

ОДОБРЕН
Ученым советом
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
протокол № ---- 9
« 24 » 06 2024 года

УТВЕРЖДАЮ
Директор
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
С.А. Васильев
« 24 » 06 2024 года

Перечень вопросов для вступительного экзамена в клиническую ординатуру по специальности «Генетика»

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Структура медико-генетической службы в Республике Беларусь. Задачи республиканского и областных подразделений медико-генетической службы.

Структура медико-генетического подразделения. Оснащение, взаимосвязь с другими лечебными учреждениями. Организация труда врача-генетика.

Организация и основы медико-генетического консультирования. Контингенты лиц, подлежащих медико-генетическому консультированию. Принципы медико-генетического консультирования при различных видах наследственной патологии. Составление родословной. Генеалогический анализ.

Этические вопросы при медико-генетическом консультировании. Принцип конфиденциальности в работе врача-генетика.

Организация пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии. Скрининг беременных в 1 и 2 триместрах беременности. Возможности выявления наследственной и врожденной патологии плода в разные сроки беременности.

Организация неонатального скрининга наследственных болезней.

Организация генетического мониторинга врожденных пороков развития (ВПР). Цель и задачи генетического мониторинга ВПР. Учет сведений в базе данных мониторинга.

Организация генетических регистров. Цель и задачи генетических регистров наследственной и врожденной патологии. Принцип регистрации пациентов/семей с наследственной и врожденной патологией.

Экономическая эффективность медико-генетической службы.

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Молекулярные основы наследственности. Роль нуклеиновых кислот в хранении и реализации генетической информации. Структура гена. Транскрипция. Сплайсинг. Аппарат трансляции. Посттрансляционная модификация. Эпигенетика. Митохондриальный геном.

Цитологические основы наследственности. Хромосомы и хромосомный набор, основные понятия. Митоз: фазы, биологический смысл. Мейоз: фазы,

биологический смысл. Структурно-функциональная организация хромосомной нити. Гетерохроматин и эухроматин. Современные представления о нормальном кариотипе человека. Общая характеристика, размеры, структура и число хромосом человека. Принципы современной номенклатуры хромосом человека.

Понятие об аутосомах и половых хромосомах. Феномен X-хромосомной инактивации, его механизмы, биологический смысл, клинические аспекты. Роль Y-хромосомы в детерминации пола по мужскому типу.

Механизмы, обуславливающие количественные перестройки кариотипа: Митотическое нерасхождение хромосом в процессе деления соматических клеток. Понятие о хромосомном мозаицизме. Понятие о полиплоидии и анеуплоидии. Мейотическое нерасхождение хромосом в процессе гаметогенеза. Понятие об однократной дисомии, механизмы ее возникновения.

Механизмы, обуславливающие структурные перестройки кариотипа: делеции (кольца, дицентрики) и дупликации как структурные перестройки, связанные с генным дисбалансом клетки. Инверсии – парацентрические и перичцентрические, механизмы их возникновения. Транслокации – реципрокные, нереципрокные, тандемные, дицентрические, Робертсоновские, механизмы их возникновения. Изохромосомы, механизмы их возникновения. Особенности гаметогенеза у носителей сбалансированных структурных перестроек кариотипа.

Гены и признаки. Основные модели наследования. Примеры доминантных и рецессивных признаков у человека. Признаки, сцепленные с полом. Пенетрантность и экспрессивность. Плейотропия. Генокопии. Фенокопии.

Мутационная изменчивость. Отличие мутаций от модификаций. Причины возникновения мутаций.

Классификация мутаций по уровню изменения наследственного материала. Генные мутации. Хромосомные aberrации. Геномные мутации.

Классификация мутаций по их локализации. Соматические мутации. Герминативные мутации. Спонтанный мутагенез. Методы тестирования факторов среды на мутагенность. Оценка генетических последствий влияния факторов среды на организм.

Основы популяционной генетики. Частоты признаков и генов. Генетическое равновесие в популяции и нарушающие его факторы. Мутации и отбор.

Основы онкогенетики. Понятие онкогена, антионкогена или супрессора опухоли.

Генная инженерия. Основные понятия.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

История развития медицинской генетики. Понятие об евгенике.

Вклад наследственных и врожденных заболеваний в акушерскую, педиатрическую, неврологическую и другую патологию, в репродуктивные потери, перинатальную и младенческую смертность, детскую заболеваемость и инвалидность.

Общая характеристика наследственных болезней. Классификация. Модели наследования. Семиотика. Понятие синдрома, следствия, ассоциации. Понятие о фенотипическом ядре синдрома. Значение пенетрантности и экспрессивности в диагностике наследственных болезней.

Болезни с наследственной предрасположенностью. Общая характеристика. Моногенные и полигенные формы. Использование близнецового метода для выявления наследственной предрасположенности.

Методы диагностики наследственных заболеваний. Клинико-генеалогический анализ. Компьютерные диагностические программы. Лабораторные методы диагностики: биохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические. Методы функциональной диагностики.

Принципы лечения наследственных заболеваний: симптоматическое, патогенетическое. Коррекция обмена. Заместительная терапия. Генотерапия. Медико-социальная реабилитация.

Профилактика наследственных заболеваний. Пренатальный скрининг врожденных аномалий развития и хромосомных болезней плода. Неонатальный скрининг наследственных болезней.

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАТОЛОГИИ

Основные тератогенные факторы (физические, химические, биологические). Механизмы тератогенеза. Терминационный тератогенетический период.

Клинические проявления действия тератогенных факторов. Ошибки морфогенеза: порок развития, дизрупция, дисплазия, деформация.

Классификация врожденных аномалий в зависимости от объекта воздействия тератогенов: гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии, фетопатии.

Классификация врожденных аномалий в зависимости от последовательности возникновения: первичные, вторичные.

Понятие изолированного ВПР. Понятие системного ВПР. Понятие множественного ВПР (МВПР). Понятие синдрома МВПР.

Пороки нервной системы. Пороки головного мозга. Пороки спинного мозга. Пороки опорно-двигательного аппарата. Пороки органов дыхания. Пороки желудочно-кишечного тракта. Пороки сердечно-сосудистой системы. Пороки мочевыделительной системы. Пороки половых органов. Пороки органа зрения. Пороки слухового анализатора. Пороки кожи и ее придатков.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Понятие хромосомной болезни. Классификация хромосомных болезней. Распространенность хромосомных болезней в популяции. Удельный вес хромосомной патологии в этиологии спонтанных аборт. Показания для проведения цитогенетического анализа.

Факторы, влияющие на возникновение и проявление хромосомной патологии: возраст, пол. Элиминация аномальных гамет и зигот.

Формы хромосомных болезней: полные, мозаичные. Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, вызванных числовыми

аномалиями аутосом. Синдромы трисомии 8, 9, 13, 18, 21, 22 пар хромосом. Синдром триплоидии. Особенности медико-генетического консультирования в семьях с числовыми аномалиями хромосом.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов частичных трисомий аутосом. Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов частичных моносомий аутосом: синдром del4p (синдром Вольфа-Хиршхорна). Синдром del5p (синдром «кошачьего крика»), синдром del11p12-p13 (синдром «аниридия – опухоль Вильмса»), синдром del13q (синдром Орбели). Особенности медико-генетического консультирования в семьях с частичными моносомиями и частичными трисомиями.

Синдромы, связанные с нарушениями в системе половых хромосом: синдром X-моносомии (синдром Шерешевского-Тернера), полисомия X у женщин, синдром Клайнфельтера. Структурные аномалии X и Y хромосомы, фенотипические проявления. Интерсексуальные состояния: женский и мужской псевдогермафродитизм. Принципы медико-генетического консультирования при патологии половых хромосом.

Синдромы, связанные с микроструктурными перестройками кариотипа: синдром Прадера-Вилли, синдром Ангельмана, синдром Ди-Джорджи, синдром лиссэнцефалии Миллера-Дикера, синдром Смита-Магениса. Понятие о геномном импринтинге.

Сбалансированные перестройки хромосом. Влияние на репродуктивную функцию и фенотипические проявления у носителей. Медико-генетическое консультирование в семьях со сбалансированными перестройками хромосом.

СИНДРОМОЛОГИЯ

Синдромы МВНР с аутосомно-доминантным типом наследования: синдром Адамса-Оливера, синдром Ван-дер-Вуда, синдром брахио-оторенальный (синдром-BOR), синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы/неба (ЕЕС-синдром), синдром Нунан, синдром Холт-Орама.

Синдромы МВНР с аутосомно-рецессивным типом наследования: синдром акрокаллезный, синдром гидролетальный, синдром гидрометрокольпоса-полидактилии (Мак-Кьюсика-Кауфмана), синдром Дубовитца, синдромы «короткие-ребра-полидактилия» – синдромы КРП, синдром Коэна, синдром криптофтальм-синдактилии, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, синдром Меккеля, синдромы множественных птеригиумов, синдром Мора (рото-лице-пальцевой 2 тип), синдром Ноя-Лаксовой, синдром Робертса, синдром Смита-Лемли-Опитца, синдром тригоноцефалии Опица (С-синдром), синдром Эллиса-Ван Кревельда.

Синдромы МВНР с X-сцепленным рецессивным типом наследования: синдром FG, синдром Мартина-Белла, синдром Ленца (синдром микрофтальма/анофтальма), синдром ото-палато-дигитальный.

Синдромы МВНР с X-сцепленным доминантным типом наследования: синдром Блоха-Сульцбергера, синдром Гольца, синдром рото-лице-пальцевой 1 тип.

Синдромы МВПР с неуточненным типом наследования и вследствие спорадических мутаций: синдром агнатии-голопрозэнцефалии, синдром Гольденхара, синдром «грима Кабуки» (синдром Ниикава-Куроки), синдром Де Ланге, синдром «prune belly», LADD-синдром, синдром Робинова, синдром Рубинштейна-Тейби, синдром ХК-апрозэнцефалии.

Понятие об ассоциациях: CHARGE, OEIS, VACTERL.

Ненаследственные синдромы МВПР: АДАМ комплекс, синдром короткой пуповины (Limb-body-wall complex), синдром Поланда, синдром Ханхарта.

Синдромы, обусловленные тератогенными факторами: алкогольная эмбриофетопатия, эмбриофетопатия вследствие приема противосудорожных средств, синдром коревой краснухи, талидомидный синдром.

Акроцефалосиндактилии: синдром Карпентера, синдром Грейга, синдром Сакати.

Глухота. Изолированное нарушение слуха. Синдромы с глухотой: синдром Альпорта, синдром Альстрема, синдром Ваарденбурга, синдром Ушера.

Генодерматозы: эктодермальные дисплазии, буллезный эпидермолиз. Ихтиозы.

Синдромы с патологией соединительной ткани. Нарушения биосинтеза и структуры коллагена. Несовершенный остеогенез. Синдром «вялой кожи» (Cutis laxa). Синдром Элерса-Данло. Синдром Марфана.

Системные скелетные дисплазии: ахондроплазия, гипохондроплазия, диастрофическая дисплазия, множественная экзостозная дисплазия.

Синдромы с нарушением половой дифференцировки: синдром тестикулярной феминизации, чистая дисгенезия гонад.

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов с повышенной нестабильностью хромосом: анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия-телеангиоэктазия, пигментная ксеродерма.

МОНОГЕННЫЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Системная дегенерация нервной системы: хорей Гентингтона, болезнь Фридрейха, болезнь Штрюмпеля, торсионная мышечная дистония.

Прогрессирующие мышечные дистрофии (клинико-генетическая характеристика, спектр мутаций гена дистрофина, лечение, прогноз): миодистрофия Дюшенна-Беккера, миодистрофия Ландузи-Дежерина, миодистрофия Эрба-Рота.

Спинальные амиотрофии: I, II, III типы.

Наследственные заболевания с гематологическими нарушениями. Гемофилия, основные типы. Нейтропения врожденная периодическая. Нейтропения постоянная (агранулоцитоз Костмана). Синдромы с тромбоцитопенией: синдром TAR, синдром Казабаха-Меррита.

Болезни с наследственным предрасположением. Клинико-генетическая характеристика наиболее частых форм. Принципы медико-генетического консультирования. Профилактика.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

Общая характеристика наследственных болезней обмена (НБО). Этиология и патогенез НБО. Клиническая классификация НБО. Типы наследования НБО. Уровни диагностики НБО. Принципы лечения НБО.

НБО аминокислот. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики. Гиперфенилаланинемии: клиника, метаболические нарушения, лабораторная диагностика, лечение, медико-генетическое консультирование, прогноз. Материнская фенилкетонурия, клиника у новорожденных, лечение и прогноз.

НБО углеводов. Общая клиническая характеристика. Принципы диагностики.

Нарушение обмена галактозы: клиника, метаболические нарушения, диагностика, лечение, медико-генетическое консультирование, прогноз.

Непереносимость сахарозы: клиника, метаболические нарушения, диагностика, лечение, медико-генетическое консультирование, прогноз.

Нарушения обмена фруктозы: клиника, метаболические нарушения, диагностика, лечение, прогноз.

Болезни накопления гликогена: формы, клиника, метаболические нарушения, диагностика, прогноз.

Митохондриальные болезни: общие представления, наследование, клиника, принципы диагностики, лечения.

Витаминзависимые состояния: общая характеристика, принципы диагностики.

Дислипидемии: общая характеристика, принципы диагностики.

Нарушение обмена пуринов и пиримидинов: общая характеристика, принципы диагностики, лечение, прогноз.

Нарушения транспорта и утилизации металлов (болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Менкеса).

Лизосомные болезни. Общая характеристика, диагностика, лечение. Мукополисахаридозы. Нарушение гликозилирования белков, олигосахаридозы (фукозидоз, маннозидоз и др.). Сфинголипидозы (болезнь Тея-Сакса, болезнь Краббе, болезнь Гоше, болезнь Фабри, болезнь Баттена и др.).

Пероксисомные болезни. Общая характеристика, диагностика, лечение. Синдром Целвегера. Неонатальная адренолейкодистрофия.

Нарушение синтеза и действия гормонов. Общая характеристика, диагностика, лечение. Дефекты синтеза и действия тиреоидных гормонов. Гипотиреоз. Дефекты синтеза и действия гормонов надпочечников (адреногенитальный синдром и др.). Дефекты синтеза и действия гормонов роста.

Нарушения в системе мембранного транспорта. Нарушения транспорта аминокислот. Лизинурическая непереносимость белка. Болезнь Хартнупа. Синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Цистинурия. Почечно-тубулярный ацидоз. Гипофосфатемия. Почечный несахарный диабет. Почечный солевой диабет.

Муковисцидоз: клиника, метаболические нарушения, диагностика, лечение и прогноз.

Альбинизм. Характеристика основных типов. Альбинизм глазо-кожный, тирозиназонегативный.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней.

Анализ хромосом. Показания к проведению анализа хромосом. Методы приготовления препаратов хромосом. Особенности обработки клеточных культур для получения препаратов хромосом.

Методы окрашивания препаратов хромосом: Методы равномерного и дифференцированного (Q- и G-методы) окрашивания метафазных хромосом. Методы выявления повышенной нестабильности хромосом. Особенности культивирования и анализа. Молекулярно-цитогенетические методы в диагностике хромосомной патологии с применением хромосом-специфических ДНК-зондов.

Принципы идентификации метафазных хромосом человека: Принципы идентификации индивидуальных хромосом человека согласно международной системы обозначения плеч, районов, сегментов и субсегментов в пределах каждой хромосомы. Терминология и символы в обозначении числовых аномалий кариотипа человека. Терминология и символы в обозначении структурных аномалий кариотипа человека.

Биохимические методы диагностики наследственных болезней.

Биологический материал, используемый в биохимических исследованиях. Условия взятия, хранения и транспортировки биологического материала.

Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней.

Геном человека (определение). Картирование генома человека. Гибридизация *in situ*. Генетическая карта человека.

Энзимы, используемые в молекулярном клонировании и ДНК-диагностике: ДНК-полимеразы, нуклеазы.

Рестрикция ДНК. Рестриктазы: типы, классификация. Сайты рестрикции. Рестрикционный анализ молекул ДНК.

Амплификационные методы, применяемые в ДНК-диагностике. Полимеразная цепная реакция. Секвенирование.

Гибридизационные методы, применяемые в ДНК-диагностике. Реакция блот-гибридизации. Аллель-специфическая гибридизация. Нозерн-гибридизация.

Электрофорез нуклеиновых кислот. Параметры, определяющие скорость миграции ДНК через гель.

Прямые методы ДНК-диагностики. Ложные мутации в генах и оценка генетического риска. ДНК-диагностика и оценка генетического риска.

Косвенные методы ДНК-диагностики: Полиморфные ДНК-маркеры. Понятие информативности метода. Оценка генетического риска.

Методы регистрации точковых мутаций. Области применения ДНК-диагностики, пренатальная ДНК-диагностика. Пресимптоматическая ДНК-диагностика и диагностика носительства наследственных заболеваний. Предимплантационная диагностика. Геномная дактилоскопия.

Биологический материал, используемый в ДНК-диагностике. Условия взятия, хранения и транспортировки биологического материала.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Понятие пренатальной диагностики (ПД). Общие показания к ПД. Методические подходы.

Неинвазивные методы ПД. Ультразвуковая пренатальная диагностика: общие принципы, методические подходы к выявлению ВПР у плода, разрешающая способность метода. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) для пренатального выявления ВПР у плода. Биохимический пренатальный скрининг по сывороточным факторам матери: принципы и методические подходы.

Инвазивные методы ПД. Биопсия хориона: сроки беременности, показания, осложнения. Амниоцентез: сроки беременности, показания, противопоказания, методика проведения, возможности лабораторного исследования (амниотической жидкости, культуры клеток), осложнения. Кордоцентез: сроки беременности, показания, методика проведения, возможности лабораторного исследования крови плода, осложнения.

Пренатальная ДНК-диагностика наследственных болезней. Общая характеристика, наиболее часто встречающиеся моногенные болезни, при которых проводится пренатальная ДНК-диагностика.

Понятие предимплантационной диагностики. Общие показания. Методические подходы. Возможности.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ГЕНЕТИКА

Генетические аспекты мужского бесплодия, методы исследования, структура.

Генетические аспекты женского бесплодия, методы исследования, структура.

Нарушение формирования пола, диагностика, клинические варианты.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), виды, показания, эффективность. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интраплазматическое введение спермы (ИКСИ), биопсия яичка для получения спермы (ТЕСЕ): показания, подготовка, особенности проведения. МГК при подготовке к ВРТ.

ВРТ при высоком генетическом риске как вид медицинской помощи (медицинской профилактики).