

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

"Фармакогенетика"

очная форма обучения

срок освоения ОПОП ВО - 2 года

2022 год

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной,
воспитательной работе
и молодежной политике
д.м.н., доцент
И.А. Соловьева

29 июня 2022

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА

Дисциплины «Фармакогенетика»

для специальности 31.08.30 Генетика

Очная форма обучения

Срок освоения ОПОП ВО - 2 года

квалификация: врач-генетик

Институт последипломного образования

Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО

Курс - I

Семестр - I, II

Лекции - 9 час.

Практические занятия - 72 час.

Самостоятельная работа - 27 час.

Зачет - II семестр

Всего часов - 108


Трудоемкость дисциплины - 3 ЗЕ

2022 год

При разработке рабочей программы дисциплины в основу положены:

1. Приказа Минобрнауки России от 25 августа 2014 № 1072 «Об утверждении федерального государственного стандарта высшего образования по специальности 31.08.30 Генетика (Очное, Ординатура, 2,00) (уровень подготовки кадров высшей квалификации)»;
2. Стандарта организации «Основная профессиональная образовательная программа высшего образования – программа подготовки кадров высшего образования в ординатуре СТО 7.5.09-16»


Рабочая программа дисциплины одобрена на заседании кафедры (протокол № 10 от 7 июня 2022 г.)

Заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО  д.м.н.,
доцент Дмитренко Д.В.

Согласовано:

директор института последипломного образования  к.м.н., доцент Юрьева Е.А.

23 июня 2022 г.

Председатель методической комиссии ИПО  к.м.н. Кустова Т.В.

Программа заслушана и утверждена на заседании ЦКМС (протокол № 11 от 29 июня 2022 г.)

Председатель ЦКМС  д.м.н., доцент Соловьева И.А.

Авторы:

- д.м.н., доцент Дмитренко Д.В.

- к.м.н. Кантимирова Е.А.

5. РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Выпускник, освоивший программу ординатуры по специальности 31.08.30 Генетика, ГОТОВ решать профессиональные задачи в соответствии с видами профессиональной деятельности, должен ОБЛАДАТЬ универсальными (УК), профессиональными компетенциями (ПК), знаниями, умениями и владеть навыками врача-специалиста, имеющего квалификацию врач-генетик

Общие сведения о компетенции ПК-5	
Вид деятельности	диагностическая деятельность
Профессиональная задача -	
Код компетенции	ПК-5
Содержание компетенции	Готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем
	Знать
1	классификацию лекарственных средств
2	механизмы действия лекарственных средств
3	показания к применению лекарственных средств
4	генетические особенности организма, влияющие на эффективность лекарственных средств
	Уметь
1	выявлять общие и специфические признаки лекарственной непереносимости
2	оценивать тяжесть состояния больного
3	интерпретировать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования
1	уметь проводить отбор пациентов для проведения фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии
2	уметь интерпретировать результаты фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии
3	уметь пользоваться источниками фармакогенетической информации (электронными базами данных, интернетресурсами) в качестве доказательной базы
	Владеть
1	навыками интерпретации данных лабораторных и инструментальных исследований
2	навыками оценки степени тяжести пациента
1	владеть навыками интерпретации результатов фармакогенетических исследования
	Оценочные средства
1	Оценка практических навыков
2	Ситуационные задачи
3	Тесты

Общие сведения о компетенции ПК-6

Вид деятельности лечебная деятельность

Профессиональная задача -

Код компетенции ПК-6

Содержание компетенции Готовность к ведению и лечению пациентов с наследственными заболеваниями

Знать

1 отрицательные побочные действия лекарственных средств и противопоказания к их применению

2 эффекты межлекарственного взаимодействия

Уметь

1 анализировать возможность развития побочных отрицательных реакций на лекарственные средства, связанные с фармакогенетическими особенностями организма

2 анализировать возможности эффективного и рационального применения лекарственных средств, основанной на персонифицированной медицине

3 оценивать результаты лабораторных и инструментальных методов, в т.ч. специальных молекулярно-генетических

1 уметь проводить отбор пациентов для проведения фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии

2 уметь выбирать лекарственные средства и их режимы дозирования с учетом результатов фармакогенетических исследований

3 уметь пользоваться источниками фармакогенетической информации (электронными базами данных, интернетресурсами) в качестве доказательной базы

Владеть

1 навыками в методологии изучения фармакологических свойств и их механизмов действия новых лекарственных препаратов

2 навыками физикального осмотра и оценки соматического статуса пациента

3 основами оценки эффективности межлекарственного взаимодействия

1 владеть навыками использования справочного материала по дисциплине

Оценочные средства

1 Оценка практических навыков

2 Ситуационные задачи

3 Тесты

Общие сведения о компетенции ПК-7

Вид деятельности	лечебная деятельность
Профессиональная задача -	
Код компетенции	ПК-7
Содержание компетенции	Готовность к оказанию медико-генетической помощи
	Знать
1	методы медицинской генетики
2	этических и деонтологических, а также правовых норм оказания медико-генетической помощи больным онкологическими заболеваниями
	Уметь
1	получать информацию о пациенте (анамнез)
2	подтверждать и исключать наследственную и врождённую патологию - оценивать результаты лабораторных и инструментальных методов, в т.ч. специальных молекулярно-генетических
3	формировать группы риска
4	осуществлять взаимодействие с другими службами здравоохранения с целью дальнейшего обследования пациентов
5	составить план профилактики
1	уметь интерпретировать результаты фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии
2	уметь выбирать лекарственные средства и их режимы дозирования с учетом результатов фармакогенетических исследований
	Владеть
1	клинико-генеалогическим методом
2	методикой расчёта генетического риска
3	методикой разъяснения информации в доступной форме
1	владеть навыками использования справочного материала по дисциплине
2	владеть навыками интерпретации результатов фармакогенетических исследования
	Оценочные средства
1	Оценка практических навыков
2	Ситуационные задачи
3	Тесты

5.1.1. Тематический план лекций

1 курс

№ лекции п/п	Индекс темы/элемента/подэлемента	Тема	Количество часов
1	ОД.О.04.6.1.1 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 2.00	История развития фармакогенетики ПК-5, ПК-6, ПК-7,	2
2	ОД.О.04.6.1.2 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 2.00	Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств ПК-5, ПК-6, ПК-7,	2
3	ОД.О.04.6.2.3 Клиническая фармакогенетика Часы: 2.00	Наследственные дефекты ферментных систем ПК-5, ПК-6, ПК-7,	2
4	ОД.О.04.6.2.4 Клиническая фармакогенетика Часы: 3.00	Клиническая фармакогенетика ПК-5, ПК-6, ПК-7,	3
		Всего часов	9

5.1.2 Тематический план практических занятий

1 курс

№ занятия п/п	Индекс темы/элемента/подэлемента	Тема	Количество часов
1	ОД.О.04.6.1.1 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 8.00	Фармакогенетика как наука ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
2	ОД.О.04.6.1.2 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 8.00	Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
3	ОД.О.04.6.1.3 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 8.00	Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
4	ОД.О.04.6.2.4 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Методы исследования фармакогенетики ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
5	ОД.О.04.6.2.5 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Наследственные дефекты ферментных систем ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
6	ОД.О.04.6.2.6 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
7	ОД.О.04.6.2.7 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Фармакогенетика антиконвульсантов ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
8	ОД.О.04.6.2.8 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Фармакогенетика антипсихотиков ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8
9	ОД.О.04.6.2.9 Клиническая фармакогенетика Часы: 8.00	Фармакогенетика антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов ПК-5, ПК-6, ПК-7,	8

		Всего часов	72
--	--	--------------------	-----------

5.1.3 Тематический план самостоятельной работы обучающихся

1 курс

№ занятия п/п	Индекс темы/элемента/подэлемента	Тема	Вид самостоятельной работы	Количество часов
1	ОД.О.04.6.1.1 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 4.00	Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств ПК-5, ПК-6,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4
2	ОД.О.04.6.1.2 Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам Часы: 4.00	Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов ПК-5, ПК-6,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4
3	ОД.О.04.6.2.3 Клиническая фармакогенетика Часы: 4.00	Методы исследования фармакогенетики ПК-5, ПК-7,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4
5	ОД.О.04.6.2.5 Клиническая фармакогенетика Часы: 4.00	Наследственные дефекты ферментных систем ПК-5, ПК-7,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4

6	ОД.О.04.6.2.6 Клиническая фармакогенетика Часы: 4.00	Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ ПК-6, ПК-7,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4
7	ОД.О.04.6.2.7 Клиническая фармакогенетика Часы: 4.00	Фармакогенетика антиконвульсантов ПК-5, ПК-7,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 2.00	4
8	ОД.О.04.6.2.8 Клиническая фармакогенетика Часы: 3.00	Фармакогенетика антибиотиков ПК-5, ПК-6,	Проработка учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе) и подготовка докладов на семинарах и практических занятиях к участию в тематических дискуссиях и деловых играх Часы: 2.00 Работа с учебной литературой Часы: 1.00	3
		Всего часов		27

5.1.4. Формы и вид промежуточной аттестации обучающихся по результатам освоения рабочей программы «Фармакогенетика»:

1. Тестирование;
2. Ситуационные задачи;
3. Практические навыки.

5.1.5. Примеры контрольно-оценочных материалов

Тесты

1. Фармакогеномика изучает

1) особенности генома человека, влияющие на лекарственные реакции

- 2) влияние на лекарственный ответ отдельных генов
- 3) аллельные варианты генов, влияющие на развитие побочных эффектов при применении лекарственных средств
- 4) влияние лекарственных средств на геном человека
- 5) возникновение мутаций в организме человека по действием ЛС

Правильный ответ: 1

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

2. Фармакогенетика изучает

- 1) механизмы всасывания, транспортировки, выведения лекарств
- 2) механизм действия и фармакологические эффекты лекарств, силу и длительность их действия
- 3) роль наследственных факторов в формировании индивидуального ответа на ЛС
- 4) возникновение мутаций в организме человека под действием ЛС
- 5) генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности лекарств при минимальных побочных эффектах

Правильный ответ: 3

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

3. Наблюдение о том, что у некоторых людей употребление в пищу бобовых вызывает развитие гемолитической анемии связывают с именем

- 1) Архимеда
- 2) Пифагора
- 3) Гиппократ
- 4) Авиценны
- 5) Фанкони

Правильный ответ: 2

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Оценка практических навыков

4. Дайте определение фармакогенетики как науки

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

5. Назовите цель и задачи фармакогенетики

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

6. Какие методы фармакогенетики вы знаете

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Ситуационные задачи

7. Ситуационная задача №7: Проведено генотипирование на наличие мутации ALDH2*2 в 2 группах популяции жителей Японии, каждая группа составляла 10 000 человек. Мутация ALDH2*2 обусловлена заменой лизина на глутаминовую кислоту в активном домене в позиции 487. У гомозигот с данной мутацией активность альдегиддегидрогеназы почти отсутствует, тогда как у гетерозигот отмечается дефицит активности фермента. Первую группу составили люди, страдающие алкоголизмом, среди них выявлено 5% гомозигот по мутации ALDH2*2. Вторую группу составили люди, не страдающие алкоголизмом и не употребляющие алкоголь (группа контроля), мутация была выявлена у 41% людей данной группы. Определите количество людей, являющихся гетерозиготными носителями мутации ALDH2*2 в каждой группе, а также количество людей, гомозиготных по нормальному аллелю в каждой группе.

1) Какова доля нормального и мутантного аллеля в каждой группе?

2) Определите количество людей, являющихся гетерозиготными носителями мутации ALDH2*2 в каждой группе

3) Определите количество людей, гомозиготных по нормальному аллелю в каждой группе

4) Определите долю мутантного гена

5) Рассчитайте долю гомозигот и гетерозигот

Ответ 1: Так как численности анализируемых популяций составляют выше 4500 человек, для них применим закон Харди-Вайнберга. Для определения доли мутантного аллеля в группе контроля используем формулу: $p + q = 1$, где p — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, q — доля рецессивного аллеля. Известно, что в контрольной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 41%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, q^2 — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, $q^2 = 0,41$, значит $q = \sqrt{0,41} = 0,64$. Значит, доля рецессивного аллеля в группе контроля $q = 0,64$. Доля доминантного аллеля $p = 1 - q = 0,36$. В соответствии с формулой $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет: $p^2 = 0,36^2 = 0,13$ или 13%. Количество гомозигот по нормальному аллелю составляет: $10000 \times 0,1296 = 1296$ человек. Доля гетерозигот составляет: $2pq = 2 \times 0,36 \times 0,64 = 0,46$

Ответ 2: Количество гетерозигот составляет $10000 \times 0,46 = 4600$ человек

Ответ 3: Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 41%, количество больных = 4100 человек. Проводим проверку: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, $0,13 + 0,46 + 0,41 = 1$.

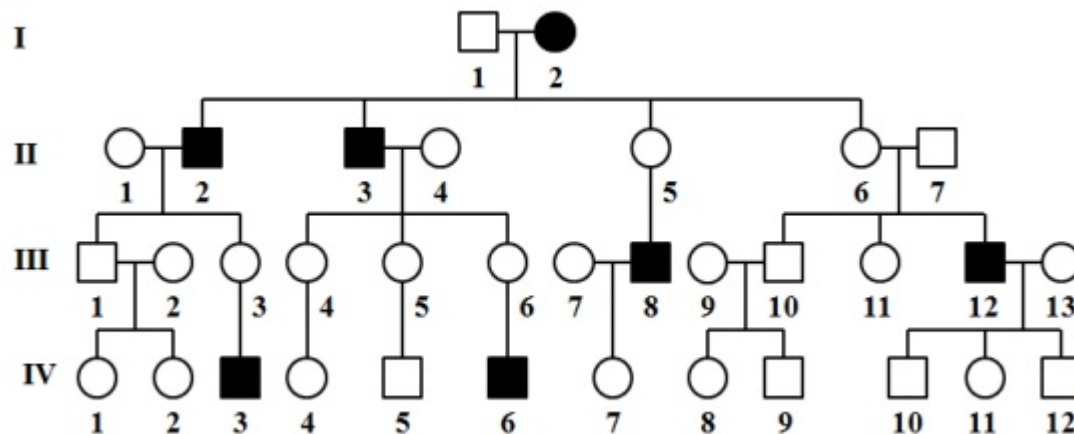
Ответ 4: Для определения доли мутантного аллеля в опытной группе используем формулу: $p + q$

= 1, где p — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, q — доля рецессивного аллеля. Известно, что в опытной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 5%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, q^2 — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, $q^2 = 0,05$, значит $q = \sqrt{0,05} = 0,2236$. Значит, доля рецессивного аллеля в группе контроля $q = 0,2236$. Доля доминантного аллеля $p = 1 - q = 0,7764$.

Ответ 5: В соответствии с формулой $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет: $p^2 = 0,7764^2 = 0,6$ или 60%. Количество гомозигот по нормальному аллелю составляет: $10\,000 \times 0,6 = 6000$ человек. Доля гетерозигот составляет: $2pq = 2 \times 0,2236 \times 0,7764 = 0,35$. Количество гетерозигот составляет $10\,000 \times 0,35 = 3500$ человек. Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 5%, количество больных = 500 человек. Составляем проверку $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, $0,6 + 0,35 + 0,05 = 1$

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

8. Ситуационная задача №8: Женщина 23 лет после приема бисептола 480 мг почувствовала головную боль, появилась рвота и сильная сонливость, резкая слабость и озноб. В приемном отделении центральной районной больницы при осмотре определяется желтуха, иктеричность склер, высокий уровень общего билирубина в крови. В ОАК отмечается анемия: эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 90 г/л. Врач приемного отделения с подозрением на острую форму гепатита направил пациентку в инфекционное отделение



- 1) Какой диагноз у пациентки?
- 2) Оцените правильность врачебной тактики.
- 3) Какие анализы необходимо провести для исключения поставленного диагноза?
- 4) Определите риск рождения больного ребенка у женщины, если ее муж здоров
- 5) Нарисуйте родословную, характерную для типа наследования данного заболевания с 4 поколениями и 4 детьми у больной женщины.

Ответ 1: Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Ответ 2: Врачебная тактика неверна, так как у женщины гипербилирубинемия обусловлена гемолизом эритроцитов, на что указывает тяжелая анемия

Ответ 3: Для исключения острого вирусного гепатита необходимы анализы крови на антитела к гепатиту С (анти HCV) и на антиген гепатита В — HbsAg.

Ответ 4: Риск рождения больного ребенка у пациентки составляет 100% для сыновей и 0% для

дочерей. При этом все дочери будут носителями мутантного аллеля G6PD

Ответ 5: Родословная для X-сцепленного рецессивного типа наследования, в котором в I поколении мать является больной, а отец здоровый:

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

9. Ситуационная задача №9: Пациент, 26 лет. Состоит на диспансерном учете невролога-эпилептолога с диагнозом: Фокальная эпилепсия. Регулярно принимает вальпроевую кислоту (конвулекс пролонг.) 600 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная. Данные терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты 34 мкг/мл (рефернсный коридор 50-100 мкг/мл). Данные фармакогенетического анализа (см. рисунок)

Название гена	Результаты
Ген цитохрома CYP2C9*2-R144C>(*2)-C>T	CC
Ген цитохрома CYP2C9*3-I359L(*3)-A>C	AC
Ген цитохрома CYP1A1-I462V-A>G	AA
Ген цитохрома CYP2D6*4-1719-C>T	CT
Ген цитохрома CYP2E1-(Pst)-1293-G>C	GG
Ген цитохрома CYP2E1-(TagI)-9896-C>G	CC
Ген цитохрома CYP1A2-c.IVS1-A734C-163-C>A	AC

1) Поставьте клинический диагноз

2) Определите группу риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема лекарственных препаратов и других ксенобиотиков, метаболизирующихся в печени

3) Какие ЛС еще метаболизируются на цитохроме CYP2C9*3

4) какие ЛС еще метаболизируются на цитохроме CYP1A2

5) Дайте рекомендации

Ответ 1: Гетерозиготный носитель полиморфизмов генов цитохрома: CYP2C9 -гетерозигота A/C (CYP2C9*1/*3, с.1075 A>C; Ile359Leu), CYP2D6 - гетерозигота C/T (CYP2D6, с.1719 C>T) CYP1A2 - гетерозигота C/A (с.IVS1 A734C 163 C>A).

Ответ 2: средняя

Ответ 3: 1. Антиэпилептические препараты группы вальпроевой кислоты; 2. Антиэпилептические препараты производные гидантоина (фенитоин, дифенин); 3. Непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол, синкумар, фениндион, фенилин); 4. Гиполипидемические средства (флувостатин); 5. Нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, теноксикам, напроксен и т.д.); 6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II: (лозартан, ирбесартана); 7. Пероральные сахароснижающие средства (сульфонилмочевина и её производные: метформин, хлорпропамид, толазамид, глибенкламид и толбутамид).

Ответ 4: 1. Кофеин содержащие лекарственные средства (цитрамон, аскофен, алгезир, вазобрал, гриппостад, колдекс-тева, колдрекс, мигренол, панадол экстра, пенталгин, ринза, солпадеин и др.); 2. Антипсихотические нейролептики (оланзапин, зипрекс, заласта); 3. Препараты группы ксантинов (теофиллин, вентакс, нео-теофедрин, теопэк, пентоксифиллин, трентал, вазонит и др.)

Ответ 5: 1. Индивидуальный режим дозирования групп препаратов, для которых выявлены генетические маркеры риска развития нежелательных лекарственных реакций: стартовая и суточная дозы должны быть ниже средне-терапевтических на 25%. 2. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в течение периода титрования доз вышеперечисленных

лекарственных средств и динамический осмотр лечащего врача

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Тесты

10. Клинические проявления псевдохолнэстеразной недостаточности включают

- 1) желтуху, потемнение мочи, одышку и усталость при приеме противомаларийных препаратов
- 2) развитие кровоизлияний при приеме варфарина

3) апноэ при применении для наркоза миорелаксантов (дитилина)

- 4) развитие лекарственного гепатита при приеме противотуберкулезных препаратов
- 5) канцерогенный эффект

Правильный ответ: 3

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

11. Разная скорость метаболизма ЛС связана с

- 1) влияние ЛС на геном человека

2) наличие в геноме полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в метаболизме ЛС

- 3) нарушением эпигенетической регуляции генов, продукты которых являются мишенями ЛС
- 4) нарушением выведения ЛС из организма
- 5) наличием полиморфных вариантов генов мишеней ЛС

Правильный ответ: 2

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

12. Наследственное нарушение глюкуронирования

1) синдром Жильбера

- 2) синдром Вильсона-Коновалова
- 3) синдром вишневой косточки
- 4) синдром Марфана
- 5) синдром Бадда-Киари

Правильный ответ: 1

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Оценка практических навыков

13. Какие факторы влияют на выведение лекарственных средств из организма и какова их наследственная обусловленность

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

14. Опишите клинические проявления недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

15. Какие виды наследственных билирубинемий вы знаете? В чем их клинические особенности и мутациями в каких генах они обусловлены?

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Ситуационные задачи

16. **Ситуационная задача №16:** На прием к генетику обратилась женщина 30 лет, направленная терапевтом по месту жительства с жалобами на постоянную усталость, частую головную боль и головокружения, одышку при длительной ходьбе и нагрузке. Обследование у терапевта не обнаружило патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в семейном анамнезе родители пациентки являются кровными родственниками. В анамнезе болезни пациентка отмечает значительное ухудшение состояния после приема сульфониламидных препаратов по поводу тонзиллита (отмечались кратковременные эпизоды судорожного синдрома). При осмотре отмечается цианоз кожи, пациентка раздражительна, при взятии крови из вены отмечается специфический темно-коричневый цвет крови.

1) Какой предварительный диагноз вы можете поставить?

2) Чем обусловлена болезнь и какой ее тип наследования?

3) О чем говорит близкородственный брак родителей пациентки?

4) Какой риск развития болезни у детей пациентки в браке со здоровым (фенотипически и генотипически) мужчиной?

5) Какой метод лечения применим?

Ответ 1: врожденная метгемоглобинемия

Ответ 2: Болезнь обусловлена мутациями в гене *CYB5R3*, который локализован на 22q13.2, тип наследования — аутосомно-рецессивный

Ответ 3: Близкородственный брак говорит о том, что оба родителя являются гетерозиготными носителями мутации в гене *CYB5R3*

Ответ 4: Риск развития болезни у детей пациентки в браке со здоровым мужчиной составляет 0%, все дети будут фенотипически здоровыми, но гетерозиготными носителями мутации.

Ответ 5: Для лечения используют метиленовый синий в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в сутки, а также аскорбиновую кислоту в дозе 300 мг в сутки.

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

17. **Ситуационная задача №17:** У людей, гомозиготных по мутантному аллелю гена *BSNE* (кодирующему фермент бутирилхолинестеразу), применение суксаметония (дитилина) может привести к летальному исходу из-за длительной остановки дыхания. В связи с этим перед

применением миорелаксанта дитилина рекомендуется проводить генотипирование пациентов. Патология наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Для большинства популяций Европы частота встречаемости гомозигот по мутантному аллелю ВСНЕ составляет 1:3000. Однако у евреев Ирана данный показатель значительно выше и определяется как 1:400.

- 1) КаОпределите долю доминантных и рецессивных аллелей в популяции Европы и среди евреев Ирана
- 2) Определите частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНЕ
- 3) Определите частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю в популяции Европы и среди евреев Ирана
- 4) Дайте определение апноэ сна
- 5) Виды миорелаксантов по длительности

Ответ 1: Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНЕ составляет 0,0003(3). Соответственно, $q^2 = 0,0003(3)$. Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции: $q = \sqrt{0,0003(3)} = 0,018$. Соответственно, доля доминантного аллеля составляет: $p = 1 - q = 0,982$.

Ответ 2: Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНЕ: $2pq = 2 \times 0,018 \times 0,982 = 0,03552$. Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю: $p^2 = 0,982^2 = 0,964324$. Проводим проверку правильности вычисления, подставив в формулу $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ полученные значения: $p^2 + 2pq + q^2 = 0,964 + 0,03552 + 0,0003(3) = 1$.

Ответ 3: Рассчитаем данные для евреев Ирана: Используем формулы ХардиВайнберга: $p + q = 1$, где p — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, q — доля рецессивного аллеля. $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, где p^2 — доля гомозигот по доминантному аллелю, $2pq$ — доля гетерозигот, q^2 — доля гомозигот по рецессивному аллелю. Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНЕ составляет 0,0025. Соответственно, $q^2 = 0,0025$. Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции: $q = \sqrt{0,0025} = 0,05$. Соответственно, доля доминантного аллеля составляет: $p = 1 - q = 0,95$. Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНЕ: $2pq = 2 \times 0,95 \times 0,05 = 0,095$. Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю: $p^2 = 0,95^2 = 0,9025$. Проводим проверку правильности вычисления, подставив в формулу $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ полученные значения: $p^2 + 2pq + q^2 = 0,9025 + 0,095 + 0,0025 = 1$

Ответ 4: Апноэ - это остановки дыхания на 10 сек. и более

Ответ 5: ультракороткого действия, короткого действия, среднего действия

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

18. Ситуационная задача №18: У ребенка 10 лет во время оперативного лечения по поводу перелома правой бедренной кости несмотря на применение миорелаксанта дитилина анестезиолог заметил генерализованную мышечную ригидность, быстрый рост уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе, тахипноэ, тахикардию, цианоз и гипертермию. Согласно анамнезу жизни, отец ребенка умер во время оперативного вмешательства с теми же симптомами при использовании средства для наркоза галотана

- 1) Какой диагноз вы можете поставить?
- 2) Какова экстренная тактика лечения состояния для предотвращения летального исхода?
- 3) С какими заболеваниями можно провести дифференциальную диагностику, какие методы диагностики можно провести в экстренном порядке?

4) Назовите причину заболевания и методы диагностики.

5) Мать ребенка повторно вышла замуж, отчим фенотипически и генотипически здоров. Каков риск повторного рождения ребенка в семье?

Ответ 1: злокачественная гипертермия

Ответ 2: Для лечения применяется препарат Дантролен, который непосредственно блокирует рианодиновые рецепторы 1-го типа

Ответ 3: Необходимо исключить тромбоэмболию легочной артерии, которая наиболее вероятна в связи с переломом крупной трубчатой кости - для ее исключения необходимо провести рентгенографию и КТ легких в экстренном порядке

Ответ 4: Причина болезни — мутация в гене рианодиновых рецепторов RYR1, которую можно выявить путем секвенирования экзонов в гене.

Ответ 5: Так как тип наследования болезни аутосомнодоминантный, мать и отчим здоровы (отец ребенка, больной злокачественной гипертермией, умер), то риск повторного рождения больного ребенка 0%.

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

Тесты

19. Наследственное нарушение глюкуронирования билирубина носит название

1) болезнь Гоше

2) синдром Криглера-Найара

3) синдром Хантера

4) галактоземия

5) фульминантный лекарственный гепатит

Правильный ответ: 2

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

20. В основе изменения активности транспортера сератонина SLC6A4, приводящего к нарушению эффективности антидепрессантов лежит

1) миссенс-мутация

2) нонсенс-мутация

3) дупликация гена

4) мутация регуляторной области гена

5) синонимичная мутация

Правильный ответ: 4

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

21. Проведение фармакогенетического тестирования показано

1) беременным женщинам

2) детям с задержкой умственного и физического развития

3) пациентам с высоким риском развития НЛР

4) пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском

5) беременным женщинам с подозрением на наличие хромосомной патологии у плода

Правильный ответ: 3

ПК-5 , ПК-6 , ПК-7

5.1.6. Перечень основной литературы к рабочей программе

№ п/п	Автор, название, место издания, издательство, год издания учебной и учебно-методической литературы	Вид носителя (электронный/бумажный)
1	2	3
1	Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)
2	Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html	ЭМБ Консультант врача

5.1.7. Перечень дополнительной литературы к рабочей программе

№ п/п	Автор, название, место издания, издательство, год издания учебной и учебно-методической литературы	Вид носителя (электронный/бумажный)
1	2	3
1	Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL: https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1	ЭБС Юрайт
2	Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1	ЭБС Юрайт
3	Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1	ЭБС Юрайт
4	Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)
5	Клиническая психофармакогенетика / ред. Р. Ф. Насырова, Н. Г. Незнанов. - Санкт-Петербург : ДЕАН, 2019. - 405 с. - ISBN 978-5-6043573-7-8. - Текст : электронный. - URL: https://psychiatr.ru/news/1018	ЭБС КрасГМУ
6	Клиническая фармакология : учебник / ред. А. Л. Верткин, Р. С. Козлов, С. Н. Козлов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 544 с. - Текст : электронный. - URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970465059.html	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)
7	Михайлов, И. Б. Клиническая фармакология : учебник для студентов медицинских вузов / И. Б. Михайлов. - 6-е изд., перераб. и доп. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. - 637 с. - Текст : электронный. - URL: https://www.books-up.ru/ru/read/klinicheskaya-farmakologiya-11678102/?page=1	ЭБС Букап
8	Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL: https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1	ЭБС Юрайт
9	Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.1. - 346 с. - Текст : электронный. - URL: https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-1-490649#page/1	ЭБС Юрайт
10	Кузнецова, Н. В. Клиническая фармакология : учебник / Н. В. Кузнецова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 272 с. - Текст : электронный. - URL: http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970465806.html	ЭБС Консультант студента (Фармколледж)
11	Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)

5.1.8. Карта перечня обеспеченности учебными материалами, информационными технологиями рабочей программы

№ п/п	Вид	Наименование	Режим доступа	Доступ	Рекомендуемое использование
1	2	3	4	5	6
1.	Видеоуроки практических навыков	-/-	-/-	-/-	-/-
2.	Видеолекции	-/-	-/-	-/-	-/-
3.	Учебно-методический комплекс для дистанционного обучения	-/-	-/-	-/-	-/-
4.	Программное обеспечение	Microsoft Word Microsoft Excel Microsoft PowerPoint	На локальном компьютере	По логину/паролю	Для самостоятельной работы
5.	Информационно-справочные системы и базы данных	ЭБС КрасГМУ «Colibris» ЭБС Консультант студента ВУЗ ЭБС Айбукс ЭБС Букап ЭБС Лань ЭБС Юрайт ЭБС MedLib.ru НЭБ eLibrary БД Web of Science БД Scopus ЭМБ Консультант врача Wiley Online Library Springer Nature ScienceDirect (Elsevier) СПС КонсультантПлюс	https://krasgmu.ru http://www.studmedlib.ru/ https://ibooks.ru/ https://www.books-up.ru/ https://e.lanbook.com/ https://www.biblio-online.ru/ https://www.medlib.ru https://elibrary.ru/ http://webofscience.com/ https://www.scopus.com/ http://www.rosmedlib.ru/ http://search.ebscohost.com/ http://onlinelibrary.wiley.com/ http://journals.cambridge.org/ https://rd.springer.com/ https://www.sciencedirect.com/ http://www.consultant.ru/	По логину/паролю По логину/паролю По логину/паролю По логину/паролю По логину/паролю По логину/паролю По логину/паролю, по IP-адресу По логину/паролю, по IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу По логину/паролю По IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу По IP-адресу	Для самостоятельной работы, при подготовке к занятиям

5.1.8.1. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Порядковый номер	1
Наименование	Министерство здравоохранения РФ
Вид	Интернет-ресурс
Форма доступа	https://www.rosminzdrav.ru/
Рекомендуемое использование	Для самостоятельной работы, при подготовке к занятиям

Порядковый номер	2
Наименование	Министерства здравоохранения Красноярского края
Вид	Интернет-ресурс
Форма доступа	http://www.kraszdrav.ru/
Рекомендуемое использование	Для самостоятельной работы, при подготовке к занятиям

Порядковый номер	3
Наименование	Российское Общество Медицинских Генетиков
Вид	Интернет-ресурс
Форма доступа	http://romg.org/
Рекомендуемое использование	Для самостоятельной работы, при подготовке к занятиям

5.1.9. Перечень практических навыков

1 курс

№ п/п	Перечень практических умений/навыков
1	Уметь проводить отбор пациентов для проведения фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии ПК-5, ПК-6,
2	Уметь интерпретировать результаты фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии ПК-5, ПК-7,
3	Уметь выбирать лекарственные средства и их режимы дозирования с учетом результатов фармакогенетических исследований ПК-6, ПК-7,
4	Уметь пользоваться источниками фармакогенетической информации (электронными базами данных, Интернетресурсами) в качестве доказательной базы ПК-5, ПК-6,
5	Владеть навыками использования справочного материала по дисциплине ПК-6, ПК-7,
6	Владеть навыками интерпретации результатов фармакогенетических исследования ПК-5, ПК-7,

5.1.10. Особенности организации обучения по дисциплине для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья

1. Обучение инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья

по заявлению обучающегося кафедрой разрабатывается адаптированная рабочая программа с использованием специальных методов обучения и дидактических материалов, составленных с учетом особенностей психофизического развития, индивидуальных возможностей и состояния здоровья обучающегося.

2. В целях освоения учебной программы дисциплины инвалидами и лицами с ограниченными возможностями здоровья кафедра обеспечивает:

1) для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по зрению:

- размещение в доступных местах и в адаптированной форме справочной информации о расписании учебных занятий для обучающихся, являющихся слепыми или слабовидящими;
- присутствие преподавателя, оказывающего обучающемуся необходимую помощь;
- выпуск альтернативных форматов методических материалов (крупный шрифт или аудиофайлы);

2) для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по слуху:

- надлежащими звуковыми средствами воспроизведения информации;

3) для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья, имеющих нарушения опорно-двигательного аппарата:

- возможность беспрепятственного доступа обучающихся в учебные помещения, туалетные комнаты и другие помещения кафедры. В случае невозможности беспрепятственного доступа на кафедру организовывать учебный процесс в специально оборудованном помещении (ул. Партизана Железняка, 1, Университетский библиотечно-информационный центр: электронный читальный зал (ауд. 1-20), читальный зал (ауд. 1-21).

3. Образование обучающихся с ограниченными возможностями здоровья может быть организовано как совместно с другими обучающимися, так и в отдельных группах.

4. Перечень учебно-методического обеспечения самостоятельной работы обучающихся по дисциплине.

Учебно-методические материалы для самостоятельной работы обучающихся из числа инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья предоставляются в формах, адаптированных к ограничениям их здоровья и восприятия информации:

Категории обучающихся	Оборудование	Формы
С нарушением слуха	1. Индукционная система Исток s1i	- в печатной форме; - в форме электронного документа;
С нарушением зрения	1. Сканирующая и читающая машина SARA CE; 2. Специализированное ПО: экранный доступ JAWS; 3. Наклейка на клавиатуру со шрифтом Брайля; 4. Принтер Брайля (рельефно-точечный);	- в печатной форме (по договору на информационно-библиотечное обслуживание по межбиблиотечному абонементу с КГБУК «Красноярская краевая специальная библиотека - центр социокультурной реабилитации инвалидов по зрению» №2018/2 от 09.01.2018 (срок действия до 31.12.2022) - в форме электронного документа; - в форме аудиофайла;

С нарушением опорно-двигательного аппарата	1. Специализированный стол; 2. Специализированное компьютерное оборудование (клавиатура программируемая крупная адаптивная, головная компьютерная мышь, джойстик компьютерный);	- в печатной форме; - в форме электронного документа; - в форме аудиофайла;
1. Ресивер для подключения устройств.		