

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«Тверской государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики**

Рабочая программа дисциплины

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ  
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

для обучающихся по направлению подготовки (специальность)

**31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика**

форма обучения  
очная

Трудоемкость, зачетные единицы/часы	4 з.е. / 144 ч.
в том числе:	
контактная работа	96 ч.
самостоятельная работа	48 ч.
Промежуточная аттестация, форма/семестр	Зачет / 1 семестр

**Тверь, 2025**

**I. Разработчики:**

заведующий кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики д.м.н., доцент Егорова Елена Николаевна,  
доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики к.м.н., доцент. В.В. Заварин.

**Внешняя рецензия дана**

главным внештатным специалистом Минздрава Тверской области по специальности «Клиническая лабораторная диагностика Набиевой Н.Н.

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики «23» мая 2025 г. (протокол № 10)

Рассмотрена на заседании Методического совета по обучению в ординатуре (протокол №1 от «26» августа 2025 г.)

Рекомендована к утверждению на заседании Центрального координационно-методического совета (протокол №1 от «27» августа 2025 г.)

## **II. Пояснительная записка**

Рабочая программа дисциплины по выбору разработана в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования (ФГОС ВО) подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности **31.08.05 КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**, утверждённым приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от «2» февраля 2022 г. №111, профессиональным стандартом «Специалист в области клинической лабораторной диагностики», утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14 марта 2018 года №145н, с учётом рекомендаций основной профессиональной образовательной программы (ОПОП) высшего образования.

### **1. Цель и задачи дисциплины**

Целью освоения дисциплины является формирование у обучающихся универсальных и профессиональных компетенций для оказания высококвалифицированной медицинской помощи в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом.

Задачами освоения дисциплины по выбору являются:

- диагностика заболеваний и патологических состояний пациентов на основе владения лабораторными методами исследования;
- консультирование медицинских работников и пациентов по вопросам клинической лабораторной диагностики;
- организация и методическое обеспечение лабораторного процесса;
- организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала лаборатории и ведение медицинской документации;
- предупреждение возникновения заболеваний среди населения путем проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- оказание медицинской помощи пациентам в экстренной форме.
- применение основных принципов организации оказания медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях;
- организация и управление деятельностью медицинских организаций и их структурных подразделений;
- организация оценки качества оказания медицинской помощи пациентам;
- ведение учетно-отчетной документации в медицинской организации и ее структурных подразделениях;
- создание в медицинских организациях и их структурных подразделениях благоприятных условий для пребывания пациентов и трудовой деятельности медицинского персонала с учетом требований техники безопасности и охраны труда;
- соблюдение основных требований информационной безопасности.

## 2. Планируемые результаты обучения по дисциплине

Формируемые компетенции	Планируемые результаты обучения – Индикаторы достижения компетенций	В результате изучения дисциплины обучающийся должен:
УК-1. Способен критически и системно анализировать, определять возможности и способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте	УК-1.1 Критически оценивает возможности применения достижений в методах и технологиях научной коммуникации в области медицины и фармации	<b>Знать:</b> - современные достижения в методах и технологиях научной коммуникации, в том числе и использованием IT-технологий - методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении практических задач
		<b>Уметь:</b> - анализировать альтернативные варианты решения исследовательских и практических задач - оценивать потенциальные выигрыши или проигрыши реализации вариантов решения практических задач
		<b>Владеть:</b> - навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению практических задач, в том числе в междисциплинарных областях
	УК-1.2 Анализирует различные способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте	<b>Знать:</b> - способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональной деятельности <b>Уметь:</b> - анализировать различные варианты применения в профессиональной деятельности достижений в области медицины и фармации <b>Владеть:</b> - навыками разработки различных способов применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте, в том числе при решении исследовательских и практических задач

УК-3. Способен руководить работой команды врачей, среднего и младшего медицинского персонала, организовывать процесс оказания медицинской помощи населению	УК-3.1 Организует и корректирует командную работу врачей, среднего и младшего персонала	<b>Знать:</b> - командный подход в менеджменте, специфику групповой динамики и процесса командообразования
		<b>Уметь:</b> - организовывать командное взаимодействие для решения управленческих задач - корректировать работу команды, в том числе на основе коллегиальных решений
		<b>Владеть:</b> - технологиями построения командного менеджмента в медицинской организации - навыками корректировки командной работы врачей, среднего и младшего персонала
		<b>Знать:</b> - основы командного взаимодействия при организации процесса оказания медицинской помощи населению
ПК-1. Способен осуществлять организационно-методическое обеспечение лабораторного процесса	УК-3.2 Планирует и организует процесс оказания медицинской помощи населению	<b>Уметь:</b> - анализировать организационные процессы в медицинской организации и разрабатывать предложения по повышению их эффективности при оказании медицинской помощи населению
		<b>Владеть:</b> - навыками планирования и организации процесса оказания медицинской помощи населению
	ПК-1.1 Осуществляет организационно-методическое обеспечение лабораторного процесса	<b>Знать:</b> - формы отчетов в лаборатории - состав и значение СОП - коэффициент критической разницы лабораторного показателя, методика его расчета - пороговые значения лабораторных показателей - референтные интервалы, критические значения лабораторных показателей - алгоритмы выдачи результатов клинических лабораторных исследований
		<b>Уметь:</b> - готовить отчеты по установленным формам - разрабатывать алгоритм извещения лечащих врачей о критических значениях лабораторных показателей у пациентов - разрабатывать алгоритм выдачи результатов клинических лабораторных исследований - разрабатывать формы отчетов в лаборатории

		<b>Владеть:</b> - навыками разработки и применения СОП по этапам клинико-лабораторного исследования - навыками составления рекомендаций по правилам сбора, доставки и хранения биологического материала - навыками разработки и применения алгоритма извещения лечащих врачей при критических значениях лабораторных показателей у пациентов - навыками разработки и применения алгоритма по выдаче результатов клинических лабораторных исследований - навыками составления периодических отчетов о своей работе, работе лаборатории, по внутрилабораторному контролю и внешней оценке качества исследований
	ПК-1.2 Осуществляет контроль за организационно-методическим обеспечением лабораторного процесса	<b>Знать:</b> - виды контроля качества клинических лабораторных исследований - требования к медицинским изделиям для in vitro диагностики
		<b>Уметь:</b> - контролировать правильность ведения документации и составления отчетов
		<b>Владеть:</b> - навыками проведения аудита организационно-методического обеспечения лабораторного процесса
ПК-2. Способен выполнять клинические лабораторные исследования четвертой категории сложности	ПК-2.1 Планирует выполнение клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности	<b>Знать:</b> - медицинские изделия, применяемые для диагностики in vitro - методы контроля качества клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности и способы оценки его результатов
		<b>Уметь:</b> - производить внутрилабораторный контроль качества клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности и оценивать его результаты - планировать участие лаборатории во внешней системе оценки качества (ФСВОК)
		<b>Владеть:</b> - навыками выполнения процедур внутрилабораторного контроля качества методов клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - навыками участия лаборатории во внешней системе оценки качества - навыками разработки и применения СОП по клиническим лабораторным исследованиям четвертой категории сложности

	ПК-2.2 Выполняет клинические лабораторные исследования четвертой категории сложности	<p><b>Знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- принципы лабораторных методов четвертой категории сложности, применяемых в лаборатории: химико-микроскопических, гематологических, цитологических, биохимических, коагулологических, иммунологических, иммуногематологических, химико-токсикологических, для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, молекулярно-биологических, генетических, микробиологических, в том числе бактериологических, паразитологических и вирусологических исследований</li> <li>- аналитические характеристики лабораторных методов четвертой категории сложности и их обеспечение</li> </ul> <p><b>Уметь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- выполнять клинические лабораторные исследования четвертой категории сложности</li> <li>- составлять отчеты по необходимым формам</li> </ul> <p><b>Владеть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- навыками выполнения клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности, требующих специальной подготовки (повышение квалификации), и составление клинико-лабораторного заключения по профилю медицинской организации (экспертные клинические лабораторные исследования): химико-микроскопических, гематологических, цитологических, биохимических, коагулологических, иммунологических, иммуногематологических, химико-токсикологических, для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, молекулярно-биологических, генетических, микробиологических, в том числе бактериологических, паразитологических и вирусологических исследований</li> <li>- навыками подготовки отчетов по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности</li> </ul>
ПК-3. Способен формулировать заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории	ПК-3.1 Формулирует заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности	<p><b>Знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- структуру и функции клеток, органов и систем организма человека (основы клеточной и молекулярной биологии, анатомии, нормальной и патологической физиологии)</li> <li>- патофизиологию, этиологию, патогенез, клинику, принципы лечения и профилактики заболеваний дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, эндокринной, кроветворной, репродуктивной систем</li> <li>- влияние биологических факторов (возраст, пол, образ жизни, циркадные ритмы, характер питания) на результаты клинических лабораторных исследований четвертой категории</li> </ul>

сложности		сложности - влияние физической нагрузки, пищи, алкоголя, лекарственных препаратов, медицинских вмешательств на результаты клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности
		<b>Уметь:</b> - оценивать и интерпретировать результаты клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - осуществлять клиническую верификацию результатов клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - формулировать заключение по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности
		<b>Владеть:</b> - навыками формулирования заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - навыками оформления заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности
	ПК-3.2 Консультирует врачей и пациентов по заключениям о результатах клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности	<b>Знать:</b> - врачебную этику и деонтологию - правила и способы получения биологического материала для клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - определение необходимости и планирования программы дополнительных клинических лабораторных исследований для пациента
		<b>Уметь:</b> - обсуждать результаты клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности и заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности на консилиумах - определять необходимость и предлагать программу дополнительных клинических лабораторных исследований для пациента
		<b>Владеть:</b> - оценкой патофизиологических процессов в организме пациента на основании результатов клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности - навыками корректной коммуникации с пациентами и врачами

### **3. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы**

Дисциплина по выбору «Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике» входит в часть, формируемую участниками образовательных отношений Блока 1 ОПОП ординатуры.

В процессе изучения дисциплины «Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике» формируются универсальные и профессиональные компетенции по программе ординатуры для успешной профессиональной деятельности в качестве врача клинической лабораторной диагностики.

**4. Объём дисциплины** составляет 4 зачетных единицы, 144 академических часа, в том числе 96 часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 48 часов самостоятельной работы обучающихся.

### **5. Образовательные технологии**

В процессе освоения дисциплины используются следующие образовательные технологии, способы и методы формирования компетенций: лекция-визуализация, мастер-класс, тренинг, разбор клинических случаев.

### **6. Самостоятельная работа обучающегося**

Целью самостоятельной работы обучающихся является овладение профессиональными знаниями, умениями и навыками деятельности, развитию самостоятельности, ответственности и организованности.

Самостоятельная работа обучающегося включает:

- подготовку к клинико-практическим занятиям;
- участие в клинических разборах, консультациях специалистов;
- работу с Интернет-ресурсами;
- работу с отечественной и зарубежной научно-медицинской литературой;
- работу с архивными микропрепаратами;
- работу с архивными бланками результатов анализов;
- подготовку к промежуточной аттестации;

### **7. Форма промежуточной аттестации**

Зачёт в 1 семестре.

**III. Учебная программа дисциплины**  
**1. Содержание дисциплины**  
**«Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике»**

<b>МОДУЛЬ 1. Общая генетика</b>	
<b>1.1 Молекулярные основы наследственности</b>	
<p>Структура и свойства нуклеиновых кислот. История открытия ДНК. Строение нуклеозидов, нуклеотидов: природные, минорные, неканонические, химически-синтезируемые. Содержание нуклеотидов в ДНК. Содержание динуклеотидов в ДНК. Принцип комплементарности. Вторичная структура ДНК. Неканонические формы ДНК. Первичная, вторичная, третичная структура РНК. Функциональные элементы генома. Доля транскрибируемой ДНК. Мусорная ДНК. Информационная емкость. Реализация ДНК как генетического материала. Анализ первичной структуры ДНК и её функции. Гены человека. Псевдогены, их классификация. Регуляторные участки в геноме: промотор, ТАТА-бокс, энхансер, сайленсер, инсулятор. Повторяющиеся последовательности в ДНК. Тандемные повторы: микросателлиты, минисателлиты и сателлиты. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов. Диспергированные повторы: транспозоны и ретротранспозоны. Открытие мобильных элементов. Полиморфизм ДНК. Функционирование вторичной структуры ДНК. G-квадруплексы в промоторах и теломерах. ДНКазы. Характеристики транскрипта. Транскрибирующаяся часть генома, её разнообразие и вариации. Белок-кодирующие и белокнекодирующие РНК. Реализация кодирующего потенциала РНК. Описание и функции коротких белокнекодирующих РНК. Механизм и роль РНК-интерференции. Описание siRNA и miRNA. Регуляция экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Прикладное использование РНК-интерференции. Экзосомы и miRNA. Функциональность вторичной структуры РНК. Потенциал вторичной структуры РНК. Структура белков. Структура аминокислоты. Природные и неприродные «unnatural» аминокислоты. Классификация аминокислот. Свойства аминокислот. Уровни организации структуры белков - от первичной до четвертичной. Секвенирование белка как метод установления первичной структуры. Генетический код, его свойства. Компьютерное определение первичной структуры белка. Доменная структура белков. Функции белков. Структурная протеомика. База данных структур белков. Функциональное разнообразие белков. Регуляция экспрессии генов. Регуляция активности генов у эукариотов и её значение. Эпигенетика. Эпигенетические модификации. Метилирование ДНК. Метилирование цитозина и аденина. Механизмы репрессии транскрипции, обусловленной метилированием. Биологические функции метилированной ДНК. Эпигеном. Эпимутация. Исследование эпигенома. Эпигенетика и клонирование. Эпигенетика и канцерогенез. Эпигенетика и старение. Посттранскрипционная регуляция экспрессии генов эукариот. Антисмысловая регуляция. Трансляционная и посттрансляционная регуляция экспрессии генов эукариот.</p>	
<b>1.2 Цитологические основы наследственности</b>	
<p>Структурно-функциональная организация хромосом человека. Отечественные ученые — основоположники цитогенетики в России. Исторические аспекты развития цитогенетики. Понятие о кариотипе. Число и морфология хромосом. Митоз и клеточный цикл. Регуляция фаз клеточного цикла. Контрольные точки клеточного цикла. Хромосомы в метафазе. Гипотетическая модель организации комплекса когезина. Структурно-морфологическая разнородность хромосомы. Типы и распределение специфических последовательностей ДНК. Нуклеосомная структура хроматина. Роль негистоновых белков в структурной организации митотических хромосом. Центромерный район хромосомы. Элементы</p>	

<p>центромеры. Теломерный район хромосомы. Строение теломеры. Специализированные нуклеосомы теломеры: строение и формирование телосомы (шелтерина). Концевая недорепликация теломер. Теломераза. Болезни, ассоциированные с дисфункцией теломер. Ядрышкообразующие районы хромосом. Локализация в геноме.</p>
<p><b>1.3 Гены и признаки. Изменчивость</b></p>
<p>Законы передачи наследственных признаков. Взаимодействие неаллельных генов. Гены-модификаторы. Формирование признака. Механизмы тератогенеза. Основные тератогенные факторы (физические, химические, биологические). Мутационная изменчивость. Типы геномных и хромосомных мутаций. Молекулярно-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с аномалиями хромосом. Мутагенез – спонтанный, индуцированный, радиационный, химический. Факторы, приводящие к возникновению спонтанных мутаций у человека. Методы определения спонтанных мутаций. Антимутагены. Проблема генетических последствий действия радиации на человека. Оценка генетических последствий. Репарация ДНК. Репаративные системы. Дефекты системы репарации и болезни связанные с ними.</p>

<p><b>МОДУЛЬ 2. Базовые методы молекулярной диагностики наследственных заболеваний</b></p>
<p><b>2.1 Методы экстракции нуклеиновых кислот из биологического материала</b></p>
<p>Общие принципы экстракции ДНК и РНК. Химические и физические методы экстракции. Фенол-хлороформная экстракция. Экстракция на спин-колонках. Экстракция на магнитных частицах. Экстракция с использованием ионообменных смол.</p>
<p><b>2.2 Методы амплификации нуклеиновых кислот</b></p>
<p>Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее вариации. Цифровая ПЦР. Лигазная цепная реакция (MLPA). Петлевая изотермическая амплификация (LAMP).</p>
<p><b>2.3 Методы электрофореза нуклеиновых кислот</b></p>
<p>Агарозный гель-электрофорез. Электрофорез в ПААГ. Капиллярный электрофорез. Детекция результатов электрофореза.</p>

<p><b>МОДУЛЬ 3. Методы секвенирования нуклеиновых кислот в лабораторной генетике</b></p>
<p><b>3.1 Секвенирование по Сэнгеру</b></p>
<p>Принцип метода. Этапы исследования методом секвенирования по Сэнгеру. Преимущества и ограничения метода.</p>
<p><b>3.2 Высокопроизводительное секвенирование.</b></p>
<p>Достоинства и недостатки различных платформ NGS секвенирования. Области применения. Принципы создания «библиотек» для секвенирования методами NGS и их особенности. Принципы и возможности использования панельного/экзомного/геномного секвенирования.</p>
<p><b>3.3 Обработка и анализ результатов секвенирования с применением компьютерных программ.</b></p>
<p>Классификация вариантов нуклеотидной последовательности по HGVS. Определение патогенности и клинической значимости вариантов нуклеотидной последовательности. Правила подготовки заключений по результатам секвенирования генома.</p>

<p><b>МОДУЛЬ 4. Методы молекулярно-генетической диагностики в онкогенетике</b></p>
<p><b>4.1 Основы онкогенетики</b></p>
<p>Цель и задачи онкогенетики. Историческая справка. Контроль клеточного цикла. Онкогены: определение, механизмы образования, роль в канцерогенезе. Гены-супрессоры опухолевого роста: определение, механизмы инактивации в клетке, роль в канцерогенезе. Мутации: определение, различные виды классификации мутаций, герминальные и соматические мутации.</p>
<p><b>4.2 Генетическая лабораторная диагностика наследственных онкологических заболеваний</b></p>
<p>Общая характеристика наследственных онкологических синдромов. Диагностика</p>

наследственного рака молочной железы и яичников. Диагностика синдрома Линча. Диагностика синдрома Хиппеля-Линдау и других наследственных форм рака почки. Диагностика синдрома Ли-Фраумени. Диагностика синдрома множественной эндокринной неоплазии. Диагностика опухолей детского возраста, обусловленных герминальными мутациями.

#### 4.3 Генетическая лабораторная диагностика при sporadических опухолях

Значение соматических мутаций для оценки прогноза и назначения таргетной терапии. Молекулярно-генетическое тестирование при немелкоклеточном раке легкого. Молекулярно-генетическое тестирование при меланоме. Молекулярно-генетическое тестирование при колоректальном раке. Молекулярно-генетическое тестирование при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Молекулярно-генетическое тестирование при опухолях, ассоциированных с мутациями генов HRR. Анализ экспрессионных прогностических маркеров. Молекулярно-генетические анализы в системе OMC, RUSSCO; структура заключений по результатам тестов на герминальные и соматические мутации.

#### 4.4 Молекулярная диагностика с использованием технологии жидкостной биопсии

Внеклеточная циркулирующая ДНК и субпопуляция циркулирующей опухолевой ДНК. Выделение внеклеточной ДНК из крови и других материалов. Методы точного определения количества внеклеточной ДНК. Параметры теста и ключевые факторы, определяющие чувствительность диагностики с помощью жидкостной биопсии. Различные методы обнаружения мутаций при рутинной диагностике с помощью жидкостной биопсии. Пределы обнаружения при исследовании сцвДНК. Жидкостная биопсия для тестирования мутаций в различных диагностических условиях. Особенности диагностических отчетов при использовании технологии жидкостной биопсии. Будущее применение жидкостной биопсии в персонализированной терапии.

## 2. Учебно-тематический план дисциплины (в академических часах)

Номера разделов дисциплины (модулей) и тем	Контактная работа обучающихся с преподавателем					Всего часов на контактную работу	Самостоятельная работа, включая подготовку к экзамену (зачету с оценкой)	Итого часов	Формируемые компетенции			Используемые образовательные технологии, способы и методы обучения	Формы текущего контроля успеваемости
	лекции	семинары	лабораторные практикумы	практические занятия, клинические практические занятия	зачет				УК	ОПК	ПК		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Модуль 1. Общая генетика</b>				<b>18</b>		<b>18</b>	<b>9</b>	<b>27</b>					
1.1 Молекулярные основы наследственности				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	КС	Т С Пр
1.2 Цитологические основы наследственности				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	КС	Т С Пр
1.3 Гены и признаки. Изменчивость				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	МК КС	Т С Пр
<b>Модуль 2. Базовые методы молекулярной диагностики наследственных заболеваний</b>	<b>3</b>			<b>21</b>		<b>24</b>	<b>12</b>	<b>36</b>					
2.1 Методы экстракции				6		6	3	9	УК-1		ПК-1	МК Т	Т С Пр

нуклеиновых кислот из биологического материала									УК-3		ПК-2 ПК-3		
2.2 Методы амплификации нуклеиновых кислот				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	МК Т	Т С Пр
2.3 Методы электрофореза нуклеиновых кислот	3			9		12	6	18	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	ЛВ МК Т	Т С Пр
<b>Модуль 3. Методы секвенирования нуклеиновых кислот в лабораторной генетике</b>	<b>6</b>			<b>24</b>		<b>30</b>	<b>15</b>	<b>45</b>					
3.1 Секвенирование по Сэнгеру.	1			5		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	ЛВ МК	Т С Пр
3.2 Высокопроизводительное секвенирование.	2			10		12	6	18	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	ЛВ МК	Т С Пр
3.3 Обработка и анализ результатов секвенирования с применением компьютерных программ.	3			9		12	6	18	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	ЛВ КС	Т С Пр
<b>Модуль 4. Методы молекулярно-генетической диагностики в онкогенетике</b>				<b>23</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>36</b>					
4.1 Основы онкогенетики				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	КС	Т С Пр
4.2 Генетическая лабораторная диагностика наследственных онкологических				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	КС	Т С Пр

заболеваний													
4.3 Генетическая лабораторная диагностика при спорадических опухолях				6		6	3	9	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	КС	Т С Пр
4.4 Молекулярная диагностика с использованием технологии жидкостной биопсии				5		5	1	6	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3	МК Т	Т С Пр
<b>Зачет</b>					<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	УК-1 УК-3		ПК-1 ПК-2 ПК-3		Пр ЗС
<b>ИТОГО</b>	<b>9</b>			<b>86</b>	<b>1</b>	<b>96</b>	<b>48</b>	<b>144</b>					

**Образовательные технологии, способы и методы обучения** (с сокращениями): лекция-визуализация (ЛВ), мастер-класс (МК), тренинг (Т), разбор клинических случаев (КС).

**Формы текущего контроля успеваемости** (с сокращениями): Т – тестирование, С – собеседование по контрольным вопросам, Пр – оценка освоения практических навыков, ЗС – решение ситуационных задач.

#### **IV. Фонд оценочных средств для контроля уровня сформированности компетенций (Приложение № 1)**

##### **1. Оценочные средства для текущего, в т.ч. рубежного контроля успеваемости**

##### **Примеры заданий в тестовой форме:**

**Инструкция:** Выберите один правильный ответ

1. В основе анализа с использованием полимеразной цепной реакции лежит:
  - А) полимеризация молекул
  - Б) различная скорость движения молекул
  - В) взаимодействие между антигеном и антителом
  - Г) величина заряда молекулы белка
  - Д) копирование специфических участков молекулы нуклеиновой кислоты
2. Секвенирование ДНК представляет собой:
  - 1) Определение последовательности аминокислот в продукте структурного гена
  - 2) Определение последовательности нуклеотидов ДНК
  - 3) Метод «сортировки» хромосом
  - 4) Исследование взаимодействия ДНК с белками
3. Какой антикоагулянт следует использовать при проведении молекулярно-генетических исследований?
  - 1) оксалат натрия
  - 2) цитрат натрия
  - 3) гепарин
  - 4) ЭДТА

##### **Эталоны ответов:**

1 - 5; 2 – 2; 3 - 4.

##### **Критерии оценки тестового контроля:**

оценка «Зачтено» – правильных ответов 71-100%;

оценка «Не зачтено» – правильных ответов менее 71%.

##### **Примеры контрольных вопросов для собеседования:**

1. Особенности преаналитического, аналитического и постаналитического этапов проведения молекулярно-генетических исследований.
2. Принципы молекулярно-генетических методов.
3. Условия, оснащение и техника безопасности при проведении молекулярно-генетических исследований.
4. Полимеразная цепная реакция. Этапы выполнения.
5. Фрагментный анализ ДНК. Интерпретация результатов.
6. Мультиплексная амплификация лигазно связанных проб (MLPA-анализ).
7. Методы определения последовательности нуклеиновых кислот.
8. ПДРФ-анализ, ферменты рестрикции.
9. Хромосомный микроматричный анализ.
10. Принципы и способы секвенирования ДНК. Секвенирование нового поколения.
11. Геномная дактилоскопия.
12. Методы выявления точковых мутаций.

13. Прямые и косвенные методы ДНК-диагностики.
14. Стратегии картирования генов человека и методы полногеномного скрининга.
15. Молекулярно-генетические исследования в онкологии.
16. Молекулярно-генетические исследования в фармакогенетике.
17. Основные компьютерные средства визуализации и анализа нуклеотидных последовательностей, получаемых в результате секвенирования ДНК.
18. Принципы записи молекулярного кариотипа (ISCN). Терминология и символы обозначения аномалий.
19. Структура и свойства нуклеиновых кислот.
20. ДНК и её функции. Гены человека.
21. Тандемные повторы: микросателлиты, минисателлиты и сателлиты.
22. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов.
23. Характеристики транскриптома.
24. Регуляция экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях.
25. Генетический код, его свойства.
26. Регуляция экспрессии генов. Регуляция активности генов.
27. Эпигенетика. Эпигенетические модификации. Исследование эпигенома.
28. Структурно-функциональная организация хромосом человека.
29. Понятие о кариотипе. Число и морфология хромосом.
30. Митоз и клеточный цикл.

#### **Критерии оценки при собеседовании по контрольным вопросам:**

оценка «**Зачтено**» - обучающийся полно и правильно отвечает на контрольный вопрос, знает классификации, приводит примеры, объясняет механизмы реакций и процессов, использует сведения из основной и дополнительной литературы; правильно отвечает на дополнительные вопросы; допускает незначительные погрешности, которые самостоятельно исправляет.

оценка «**Не зачтено**» - обучающийся дает неправильный ответ, ответ не на поставленный вопрос; не правильно отвечает на дополнительные вопросы.

#### **Перечень практических навыков:**

1. Приготовить образец плазмы крови для последующего выделения свободно циркулирующей внеклеточной ДНК. Оценить результаты.
2. Выделить свободно циркулирующую внеклеточную ДНК из плазмы крови. Оценить результат.
3. Выделить геномную ДНК из стабилизированной крови. Оценить результат.
4. Выделить геномную ДНК из образца буккального эпителия. Оценить результат.
5. Выделить геномную ДНК из образца фиксированной формалином залитой в парафин ткани. Оценить результат.
6. Определить концентрацию двухцепочечной ДНК флуорометрическим методом. Оценить и интерпретировать результат.
7. Определить концентрацию и качество геномной ДНК методом количественной ПЦР. Оценить и интерпретировать результат.
8. Определить активированное время рекальцификации плазмы (ABP). Оценить и интерпретировать результат.
9. Выполнить пространственную калибровку генетического анализатора 3500 Genetic Analyzer. Оценить и интерпретировать результат.
10. Выполнить спектральную калибровку генетического анализатора 3500 Genetic Analyzer. Оценить и интерпретировать результат.
11. Выполнить электрофорез ДНК в агарозном геле. Оценить и интерпретировать результат.
12. Осуществить постановку мультиплексной ПЦР с флуоресцентно мечеными

- праймерами. Оценить результат.
13. Выполнить фрагментный анализ ПЦР-продуктов методом капиллярного электрофореза. Оценить и интерпретировать результат.
  14. Выполнить исследование препарата геномной ДНК методом мультиплексной амплификации лигазно связанных проб (MLPA). Интерпретировать результат исследования.
  15. Выполнить расчет индексов и вероятности биологического отцовства в формате дуэт с использованием соответствующих формул. Оценить и интерпретировать результат.
  16. Выполнить расчет индексов и вероятности биологического отцовства в формате трио с использованием соответствующих формул. Оценить и интерпретировать результат.
  17. Выполнить расчет индексов и вероятности полусиблингового родства в формате дуэт с использованием соответствующих формул. Оценить и интерпретировать результат.
  18. Выполнить расчет индексов и вероятности биологического отцовства с учетом возможных мутаций с использованием специализированного программного обеспечения. Оценить и интерпретировать результат.
  19. Выполнить расчет индексов и вероятности биологического отцовства с учетом возможных молчащих аллелей с использованием специализированного программного обеспечения. Оценить и интерпретировать результат.
  20. Выполнить расчет индекса и вероятности близкого патрилинейного родства. Оценить и интерпретировать результат.

#### **Критерии оценки выполнения практических навыков:**

оценка «**Зачтено**» - обучающийся знает принцип методики, этапы её выполнения, самостоятельно и правильно демонстрирует мануальные навыки, работу на общелабораторном и специальном оборудовании, учитывает и анализирует результаты лабораторного исследования, интерпретирует результаты лабораторного исследования, предлагает адекватные тесты для уточнения диагноза. Может допустить некоторые неточности (малосущественные ошибки), которые самостоятельно обнаруживает и быстро исправляет.

оценка «**Не зачтено**» - обучающийся не знает принцип методики, этапы её выполнения; не может самостоятельно и правильно выполнить работу на общелабораторном и специальном оборудовании, учесть и анализировать результаты лабораторного исследования, интерпретировать результаты лабораторного исследования, предложить адекватные тесты для уточнения диагноза либо делает грубые ошибки на указанных выше этапах лабораторного исследования.

## **2. Оценочные средства для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины (зачёт)**

Промежуточная аттестация по дисциплине «Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике» проводится в форме зачета, включающего два этапа: проверка освоения практических навыков и собеседование по ситуационным задачам.

#### **Перечень практических навыков:**

1. Перечислить методы выделения ДНК из различного биологического материала. Выполнить процедуру по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
2. Перечислить методы выделения РНК из различного биологического материала. Выполнить процедуру по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
3. Перечислить варианты полимеразной цепной реакции. Выполнить постановку ПЦР по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.

4. Перечислить этапы секвенирования ДНК по Сэнгеру. Выполнить этап процедуры по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
5. Перечислить молекулярно-генетические тесты, информативные для выявления герминальных точковых мутаций. Выполнить тест определения показателя по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
6. Перечислить молекулярно-генетические тесты, информативные для выявления соматических точковых мутаций. Выполнить тест определения показателя по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
7. Перечислить молекулярно-генетические тесты, информативные для диагностики анеуплоидий у преимплантационных эмбрионов. Выполнить тест определения показателя по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
8. Перечислить варианты полногеномной амплификации. Выполнить процедуру по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
9. Перечислить методы электрофореза нуклеиновых кислот. Выполнить процедуру по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.
10. Перечислить методы генетического установления биологического родства. Выполнить тест определения показателя по выбору преподавателя. Оценить и интерпретировать результат.

#### **Критерии оценки выполнения практических навыков:**

оценка «**Зачтено**» - обучающийся знает принцип методики, этапы её выполнения, самостоятельно и правильно демонстрирует мануальные навыки, работу на общелабораторном и специальном оборудовании, учитывает и анализирует результаты лабораторного исследования, интерпретирует результаты лабораторного исследования, предлагает адекватные тесты для уточнения диагноза. Может допустить некоторые неточности (малосущественные ошибки), которые самостоятельно обнаруживает и быстро исправляет.

оценка «**Не зачтено**» - обучающийся не знает принцип методики, этапы её выполнения; не может самостоятельно и правильно выполнить работу на общелабораторном и специальном оборудовании, учесть и анализировать результаты лабораторного исследования, интерпретировать результаты лабораторного исследования, предложить адекватные тесты для уточнения диагноза либо делает грубые ошибки на указанных выше этапах лабораторного исследования.

#### **Примеры ситуационных задач:**

##### **Задача № 1**

Женщина 31 год, беременность 12-13 недель, из анамнеза – хромосомные аномалии у плода. Выполнена биопсия ворсин хориона. Результаты молекулярно-цитогенетического исследования (хромосомный микроматричный анализ пренатальный):

Молекулярный кариотип:  $arr[GRCh37] (4p16.3p15.1) \times 3, (5p15.33p14.1) \times 1$

Пол плода: женский

#### **Вопросы:**

1. Оцените результаты лабораторных исследований. Для каких патологических состояний характерны указанные выше клинические признаки и лабораторные показатели? Каков механизм их возникновения?
2. Какие лабораторные исследования следует рекомендовать провести с целью подтверждения диагноза?

#### **Эталоны ответов на ситуационную задачу № 1**

1. Имеется дупликация участка короткого плеча 4 хромосомы, захватывающая регионы 4p16.3-p15.1. В базе данных Orphanet обнаруженная дупликация определена как причина 4p16.3 microduplication syndrome (ORPHA: 96027). Имеется делеция участка короткого плеча 5 хромосомы, захватывающая регионы 5p15.33-p14.1. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Cri-du-chat syndrome (OMIM: 123450). Учитывая сочетание терминальной дупликации участка короткого плеча 4 хромосомы и терминальной делеции участка короткого плеча 5 хромосомы у плода с высокой вероятностью имеется несбалансированная транслокация между указанными хромосомами.
2. С целью подтверждения диагноза и определения прогноза для деторождения следует рекомендовать провести FISH-исследование с субтеломерными зондами на 4 и 5 хромосомы супругам.

## **Задача № 2**

В лабораторию для проведения молекулярного кариотипирования поступили продукты зачатия. Пациентка N., 29 лет. Диагноз: неразвивающаяся беременность 7-8 недель. Беременность наступила естественным путем. При проведении полногеномного секвенирования с низкой глубиной прочтения получен результат, соответствующий нормальному женскому кариотипу.

### **Вопросы:**

1. Может ли результат секвенирования быть ложноотрицательным? Перечислите возможные причины ложноотрицательного результата молекулярного кариотипирования генетического материала продуктов зачатия методом NGS.
2. Какие дополнительные молекулярно-генетические исследования следует провести с целью исключения ложноотрицательного результата?

### **Эталоны ответов на ситуационную задачу № 2**

1. Возможные причины ложноотрицательного результата исследования продуктов зачатия методом NGS:
  - контаминация материнским генетическим материалом;
  - триплоидия 69,XXX
  - моноспермальный полный пузырный занос (46,XX)
2. Дополнительно необходимо провести исследование препарата ДНК, выделенной из материала продуктов зачатия, методом количественной флуоресцентной ПЦР (панель высокополиморфных аутосомных STR-маркеров и X-STR маркеров). Исследование тех же маркеров необходимо выполнить и для ДНК биологических родителей. В случае выраженной контаминации материнским генетическим материалом продуктов зачатия все аллели ДНК-профиля матери будут присутствовать в ДНК-профиле продуктов зачатия, аллели отцовского происхождения могут не детектироваться, либо будут визуализироваться на электрофореграмме в виде минорных пиков. При триплоидии 69,XXX в части локусов будут выявляться 3 аллеля вместо двух; в части локусов будет наблюдаться дисбаланс по площади и высоте двух пиков аллелей (в соотношении 2:1), путем сравнения с ДНК-профилями биологических родителей можно будет установить родительское происхождение третьего гаплоидного набора хромосом. При полном пузырном заносе во всех локусах будет определяться лишь один пик (гомозигота),

материнские аллели будут отсутствовать в ДНК-профиле продуктов зачатия, поскольку аллели ДНК-профиля продуктов зачатия будут иметь исключительно отцовское происхождение.

#### **Критерии оценки собеседования по ситуационным задачам:**

оценка «Зачтено» - обучающийся полно и правильно отвечает на вопросы ситуационной задачи, объясняет механизмы процессов и реакций, использует сведения из основной и дополнительной литературы; правильно отвечает на дополнительные вопросы; допускает незначительные погрешности, которые самостоятельно исправляет.

оценка «Не зачтено» - обучающийся дает неправильный ответ на вопросы ситуационной задачи, ответ не на поставленные вопросы; не правильно отвечает на дополнительные вопросы.

#### **Критерии выставления итоговой оценки:**

По результатам двух этапов промежуточной аттестации выставляется итоговая оценка. Получение неудовлетворительной оценки на любом этапе промежуточной аттестации расценивается как неудовлетворительный результат промежуточной аттестации. В случае сдачи обоих этапов зачета (проверка освоения практических навыков и собеседование по ситуационным задачам) с оценкой «зачтено» выставляется итоговая оценка «зачтено».

### **V. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

#### **1. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины:**

##### **а) Основная литература:**

1. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство. В 2-х томах. Т. 1 / ред. В. В. Долгов, В. В. Меньшиков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 923 с. : табл. - Предм. указ.: с. 918-923. – (Национальные руководства). - ISBN 978-5-9704-2467-4. - Текст : непосредственный.
2. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство. В 2-х томах. Т. 2 / ред. В. В. Долгов, В. В. Меньшиков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 805 с. : табл., рис. - Предм. указ.: с. 801-805. - Библиогр. в конце глав. – (Национальные руководства). - ISBN 978-5-9704-2468-1. - Текст : непосредственный.
3. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 936 с. - ISBN 978-5-9704-2469-8. – Текст: непосредственный.

##### **Электронные ресурсы:**

1. Клиническая лабораторная диагностика. В 2 томах. Том 1: национальное руководство / Под ред. В.В. Долгова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421291.html> (дата обращения: 20.05.2024). – Текст: электронный.
2. Клиническая лабораторная диагностика. В 2 томах. Том 2: национальное руководство / Под ред. В.В. Долгова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - (Серия "Национальные руководства"). - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421314.html> (дата обращения: 20.05.2024). – Текст: электронный.

##### **б) Дополнительная литература:**

1. Джонс К. Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. – М., «Практика», 2011. 1024 с. – ISBN 978-5-89816-086-9, 0-7216-0615-6. – Текст: непосредственный.
2. Камышников В.С. Норма в лабораторной медицине [Текст]: справочник / В.С. Камышников. – Москва: МЕДпресс-Информ, 2014. – 336 с. - ISBN 978-5-98322-992-1. - Текст : непосредственный.
3. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 996 с. : рис., табл. - Библиогр.: с. 985-990. - ISBN 978-5-9704-4830-4. - Текст : непосредственный.
4. Ковалев В.В. Генетические аспекты невынашивания беременности: учебное пособие / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцев а, Н.М. Миляева, И.В. Лаврентьева. – Екатеринбург: УГМУ, 2022. – 104 с. –978-5-89895-985-2. – Текст: непосредственный.
5. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. М.: Т-во научных изданий КМК, 2007. – 448 с. – ISBN 978-5-87317-387-7. – Текст: непосредственный.
6. Обмен нуклеиновых кислот: Учебное пособие для вузов / Ф.К. Алимова, Т.А. Невзорова; под ред. Т.А. Невзоровой. – Казань: КГУ, 2009. – 62 с. – Текст: непосредственный.
7. Пассарг Э. Наглядная генетика / Э. Пассарг; пер. с английского под ред. д-ра биол. наук Д.В. Ребрикова. – 2-е изд. – М. : Лаборатория знаний, 2020. — 508 с. – ISBN 978-5-93208-309-3. – Текст: непосредственный.

### **Электронные ресурсы:**

1. Клинические рекомендации по лабораторной медицине // Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» [Офиц. сайт]. — URL: [http://www.fedlab.ru/minzdrav/prof\\_com/klinicheskie-rekomendatsii-profilnoy-komissii](http://www.fedlab.ru/minzdrav/prof_com/klinicheskie-rekomendatsii-profilnoy-komissii) (дата обращения: 20.05.2024). – Текст: электронный.

### **2. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине**

1. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы / под ред. А.И. Карпищенко - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970429587.html> (дата обращения: 20.05.2024). – Текст: электронный.
2. Хаитов, Р. М. Иммуногеномика и генодиагностика человека / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев, Д. Ю. Трофимов - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 256 с. - ISBN 978-5-9704-4139-8. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441398.html> (дата обращения: 20.05.2024).

### **3. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины**

#### **Профессиональные базы данных, информационные справочные системы и электронные образовательные ресурсы:**

Электронный справочник «Информιο» для высших учебных заведений ([www.informio.ru](http://www.informio.ru));  
 Электронный библиотечный абонемент Центральной научной медицинской библиотеки Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова // <http://www.emll.ru/newlib/>;

Информационно-поисковая база Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);  
База данных «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/>)  
Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации // <https://minzdrav.gov.ru/>;  
Российское образование. Федеральный образовательный портал. // <http://www.edu.ru/>;  
Клинические рекомендации: <http://cr.rosminzdrav.ru/>;  
Электронный образовательный ресурс Web-медицина (<http://webmed.irkutsk.ru/>);  
Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (<http://www.fedlab.ru/>);  
Регистр генетических тестов и лабораторий Genetic Testing Registry (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr>);  
База данных о генах человека и генетических заболеваниях Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).  
База данных о коротких генетических вариациях dbSNP (<https://ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)  
База данных о клинически значимых генетических вариантах ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)  
База данных по фармакогеномике Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) (<https://www.pharmgkb.org/>)  
База данных о молекулярных биомаркерах онкологических заболеваний My Cancer Genome (<https://www.mycancergenome.org/>)  
База данных о редких заболеваниях Orphanet (<https://www.orpha.net/>)

#### **4. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине, включая перечень программного обеспечения и информационных справочных систем**

##### **4.1. Перечень лицензионного программного обеспечения:**

1. Microsoft Office 2016:
  - Access 2016;
  - Excel 2016;
  - Outlook 2016;
  - PowerPoint 2016;
  - Word 2016;
  - Publisher 2016;
  - OneNote 2016.
2. ABBYY FineReader 11.0
3. Карельская Медицинская информационная система К-МИС
- 4 Программное обеспечение для тестирования обучающихся SunRAV TestOfficePro
5. Программное обеспечение «Среда электронного обучения 3KL»
6. Компьютерная программа для статистической обработки данных SPSS
7. Экспертная система обнаружения текстовых заимствований на базе искусственного интеллекта «Рукоконтекст»
8. Справочно-правовая система Консультант Плюс

##### **4.2. Перечень электронно-библиотечных систем (ЭБС):**

1. Электронно-библиотечная система «Консультант студента» ([www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru));
2. Справочно-информационная система MedBaseGeotar ([mbasegeotar.ru](http://mbasegeotar.ru))
3. Электронная библиотечная система «elibrary» (<https://www.elibrary.ru/>)
4. Электронная библиотечная система PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

#### **5. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины**

[eos.tvgmu.ru](http://eos.tvgmu.ru) / кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики

/ ординатура по клинической лабораторной диагностике / 4 семестр / Материалы для самостоятельной работы ординаторов по дисциплине по выбору "Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике".

**VI. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине**

Приложение № 2.

**VII. Научно-исследовательская работа**

Изучение специальной литературы и другой научно-технической информации о достижениях современной отечественной и зарубежной науки и техники; участие в проведении научных исследований или выполнении технических разработок; осуществление сбора, обработки, анализа и систематизации научно-технической информации по теме; составление отчёта (раздела отчёта) по теме или её разделу; подготовка и выступление с докладом на конференции; подготовка к публикации статьи, тезисов.

**VIII. Сведения об обновлении рабочей программы дисциплины**

Представлены в Приложении № 3

**Фонды оценочных средств  
для проверки уровня сформированности компетенций (части компетенций)  
для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

**УК-1. Способен критически и системно анализировать, определять возможности и способы применения достижений в области медицины и фармации в профессиональном контексте**

**1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):**

**Инструкция. Выберите один правильный ответ**

1. Что лучше всего объясняет, почему мышечные клетки отличаются от клеток крови?
- 1) мутация происходит во время развития мышечных клеток, но не в клетках крови
  - 2) некоторые клетки крови могут быть мультипотентными
  - 3) мышечные клетки испытывают различные воздействия окружающей среды, чем клетки крови
  - 4) в мышечных клетках и клетках крови активируются разные транскрипционные факторы

Эталон ответа – 4

2. К методам косвенной ДНК-диагностики относится
- 1) секвенирование ДНК
  - 2) электрофорез
  - 3) анализ микросателлитного полиморфизма
  - 4) метод однокитевого конформационного полиморфизма

Эталон ответа – 3

3. Система внешней оценки лабораторных исследований может быть:
- 1) национальной
  - 2) международной
  - 3) организованной конкретной фирмой
  - 4) региональной
  - 5) любой из перечисленных

Эталон ответа – 5

4. Основная функция рибосом:
- 1) синтез ДНК
  - 2) синтез РНК
  - 3) синтез полипептидов
  - 4) синтез гликогена
  - 5) все перечисленное

Эталон ответа – 3

5. Ключевым отличием NGS от секвенирования по Сэнгеру является возможность

- 1) одновременного секвенирования множества фрагментов ДНК
- 2) анализа генов, для которых существуют псевдогены
- 3) прочесть протяжённые делеции/дупликации
- 4) определения числа копий генов

Эталон ответа – 1

**2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь»** (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

**Перечень практических навыков, входящих в данную компетенцию:**

1. вести дискуссии и полемику, публично выступать, аргументировать, анализировать логику своих рассуждений и оппонентов;
2. пользоваться иностранным языком в объеме, необходимом для возможности получения информации из зарубежных источников;
3. письменного излагать и аргументировать собственную точку зрения;
4. использовать методы статистической обработки результатов лабораторных исследований;
5. формулировать лабораторные заключения на основе результатов лабораторных исследований и патогенеза синдромов и заболеваний.

**3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть»** (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний и умений, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

1. навыками публичной речи, аргументации, ведения дискуссии и полемики, практического анализа логики различного рода рассуждений;
2. иностранным языком в объеме, необходимом для возможности получения информации из зарубежных источников;
3. навыками письменного аргументированного изложения собственной точки зрения;
4. методами статистической обработки результатов лабораторных исследований;
5. навыками формулирования лабораторных заключений на основе результатов лабораторных исследований и патогенеза синдромов и заболеваний.

**УК-3. Способен руководить работой команды врачей, среднего и младшего медицинского персонала, организовывать процесс оказания медицинской помощи населению**

**1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать»** (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

**Инструкция.** Выберите один или несколько правильных ответов

1. Трудовая функция врача клинической лабораторной диагностики
  - 1) выполнение исследований третьей категории сложности
  - 2) выполнение исследований четвертой категории сложности
  - 3) консультирование врачей и пациентов
  - 4) формулирование лабораторного заключения
  - 5) руководство средним и младшим медицинским персоналом

Эталон ответа – 2, 3, 4, 5

2. Трудовая функция биолога клинико-диагностической лаборатории

- 1) выполнение исследований третьей категории сложности
- 2) выполнение исследований четвертой категории сложности
- 3) консультирование врачей и пациентов
- 4) формулирование лабораторного заключения
- 5) руководство средним и младшим медицинским персоналом

Эталон ответа – 1, 5

3. Дезинфекция многоразового лабораторного оборудования – функция

- 1) врача клинической лабораторной диагностики
- 2) биолога клинико-диагностической лаборатории
- 3) лабораторного технолога
- 4) лабораторного техника
- 5) санитарки

Эталон ответа – 5

4. Приготовление сыворотки и плазмы из образца крови – функция

- 1) врача клинической лабораторной диагностики
- 2) биолога клинико-диагностической лаборатории
- 3) лабораторного технолога
- 4) лабораторного техника
- 5) санитарки

Эталон ответа – 3, 4

5. Написание СОП (стандартных операционных процедур) – функция

- 1) врача клинической лабораторной диагностики
- 2) биолога клинико-диагностической лаборатории
- 3) лабораторного технолога
- 4) лабораторного техника
- 5) санитарки

Эталон ответа – 1, 2

**2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):**

**Перечень практических навыков, входящих в данную компетенцию:**

1. планировать и разрабатывать медико-биологические эксперименты;
2. экспериментально исследовать физиологические функции организма в норме и патологии;
3. работать в различных операционных системах, с базами данных, с экспертными системами;
4. выражать свои мысли и мнение в межличностном и деловом общении, в том числе, на иностранном языке;
5. толерантно взаимодействовать и коммуницировать независимо от национальности и вероисповедания.

**3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть»** (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний и умений, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

1. методиками планирования и разработки медико-биологических экспериментов;
2. экспериментальными навыками для исследования физиологических функций организма в норме и патологии;
3. методами работы в различных операционных системах, с базами данных, с экспертными системами;
4. опытом выражения своих мыслей и мнения в межличностном и деловом общении, в том числе, на иностранном языке;
5. навыками толерантного взаимодействия и коммуникации не зависимо от национальности и вероисповедания.

**ПК-1. Способен осуществлять организационно-методическое обеспечение лабораторного процесса**

**1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать»** (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

**Инструкция:** Выберите один или несколько правильных ответов

1. ДЕТЕКЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЦР ПО «КОНЕЧНОЙ ТОЧКЕ» ПРОИСХОДИТ ПО
  - 1) окончании ПЦР
  - 2) окончании каждого цикла ПЦР
  - 3) окончании стадии элонгации каждого цикла ПЦР
  - 4) окончании стадии плавления каждого цикла ПЦР
2. ГЕНЕТИЧЕСКИМ БАЗИСОМ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА ЯВЛЯЕТСЯ
  - 1) мутации гена RUNX1
  - 2) PML-RARA
  - 3) BCR-ABL1
  - 4) мутации гена СЕВРА
3. ПРИЧИНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ МАРТИНА-БЕЛЛ ЯВЛЯЕТСЯ ЭКСПАНСИЯ ПОВТОРА CGG, РАСПОЛОЖЕННОГО В 5'-НЕТРАНСЛИРУЕМОЙ ОБЛАСТИ ГЕНА FMR1; ДЛИНА ПОВТОРА СВЫШЕ 200 КОПИЙ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ПОЛНУЮ МУТАЦИЮ, АССОЦИИРОВАННУЮ С АНОМАЛЬНЫМ
  - 1) деметилированием промоторной области гена FMR1
  - 2) метилированием промоторной области гена FMR1
  - 3) деметилированием промоторной области гена AR
  - 4) метилированием промоторной области гена AR
4. СИНДРОМ ЛИНЧА АССОЦИИРОВАН С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ
  - 1) EGFR-каскада
  - 2) рибосомальных белков
  - 3) репарации двухнитевых разрывов
  - 4) репарации неспаренных нуклеотидов

5. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЯМОЙ ДНК-ДИАГНОСТИКИ ОПРЕДЕЛЯЮТ

- 1) группы сцепления
- 2) инверсии и транслокации
- 3) патологический аллель, определяющий проявление наследственного заболевания в семье
- 4) мутацию в гене, приводящую к наследственному заболеванию

6. НАИБОЛЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА ПРИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ ГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ НА АНЕУПЛОИДИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) хромосомный микроматричный анализ биоптата внутренней клеточной массы
- 2) хромосомный микроматричный анализ биоптата трофэктодермы
- 3) массовое параллельное секвенирование биоптата трофэктодермы
- 4) массовое параллельное секвенирование биоптата внутренней клеточной масс

7. ПРЕДЕЛ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА ДНК-МИКРОЧИПАХ В ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА ПРИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ ГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ АНЕУПЛОИДИЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ НА УРОВНЕ (В ПРОЦЕНТАХ)

- 1) 40
- 2) 20
- 3) 10
- 4) 50

8. ПРЕДЕЛ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА ПРИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ ГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ АНЕУПЛОИДИЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ НА УРОВНЕ (В ПРОЦЕНТАХ)

- 1) 5
- 2) 50
- 3) 10
- 4) 20

9. В ПРОЦЕССЕ ПЦР ВЫДЕЛЯЮТ СТАДИИ

- 1) разрушение зонда, денатурация, элонгация
- 2) гибридизация, рестрикция, денатурация
- 3) денатурация, отжиг праймеров, разрушение праймера
- 4) денатурация, отжиг праймеров, элонгация

10. СТАДИЯ ПЦР, ВО ВРЕМЯ КОТОРОЙ ПРОИСХОДИТ КОМПЛЕМЕНТАРНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ ПРАЙМЕРОВ С ДНК-МАТРИЦЕЙ, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) отжигом
- 2) элонгацией
- 3) плавлением
- 4) горячим стартом

11. КАКИЕ ХРОМОСОМЫ ИМЕЮТ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИДЕНТИЧНЫЕ ПЛЕЧИ?

- 1) акроцентрические
- 2) изохромосомы
- 3) метацентрические
- 4) субметацентрические

12. ФОРМУЛА КАРИОТИПА 45,X,Y,der(14;21)(q10;q10) УКАЗЫВАЕТ НА НАЛИЧИЕ

- 1) инсерции
- 2) делеции
- 3) анеуплоидии
- 4) Робертсоновской транслокации

**Эталоны ответов:**

1 - 1; 2 – 2; 3 - 2; 4 - 4; 5 – 4; 6 – 3; 7 – 1; 8 – 4; 9 – 4; 10 – 1; 11 – 2; 12 – 4.

**Контрольные вопросы для собеседования:**

1. Особенности преаналитического, аналитического и постаналитического этапов проведения молекулярно-генетических исследований.
2. Геномика. Задачи и применение в клинической практике.
3. Транскриптомика. Задачи и возможности в клинической практике.
4. Виды контроля качества молекулярно-генетических исследований.
5. Планирование и обеспечение качества молекулярно-генетических исследований.
6. Принципы биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования.
7. Основные принципы ПЦР, последовательные этапы метода, компоненты реакционной смеси, различные модификации ПЦР, способы детекции ПЦР продуктов. Области применения метода.
8. Требования к организации помещений клинических молекулярно-генетических лабораторий.
9. Основные принципы секвенирования по Сэнгеру, последовательные этапы метода. Области применения метода.
10. Основные принципы высокопроизводительного секвенирования, последовательные этапы метода. Области применения метода.
11. Принципы интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования.
12. Основные принципы мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб (MLPA-анализа), последовательные этапы метода. Области применения метода.
13. Анализ экспрессии генов, различные модификации, последовательные этапы метода. Области применения метода.
14. Метод сравнительной геномной гибридизации на ДНК-микрочипах (array-CGH). Принцип метода, возможности и ограничения, платформы для анализа, сравнительный анализ и выбор чипов в зависимости от степени разрешения исследования. Принципы анализа результатов.
15. Принципы номенклатуры генных мутаций.
16. Геном человека: белок кодирующие гены, гены регуляторных и структурных некодирующих РНК.
17. Диспергированные и тандемные повторы в геноме человека. Области применения метода анализа локусов микросателлитных повторов.

**2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):**

**Перечень практических навыков, входящих в данную компетенцию:**

1. Составить программу внутрилабораторного контроля качества молекулярно-генетических исследований по установлению биологического родства.
2. Создать форму направительного бланка для преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом NGS.
3. Создать форму отчета по результатам неинвазивного пренатального тестирования на

часто встречающуюся хромосомную патологию.

4. Выполнить внутрилабораторный контроль качества секвенирования библиотек ДНК на секвенаторе Illumina Miseq. Оценить и интерпретировать результат.
5. Выполнить внутрилабораторный контроль качества фрагментного анализа продуктов мультиплексной ПЦР на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer. Оценить и интерпретировать результат.
6. Выполнить внутрилабораторный контроль качества секвенирования библиотек ДНК на секвенаторе MGI DNBSEQ-G50. Оценить и интерпретировать результат.

**3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть»** (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний и умений, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

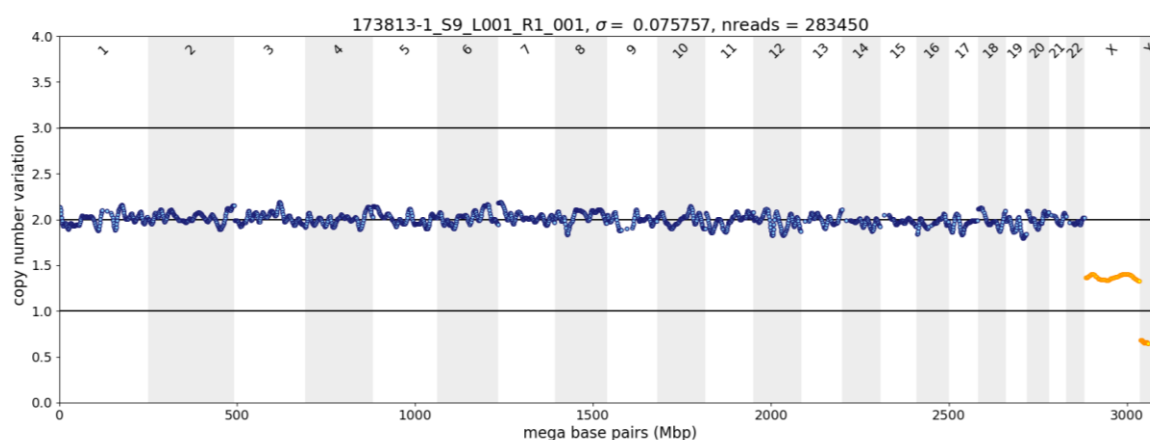
**Задача 1.** В процессе выполнения молекулярно-генетического исследования биологического родства с использованием фрагментного анализа методом капиллярного электрофореза установлено:

- отсутствие амплифицированных фрагментов в исследованных маркерах в отрицательном контроле выделения ДНК;
- в отрицательном контроле реакции амплификации визуализируются пики флуоресценции (не более двух пиков на маркер, в гетерозиготных маркерах пики сбалансированы по площади и высоте).

**Вопрос:** Каким образом следует интерпретировать результаты? Ваша дальнейшая тактика?

**Эталон ответа:** результат исследования ПДАФ-профиля отрицательного контроля реакции амплификации указывает на контаминацию ДНК, донором которой является один человек, имевшую место на этапе подготовки ПЦР-смесей. Для установления источника контаминации необходимо провести сравнение полученного ДНК-профиля с ДНК-профилями сотрудников и посетителей лаборатории. Вопрос о валидности результатов исследования соответствующей аналитической серии решается по результатам сравнения ДНК-профиля отрицательного контроля реакции амплификации с ДНК-профилями образцов, исследовавшихся в данной серии.

**Задача 2.** Оцените CNV-профиль ДНК, выделенной из продуктов зачатия (неразвивающаяся беременность 7-8 недель).



**Эталон ответа:** данный CNV-профиль может соответствовать либо триплоидному кариотипу продуктов зачатия (69,XXY), либо может указывать на примесь материнской ДНК с кариотипом 46,XX (соотношение между ДНК 46,XX(мат.)/46,XY(РoС)  $\sim 1/2$ ). Для уточнения результата необходимо провести STR-профилирование ДНК продуктов зачатия

и геномной ДНК пациентки.

**Задача 3.** В процессе выполнения молекулярно-генетического исследования биологического родства с использованием фрагментного анализа методом капиллярного электрофореза установлено:

- отсутствие амплифицированных фрагментов в исследованных маркерах в отрицательном контроле выделения ДНК;
- отсутствие амплифицированных фрагментов в исследованных маркерах в отрицательном контроле реакции амплификации;
- профиль положительного контроля реакции амплификации не совпадает со стандартными значениями, указанными производителем.

**Вопрос:** Каким образом следует интерпретировать результаты? Ваша дальнейшая тактика?

**Эталон ответа:** Необходимо убедиться в том, что все пики внутреннего размерного стандарта положительного контроля подписаны верно. При необходимости – отредактировать обозначения пиков внутреннего размерного стандарта. Если все пики внутреннего размерного стандарта положительного контроля подписаны верно, необходимо настроить панель, использующуюся для анализа проекта (изменить границы и сдвинуть бины для локуса/локусов, по которым генотип положительного контроля не совпадает со стандартными значениями, указанными производителем). Только после того, как положительный контроль будет проанализирован корректно, можно приступать к интерпретации результатов исследования тестируемых образцов ДНК.

## **ПК-2. Способен выполнять клинические лабораторные исследования четвертой категории сложности**

**1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):**

### **Контрольные вопросы для собеседования:**

1. Методы получения ДНК и РНК из биологического материала, контроль и необходимые параметры качества выделенной ДНК и РНК для последующего использования в различных методиках.
2. Методы неинвазивного пренатального тестирования на анеуплоидии.
3. Методы преимплантационного генетического тестирования на моногенные заболевания.
4. Методы преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии.
5. Методы полногеномной амплификации ДНК.
6. Секвенирование экзона.
7. Секвенирование полного генома.
8. Секвенирование таргетных панелей генов в диагностике генетически гетерогенных наследственных заболеваний.
9. Методы молекулярного кариотипирования продуктов зачатия при неразвивающейся беременности.
10. Анализ химеризма после аллогенной трансплантации костного мозга.

**2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):**

### **Перечень практических навыков, входящих в данную компетенцию:**

1. Выполнить постановку электрофореза нуклеиновых кислот. Провести учет результатов электрофореза в агарозном и полиакриламидном геле.
2. Выделить геномную ДНК из цельной крови фенол-хлороформным методом.
3. Выделить геномную ДНК из цельной крови с использованием спин-колонок.
4. Выделить геномную ДНК из цельной крови с использованием магнитных частиц.
5. Выполнить анализ концентрации ДНК спектрофлуориметрическим методом.
6. Выполнить постановку полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Оценить результат.
7. Выполнить постановку мультиплексной полимеразной цепной реакции с флуоресцентно меченными праймерами.
8. Выполнить очистку продуктов ПЦР для подготовки к секвенированию по Сэнгеру. Оценить результат.
9. Выполнить постановку секвенирующей реакции с дидезокситерминаторами.
10. Выполнить очистку продуктов секвенирующей реакции.

**3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть»** (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний и умений, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

**Задача 1.** Сформулировать заключение по результатам исследования хромосомного набора эмбриона методом NGS:

```
+-----+-----+-----+
| Sample | CNV: 1 sigma | # aligned reads |
+-----+-----+-----+
| 184393-2_S18_L001_R1_001 | 0.0870 | 369965 |
+-----+-----+-----+
```

```
+-----+-----+-----+-----+
| chrM | type | span | CNV mean | N sigma |
+-----+-----+-----+-----+
| GOOD | GOOD | GOOD | GOOD | GOOD |
+-----+-----+-----+-----+
| 1 | Normal | chr1 | 1.8175 | 2.0971 |
| 2 | Normal | chr2 | 1.7986 | 2.3152 |
| 3 | Normal | chr3 | 2.1278 | 1.4693 |
| 4 | Normal | chr4 | 1.9014 | 1.1335 |
| 5 | Normal | chr5 | 2.0547 | 0.6285 |
| 6 | Normal | chr6 | 2.0781 | 0.8976 |
| 7 | Normal | chr7 | 1.8489 | 1.7370 |
| 8 | Normal | chr8 | 1.9070 | 1.0688 |
| 9 | Normal | chr9 | 2.0545 | 0.6269 |
| 10 | Normal | chr10 | 1.8879 | 1.2881 |
| 11 | Normal | chr11 | 2.0259 | 0.2978 |
| 12 | Normal | chr12 | 1.9073 | 1.0651 |
| 13 | Normal | chr13 | 2.0007 | 0.0078 |
| 14 | Normal | chr14 | 1.9613 | 0.4444 |
| 15 | Normal | chr15 | 1.8868 | 1.3006 |
| 16 | Normal | chr16 | 2.1130 | 1.2990 |
| 17 | Normal | chr17 | 2.0462 | 0.5310 |
| 18 | Normal | chr18 | 2.1158 | 1.3313 |
```

19	Normal	chr19	2.0921	1.0586
20	Normal	chr20	1.9629	0.4269
21	Normal	chr21	1.9917	0.0955
22	Normal	chr22	2.2490	2.8621
X	Normal	chrX	2.0360	0.4135
+-----+-----+-----+-----+-----+				

**Эталон ответа:** результат секвенирования - seq[GRCh37] (1-22,X)x2

**Задача 2.** Сформулировать заключение по результатам исследования хромосомного набора эмбриона методом NGS:

Sample	CNV: 1 sigma	# aligned reads
184395-1_S4_L001_R1_001	0.1130	231121

chr	type	span	CNV mean	N sigma
1	Normal	chr1	2.0729	0.6455
2	Normal	chr2	2.1043	0.9234
3	Normal	chr3	1.9029	0.8591
4	Normal	chr4	1.9257	0.6575
5	Normal	chr5	1.9420	0.5136
6	Normal	chr6	1.9973	0.0240
7	Normal	chr7	1.9930	0.0620
8	Normal	chr8	1.9564	0.3856
9	Normal	chr9	2.0443	0.3919
10	Normal	chr10	2.0645	0.5711
11	Normal	chr11	1.9808	0.1697
12	Normal	chr12	1.9757	0.2150
13	Normal	chr13	2.0419	0.3709
14	Normal	chr14	1.9606	0.3487
15	Normal	chr15	2.0008	0.0072
16	Normal	chr16	2.0515	0.4560
17	Normal	chr17	2.0115	0.1021
18	Normal	chr18	1.9574	0.3767
19	Normal	chr19	2.0684	0.6050
20	Normal	chr20	2.0535	0.4733
21	Normal	chr21	1.9736	0.2341
22	Normal	chr22	2.1123	0.9937
X	Normal	chrX	1.1054	0.9332
Y	Normal	chrY	0.9306	0.6146

**Эталон ответа:** результат секвенирования - seq[GRCh37] (1-22)x2,(X,Y)x1

**Задача 3.** Сформулировать заключение по результатам исследования хромосомного набора эмбриона методом NGS:

Sample	CNV: 1 sigma	# aligned reads
184397-1_S6_L001_R1_001	0.0718	270770

chr	type	span	CNV mean	N sigma
BAD	BAD	BAD	BAD	BAD
15	Loss	chr15	1.0271	13.5468
18	Loss	chr18	1.0353	13.4335
22	Gain	chr22	2.9191	12.7972
GOOD	GOOD	GOOD	GOOD	GOOD
1	Normal	chr1	2.0140	0.1943
2	Normal	chr2	2.0020	0.0273
3	Normal	chr3	2.0282	0.3933
4	Normal	chr4	1.9921	0.1095
5	Normal	chr5	2.0143	0.1990
6	Normal	chr6	2.0133	0.1852
7	Normal	chr7	2.0104	0.1451
8	Normal	chr8	1.9403	0.8317
9	Normal	chr9	2.0094	0.1304
10	Normal	chr10	1.9889	0.1540
11	Normal	chr11	1.9667	0.4630
12	Normal	chr12	1.9909	0.1271
13	Normal	chr13	2.0249	0.3465
14	Normal	chr14	2.0254	0.3537
16	Normal	chr16	1.9837	0.2271
17	Normal	chr17	1.9763	0.3304
19	Normal	chr19	1.9025	1.3581
20	Normal	chr20	1.9319	0.9482
21	Normal	chr21	2.0333	0.4644
X	Normal	chrX	1.0216	0.3006
Y	Normal	chrY	1.0391	0.5441

**Эталон ответа:** результат секвенирования - seq[GRCh37] (15)x1,(18)x1,(22)x3,(X,Y)x1

### ПК-3. Способен формулировать заключения по результатам клинических лабораторных исследований четвертой категории сложности

**1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):**

#### **Контрольные вопросы для собеседования:**

1. Исследование носительства спинальной мышечной атрофии методом MLPA.
2. Исследование частых герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.
3. Исследование соматических мутаций в гене EGFR.

4. Установление отцовства/материнства методом ПДАФ-анализа.
5. Установление близкого патрилинейного родства методом анализа Y-STR-маркеров.
6. Установление матрилинейного родства методом анализа гипервариабельных сегментов мтДНК.
7. Установление родства методом анализа однонуклеотидных полиморфизмов.
8. Неинвазивное пренатальное установление резус-фактора плода.
9. Расширенный скрининг на носительство моногенных заболеваний.

**2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь»** (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

**Перечень практических навыков, входящих в данную компетенцию:**

1. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью установления биологического отцовства. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
2. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью неинвазивного пренатального определения резус-фактора плода. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
3. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью установления матрилинейного родства методом анализа гипервариабельных сегментов мтДНК. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
4. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью установления близкого патрилинейного родства методом анализа Y-STR-маркеров. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
5. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью установления принадлежности гистологического материала пациенту. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
6. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью определения носительства спинальной мышечной атрофии. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.
7. Выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью диагностики микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани. Интерпретировать результат и сформулировать лабораторное заключение.

**3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть»** (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний и умений, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

**Задача 1**

У пациента выявлены признаки удлинённого интервала QT на ЭКГ, других признаков системного заболевания не выявлено. Семейный анамнез внезапной смерти отсутствует. При генетическом исследовании выявлен генетический вариант в гене SCN5A, который описан в базах данных ClinVar и dbSNP в связи с ассоциацией с синдромом внезапной смерти младенца и синдромом Бругада. Частота данного варианта в популяции 1:5000.

**Вопрос:** Какова ваша тактика при трактовке выявленного генетического варианта?

**Эталон ответа:** поскольку семейный анамнез по внезапной смерти у пациента отсутствует, возможно, что выявленный у него генетический вариант является мутацией de novo. Необходимо обследование на носительство данного варианта обоих родителей. В случае, если вариант ни у одного из родителей не выявлен, необходимо подтверждение как отцовства, так и материнства. Донорство яйцеклеток, суррогатное материнство,

ошибки при подсадке эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения и т.д. могут привести к «ложному» материнству.

**Задача 2. ОПРЕДЕЛИТЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:**

В лабораторию для проведения молекулярного кариотипирования поступили продукты зачатия. Пациентка Н., 29 лет. Диагноз: неразвивающаяся беременность 7-8 недель. Беременность наступила естественным путем. При проведении полногеномного секвенирования с низкой глубиной прочтения получен результат, соответствующий нормальному женскому кариотипу.

**Эталон ответа:**

1. Помимо нормального женского кариотипа продуктов зачатия результат может быть ложноотрицательным. Возможные причины ложноотрицательного результата исследования продуктов зачатия методом NGS:
  - контаминация материнским генетическим материалом;
  - триплоидия 69,XXX
  - моноспермальный полный пузырный занос (46,XX)
2. Дополнительно необходимо провести исследование препарата ДНК, выделенной из материала продуктов зачатия, методом количественной флуоресцентной ПЦР (панель высокополиморфных аутосомных STR-маркеров и X-STR маркеров). Исследование тех же маркеров необходимо выполнить и для ДНК биологических родителей. В случае выраженной контаминации материнским генетическим материалом продуктов зачатия все аллели ДНК-профиля матери будут присутствовать в ДНК-профиле продуктов зачатия, аллели отцовского происхождения могут не детектироваться, либо будут визуализироваться на электрофореграмме в виде минорных пиков. При триплоидии 69,XXX в части локусов будут выявляться 3 аллеля вместо двух; в части локусов будет наблюдаться дисбаланс по площади и высоте двух пиков аллелей (в соотношении 2:1), путем сравнения с ДНК-профилями биологических родителей можно будет установить родительское происхождение третьего гаплоидного набора хромосом. При полном пузырном заносе во всех локусах будет определяться лишь один пик (гомозигота), материнские аллели будут отсутствовать в ДНК-профиле продуктов зачатия, поскольку аллели ДНК-профиля продуктов зачатия будут иметь исключительно отцовское происхождение.

**Задача 3.** Женщина 31 год, беременность 12-13 недель, из анамнеза – хромосомные аномалии у плода. Выполнена биопсия ворсин хориона. Результаты молекулярно-цитогенетического исследования (хромосомный микроматричный анализ пренатальный):

Молекулярный кариотип: arr[GRCh37] (4p16.3p15.1)x3,(5p15.33p14.1)x1

Пол плода: женский

**Вопросы:**

1. Оцените результаты лабораторных исследований. Для каких патологических состояний характерны указанные выше клинические признаки и лабораторные показатели? Каков механизм их возникновения?
2. Какие лабораторные исследования следует рекомендовать провести с целью подтверждения диагноза?

**Эталон ответа:**

1. Имеется дупликация участка короткого плеча 4 хромосомы, захватывающая

регионы 4p16.3-p15.1. В базе данных Orphanet обнаруженная дупликация определена как причина 4p16.3 microduplication syndrome (ORPHA: 96027). Имеется делеция участка короткого плеча 5 хромосомы, захватывающая регионы 5p15.33-p14.1. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Cri-du-chat syndrome (OMIM: 123450). Учитывая сочетание терминальной дупликации участка короткого плеча 4 хромосомы и терминальной делеции участка короткого плеча 5 хромосомы у плода с высокой вероятностью имеется несбалансированная транслокация между указанными хромосомами.

2. С целью подтверждения диагноза и определения прогноза для деторождения следует рекомендовать провести FISH-исследование с субтеломерными зондами на 4 и 5 хромосомы супругам.

**Задача 4.** Методом полногеномного секвенирования в геноме пациентки (возраст — 12 лет, диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия. Аутичное поведение. Задержка психоречевого развития. Тип наследования — аутосомно-рецессивный) выявлен в гетерозиготном состоянии вариант нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющий возможное отношение к фенотипу.

**Вопрос:** какова дальнейшая тактика при проведении прямой ДНК-диагностики?

**Эталон ответа:** вариант, выявленный при полногеномном секвенировании, должен быть подтвержден методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Данные полногеномного секвенирования рекомендуется переанализировать 1 раз в 12 месяцев. Клиническое заключение по результатам данного исследования может быть дано только врачом-генетиком.

**Задача 5.** При сравнении ДНК-профиля по 19 гипервариабельным аутосомным STR-маркерам ребенка с соответствующим ДНК-профилем предполагаемого отца выявлено несовпадение по локусу FGA (фенотип ребенка — 21,24, фенотип предполагаемого отца — 22).

**Вопрос:** как следует интерпретировать результат исследования? Какие дополнительные исследования необходимо провести?

**Эталон ответа:** результат исследования на предмет биологического родства следует считать неопределенным, поскольку несоответствие ДНК-профиля ребенка таковому предполагаемого отца по 1 из 19 исследованных маркеров может быть обусловлено мутацией (в данном случае мутацией аллеля 22 в аллель 21), и, как следствие, не является безусловно исключающим отцовство признаком. Необходимо провести дополнительное исследование ДНК-профиля биологической матери ребенка.

**Задача 6.** При сравнении ДНК-профиля по 19 гипервариабельным аутосомным STR-маркерам ребенка с соответствующим ДНК-профилем предполагаемого отца выявлено несовпадение по локусу SE33 (фенотип ребенка — 20.2, фенотип предполагаемого отца — 29).

**Вопрос:** как следует интерпретировать результат исследования? Какие дополнительные исследования необходимо провести?

**Эталон ответа:** результат исследования на предмет биологического родства следует считать неопределенным, поскольку несоответствие ДНК-профиля ребенка таковому предполагаемого отца по 1 из 19 исследованных маркеров может быть обусловлено унаследованием ребенком от истинного биологического отца молчащего аллеля, и, как следствие, не является безусловно исключающим отцовство признаком. Необходимо провести дополнительное исследование локуса SE33с использованием альтернативной пары праймеров.

**Задача 7.** В цикл ЭКО вступила супружеская пара N. Кариотип супруги 46,XX, кариотип супруга 45,XY,t(14;21)(q10;q10).

Вопросы:

1. Какие гаметы могут образовываться у супруга?
2. Какое исследование необходимо провести эмбриону для принятия решения о его переносе пациентке?

**Эталон ответа:** 1) супруг является носителем сбалансированной робертсоновской транслокации между хромосомами 14 и 21, у него могут образовываться гаметы с нормальным гаплоидным набором, гаметы с нуллисомией по 14 либо 21 хромосоме, гаметы, в кариотипе которых присутствует дополнительная копия длинного плеча 14 либо 21 хромосомы; 2) в связи с высоким риском получения в цикле ЭКО эмбриона с дисбалансом генетического материала 14 и 21 хромосом для принятия решения о переносе эмбриона пациентке необходимо провести преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии методом NGS (ПГТ-А).

**Справка**

о материально-техническом обеспечении рабочей программы дисциплины по выбору

**Молекулярно-генетические исследования в клинической лабораторной диагностике**

№ п/п	Наименование специальных помещений	Оснащенность специальных помещений
1.	ФГБОУ ВО Тверской ГМУ г. Тверь ул. Советская д. 4 Новый корпус, кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики, каб. №№ 217, 221	Телевизор с диагональю 120 см, ноутбук Lenovo;  Общелабораторное оборудование для симуляционного курса: набор автоматических дозаторов, центрифуга, весы аналитические, весы электронные, весы торсионные, термостат.
2.	Поликлиника ТГМУ, клиническая лаборатория 170036 г. Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, д. 115, корп. 1 ООО «Медикал Геномикс» 170100 г. Тверь, ул. Желябова, д. 48	Молекулярно-генетические исследования  Учебная комната - мультимедийный проектор, компьютер, экран. Генетическая лаборатория в составе отдела медицинской геномики и отдела молекулярно-генетических экспертиз - общелабораторное оборудование, лабораторное оборудование для ПЦР, электрофореза нуклеиновых кислот, подготовки библиотек для NGS, секвенирования ДНК.

**Лист регистрации изменений и дополнений  
в рабочую программу дисциплины  
на \_\_\_\_\_ учебный год**

---

(название дисциплины, модуля, практики)

для обучающихся,

специальность: \_\_\_\_\_

(название специальности)

форма обучения: очная/заочная

Изменения и дополнения в рабочую программу дисциплины рассмотрены на

заседании кафедры «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г. (протокол № \_\_\_\_\_ )

Зав. кафедрой \_\_\_\_\_ (ФИО)

*подпись*

**Содержание изменений и дополнений**

№ п/п	Раздел, пункт, номер страницы, абзац	Старый текст	Новый текст	Комментарий
<i>Примеры:</i>				
<i>1</i>				
<i>2</i>				
<i>3</i>				