

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт  
Кафедра «Пропедевтика внутренних болезней»

Утверждено на заседании кафедры  
«Пропедевтика внутренних болезней»  
«25» мая 2023 г., протокол № 10

И.о.заведующего кафедрой

Ю.Л.Веневцева

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**  
к самостоятельной работе студентов по дисциплине (модулю)  
«Генетические технологии в медицине»»

основной профессиональной образовательной программы  
высшего образования – программы специалитета

по специальности

**31.05.01 Лечебное дело**

с направленностью (профилем)

**Лечебное дело**

Форма обучения: очная

Идентификационный номер образовательной программы: 310501-01-23

Тула 2023 год

**Разработчик(и) методических указаний**

Веневцева Ю.Л., д.м.н., и.о.зав.кафедрой ПВБ

(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)

ЮЛ

(подпись)

## **Методические рекомендации по изучению теоретического материала**

При изучении теоретического материала необходимо использовать рекомендуемую основную и дополнительную литературу для лучшего усвоения материала. Рекомендованная дополнительная литература и Интернет-ресурсы позволяют углубить и структурировать знания, полученные в ходе аудиторной работы.

Осваивать теорию следует в соответствии с той последовательностью, которая представлена в плане занятий, приведенном ниже. При изучении модуля следует обратить внимание на взаимосвязь лекционных занятий и заданий для самостоятельного выполнения.

Модуль включает четыре раздела. Все разделы взаимосвязаны с лекционным курсом. Завершение каждого раздела целесообразно подытоживать фиксацией выводов по изученным темам.

В процессе изучения материала целесообразно вести конспекты. Фиксация изученного в виде плана-конспекта или опорного конспекта позволяет сделать знания системными, зафиксировать и закрепить их в памяти.

При необходимости составляйте глоссарий по мере изучения модуля. Подбор и систематизация терминов, встречающихся при изучении темы, развивает способность выделять главные понятия темы и формулировать их. Оформление включает в себя название и значение терминов, слов и понятий в алфавитном порядке либо по группе тем.

Каждое практическое занятие рекомендуется начинать с изучения основных понятий и вопросов по теме занятия, разбора частных случаев, необходимых для освоения темы. После формирования необходимой теоретической базы предлагается перейти непосредственно к выполнению практического задания/ситуационной задачи (кейс-задания).

№	Примерные темы и практические задания/ситуационные задачи (кейс-заданий)
1	Тема (подраздел): Клинико-генеалогический метод: правила составления родословной. Определение типа наследования по представленной родословной. 1) Задание 1: составьте родословную по представленному описанию, определите тип наследования. 2) Задание 2: Определите тип наследования по представленной родословной, приведите примеры наследственных заболеваний с этим типом наследования:

2	<p>Тема (подраздел): Методы оценки генетического риска при заболеваниях с различным типом наследования и при кровно-родственном браке. Популяционно-статистический метод в генетике человека.</p> <p>1) Задание 1: Определите генетический риск рождения больного гемофилией А сына у женщины, чей брат страдает этим заболеванием, а супруг здоров</p>
	<p>2) Задание 2: Определите генетический риск рождения больного глутаровой ацидурией I типа ребёнка у женщины, чей брат страдает этим заболеванием, если частота заболевания в популяции составляет а супруг здоров</p>
3	<p>Тема (подраздел): Методы исследования хромосомного набора человека:</p> <p>1) Задание 1: Кариотип ребёнка: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21. Объясните результат, Ваши действия.</p> <p>2) Задание 2: Кариотип консультируемой: 46,XX,t(10;13)(p15.3;q21.33). Объясните результат, Ваши действия.</p> <p>3) Задание 3: Кариотип консультируемой: mos 45,X[12]/47,XXX[6]/46,XX[3]. Объясните результат, ваши действия.</p> <p>4) Задание 4: Объясните запись молекулярного кариотипа, план Ваших действий: arr[GRCh38] Xp22.31(6467202_8091950)x0 mat</p> <p>5) Задание 4: Объясните запись молекулярного кариотипа: arr[hg19] 22q11.21(18645354_21465750)x1. Найдите с использованием баз данных описание синдрома, предложите тактику ведения пациента</p>
4	<p>Тема (подраздел): Биохимические маркёры в диагностике отдельных групп заболеваний</p> <p>1) Задание 1: У консультируемой, двоюродный брат которой страдает болезнью Фабри, при обследовании обнаружено повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (lysoGb3). Объясните причину, предложите тактику ведения пациента</p> <p>2) Задание 2: Вы подозреваете заболевание из группы органических ацидурий. Какие биохимические исследования могут подтвердить Ваше предположение.</p>

5	<p>Тема (подраздел): Молекулярно-генетические методы идентификации известных частых мутаций в генах наследственных заболеваний человека.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Задание 1: Вы заподозрили у мальчика 2-х лет спинальную амиотрофию. Какое молекулярно-генетическое исследование подтвердит Ваш диагноз, какой метод используется. Требуются ли дополнительные исследования перед началом терапии, в каких случаях.</li> <li>2) Задание 2: Какой молекулярно-генетический метод используется для обнаружения частых мутаций при классической фенилкетонурии. В случае, если мутация не будет обнаружена какой следующий этап диагностики.</li> <li>3) Задание 3: В результате молекулярно-генетического исследования гена <i>PAH</i> на наличие частых мутаций обнаружен вариант нуклеотидной последовательности: NM_000277.3(PAH):c.1222C&gt;T(p.Arg408Trp) в гомозиготном состоянии. Объясните результат, Ваши действия.</li> </ol>
6	<p>Тема (подраздел): Особенности интерпретации результатов, полученных методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS):</p>
	<p>принципы оценки патогенности мутаций, открытые базы данных мутаций и полиморфизмов генов человека.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Задание 1: Вы наблюдаете ребёнка, получающего лечение по поводу фенилкетонурии, однако эффективность лечения недостаточна. По рекомендации врача генетика было проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого обнаружено два варианта нуклеотидной последовательности: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) NM_000277.3(PAH):c.1222C&gt;T(p.Arg408Trp);</li> <li>2) NM_000277.3(PAH):c.1342C&gt;T (p.Leu448Phe)</li> </ol> </li> </ol> <p>Проверьте, действительно ли это подтверждает диагноз, объясните ответ.</p>
7	<p>Тема: Программы и методы пренатального скрининга беременных на наличие хромосомной патологии и врождённых пороков развития у плода.</p> <p>Задание 1: У Вас на приёме беременная, срок беременности 15 недель, беременность наступила в результате ВРТ-ЭКО, при преимплантационном тестировании эмбриона хромосомных аномалий не обнаружено; результаты пренатального скрининга I триместра (Astraia, на сроке 13 нед.+1 дн.): св.β-ХГЧ – 0,342 МоМ; PAPP-A – 0,339МоМ; при УЗИ плода – омфалоцеле небольших размеров, размеры плода соответствуют нижней границе для данного срока гестации; индивидуальный риск трисомии 21 – 1:1355 (низкий, при базовом риске 1:68); риск трисомии 13 - 1:518 (практически соответствует базовому риску, 1:534); риск трисомии 18 – 1:75 (при базовом риске 1:171), риск задержки роста плода до 37 нед. – 1:150 (высокий).</p>

8	<p>Тема: Основные направления патогенетического лечения на конкретных примерах.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Задание 1: В приёмный покой поступил пациент, мальчик 2 года, в связи с судорожным синдромом на фоне ОРВИ, гипертермии, рвоты и диспепсических явлений. Из анамнеза известно, что старшему брату, 6 лет полгода назад был установлен диагноз – глутаровая ацидурия I типа. Ваш диагноз, тактика действий (диагностика, лечение).</li> <li>2) Задание 2: Используя клинические рекомендации рассчитайте суточную потребность питания для пациента с фенилкетонурией, девочке 2-х лет с массой тела 12 кг. Предложите меню на один день.</li> <li>3) Задание 3: У Вас на приёме мать с дочерью 10 лет, страдающей фенилкетонурией. Диагноз у ребёнка подтверждён молекулярно-генетическими методами: в гене <i>PAH</i> обнаружены две мутации с.1222C&gt;T (p.Arg408Trp) и с.838G&gt;A (p.Glu280Lys) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мать ребёнка настаивает на полной отмене диетотерапии и лечении сапроптерином, но генетик считает это недопустимым. Проведите беседу с матерью пациентки, приведите аргументы.</li> </ol>
9	<p>Тема: Основы онкогенетики: механизмы развития опухолей, семейный и наследственный рак, наследственные опухолевые синдромы</p>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Задание 1: У консультируемой по линии матери у бабушки и у двоюродной сестры (дочь тётки) рак молочной железы, у второй тётки по линии матери – рак желудка. Какое генетическое тестирование следует назначить (предложите последовательную схему диагностики).</li> </ol>
10	<p>Тема (подраздел): Генотерапия и генно-клеточная терапия моногенных болезней и онкологических заболеваний.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Задание 1: Обоснуйте целесообразность разработки протокола генной терапии для лечения дальтонизма, фенилкетонурии.</li> </ol>

### Вопросы для промежуточной аттестации:

1. История, цели, задачи и перспективы развития медицинской генетики. Эпидемиология наследственной и врождённой патологии. Классификация наследственной патологии.
2. Врожденные аномалии и пороки развития: подходы к классификации, примеры.
3. Хромосомная патология: механизмы возникновения числовых нарушений хромосомного набора, клинико-цитогенетические характеристики частых хромосомных синдромов и методы их диагностики и профилактики.
4. Хромосомная патология: микроделеционные и микродупликационные синдромы - механизмы возникновения, клинико-цитогенетические характеристики наиболее частых хромосомных синдромов, методы диагностики.

5. Наследственные нервно-мышечные болезни: классификация, этиопатогенетические и клинико-генетические характеристики, методы диагностики.
6. Наследственные болезни, обусловленные экспансией нуклеотидных повторов: этиопатогенетические и клинико-генетические характеристики, классификация, методы диагностики.
7. Наследственные нарушения обмена веществ: общая клинико-генетическая характеристика, принципы и методы диагностики и терапии.
8. Аминоацидопатии и органические ацидурии: клинико-генетические характеристики наиболее частых, методы диагностики, принципы терапии.
9. Нарушения обмена углеводов: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
10. Нарушения обмена липидов: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
11. Митохондриальные болезни: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
12. Пероксисомные и лизосомные болезни: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
13. Скелетные и соединительно-тканые дисплазии: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
14. Наследственные болезни крови: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы лечения.
15. Моногенные синдромы с нарушениями полового развития: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы лечения.
16. Мультифакторная патология: общая характеристика и механизмы патогенеза.
17. Основы онкогенетики: механизмы развития опухолей, семейный и наследственный рак, наследственные опухолевые синдромы, оценка риска, пресимптоматическая молекулярно-генетическая диагностика.
18. Основные принципы лечения наследственной патологии. Перспективы развития генной терапии
19. Организация медико-генетической помощи населению.
20. Клинико-генеалогический метод: возможности метода. Характеристика типов наследования.
21. Популяционно-генетические и эпидемиологические исследования, их значение. Популяционно-статистический метод в генетике человека.

22. Анализ генетических основ многофакторных заболеваний. GWAS
23. Методы оценки генетического риска при заболеваниях с различным типом наследования и при кровно-родственном браке.
24. Методы исследования хромосомного набора человека: стандартное цитогенетическое исследование (показания, возможности и ограничения)
25. Молекулярно-цитогенетические методы диагностики нарушений хромосомного набора человека: метод FISH (показания, возможности и ограничения).
26. Молекулярно-цитогенетические методы диагностики нарушений хромосомного набора человека: XMA, CGH (показания, возможности и ограничения).

**Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля)**

**Основная литература**

1. Спейчерс М.Р., Антонаракис С.Е., Мотулски А.Г. Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы. С.-П.: Издательство Н-Л, 2014.
2. Медицинская генетика: учебник / под ред. Н. П. Бочкова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 224 с. - ISBN 978-5-9704-6583-7
3. Генетика: учебник для вузов/под ред. В.И. Иванова – М.: Академкнига, 2006, 2007. — 638 с.: ил. — ISBN 56-0685-680-5
4. Медицинская генетика. – Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Перевод с англ. А.Ш. Латыпов / Под ред. Н.П. Бочкова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.

**Дополнительная литература**

1. Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева, С. И. Куцева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 896 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-6307-9
2. Наследственные болезни : национальное руководство: краткое издание / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. : ил. - 464 с. - ISBN 978-5-9704-4981-3.
3. Иванов В.И. Геномика – медицине. М.: Академкнига, 2005.
4. Афонькин С. Знай свои гены. М.: А.В.К., 2001.

**Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины (модуля)**

- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Открытая база данных OMIM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)
- dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

- Varsome (<https://varsome.com/>)  
Биоинформационный портал GeneCards <https://www.genecards.org/>
- Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics <https://www.rcsb.org/>)
- Открытая база данных DECIPHER: <https://www.deciphergenomics.org/>
- Face2Gene (<https://www.face2gene.com/>)
- <https://library.mededtech.ru/>

27. Биохимические методы и биохимические маркёры в диагностике наследственных болезней.
28. Молекулярно-генетические методы идентификации известных частых мутаций в генах наследственных заболеваний человека.
29. Методы секвенирования нуклеотидной последовательности: прямое автоматическое секвенирование.
30. Методы секвенирования нуклеотидной последовательности: прямое автоматическое секвенирование (возможности и ограничения).
31. Метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS): (возможности и ограничения).
32. Принципы оценки патогенности мутаций. Открытые базы данных мутаций и полиморфизмов генов человека в диагностике наследственных болезней. База данных OMIM.
33. Программы и методы неонатального скрининга в России.
34. Программы и методы пренатального скрининга беременных на наличие хромосомной патологии и врождённых пороков развития у плода.
35. Методы используемые в пренатальной диагностике.
36. Преимплантационное тестирование бластоцист на анеуплоидии и преимплантационная диагностика моногенных наследственных болезней.
37. Основные направления патогенетического лечения наследственных болезней обмена.
38. Генотерапия и генно-клеточная терапия моногенных болезней
39. Генотерапия и генно-клеточная терапия онкологических заболеваний.
40. Фармакогенетика: цели и задачи. Полиморфные варианты, ассоциированные с изменением фармакодинамических параметров. Фармакологический ответ при наследственных болезнях.

