

**ПРОГРАММА  
ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ  
ПО НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ  
1.5.7 ГЕНЕТИКА  
ДЛЯ ПОСТУПАЮЩИХ НА ОБУЧЕНИЕ ПО ПРОГРАММАМ  
ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ  
И НАУЧНО – ПЕДАГОГИЧЕСКИХ КАДРОВ В АСПИРАНТУРЕ  
В ФГБОУ ВО КГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ**

В основу программы вступительного испытания, сформированной на основе федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования по программам специалитета и магистратуры, положен ряд естественнонаучных и специальных дисциплин.

Целью вступительного испытания в аспирантуру по Генетике является определение подготовленности поступающего к выполнению научной (научно-исследовательской) деятельности.

Вступительное испытание по Генетике проводится университетом в устной форме на русском языке. Вступительное испытание проводится по вопросам (3 вопроса), сформированным на основе настоящей программы вступительного испытания.

При ответе на вопросы поступающий должен продемонстрировать глубокие знания по дисциплине. Уровень знаний поступающего оценивается экзаменационной комиссией по балльной шкале: 5 (пять), 4 (четыре), 3 (три), 2 (два).

Минимальное количество баллов, подтверждающее успешное прохождение вступительного испытания составляет 4 (четыре) балла.

Во время проведения вступительного испытания поступающим запрещается иметь при себе и использовать средства связи. Поступающие могут иметь при себе и использовать непрограммируемые калькуляторы, использовать справочные материалы, выдаваемые университетом.

При нарушении поступающим во время проведения вступительных испытаний Правил приема уполномоченные должностные лица организации вправе удалить его с места проведения вступительного испытания.

## **СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ**

### **МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПОТОКА ИНФОРМАЦИИ В КЛЕТКЕ. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА КАК НАУКА**

Основные этапы развития генетики человека. Роль отечественных и зарубежных ученых в развитии медицинской и клинической генетики. Главные разделы современной генетики, генетики человека, медицинской генетики. Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика. Современные представления об организации и функционировании генома человека.

Предмет и задачи медицинской генетики. Значимость медико-генетических знаний, взаимосвязи медицинской генетики с другими клиническими и медико-профилактическими дисциплинами. Удельный вес наследственной патологии в структуре заболеваемости, смертности, инвалидизации населения. Относительный рост числа наследственных болезней: популяционно-генетические, экологические, социально-экономические и демографические аспекты.

Генетические основы гомеостаза. Генетическая детерминированность нормы реакции. Соотношение генетических факторов и условий внешней среды в развитии патологического процесса. Индивидуальность в характере клинического проявления заболевания у каждого больного: сроки манифестации, интенсивность патологического процесса, специфичность

течения заболевания, особенности ответов на различные виды терапии, характер возможных осложнений и исходов заболеваний. Генетические основы здоровья.

Классификация наследственных патологий. Мутации как этиологические факторы. Геномные, хромосомные и генные мутации. Моногенная патология. Экогенетические болезни и болезни с наследственным предрасположением. Хромосомные болезни. Причины мутаций. Физические, химические, биологические мутагены. Спонтанный и индуцированный мутагенез (методы изучения, учета и контроля за мутагенными эффектами антропогенных факторов среды). Митохондриальные болезни.

## **СЕМИОТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Общая и частная семиотика наследственных заболеваний. Плейотропность действия генов и множественный характер поражения при наследственной патологии. Первичная и вторичная плейотропия в клинике наследственных болезней. Клинический аспект плейотропии связанный с дифференциальной диагностикой синдромальной и несиндромальной патологии. "Диагностическая дилемма" - заболевание или симптом наследственной патологии.

Особенности клинического осмотра больных и их родственников, способствующих диагностике врожденной и наследственной патологии. Особенности внешнего вида, специфичность спектра морфогенетических вариантов развития при наследственной патологии. Антропометрия в диагностике наследственных болезней.

Морфогенетические варианты развития (микроаномалии, микропризнаки, признаки дизэмбриогенеза), их генез, постнатальная модификация. Общие и специфические морфогенетические варианты: значение в диагностике наследственных синдромов и врожденных состояний.

Пороки развития: первичные и вторичные. Изолированные, системные и множественные врожденные пороки развития. Этиологическая гетерогенность ВПР. Понятие синдрома, ассоциации, деформации, дисплазии.

Семья как объект медико-генетического наблюдения: необходимость семейного подхода. Клиническая значимость явлений неполной пенетрантности и варьирующей экспрессивности в структуре причин клинического разнообразия этиологически единых форм наследственной патологии. Генетическая гетерогенность клинически сходных форм заболеваний.

Наследственность и патогенез. Генетический контроль патологических процессов. Особенности патогенеза наследственных болезней в связи с характером повреждения генетических структур. Специфика патогенеза хромосомных болезней, общие закономерности. Феноцитогенетические корреляции. Патогенез болезней с наследственным предрасположением и факторами риска, ассоциация с менделирующими признаками и маркерами.

## **ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Общие принципы лечения наследственных болезней, реабилитации и социальной адаптации больных. Симптоматическая и патогенетическая терапия. Медикаментозная, физиотерапевтическая и хирургическая симптоматическая терапия (примеры). Принципы патогенетического лечения как основного метода терапии наследственных болезней. Примеры основных подходов и методов. Этиологическое лечение. Генно-инженерные подходы к лечению наследственных болезней. Генотерапия через соматические клетки (принципы, методы, результаты). Фармакогенетике и фармакогеномика. Персонализированная медицина.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕНЕТИКА. ОБЩАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЦИТОГЕНЕТИКА**

Общие сведения о хромосомных болезнях и аномалиях. Численные аномалии, структурные аномалии. Полные, транслокационные и мозаичные формы.

Биологический материал в цитогенетических исследованиях. Культивирование клеток крови человека. Культуральная посуда, среды, реактивы. Приготовление культуры лимфоци-

тов периферической крови человека. Обработка культур лимфоцитов. Приготовление хромосомных препаратов. Особенности приготовления и обработки культур лимфоцитов для получения прометафазных хромосом. Биоптаты ворсин хориона. Прямые способы получения хромосомных препаратов. Биоптаты костного мозга: культивирование клеток. Приготовление хромосомных препаратов. Методы окраски хромосомных препаратов. Стандартные методы окраски хромосом. Дифференциальные методы окрашивания хромосом. Основные методы проведения хромосомного анализа. Номенклатура обозначений в цитогенетических исследованиях. Терминология, символы. Идентификация индивидуальных хромосом. Обозначение отдельных сегментов. Обозначение численных аномалий кариотипа, структурных перестроек.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕНЕТИКА. БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

Биохимические методы исследования. Значение биохимических методов в диагностике наследственных болезней обмена и мультифакториальных заболеваний. Уровни биохимической диагностики: первичный продукт гена, клеточный уровень, метаболиты в биологических жидкостях. Предположительная диагностика (просеивание): качественные и количественные подходы. Перечень основных методов и краткая их характеристика (качественные тесты с мочой, бумажная и тонкослойная хроматография аминокислот и сахаров в моче и крови, электрофорез, флюорометрия). Просеивающие программы массовой диагностики наследственных болезней и гетерозиготных состояний. Подтверждающая диагностика. Количественное определение ферментов и метаболитов. Современные методы: автоматический анализ аминокислот, жидкостная и газовая хроматография, масспектрометрия, ядерный магнитный резонанс, радиоиммунохимические и иммуноферментные методы.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕНЕТИКА. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

Молекулярно-генетические методы исследования. Получение образцов ДНК. Источники геномной ДНК. Выделение геномной ДНК. Фенол-хлороформная экстракция ДНК. ПЦР. Сущность метода. Необходимые условия для проведения. Проведение ПЦР. Понятие о мультиплексной амплификации. Рестрикция ДНК. Приготовление рестрикционной смеси. Понятие о сайтах рестрикции. Электрофорез фрагментов ДНК. Визуализация и идентификация фрагментов ДНК. Блот-гибридизация по Саузерну. Суть метода. Недостатки. Понятие о клонировании, векторных системах и методах. Методы выявления мутаций. Прямые методы. Условия для их выполнения. Сущность методов, основанных на технологии ПЦР. Возможности их применения. SSCP-, HA-, DGGE-, CCM-анализы. Сущность методов и области применения. Секвенирование. Суть метода. Этапы проведения. Методы автоматического секвенирования. Косвенное выявление мутаций. Косвенные методы. Области применения. Анализ полиморфных генетических маркеров. Полиморфизм по длине рестрикционных фрагментов. Полиморфизм мини- и микросателлитных последовательностей.

Картирование и скрининг генома. Разрешающие возможности молекулярно-генетических методов в диагностике наследственных болезней. Дородовая, доклиническая диагностика и диагностика гетерозиготных состояний. Показания к применению молекулярно-генетических методов.

## **ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Общая характеристика хромосомных болезней. Место хромосомной патологии в структуре наследственных болезней.

Этиология и цитогенетика хромосомных болезней. Классификация хромосомных болезней. Поли- и анеуплоидии. Частичные трисомии и моносомии. Полные и мозаичные формы, транслокационные варианты. Одно-родительские дисомии. Хромосомный импринтинг. Семейная предрасположенность. Возраст родителей и частота хромосомных болезней у детей.

Патогенез хромосомных болезней. Зависимость тяжести клинической картины от выраженности хромосомного дисбаланса, количественной вовлеченности ау- и гетерохроматина. Механизмы нарушения развития и возникновения пороков развития при хромосомных болезнях: изменение дозы генов, нарушение "канализации" развития "запрещенные" пути морфо-, гисто- и органогенеза.

Летальные эффекты хромосомных и геномных мутаций (спонтанные аборт, мертворождение, ранняя детская смертность). Общеклинические характеристики хромосомных болезней: врожденные пороки развития, прогрессивность течения, тяжесть состояний; вовлеченность разных систем в патологический процесс.

Особенности клинических проявлений отдельных синдромов: Дауна, Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, трисомии по X, полисомии по Y - хромосоме. Популяционная частота. Особенности течения беременности при хромосомных синдромах. Характеристики клинической картины новорожденных. Специфичность "набора" врожденных пороков развития и морфогенетических вариантов. Прогрессивность, тяжесть заболевания. Исходы хромосомных заболеваний. Возможности терапии и реабилитации больных.

## **МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ**

Общая характеристика моногенной патологии. Распространенные и редкие формы. Распространенность в различных контингентах.

Общие вопросы этиологии и патогенеза моногенных заболеваний. Типы генных мутаций. Механизмы патогенеза моногенных заболеваний. Генетическая гетерогенность. Особенности проявления клинического полиморфизма. Классификация моногенных заболеваний: этиологическая (генетическая), органо-системная, патогенетическая. Моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития. Общие признаки, клинические примеры. Наследственные болезни обмена. Современная классификация, краткая характеристика групп, трудности каузальной классификации. Моногенные болезни с установленной поврежденной биохимической функцией; болезни с идентифицированным продуктом мутантного гена. Схема патогенеза наследственных болезней обмена. Клиника и генетика отдельных форм моногенных болезней с разными типами наследования (перечень их смотрите ниже). Частота в популяции, клинические формы и варианты, типы, мутации, патогенез, типичная клиническая картина, лабораторные методы диагностики, лечения, прогноз, реабилитация, социальная адаптация.

Клиника и генетика следующих форм наследственных болезней: фенилкетонурия, гомоцистинурия, галактоземия, наследственные гиперлипопротеидемии, синдром Марфана, муковисцидоз. Прогрессивность, тяжесть заболевания. Исходы генных заболеваний. Возможности терапии и реабилитации больных.

## **МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Роль наследственных и средовых факторов в возникновении широко распространенной патологии неинфекционной этиологии. Общая характеристика мультифакториальных заболеваний. Понятие о предрасположенности. Генетический полиморфизм популяций. Взаимодействие генетической предрасположенности и специфических условий среды в развитии заболеваний. Конкретные механизмы реализации наследственного предрасположения. Моногенно обусловленная предрасположенность. Полигенная предрасположенность. Генетика мультифакториальных заболеваний: терминология, понятия и их содержание. Таблицы эмпирического риска. Маркеры подверженности. Факторы повышенного риска.

Груз наследственной патологии. Этнические, географические, социальные факторы, обуславливающие различия в распространенности наследственной патологии. Генетико-демографические процессы и распространенность наследственных болезней.

## **ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Виды профилактики наследственных болезней. Уровни профилактики. Формы профилактических мероприятий. Медико-генетическое консультирование. Задачи МГК и показания для направления больных и их семей на МГК. Проспективное и ретроспективное консультирование. Генетический риск, степени риска. Методика проведения МГК. Расчеты генетического риска. Организация медико-генетической службы в России. Пренатальная диагностика как метод первичной профилактики. Общие показания к пренатальной диагностике. Врожденные пороки развития (этиология, патогенез, классификация). Неинвазивные методы пренатальной диагностики. Инвазивные методы. Методы получения плодного материала: хорион - и плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез. Показания, сроки, противопоказания и возможные осложнения. Диагностируемые нозологические формы.

## **СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

### **Основная литература**

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учеб. / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с.
2. Чуваков Г.И. Медицинская генетика: учеб. пособие / Г.И. Чуваков, Т.Н. Борисова. – М.: Юрайт, 2020. — 159 с.
3. Ньюсбаум Р.Л. Медицинская генетика: учеб. пособие / Роберт Л. Ньюсбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантингтон Ф. Виллард; пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.

### **Дополнительная литература**

1. Учебно-методическое пособие по медицинской и клинической генетике / В.П. Иванов, А.В. Полоников, О.Г. Павлов, Н.И. Кононенко. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 112 с.
2. Мутовин, Г.Р. Клиническая генетика: Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие / Г.Р. Мутовин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 832 с.
3. Громова Н.В. Протеомика с основами белковой инженерии / Н.В. Громова, В.В. Ревин, Э.С. Ревина, С.И. Пиняев. – Саранск: Мордовский государственный университет, 2021. — 156 с.
4. Хаитов, Р.М. Иммуногеномика и генодиагностика человека / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, Д.Ю. Трофимов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 256 с.
5. Гинтер, Е.К. Наследственные болезни / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с.
6. Эколого-генетические аспекты распространенных бронхолегочных заболеваний [Электронный ресурс]: учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-профил. фак. мед. вузов / В.П. Иванов, О.В. Васильева, А.В. Полоников [и др.]; каф. биологии, мед. генетики и экологии. – Курск: КГМУ, 2012.
7. Эколого-токсикогенетические аспекты социально значимых неинфекционных заболеваний: ГБ и БА [Электронный ресурс]: учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., мед.-профил. фак. мед. вузов / В.П. Иванов [и др.]; Курск. гос. мед. ун-т, каф. биологии, мед. генетики и экологии. – Курск : Изд-во КГМУ, 2012.

### **Периодические издания (журналы)**

1. Медицинская генетика
2. Генетика
3. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины
4. Успехи современной биологии
5. Молекулярная биология
6. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
7. Nature Genetics
8. Nature Reviews Molecular Cell Biology
9. Gene
10. Genome Research

11. Human Molecular Genetics

12. Human Gene Therapy

**Электронное информационное обеспечение и Интернет-ресурсы:**

<http://elibrary.ru/>

<http://geneticassociationdb.nih.gov/>

<http://molbiol.edu.ru/>

<http://mygenome.ru/>

[http://vse-pro-geny.com/ru\\_home.html](http://vse-pro-geny.com/ru_home.html)

<http://www.genecards.com>

<http://www.genenames.org/>

<http://www.medicalgenetics.ca/undergraduate.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<http://www.orpha.net/>

<http://www.orphamir.ru/>

<http://www.studmedlib.ru> Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»

<https://www.rosmedlib.ru/>

Онлайн-каталог генов человека и генетических нарушений OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), <https://omim.org>

Генетическая энциклопедия "Генокарта" <https://www.genokarta.ru/genes>

Универсальный ресурс по строению и функциям белков (ENG) <http://www.uniprot.org>

Веб-сайт Консорциума Pharmacogen Variation (PharmVar) <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>

База знаний по фармакогеномике (PharmGKB) - это ресурс, который предоставляет информацию о том, как генетические вариации человека влияют на реакцию на лекарства (ENG) <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9RefMaterials>

Международный консорциум по внедрению клинической фармакогенетики Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) (содержит расшифровки результатов генетических лабораторных тестов для назначения лекарственных препаратов, информация генотип-фенотип интерпретация) <https://cpicpgx.org/>

Справочная информация по однонуклеотидным полиморфизмам в геноме человека SNPedia: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>

Аннотация к руководству CPIC по дозированию варфарина при использовании генетического тестирования полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP4F2* и *VKORC1* (ENG) <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104949>

On-line-калькулятор расчета режима дозирования варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования (ENG): <http://www.warfarindosing.org>

Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике (РУС) <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/135>

Номенклатура и интерпретация мутаций в генах человека Sequence Variant Nomenclature (ENG): <http://varnomen.hgvs.org/>

Помимо перечисленной в программе вступительного испытания литературы, поступающему необходимо провести анализ научной литературы в рамках предполагаемой темы диссертации.