагноза.

Из анамнеза известно, что в 2013 г. лет ребенку было проведено 2 операции по поводу надклапанного стеноза аорты. В период госпитализации у ребенка была консультация генетика, по результатам которой врач заподозрил наличие синдромальной патологии - синдром Вильямса.

Объективно у ребенка отмечаются специфические изменения со стороны лица, характерные для синдрома Вильямса.

Вопросы:

1. Какой метод лабораторной диагностики позволит подтвердить диагноз
2. Опишите методику проведения данного исследования

Задача 5

Пациентка обратилась на консультацию к генетику с целью прогноза потомства. Срок беременности - 13 нед.

Данная беременность 2-я. Первый ребенок у пациентки страдает миодистрофией Дюшенна (наследственным X-сцепленным рецессивным заболеванием). Кроме того по данным клинико-генеалогического анализа установлено, что у пациентки есть 2 родных дяди по материнской линии с аналогичной патологией.

Задание:

1. Провести медико-генетическое консультирование семьи. Оценить риск развития миодистрофии Дюшенна у ребенка от второй беременности
2. Составить план обследования беременной с целью исключения миодистрофии Дюшенна у плода

Задача 6

Пациент обратился в генетическую клинику с целью обследования для уточнения диагноза.

Жалобы: желтушность кожи и склер.

Из анамнеза известно, что впервые на желтушность склер пациент обратил внимание полгода назад. В этот же период мать пациента обратила внимание на желтоватый оттенок кожи сына. Сам пациент допускает, что возможно и раньше склеры и кожа имели желтоватый оттенок, однако он не придавал этому значения.

По результатам биохимического анализа крови было установлено повышение уровня общего билирубина за счет непрямого. Заподозрен синдром Жильбера.

Вопросы:

1. Какой метод лабораторной диагностики позволит подтвердить диагноз
2. Опишите методику проведения данного исследования

Задача 7

Мама вместе с ребенком 3-х лет обратились на консультацию к генетику с целью обследования для уточнения диагноза.

Жалобы:

- частые рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей
- обильный жирный стул с частичками непереваренной пищи и резким неприятным запахом

Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Предыдущий ребенок умер в неонатальном периоде от острой кишечной непроходимости. В обоих случаях пациентка не вставала на учет в женскую консультацию, роды были домашние.

Вопросы:

1. Установить предварительный диагноз у ребенка. Какие симптомы являются патогномоничными для данной патологии
2. Составить план верифицирующей диагностики (перечислить все методы)

Задача 8

На консультацию обратилась супружеская пара с целью прогноза потомства.

Семья планирует деторождение.

При сборе анамнеза установлено, что супруги имеют одного ребенка, у которого был диагностирован синдром Марфана. Также синдромом Марфана страдает супруг пациентки и его мать.

Задание:

1. Провести медико-генетическое консультирование семьи. Оценить риск развития синдрома Марфана у последующих детей в данной супружеской паре
2. Составить план обследования женщины в период беременности

Задача 9

Вас вызвали на срочную консультацию в инфекционное отделение городской больницы. Пациентка – беременная женщина. Срок беременности - 18,5 недель.

Диагноз: ВИЧ, острый токсоплазмоз.

По результатам скрининга 1-го триместра у пациентки был установлен высокий риск хромосомной патологии у плода (наличие УЗ-маркера – расширение толщины воротникового пространства, наличие биохимических маркеров – значительное снижение уровня РАРР-А на фоне повышенного уровня бета-ХГЧ).

Задание:

1. Составьте план индивидуального обследования пациентки
2. Возможно ли в данном случае использование инвазивных методов для исключения хромосомных нарушений у плода. Если «Да», какой метод является предпочтительным.

Задача 10

Вас вызвали на консультацию в отделение патологии новорожденных детской больницы.

Жалоба лечащего врача: наличие у ребенка множественных стигм дизэмбриогенеза, ВПС.

При сборе анамнеза установлено, что ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Воздействие экзогенных тератогенных факторов в период беременности мать ребенка отрицает.

Объективно у ребенка отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза: квадратная несколько ассиметричная форма черепа. Гипертрихоз на лбу, рост волос на лбу по типу "завитка"; аномальная форма ушных раковин (вытянуты вверх и заострены, козелки несколько гипоплазированы, в области мочек отверстия (фистулы?)); первые пальцы на кистях особенно дистальные фаланги расширены; на стопах - на левой

постаксиальная полидактилия, на правой - первый палец укорочен; нижние конечности визуально укорочены, косолапость легкой степени обеих стоп. По результатам ЭхоКГ у ребенка был диагностирован ВПС.

Задание:

1. Определить круг предполагаемых диагнозов
2. Составить план обследования

10. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

10.1. Литература:

Основная:

1. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-5860-0. – Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>
2. Наследственные болезни: национальное руководство : краткое издание / ред.: Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-3969-2. – Текст: электронный // ЭБС "Консультант врача": [сайт]. – URL : <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439692.html>
3. Инзель, Т. Н. Дифференциальный диагноз генетически детерминированных синдромов и наследственных заболеваний / Т. Н. Инзель. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. – 192 с. – ISBN 978-5-9986-0276-4. – Текст: электронный // ЭБС "Медицинское информационное агентство": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=https://www.medlib.ru/library/library/books/3205>
4. Кассимерис Л., Окс Р., Льюин Б. Клетки по Льюину / Ред. Кассимерис Л., Льюин Б. – М.: Лаборатория знаний, 2021. – 1056 с.
5. Корф Б.Р., Притчарл Д.Дж. Наглядная медицинская генетика / Ред. Воронина Е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с.
6. Кребс Дж., Килнпатрик С., Голдштейн Э. Гены по Льюину / Ред. Ребриков Д.В. – М.: Лаборатория знаний, 2019. – 919 с.
7. Руденская, Г. Е. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста / Г. Е. Руденская, Е. Ю. Захарова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 392 с. - (Серия "Библиотека врача-специалиста"). - 392 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-4855-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://ezproxy.ssmu.ru:2877/book/ISBN9785970448557.html> . - Режим доступа : по подписке.

Дополнительная:

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К. и др. Перинатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2020. – 471 с.
2. Эндокринология [Электронный ресурс] : национальное руководство : краткое издание / под ред. : И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Электрон. текстовые дан. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 832 с., 1 on-line. - (Национальные руководства). - Систем. требования: ADOBE ACROBAT READER 7.0; Windows 2000 и выше. - Загл. с титул. экрана. - Электрон. версия печ. публикации. - Доступен после авторизации.
3. Кассимерис Л., Лингаппа В. Р., Плоппер Д. Клетки по Льюину //Москва: Лаборатория знаний, 2016. 1056 с. – 2016.

4. Генетика в клинической практике: Руководство для врачей / В. Н. Горбунова, М. А. Корженевская, Л. Е. Анисимова [и др.; Под общей редакцией В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. – Санкт - Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2015. – 329 с. – (Руководство для врачей). – ISBN 9785299006728.

5. Перинатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В. С. Баранов, Т. Э. Ивашенко, Т. К. Кашеева, Т. В. Кузнецова. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург: ООО "Эко-Вектор", 2017. – 471 с. – ISBN 9785906648501.

6. Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы [Текст] : руководство / под ред. М. Р. Спейчера, С. Е. Антонаракиса, А. Г. Мотулски ; науч. ред. пер. В. С. Баранов ; ред. пер. Т. К. Кашеева, Т. В. Кузнецова. - 4-е изд. - СПб. : Н-Л, 2013. - 1056 с. : рис., табл. - Предм. указ.: с. 1030-1056. - Пер.изд.: Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches : with 343 figures and 76 tables / M. R. Speicher, S. E. Antonarakis, A. G. Motulsky. - 4th, completely revised ed. - Berlin, 2010. Муковисцидоз: монография / ред. Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. – Москва: Медпрактика-М, 2014. – 672 с. – ISBN 9785988033141. - Текст: электронный // ЭБС "BookUp": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=https://www.books-up.ru/book/mukoviscidoz-2403332/>

7. Муковисцидоз: монография / ред. Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. – Москва: Медпрактика-М, 2014. – 672 с. – ISBN 9785988033141. - Текст: электронный // ЭБС "BookUp": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=https://www.books-up.ru/book/mukoviscidoz-2403332/>

8.

10.2 Профессиональные базы данных и информационные справочные системы

Материалы курса размещены в ЭИОС Томского НИМЦ и доступны зарегистрированным пользователям

Доступ к электронным библиотекам и базам данных осуществляется через «Единое окно удаленного доступа к электронным ресурсам». Адрес для работы: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/> для зарегистрированных пользователей

- EastView Information Services (ИВИС.Подписка на периодические издания)
- eLIBRARY.RU
- ЭБС "Консультант студента"
- Электронная медицинская библиотека "Консультант врача"
- Анонс научно-медицинских конференций ("Консультант врача")
- ЭБС "Book-Up"
- ЭБС "Лань"
- ЭБС "BOOK.ru"
- ЭБС "Юрайт"(старая платформа)
- ЭБС "Юрайт"(новая платформа)
- Медицинское информационное агентство (МИА)
- Национальная Электронная библиотека нэб.рф
- Polpred.com
- Зарубежные базы данных:
- American Heart Association Journals (access until 14.01.2020)
- ScieceDirect
- ClinicalKey
- MEDLINE Complete EBSCO Publishing
- Nature Publishing
- Science
- Scopus
- SpringerLink
- zbMATH (математика)

- Wiley Online Library
- Web of Science
- Открытые базы данных:
- Российская Государственная Библиотека (РГБ) режим доступа: <https://www.rsl.ru/>
- Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ) режим доступа: <http://www.femb.ru/feml/>
- Библиотека НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена режим доступа: <http://library.niito.org/autrights.html>
- PsyJournals.ru – российская база научных и научно-практических периодических изданий по широкому спектру актуальных проблем психологической науки, практики и образования. режим доступа: <https://psyjournals.ru/>
- Consilium-Medicum — журнальная коллекция издательского холдинга «Медиа Медика» режим доступа: <http://con-med.ru/>
- Национальная электронная библиотека (НЭБ) режим доступа: <http://нэб.рф>
- Интернет-версия СПС «Консультант Плюс» режим доступа: <http://www.consultant.ru/>
- ФИПС (Федеральный институт промышленной собственности) — база патентов РФ режим доступа: <https://www1.fips.ru/>
- PubMed — версия крупнейшей библиографической базы Medline <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- PubMed Central — открытая полнотекстовая база Национальной Американской Медицинской Библиотеки <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
- Directory of Open Access Journals (DOAJ) — открытая библиографическая база периодики по различным дисциплинам. <https://doaj.org/>
- Сайт Всемирной организации здравоохранения <http://www.who.int/ru>
- Кокрейновское (Кокрановское) сотрудничество <https://www.cochrane.org/>
- Академия Google (Google Scholar) — приложение от компании Google, осуществляющее поиск рецензированных научных статей, обзоров, монографий и учебников <https://scholar.google.ru/>
- Espacenet — сервер Евразийского патентного ведомства <https://ea.espacenet.com/>
- United States Patent and Trademark Office — база патентов США <http://patft.uspto.gov/>
- MalaCards – human disease database <https://www.malacards.org/>
- GeneCards – Human Genes // www.genecards.org/ Все гены человека
- cBioPortal for Cancer Genomics
- National Center for Biotechnology Information (nih.gov) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

10.3 Клинические рекомендации:

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей: МКБ 10: E83.0: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2016 – 36 с. – Текст : электронный // Союз педиатров России : [сайт]. – URL: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%92%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2.pdf> – <https://clck.ru/NWog2> короткая ссылка
2. Болезнь Гоше у детей: МКБ 10: E75.2: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2016 – 28 с. – Текст: электронный // Союз педиатров России: [сайт]. – URL: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie->

rekomendatsii/%D0%9A%D0%A024%20%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%93%D0%BE%D1%88%D0%B5%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.pdf–<https://clck.ru/NWoxc> короткая ссылка

Методические указания, учебные пособия

1. Сборник задач по общей и медицинской генетике [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие / А. Г. Семенов [и др.]; рец. О. А. Салюкова; Сибирский медицинский университет (Томск). - Электрон. текстовые дан. - Томск: Издательство СибГМУ, 2020. - 178 с.

2. Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей [Текст] : руководство для врачей / Союз педиатров России (М.), Ассоциация медицинских генетиков (М.) ; под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой. - М. : ПедиатрЪ, 2017. - 48 с. : табл., рис. - (Болезни детского возраста от А до Я ; выпуск 14). - Библиогр.: с. 28-30 (28 назв.). - Прил.: с. 31-45.

3. Акуленко, Л. В. Медицинская генетика : учеб. для студентов сред. образоват. учреждений и фак. сред. проф. образования мед. вузов, обучающихся по специальностям 060101. 52 "Лечеб. дело", 060102. 51 и 060102. 52 "Акушер. дело", 060501. 51 "Сестр. дело" по дисциплине "Мед. генетика" / Л. В. Акуленко, И. В. Угаров ; под ред. О. О. Янушевича и С. Д. Арутюнова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 208 с. - ISBN 978-5-9704-2495-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://ezproxy.ssmu.ru:2877/book/ISBN9785970424957.html>. - Режим доступа : по подписке.

4. Клинико-генеалогический анализ и области его применения [Текст] : учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / Л. П. Назаренко, О. А. Салюкова ; Сибирский медицинский университет (Томск). Кафедра медицинской генетики, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск). Лаборатория наследственной патологии. - Томск : Печатная мануфактура, 2004. - 56 с. - (Наследственность и здоровье / ред. В. П. Пузырев ; выпуск 5).

5. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга [Текст] / С. А. Назаренко, Е. А. Саженова ; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск), Сибирский медицинский университет (Томск) // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике : сборник научных трудов / Новосибирский областной клинический диагностический центр (Новосибирск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск), Медико-генетический научный центр РАМН (М.), НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН (СПб.); ред.: А. Б. Масленников, В. П. Пузырев. - Новосибирск : Альфа Виста, 2005. - Выпуск 7. - С. 98-125. - ISBN 5-94931-008-X

6. Цитогенетика человека и хромосомные болезни [Текст] / С. А. Назаренко, Ю. С. Яковлева ; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск), Сибирский медицинский университет (Томск) // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике : сборник научных трудов / Новосибирский областной клинический диагностический центр (Новосибирск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск), Медико-генетический научный центр РАМН (М.), НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН (СПб.); ред.: А. Б. Масленников, В. П. Пузырев. - Новосибирск : Альфа Виста, 2005. - Выпуск 7. - С. 6-59. - ISBN 5-94931-008-X

7. Наследственность и болезни легких [Текст] : учебное пособие для слушателей системы послевузовского профессионального образования врачей / Г. Н. Сеитова [и др.] ; Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск). - Томск : Печатная мануфактура, 2008. - 84 с. - (Наследственность и здоровье ; выпуск 8). - Лиц. договор № 1 от 01.12.2011 г. - ISBN 978-5-94476-149-1

8. Молекулярные основы ДНК-диагностики наследственных болезней человека [Текст] : учебное пособие / О. Н. Одиноква, В. А. Степанов ; ред. В. П. Пузырев

; Сибирский медицинский университет (Томск), Кафедра медицинской генетики, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск). - Томск : STT, 2001. - 40 с. - (Наследственность и здоровье ; выпуск 2). - Библиогр.: с. 41 (7 назв.). - ISBN 5-93629-098-0

9. Цитогенетика нарушений эмбрионального развития человека. Лебедев И.Н., Никитина Т.В., учебно-методическое пособие/ под ред. В.П. Пузырева; - Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2013.-124 с.

10. Архитектура генома и хромосомные болезни. Синдромы реципрокных микроделений и микродупликаций [Текст] : атлас / А. А. Кашеварова, И. Н. Лебедев, Л. П. Назаренко ; ред. В. П. Пузырев ; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск). - Томск : Печатная мануфактура, 2014. - 56 с. : рис., табл. - Библиогр. в конце глав. - ISBN 978-5-94476-295-5

11. Планирование исследований по генетике многофакторных заболеваний и сложнаследуемых состояний [Текст] : учебное пособие для слушателей системы послевузовского профессионального образования / А. Н. Кучер ; ред. Л. П. Назаренко ; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск), Сибирский медицинский университет (Томск). - Томск : б. и. ; Новосибирск : Академиздат, 2015. - 88 с. : табл., рис. - (Наследственность и здоровье / под ред. В. П. Пузырева ; выпуск 13). - Прил.: с. 75-83. - Библиогр.: с. 84-87 (32 назв.). - ISBN 978-5-9906016-7-3

12. Клинические аспекты интеллектуальных нарушений [Текст] / Л. П. Назаренко, М. С. Назаренко ; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск) // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике : сборник научных трудов / Новосибирский областной клинический диагностический центр (Новосибирск), НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск), Медико-генетический научный центр РАМН (М.), НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН (СПб.), НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск) ; ред. А. Б. Масленников. - Новосибирск : Альфа Виста Н, 2009. - Выпуск 13. - С. 139-163. - ISBN 978-5-9901544-2-1

10.4 Нормативно-правовые документы:

1. Федеральный закон от 01.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 N 1006 "Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг"

3. Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 N 543н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению"

4. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1177н (ред. от 17.07.2019) "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства"

5. Приказ Минздрава России от 29.06.2016 N 425н "Об утверждении Порядка ознакомления пациента либо его законного представителя с медицинской документацией, отражающей состояние здоровья пациента"

11. Материально-техническое обеспечение

Преподавание дисциплины осуществляется на базе НИИ медицинской генетики и генетической клиники. Образовательный процесс обеспечен специально оборудованными помещениями для проведения учебных занятий, в том числе:

1. Учебная (лекционная) аудитория: автоматизированное рабочее место лектора, мультимедийное оборудование.

2. Помещения, предусмотренные для оказания медико-генетической помощи пациентам, в том числе связанные с медицинскими вмешательствами, оснащенные специализированным оборудованием и (или) медицинскими изделиями и расходным материалом;

3. Помещения в клиничко-диагностической, цитогенетической, биохимической лабораториях для проведения лабораторных методов диагностики наследственной патологии;

4. Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети "Интернет" и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду организации.

Программное обеспечение

Операционная система Windows;

программы, обеспечивающие работу с документами (MS Office 2010; Apache Open office; Adobe Reader; архиватор 7-Zip):

Microsoft Office Professional Plus 2010 Russian Government OPEN 1 License Level C 79P-03567;

Dr. Web Desktop Security Suite + Центр Управления (LBW-AC-36M-550-A1);

ABBY FineReader 11 Corporate Edition AF11-3U1V25-102 ID 166961.

Интернет-браузеры (Internet Explorer; Google Chrome; Mozilla Firefox).

Программы, обеспечивающие просмотр медиа файлов (Windows Media Player ; средство просмотра фотографий Windows).

12. Кадровое обеспечение образовательного процесса

№п/п	Наименование разделов или тем дисциплины	Фамилия, имя, отчество преподавателя	Ученая степень, ученое звание	Основное место работы, должность	Место работы и должность по совместительству (при наличии)
1.	Разделы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Назаренко М.С.	д.м.н.	НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, руководитель лаборатории	
2.	Разделы 4, 7, 9, 10	Салюкова О.А.	К.м.н.	НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, с.н.с.	
3.	Разделы 6, 7	Скрябин Н.А.	К.м.н.	НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, руководитель лаборатории	
4.	Раздел 2, 3, 4, 5, 7	Трифонов Е.А.	К.м.н.	НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, н.с.	
5.	Разделы 5, 7	Салахов Р.Р.	К.м.н.	НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, н.с.	