

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



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УВР и МП

д.м.н., доцент

И.А. Соловьева

29" июня 2022

**ФОНДЫ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ**  
по дисциплине  
**Фармакогенетика**  
для подготовки обучающихся  
по специальности ординатуры 31.08.30 Генетика

Красноярск  
2022

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

## **ФОНДЫ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ**

по дисциплине

**Фармакогенетика**

Специальность ординатуры: 31.08.30 Генетика

Квалификация выпускника: врач-генетик

Рекомендован к изданию по решению ЦКМС (Протокол N 11 от  
29 июня 2022 г.).

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.  
Войно-Ясенецкого Минздрава России,  
2022

## Содержание

1. Критерии оценивания
2. Тесты
3. Практические навыки
4. Ситуационные задачи

## КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ

### 1. Критерии оценки для оценочного средства: Тесты

Показатель оценки результатов обучения	Уровень сформированности компетенции	Шкала оценивания
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу тестовых заданий 100% -90%	Повышенный	5 - "отлично"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу тестовых заданий 89% -80%	Базовый	4 - "хорошо"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу тестовых заданий 79% -70%	Пороговый	3 - "удовлетворительно"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу тестовых заданий - менее 70%	-/-	2 - "неудовлетворительно"

### 2. Критерии оценки для оценочного средства: Практические навыки

<i>Показатель оценки результатов обучения</i>	<i>Уровень сформированности компетенции</i>	<i>Шкала оценивания</i>
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу выполненных параметров 100% -90%	Повышенный	5 - "отлично"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу выполненных параметров 89% -80%	Базовый	4 - "хорошо"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу выполненных параметров 79% -70%	Пороговый	3 - "удовлетворительно"
Показатель рассчитывается в процентном соотношении верных ответов к общему числу выполненных параметров - менее 70%	-/-	2 - "неудовлетворительно"

### 3. Критерии оценки для оценочного средства: Ситуационные задачи

Показатель оценки результатов обучения	Уровень сформированности	Шкала оценивания
	сформированности	

	компетенции	
<p>Полно раскрыто содержание материала; материал изложен грамотно, в определенной логической последовательности; продемонстрировано системное и глубокое знание программного материала; точно используется терминология; показано умение иллюстрировать теоретические положения конкретными примерами, применять их в новой ситуации; продемонстрировано усвоение ранее изученных сопутствующих вопросов, сформированность и устойчивость компетенций, умений и навыков; продемонстрирована способность творчески применять знание теории к решению профессиональных задач; продемонстрировано знание современной учебной и научной литературы</p>	Повышенный	5 - "отлично"
<p>Вопросы излагаются систематизированно и последовательно; продемонстрировано умение анализировать материал, однако не все выводы носят аргументированный и доказательный характер; продемонстрировано усвоение основной литературы; в изложении допущены небольшие пробелы, не искажившие содержание; допущены один - два недочета при освещении основного содержания, исправленные по замечанию преподавателя</p>	Базовый	4 - "хорошо"
<p>Неполно или непоследовательно раскрыто содержание материала, но показано общее понимание вопроса и продемонстрированы умения, достаточные для дальнейшего усвоения материала; усвоены основные категории по рассматриваемому вопросу; имелись затруднения или допущены ошибки в определении понятий, использовании терминологии; при неполном знании теоретического материала выявлена недостаточная сформированность компетенций, умений и навыков, ординатор не может применить теорию в новой ситуации; продемонстрировано усвоение основной литературы</p>	Пороговый	3 - "удовлетворительно"
<p>Не раскрыто основное содержание учебного материала; обнаружено незнание или непонимание большей или наиболее важной части учебного материала; допущены ошибки в определении понятий, при использовании терминологии, которые не исправлены после нескольких наводящих вопросов; не сформированы компетенции, умения и навыки</p>	-/-	2 - "неудовлетворительно"

## Тесты

№	Оценочные средства	Эталон ответа	Уровень применения	Код формируемой компетенции
1.	<p>ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) делециями</li> <li>2) транслокациями</li> <li>3) однонуклеотидными заменами</li> <li>4) нонсенс кодонами</li> <li>5) дупликациями</li> </ol>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
2.	<p>ИНДИВИДАМИ С НОРМАЛЬНОЙ СКОРОСТЬЮ МЕТАБОЛИЗМА РАССМАТРИВАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЮТСЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) медленные метаболизаторы</li> <li>2) экстенсивные метаболизаторы</li> <li>3) интенсивные метаболизаторы</li> <li>4) изосинхронные метаболизаторы</li> <li>5) сверхмедленные метаболизаторы</li> </ol>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
3.	<p>ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ТРАНСПОРТЕРОВ У БОЛЬНОГО МОЖНО ОПРЕДЕЛИТЬ МЕТОДОМ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) иммуноферментного анализа</li> <li>2) иммунофлюоресцентного анализа</li> <li>3) полимеразной цепной реакцией</li> <li>4) высокоэффективной жидкостной хроматографией</li> <li>5) биохимическим методом</li> </ol>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
4.	<p>ФЕРМЕНТАМИ ПЕРВОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ЯВЛЯЮТСЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ацетилазы</li> <li>2) неспецифические оксидазы (цитохромы)</li> <li>3) трансферазы</li> <li>4) гидролазы</li> <li>5) эпоксигидролазы</li> </ol>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
5.	НАРУШЕНИЕ	1	ВК ТК	ПК-5, ПК-6,

	<p>ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ БИЛИРУБИНА НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ СИНДРОМЕ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Жильбера</li> <li>2) Жубера</li> <li>3) Теренера</li> <li>4) Клайнфельтера</li> <li>5) Муковисцидозе</li> </ol>		ГИА	ПК-7
6.	<p>ПОЛИМОРФНОСТЬ АЛЛЕЛЯ С3435Т ОБУСЛОВЛИВАЕТ НАРУШЕНИЕ РЕАКЦИЙ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) второй фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>2) первой фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>3) четвертой фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>4) третьей фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>5) первой фазы метаболизма антибиотиков</li> </ol>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
7.	<p>ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ ПРОВОДИТСЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) однократно</li> <li>2) при подозрении на наличие фенилкетонурии</li> <li>3) при наличии полиноза</li> <li>4) как обязательный компонент лечебно-диагностического стандарта при антибиотикотерапии</li> <li>5) при подозрении на наличие галактоземии</li> </ol>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
8.	<p>ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА HLA-B* 1502 ПРОВОДЯТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАРБАМАЗЕПИНОМ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) европеоидов</li> <li>2) евреев ашкенази</li> <li>3) монголоидов</li> <li>4) кавказцев</li> <li>5) афроамериканцев</li> </ol>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
9.	<p>РЕАКЦИЕЙ ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ЯВЛЯЕТСЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) окисление</li> <li>2) S-метилование</li> <li>3) пептидирование</li> <li>4) посттрансляционная модификация</li> <li>5) гидроксирование</li> </ol>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

10.	ИНДИВИДАМИ С БЫСТРОЙ СКОРОСТЬЮ МЕТАБОЛИЗМА РАССМАТРИВАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЮТСЯ: 1) медленные метаболизаторы 2) экстенсивные метаболизаторы 3) интенсивные метаболизаторы 4) изосинхронные метаболизаторы 5) сверхмедленные метаболизаторы	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
11.	ГЕН MDR1 КОДИРУЕТ: 1) гликопротеин P 2) Глутатион-S-SH-трансферазу 3) УДФ-глюкуронилтрансферазу 4) сульфаттрансферазу 5) аминотрансферазу	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
12.	ДЛЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ: 1) волосы больного 2) культуру нейтрофилов больного 3) иммуноферментный анализ 4) соскоб буккального эпителия 5) биопсия кожи	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
13.	ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРОВОДИТСЯ В СЛУЧАЕ: 1) неоднократных аллергических реакций 2) наличия у больного синдрома Жильбера 3) лечения орфанных заболеваний 4) рождения ребенка с хромосомной патологией 5) мультифакторного заболевания	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
14.	«МЕДЛЕННЫЕ» АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА NAT2 ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЫСОКИЙ РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ: 1) синдрома дефицита внимания с гиперподвижностью 2) шизофрении 3) ВИЧ 4) туберкулеза 5) эпилепсии	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
15.	МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕНА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫСОКИЙ	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7



	<p>РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) гормональных контрацептивов</li> <li>2) бета-адреноблокаторов</li> <li>3) сульфаниламидных препаратов</li> <li>4) пероральных антикоагулянтов</li> <li>5) антибиотиков</li> </ol>			
16.	<p>ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРОВОДИТСЯ В ТОМ СЛУЧАЕ, ЕСЛИ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ВСТРЕЧАЕТСЯ В ПОПУЛЯЦИИ С ЧАСТОТОЙ НЕ МЕНЕЕ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 0,25%</li> <li>2) 0,5%</li> <li>3) 1,0%</li> <li>4) 1,25%</li> <li>5) 2%</li> </ol>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
17.	<p>ВОДНАЯ КОНЬЮГАЦИЯ – ЭТО РЕАКЦИЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) второй фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>2) первой фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>3) четвертой фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>4) третьей фазы метаболизма ксенобиотиков</li> <li>5) первой фазы метаболизма антибиотиков</li> </ol>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
18.	<p>ФЕРМЕНТАМИ ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ЯВЛЯЮТСЯ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) пептидазы</li> <li>2) неспецифические оксидазы (цитохромы)</li> <li>3) трансферазы</li> <li>4) транслоказы</li> <li>5) гидролазы</li> </ol>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
19.	<p>ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТА ЕРАХ1 ОБУСЛОВЛИВАЕТ НАРУШЕНИЕ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) сульфатирования</li> <li>2) эпоксидирования</li> <li>3) трансметилирования</li> <li>4) S-метилирования</li> <li>5) пептидирования</li> </ol>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
20.	<p>ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ, ЕСЛИ:</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>1) в местном бюджете есть средства на осуществление высококвалифицированной медицинской помощи</p> <p>2) тест широко используется в научной работе генетических лабораторий и НИИ</p> <p>3) в популяции встречается полиморфизм соответствующих генов с частотой до 1%</p> <p>4) разработан алгоритм применения лекарственных средств в зависимости от результатов фармакогенетического теста</p> <p>5) в популяции встречается полиморфизм соответствующих генов с частотой более 1%</p>			
21.	<p><b>ПОЛИМОРФИЗМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ОКСИДАЗ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫСОКИЙ РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ:</b></p> <p>1) при лечении противотуберкулезными препаратами ряда изониазидов</p> <p>2) лечения антикоагулянтами кумаринового ряда</p> <p>3) лечения нестероидными противовоспалительными средствами</p> <p>4) употреблении в пищу грейпфрутов</p> <p>5) лечения антибиотиками</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
22.	<p><b>АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ЦИТОХРОМОКСИДАЗЫ СYP2D6 ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЫСОКИЙ РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ:</b></p> <p>1) нейролептиков</p> <p>2) транквилизаторов</p> <p>3) барбитуратов</p> <p>4) 33%-го этилового спирта внутривенно</p> <p>5) НПВС</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
23.	<p><b>БЫСТРЫМ АЦЕТИЛЯТОРАМ УГРОЖАЕТ ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ПРИЕМЕ:</b></p> <p>1) сульфаниламидов</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>2) фуросемида  3) ингибиторов моноаминоксидазы  4) гормональных контрацептивов  5) НПВС</p>			
24.	<p>ИЗОФЕРМЕНТЫ SULT  ОСУЩЕСТВЛЯЮТ:  1) гидроксирование  2) метилирование  3) глюкуронирование  4) сульфатирование  5) эпоксидирование</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
25.	<p>ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ  УЧАСТВУЮТ В  МЕТАБОЛИЗМЕ:  1) билирубина и токоферолов  2) лейкотриенов и простаноидов  3) желчных кислот и гемоглобина  4) катехоламинов и серотонина  5) мочевой кислоты</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
26.	<p>БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ  РЕАКЦИЙ ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ  МЕТАБОЛИЗМА  КСЕНОБИОТИКОВ  ЗАЛЮЧАЕТСЯ:  1) в переводе ксенобиотиков в водорастворимую форму  2) присоединении к ксенобиотику радикалов, необходимых для протекания реакций следующей фазы  3) реакции конъюгации с образованием гидрофильных веществ  4) всасывании, распределении и выведении из организма лекарственных средств  5) окислении</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
27.	<p>ГЕН GSTM1 ПРИНИМАЕТ  УЧАСТИЕ В ИНАКТИВАЦИИ:  1) полифенолов  2) канцерогенов  3) кумаринов  4) бета-адреноблокаторов  5) НПВС</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
28.	<p>ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  ТЕСТИРОВАНИЕ  ОСУЩЕСТВЛЯЮТ, ЕСЛИ:  1) есть возможность проведения полимеразной цепной реакции  2) доступен иммуноферментный анализ</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>3) молодая пациентка, получающая противоэпилептические препараты, планирует беременность</p> <p>4) в семейном анамнезе наблюдались серьезные неблагоприятные побочные реакции на лекарственные средства</p> <p>5) есть аллергия на лактозу</p>			
29.	<p>ГРЕЙПФРУТОВЫЙ СОК МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ:</p> <p>1) цитохромоксидаз</p> <p>2) гидролаз</p> <p>3) аллеля C3435T</p> <p>4) гена NAT2</p> <p>5) глюкоуроновой кислоты</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
30.	<p>ДЛЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ:</p> <p>1) биоптат кожи</p> <p>2) биоптат скелетной мышцы</p> <p>3) стерильный пунктат</p> <p>4) кровь больного</p> <p>5) букальный эпителий</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
31.	<p>НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ ОПАСНА ПРИ ПРИЕМЕ:</p> <p>1) барбитуратов</p> <p>2) бензодиазепинов</p> <p>3) ингибиторов моноаминоксидазы</p> <p>4) противотуберкулезных средств</p> <p>5) НПВС</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
32.	<p>ИЗОФЕРМЕНТЫ SULT МЕТАБОЛИЗИРУЮТ:</p> <p>1) полициклические соединения (фенотиазины, тетрациклины)</p> <p>2) производные барбитуровой кислоты</p> <p>3) производные фенолов (парацетамол, морфин)</p> <p>4) антибиотики фторхинолонового ряда</p> <p>5) НПВС</p>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
33.	ФАРМАКОГЕНОМИКА	1	ВК ТК	ПК-5, ПК-6,

	<p>ИЗУЧАЕТ</p> <p>1) особенности генома человека, влияющие на лекарственные реакции</p> <p>2) влияние на лекарственный ответ отдельных генов</p> <p>3) аллельные варианты генов, влияющие на развитие побочных эффектов при применении лекарственных средств</p> <p>4) влияние лекарственных средств на геном человека</p> <p>5) возникновение мутаций в организме человека под воздействием ЛС</p>		ГИА	ПК-7
34.	<p>ФАРМАКОГЕНЕТИКА</p> <p>ИЗУЧАЕТ</p> <p>1) механизмы всасывания, транспортировки, выведения лекарств</p> <p>2) механизм действия и фармакологические эффекты лекарств, силу и длительность их действия</p> <p>3) роль наследственных факторов в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства</p> <p>4) возникновение мутаций в организме человека под воздействием ЛС</p> <p>5) генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности лекарств при минимальных побочных эффектах</p>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
35.	<p>НАБЛЮДЕНИЕ О ТОМ, ЧТО У НЕКОТОРЫХ ЛЮДЕЙ УПОТРЕБЛЕНИЕ В ПИЩУ БОБОВЫХ ВЫЗЫВАЕТ РАЗВИТИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ СВЯЗЫВАЮТ С ИМЕНЕМ</p> <p>1) Архимеда</p> <p>2) Пифагора</p> <p>3) Гиппократ</p> <p>4) Авиценны</p> <p>5) Фанкони</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
36.	<p>РАЗВИТИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ В ПИЩУ БОБОВЫХ ОБУСЛОВЛЕНО ДЕФЕКТОМ ФЕРМЕНТА</p> <p>1) глюкозо-6-фосфат</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>дегидрогеназы</p> <p>2) фенилаланин гидроксилазы</p> <p>3) моноаминоксидазы</p> <p>4) амилазы поджелудочной железы</p> <p>5) витамин К эпоксидредуктазы</p>			
37.	<p>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВКЛЮЧАЮТ</p> <p>1) желтуху, потемнение мочи, одышку и усталость при приеме противомаларийных препаратов</p> <p>2) развитие кровоизлияний при приеме варфарина</p> <p>3) апноэ при применении для наркоза миорелаксантов (дитилина)</p> <p>4) развитие лекарственного гепатита при приеме противотуберкулезных препаратов</p> <p>5) канцерогенный эффект</p>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
38.	<p>НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ БИЛИРУБИНА СВЯЗАНО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ</p> <p>1) алкогольдегидрогеназы</p> <p>2) альдегиддегидрогеназы</p> <p>3) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы</p> <p>4) уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы</p> <p>5) биливердин-редуктазы</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
39.	<p>НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ</p> <p>1) синдром Жильбера</p> <p>2) синдром Вильсона-Коновалова</p> <p>3) синдром «вишневой косточки»</p> <p>4) синдром Марфана</p> <p>5) синдром Бадда-Киари</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
40.	<p>НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ БИЛИРУБИНА НОСИТ НАЗВАНИЕ</p> <p>1) болезнь Гоше</p> <p>2) синдром Криглера-Найара</p> <p>3) синдром Хантера</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	4) галактоземия 5) фульминатный лекарственный гепатит			
41.	ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТОМ ИЗОНИАЗИДОМ, КАК ПРАВИЛО, СВЯЗАНО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ ФЕРМЕНТА 1) УДФглюкуронилтрансферазы 2) N-ацетилтрансферазы 3) сульфотрансферазы 4) параоксоназы 5) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
42.	В ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА SLC6A4, ПРИВОДЯЩЕГО К НАРУШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ 1) миссенс-мутация 2) нонсенс-мутация 3) дупликация гена 4) мутация регуляторной области гена 5) синонимичная мутация	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
43.	С ЦЕЛЬЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА ПРОВОДИТСЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА 1) CYP1A2 2) CYP2C9 3) CYP2D6 4) CYP2C19 5) CYP17A1	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
44.	У МЕДЛЕННЫХ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ ВАРФАРИНА 1) повышенное тромбообразование при низкой дозе лекарства 2) повышенное тромбообразование при обычной дозе лекарства 3) повышенный риск развития	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>кровотечений при обычной дозе ЛС</p> <p>4) повышенный риск развития кровотечений при низкой дозе ЛС</p> <p>5) риск тромбов при совместном приеме пероральных контрацептивов</p>			
45.	<p>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ ЗАВИСИТ ОТ</p> <p>1) глутатионтрансферазы</p> <p>2) витамин К эпоксид редуктазы</p> <p>3) тромбокиназы</p> <p>4) N-ацетилтрансферазы</p> <p>5) изоформы цитохрома P450 CYP2D6</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
46.	<p>КЛЮЧЕВОЙ ФЕРМЕНТ МЕТАБОЛИЗМА КЛОПИДОГРЕЛА</p> <p>1) CYP1A2</p> <p>2) CYP2C9</p> <p>3) CYP2D6</p> <p>4) CYP2C19</p> <p>5) CYP17A1</p>	4	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
47.	<p>УСКОРЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА СВЯЗАН С</p> <p>1) отсутствием анальгетического эффекта</p> <p>2) развитием пролонгированного анальгетического эффекта</p> <p>3) развитием побочных эффектов (тошнота, нарушения дыхания)</p> <p>4) развитием побочных эффектов (нарушения свертывания крови)</p> <p>5) развитием синдрома Рейе</p>	3	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
48.	<p>РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА СВЯЗАНО С ЭНЗИМОМ</p> <p>1) УДФглюкуронилтрансферазы 1A1</p> <p>2) УДФглюкуронилтрансферазы 1A3</p> <p>3) УДФглюкуронилтрансферазы 1A4</p> <p>4) УДФглюкуронилтрансферазы 1A6</p> <p>5) УДФглюкуронилтрансферазы 1A10</p>	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
49.	<p>ПРИ СИНДРОМЕ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА II ТИПА О.БИЛИРУБИН</p> <p>1) менее 6 мг/дл</p> <p>2) 6–20 мг/дл</p>	2	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7



	3) 20–45 мг/дл 4) выше 50 мг/дл 5) выше 200 мг/дл			
50.	<b>ДЛЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА  УРОВЕНЬ О.БИЛИРУБИНА</b> 1) 1-6 мг/дл 2) 6-20 мг/дл 3) 20-45 мг/дл 4) выше 50 мг/дл 5) выше 200 мг/дл	1	ВК ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

## Практические навыки

№	Оценочные средства	Уровень применения	Код формируемой компетенции
1.	Уметь проводить отбор пациентов для проведения фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии	ТК, ГИА	ПК-5, ПК-6
2.	Уметь интерпретировать результаты фармакогенетических исследований перед назначением лекарственной терапии	ТК, ГИА	ПК-5, ПК-7
3.	Уметь выбирать лекарственные средства и их режимы дозирования с учетом результатов фармакогенетических исследований	ТК, ГИА	ПК-6, ПК-7
4.	Уметь пользоваться источниками фармакогенетической информации (электронными базами данных, Интернетресурсами) в качестве доказательной базы	ТК, ГИА	ПК-5, ПК-6
5.	Владеть навыками использования справочного материала по дисциплине	ТК, ГИА	ПК-6, ПК-7
6.	Владеть навыками интерпретации результатов фармакогенетических исследования	ТК, ГИА	ПК-5, ПК-7

### Ситуационные задачи

№	Оценочные средства	Эталон ответа	Уровень применения	Код формируемой компетенции
01.	<p>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.</p> <p>1) Какова доля нормального и мутантного аллеля в каждой группе?</p> <p>2) Определите количество людей, являющихся гетерозиготными носителями мутации ALDH2*2 в каждой группе</p> <p>3) Определите количество людей, гомозиготных по нормальному аллелю в каждой группе</p> <p>4) Определите долю мутантного гена</p>	<p>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: <math>p + q = 1</math>, где <math>p</math> — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, <math>q</math> — доля рецессивного аллеля. Известно, что в контрольной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 41%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга: <math>p^2 + 2pq + q^2 = 1</math>, <math>q^2</math> — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, <math>q^2 = 0,41</math>, значит <math>q = \sqrt{0,41} = 0,64</math>. Значит, доля рецессивного аллеля в группе контроля <math>q = 0,64</math>. Доля доминантного аллеля <math>p = 1 - q = 0,36</math>. В соответствии с формулой <math>p^2 + 2pq + q^2 = 1</math>, вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет: <math>p^2 = 0,36^2</math></p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>5) Рассчитайте долю гомозигот и гетерозигот</p>	<p>= 0,13 или 13%.          Количество гомозигот по нормальному аллелю составляет: <math>10000 \times 0,1296 = 1296</math> человек.          Доля гетерозигот составляет: <math>2pq = 2 \times 0,36 \times 0,64 = 0,46</math>          Ответ 2: Количество гетерозигот составляет <math>10000 \times 0,46 = 4600</math> человек          Ответ 3: Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 41%, количество больных = 4100 человек. Проводим проверку: <math>p^2+2pq+q^2=1</math>, <math>0,13+0,46+0,41=1</math>.          Ответ 4: Для определения доли мутантного аллеля в опытной группе используем формулу: <math>p + q = 1</math>, где <math>p</math> — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, <math>q</math> — доля рецессивного аллеля. Известно, что в опытной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 5%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга: <math>p^2+2pq+q^2=1</math>, <math>q^2</math> — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, <math>q^2=0,05</math>, значит <math>q = \sqrt{0,05} = 0,2236</math>. Значит, доля рецессивного</p>		
--	----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		<p>аллеля в группе контроля <math>q = 0,2236</math>.  Доля доминантного аллеля <math>p = 1 - q = 0,7764</math>.  Ответ 5: В соответствии с формулой <math>p^2 + 2pq + q^2 = 1</math>, вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет: <math>p^2 = 0,7764^2 = 0,6</math> или 60%.  Количество гомозигот по нормальному аллелю составляет: <math>10\ 000 \times 0,6 = 6000</math> человек. Доля гетерозигот составляет: <math>2pq = 2 \times 0,2236 \times 0,7764 = 0,35</math>.  Количество гетерозигот составляет <math>10\ 000 \times 0,35 = 3500</math> человек.  Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 5%, количество больных = 500 человек.  Составляем проверку <math>p^2 + 2pq + q^2 = 1</math>,  <math>0,6 + 0,35 + 0,05 = 1</math></p>		
02.	<p>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</p>	<p>Ответ 1: врожденная метгемоглобинемия  Ответ 2: Болезнь обусловлена мутациями в гене <i>CYB5R3</i>, 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 <i>CYB5R3</i>  Ответ 4:</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>значительное ухудшение состояния после приема сульфаниламидных препаратов по поводу тонзиллита (отмечались кратковременные эпизоды судорожного синдрома). При осмотре отмечается цианоз кожи, пациентка раздражительна, при взятии крови из вены отмечается специфический темнокоричневый цвет крови.</p> <p>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?</p>	<p>Риск развития болезни у детей пациентки в браке со здоровым мужчиной составляет 0%, все дети будут фенотипически здоровыми, но гетерозиготными носителями мутации.</p> <p>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</p>		
03.	<p>У людей, гомозиготных по мутантному аллелю гена ВСНН (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 ВСНН 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</p>	<p>Ответ 1: Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНН составляет 0,0003(3). Соответственно, <math>q^2 = 0,0003(3)</math>. Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции: <math>q = \sqrt{0,0003(3)} = 0,018</math>. Соответственно, доля доминантного аллеля составляет: <math>p = 1 - q = 0,982</math>. Ответ 2: Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНН: <math>2pq = 2 \times 0,018 \times 0,982 = 0,03552</math>. Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю: <math>p</math></p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>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</p>	<p><math>2=0,9822=0,964324</math>.  Проводим проверку правильности вычисления, подставив в формулу <math>p^2+2pq+q^2=1</math> полученные значения: <math>p^2+2pq+q^2=0,964+0,03552+0,0003(3) = 1</math>. Ответ 3: Рассчитаем данные для евреев Ирана: Используем формулы ХардиВайнберга: <math>p + q = 1</math>, где <math>p</math> — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции, <math>q</math> — доля рецессивного аллеля. <math>p^2+2pq+q^2=1</math>, где <math>p^2</math> — доля гомозигот по доминантному аллелю, <math>2pq</math> — доля гетерозигот, <math>q^2</math> — доля гомозигот по рецессивному аллелю. Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНЕ составляет 0,0025. Соответственно, <math>q^2=0,0025</math>. Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции: <math>q = \sqrt{0,0025} = 0,05</math>. Соответственно, доля доминантного аллеля составляет: <math>p=1 - q=0,95</math>. Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНЕ: <math>2pq=2 \times 0,95 \times 0,05=0,095</math>. Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю: <math>p^2=0,95^2=0,9025</math>.  Проводим проверку</p>		
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		<p>правильности вычисления, подставив в формулу <math>p^2+2pq+q^2=1</math> полученные значения: <math>p^2+2pq+q^2=0,9025+0,095+0,0025=1</math> Ответ 4: Апноэ - это остановки дыхания на 10 сек. и более Ответ 5: ультракороткого действия, короткого действия, среднего действия</p>		
04.	<p>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 <math>CO_2</math> 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?</p>	<p>Ответ 1: злокачественная гипертермия Ответ 2: Для лечения применяется препарат Дантролен, который непосредственно блокирует риадиновые 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 риадиновых 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</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7



		риск повторного рождения больного ребенка 0%.		
05.	<p>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 <math>2,5 \times 10^{12}/л</math>, гемоглобин 90 г/л. Врач приемного отделения с подозрением на острую форму гепатита направил пациентку в инфекционное отделение</p> <p>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.</p>	<p>Ответ 1: Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</p> <p>Ответ 2: Врачебная тактика неверна, так как у женщины гипербилирубинемия обусловлена гемолизом эритроцитов, на что указывает тяжелая анемия</p> <p>Ответ 3: Для исключения острого вирусного гепатита необходимы анализы крови на антитела к гепатиту С (анти HCV) и на антиген гепатита В — HbsAg.</p> <p>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</p> <p>Ответ 5:</p> <p>Родословная для X-сцепленного рецессивного типа наследования, в котором в I поколении мать является больной, а отец здоровый:</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
06.	<p>Пациент, 26 лет. Состоит на диспансерном учете неврологаэпилептолога с диагнозом: Фокальная эпилепсия. Регулярно принимает вальпроевую кислоту (конвулекс пролонг.) 600 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная. Данные терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты 34</p>	<p>Ответ 1: Гетерозиготный носитель полиморфизмов генов цитохрома: CYP2C9 – гетерозигота A/C (CYP2C9*1/*3, с.1075 A&gt;C; Ile359Leu), CYP2D6 – гетерозигота C/T (CYP2D6, с.1719 C&gt;T) CYP1A2 – гетерозигота C/A</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

мкг/мл (рефернсный коридор 50-100 мкг/мл). Данные фармакогенетического анализа (см. рисунок)

Название гена	Результат
Ген цитохрома CYP2C9*2/R144C(*2)-C>T	CC
Ген цитохрома CYP2C9*3/H359L(*3)-A>C	AC
Ген цитохрома CYP1A1-462V-A>G	AA
Ген цитохрома CYP2D6*4-1719-C>T	CT
Ген цитохрома CYP2E1-(PstI)-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

(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, ирбесартан); 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, колдекстета, колдрекс, мигренол, панадол экстра, пенталгин, ринза, солпадеин и др.);  
 2. Антипсихотические нейролептики (оланзапин, зипрекс, заласта);  
 3. Препараты группы ксантинов

		<p>(теофиллин, вентакс, нео-теофедрин, теопэк, пентоксифиллин, трентал, вазонит и др.)</p> <p>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 среднетерапевтических на 25%. 2. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в течение периода титрования доз вышеперечисленных лекарственных средств и динамический осмотр лечащего врача</p>		
07.	<p>Пациент, 23 года. Состоит на диспансерном учете невролога-эпилептолога, иммунолога Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники. Регулярно принимает вальпроевую кислоту (депакин-хроно) 750 мг/сут + левитирацетам (кепра) 1000 мг/сут. Жалоб не предъявляет. АЭП-индуцированные негативные лекарственные явления в анамнезе: кумуляция уровня вальпроевой кислоты в крови на фоне приема среднетерапевтических доз депакина-хроно, вальпроат индуцированное нарушение обмена фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия, тромбоцитопатия.</p>	<p>Ответ 1: Гетерозиготный носитель полиморфизмов генов цитохрома: CYP2D6 – гетерозигота С/Т (CYP2D6, с.1719 С&gt;Т) CYP1A2 – гетерозигота С/А (с.IVS1 A734C 163 С&gt;А).</p> <p>Ответ 2: средняя</p> <p>Ответ 3: Антиэпилептические препараты группы вальпроевой кислоты (Дипромал, Ковулекс, Энкорат, Депакин, Депакин хроно, Депакин хроносфера, Ацедипрол, Апилепсин, Энкорат хроно, Вальпарин); Антиэпилептические препараты производные</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

Показатели биохимического скрининга функции печени в норме.

Оперативных вмешательств не было.

Данные фармакогенетического анализа (см. рисунок)

Название гена	Результаты
Ген цитохрома: CYP2C9*2;R144C(*2)-C>T	CC
Ген цитохрома: CYP2C9*3;H359L(*3)-A>C	AA
Ген цитохрома: CYP1A1;I462V-A>G	AA
Ген цитохрома: CYP2D6*4;I719C>T	CT
Ген цитохрома: CYP2E1;(PstI)-1293-G>C	GG
Ген цитохрома: CYP2E1;(TagI)-9896-C>G	CC
Ген цитохрома: CYP1A2;c.IVS1-A734C-163-C>A	CA

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 CYP2D6 4) Какие ЛС еще метаболизируются на цитохроме CYP1A2 5) Дайте рекомендации

гидантоина (фенитоин, дифенин);

Непрямых антикоагулянтов (варфарин,

аценокумарол, синкумар, фениндион,

фенилин);

Гиполипидемических средств (флувостатин);

Нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)

(ибупрофен, теноксикам, напроксен и т.д.);

Блокаторов рецепторов ангиотензина II:

(лозартан, ирбесартан);

Пероральных сахароснижающих средств

(сульфонилмочевина и её производные:

метформин, хлорпропамид,

толазамид, глибенкламид и толбутамид).

Препараты для ингаляционного наркоза (изофлуран,

метоксифлуран, энфлуран);

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,

		<p>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 среднетерапевтических на 25%.          2. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в течение периода титрования доз вышеперечисленных лекарственных средств и динамический осмотр лечащего врача</p>		
08.	<p>Больной А., 57 лет, госпитализирован по поводу ИБС. Из анамнеза заболевания: в течение 25-27 лет беспокоят боли в области сердца; в 37-летнем возрасте госпитализировался по поводу нарушения сердечного ритма, в 40-летнем возрасте пациенту имплантирован ЭКС. Часто болел «простудными» заболеваниями. В возрасте 50 лет выявлена катаракта обоих глаз. Объективно: проявления миотонического синдрома (клиническая, механическая миотонические реакции), гипотрофия преимущественно дистальных отделов конечностей, жевательной и мимической мускулатуры; подчеркнуты височные ямки, «губы тапира». Подобные проявления выявлены у младшей дочери, двоюродного брата пациента. Легкая миотоническая реакция у внука пробанда. У отца</p>	<p>Ответ 1:          Дистрофическая миотония 1 типа          Ответ 2: Игольчатая ЭМГ,          Консультация кардиолога, Осмотр родственников          Ответ 3: Поражение сердца представлено, главным образом, нарушением сердечного ритма; Нарушения сердечной проводимости прогрессируют, но причина прогрессирования не ясна; Чаще встречается желудочковая аритмия; Заболевание может дебютировать с внезапной остановки сердечной деятельности          Ответ 4: Злокачественная гипертермия          Ответ 5: Нет, заболевание является моногенным</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>пробанда анамнестически прослеживается миотоническая реакция, “похудение” мышц конечностей, лица, снижение зрения. 1) Каков предположительный диагноз? 2) Какие из перечисленных исследований необходимо провести данному пациенту? 3) Каковы особенности поражения сердца при данном заболевании? 4) Какие осложнения общей анестезии возможны у пациента? 5) Показано ли цитогенетическое исследование данному пациенту?</p>			
09.	<p>При сравнении частот носительства генотипов в популяции N, полученных с помощью генотипирования методом ПЦР в режиме реального времени, и табличных значений тех же частот, рассчитанных согласно уравнениям Харди-Вайнберга, P оказалось равным 0.8 1) Удовлетворяет ли данная популяция равновесию Харди-Вайнберга 2) Рассчитайте частоту аллеля A, если количество человек с генотипом AA оказалось равным 500, с генотипом Aa – 1000, а общее количество обследованных составило 2000 человек 3) Определите частоту носительства гомозиготного генотипа aa 4) Дайте формулировку закона Харди-Вайнберга 5) Какими свойствами должна обладать идеальная популяция</p>	<p>Ответ 1: Экспериментальные данные хорошо согласуются с законом Харди – Вайнберга          Ответ 2: <math>P_A = P_{AA} + 0.5 \times P_{Aa} = 500/2000 + 0.5 \times (1000/2000) = 0.5</math>          Ответ 3: <math>P_{aa} = 500/2000 = 0.25</math>          Ответ 4: В идеальной популяции частоты генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений          Ответ 5: Идеальная популяция характеризуется бесконечно большой численностью особей; панмиксией; отсутствием мутаций; отсутствием естественного отбора</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
10.	<p>При сравнении частот носительства генотипов в популяции N, полученных с помощью генотипирования методом ПЦР в режиме реального времени, и табличных значений тех же частот, рассчитанных</p>	<p>Ответ 1: Экспериментальные данные не согласуются с законом Харди – Вайнберга          Ответ 2: Генетико-автоматические процессы, изменение</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>согласно уравнениям ХардиВайнберга, Р оказалось равным 0.01 1) Удовлетворяет ли данная популяция равновесию Харди-Вайнберга 2) Что такое дрейф генов 3) Что такое популяция 4) Дайте формулировку закона Харди-Вайнберга 5) Какими свойствами должна обладать идеальная популяция</p>	<p>частоты генов в популяции в ряду поколений под действием случайных факторов, приводящее, как правило, к снижению наследственной изменчивости популяций Ответ 3: Это совокупность организмов одного вида, длительное время обитающих на одной территории (занимающих определённый ареал) и частично или полностью изолированных от особей других таких же групп Ответ 4: В идеальной популяции частоты генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений Ответ 5: Идеальная популяция характеризуется бесконечно большой численностью особей; панмиксией; отсутствием мутаций; отсутствием естественного отбора</p>		
11.	<p>Двуспиральная ДНК морского ежа содержит 17.5% цитозина 1) Каково процентное содержание других оснований 2) Дайте формулировку правила Чаргаффа 3) Что такое ген 4) Почему нуклеотидные последовательности, содержащиеся в своём составе нуклеотиды G и C, обладают более высокой температурой плавления 5) В чём различие между такими регуляторными элементами, как промоторы и энхансеры</p>	<p>Ответ 1: Молярное количество С равно молярному количеству G, т. е. 17.5%. Остальные основания – А и Т – также содержатся в эквивалентных количествах. Поэтому <math>A=T=(100-35)/2=32.5\%</math> Ответ 2: Количество аденина равно количеству тимина, а гуанина — цитозину: <math>A=T, G=C</math>. Количество пуринов равно</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

		<p>количеству пиримидинов: A+Г=T+Ц Ответ 3: Ген – структурная и функциональная единица наследственности живых организмов. Ген представляет собой участок ДНК, задающий последовательность определённого полипептида либо функциональной РНК. Гены (точнее, аллели генов) определяют наследственные признаки организмов, передающиеся от родителей потомству при размножении</p> <p>Ответ 4: Пары G-C соединены тремя водородными связями, поэтому являются более тугоплавкими, чем пары A-T, имеющие две водородные связи. Таким образом, при увеличении содержания G-C-пар значение температуры плавления возрастает</p> <p>Ответ 5: Промоторы у эукариот – аналоги бактериальных промоторов – содержат цисдействующие нуклеотидные последовательности, узнающие РНК-полимеразу, или сайты связывания РНК-полимеразы. В промоторах индуцируется транскрипция, и они располагаются вплотную к генам, экспрессию которых</p>		
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--



		<p>регулируют. Аналогично промоторам, энхансеры взаимодействуют с белками транс-активаторами. Энхансеры значительно повышают эффективность транскрипции и имеют некоторые особенности: 1. положение энхансерных последовательностей не фиксировано; 2. зачастую энхансеры локализованы на расстоянии до 50 т.п.н. от гена-мишени; 3. если положение энхансера в геноме изменяется, и он попадает в окружение других генов, то наблюдается позитивная регуляция транскрипции соседнего гена</p>		
12.	<p>Актиномицин D ингибирует ДНК-зависимый синтез РНК. Этот антибиотик добавили в культуру бактерий, синтезирующих специфичный белок, и сравнили её с контролем, куда антибиотик не добавлялся. Синтез белка в опытной культуре снижался в течение 20 минут, а затем прекратился 1) Объясните эти результаты 2) Что является функциональной единицей генетического кода 3) Какой триплет в тРНК комплементарен кодону ГЦУ на иРНК 4) Что такое генетический код 5) Что означает универсальность генетического кода</p>	<p>Ответ 1: Трансляция иРНК продолжается около 20 минут. После добавления антибиотика транскрипция блокируется и новых молекул иРНК не образуется. Поэтому синтез белка поддерживается только за счёт транскрибированных ранее иРНК и продолжается не более 20 мин          Ответ 2: Триплет          Ответ 3: ЦГА          Ответ 4: Принцип записи информации о расположении аминокислот в молекуле белка в виде последовательности триплетов ДНК          Ответ</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

		5: Генетический код един для всех живущих на Земле существ		
13.	<p>В систему синтеза РНК добавлен кополимер, содержащий повтор UUAC 1) Сколько различных триплетов содержит синтезированная РНК 2) Сколько аминокислот будет в полипептиде после её трансляции? Для расшифровки кода обратитесь к таблице 3) Молекулы какого вещества являются посредниками в передаче информации о первичной структуре белка из ядра к рибосоме 4) Последовательность нуклеотидов в фрагменте молекулы ДНК следующая: АТТ-ГЦА-ТГЦ. Какова последовательность нуклеотидов иРНК, синтезируемой на данном фрагменте ДНК 5) Какими свойствами обладает генетический код</p>	<p>Ответ 1: В синтетической РНК имеются 4 триплета: UUA, UAC, ACU, CUU          Ответ 2: Поскольку UUA и CUU кодируют лейцин, а ACU и UAC кодируют, соответственно, треонин и тирозин, синтезированный на этой РНК полипептид будет содержать повторяющуюся последовательность аминокислот leu-leu-thr-tyr          Ответ 3: Молекулы иРНК          Ответ 4: УАА-ЦГУ-АЦГ          Ответ 5: Свойства генетического кода: — Триплетность: одна аминокислота кодируется тремя нуклеотидами. Эти 3 нуклеотида в ДНК называются триплет, в иРНК – кодон, в тРНК – антикодон. — Избыточность (вырожденность): аминокислот всего 20, а триплетов, кодирующих аминокислоты – 61, поэтому каждая аминокислота кодируется несколькими триплетами. — Однозначность: каждый триплет (кодон) кодирует только одну аминокислоту. — Универсальность: генетический код одинаков для всех живых организмов на</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

		Земле		
14.	<p>В среде для синтеза РНК имеются гетерополимеры со следующим соотношением нуклеотидов: 0.5С:0.25А:0.25G 1) Сколько различных триплетов содержит синтетическая РНК 2) С какой частотой встречается наиболее частый триплет 3) Если РНК дикого типа содержит девять триплетов, то какова роль девятого 4) Дикий тип белка имеет аминокислотную последовательность met-trp-tyr-arg-gly-ser-prothr. Мутантный белок имеет последовательность met-trp. Какая мутация произошла 5) Дикий тип белка имеет аминокислотную последовательность met-trp-tyr-arg-gly-ser-prothr. Мутантный белок имеет последовательность met-trp-his-arg-gly-ser-pro-thr. Какая мутация произошла</p>	<p>Ответ 1: Гетерополимеры образуют <math>3^3 = 27</math> триплетов Ответ 2: Наиболее частый из них – ССС, который встречается с частотой <math>0.5^3 = 0.125</math> Ответ 3: Девятый триплет является стоп-кодоном Ответ 4: Произошла делеция 18 нуклеотидов, кодирующих последовательность аминокислот tyr-arg-gly-ser-pro-thr Ответ 5: Это миссенс мутация, приведшая к замене аминокислоты тирозина на гистидин в молекуле белка. Мутация произошла вследствие замены тимина на цитозин в кодоне, кодирующем аминокислоту тирозин (поскольку оба нуклеотида являются пиримидинами, данная мутация является транзицией)</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7
15.	<p>На матричной цепи ДНК реплицированы следующие дезоксирибонуклеотидные последовательности: Последовательность 1: СТТТТТТГССАТ. Последовательность 2: АСАТСААТААСТ. Последовательность 3: ТАСААГГГТТСТ. 1) Определите последовательность иРНК после транскрипции каждой из этих последовательностей 2) Определите аминокислотную последовательность, которую кодирует каждая из этих иРНК 3) Если предположить, что все</p>	<p>Ответ 1: Последовательность 1: GAAAAAACGGUA. Последовательность 2: UGUAGUUAUUGA. Последовательность 3: AUGUCCCAAGA Ответ 2: Последовательность 1: глу-лиз-тре-вал. Последовательность 2: цис-сер-тир. Последовательность 3: мет-фен-про-арг Ответ 3: Поскольку в последовательности 1 нет кодонов пунктуации, она локализована в</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>3 нуклеотидные последовательности образуют единую цепь иРНК, в каком порядке они должны находиться 4) Белок состоит из 240 аминокислотных остатков. Сколько нуклеотидов в гене, в котором закодирована первичная структура этого белка 5) Как изменяется последовательность аминокислот в белке при сэймсенс-мутации</p>	<p>середине. В последовательности 2 имеется стоп-кодон UGA, значит, она находится в конце. В последовательности 3 имеется стартовый кодон AUG, следовательно, она локализована в начале          Ответ 4: 720          Ответ 5:          Последовательность не изменяется</p>		
16.	<p>По данным онкогенетических исследований, у 85% больных лимфомами из клеток центра фолликула и у 25% больных диффузными В крупноклеточными лимфомами обнаруживается транслокация t(14;18), приводящая к слиянию гена Bcl2 на 18-й хромосоме с геном тяжелой цепи иммуноглобулинов на 14-й хромосоме. В результате транслокации образуется избыток белка Bcl2, который блокирует апоптоз. Блокада апоптоза продлевает жизнь клетки, что способствует накоплению в ней мутаций. В экспериментах на трансгенных мышах показано, что избыточная экспрессия гена Bcl2 в В-лимфоцитах приводит к развитию своеобразного доброкачественного поликлонального лимфопролиферативного синдрома. Эти данные позволяют предположить, что нарушения экспрессии гена Bcl2 играют ключевую роль в патогенезе лимфом из клеток центра фолликула.          1) Укажите методы, с помощью которых можно идентифицировать транслокацию t(14;18).</p>	<p>Ответ 1: 24-цветная FISH, спектральное кариотипирование SKY, сравнительная геномная гибридизация CGH          Ответ 2: Сущность метода заключается в том, что образец ДНК из одного источника (тест) помечают зеленым флюорофором, а другой (контрольный) образец – красным. Два меченных образца ДНК смешивают в равных количествах и проводят гибридизацию с микроматрицей, содержащей до 100 000 и более одностранных олигонуклеотидов, соответствующих различным уникальным последовательностям генома человека. Соотношение красной и зеленой флюоресценции, излучаемой ДНК, гибридизировавшейся с олигонуклеотидными зондами в каждой позиции, позволяет оценить преобладание конкретного сегмента ДНК, представленного этим</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>2) В чём заключается принцип сравнительной геномной гибридизации?</p> <p>3) Каковы показания к проведению сравнительной геномной гибридизации?</p> <p>4) Какие мутации можно идентифицировать с помощью сравнительной геномной гибридизации?</p> <p>5) Каковы ограничения метода сравнительной геномной гибридизации?</p>	<p>олигонуклеотидом, в испытываемом образце по сравнению с контролем.</p> <p>Ответ 3:          Предымплантационная диагностика;          пренатальная диагностика, диагностика при невынашивании беременности;          постнатальная диагностика при врождённых пороках развития, недифференцированной умственной отсталости, некоторые моногенные заболевания (миодистрофия Дюшенна), онкологические заболевания, верификация результатов цитогенетического исследования, диагностика микроделеционных синдромов (единственный метод).</p> <p>Ответ 4: Анеуплоидия; несбалансированные транслокации; маркерные хромосомы; микроделеционные и микродупликационные синдромы; несбалансированные субтеломерные перестройки (der, dup, del).</p> <p>Ответ 5:          Сбалансированные перестройки:          реципрокные транслокации;          инверсии;          Робертсоновские транслокации;</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>реципрокные инсерции. Несбалансированные перестройки за границей разрешения: точечные мутации; тринуклеотидные экспансии; делеции/дупликации ниже границы чувствительности.</p>		
17.	<p>При проведении секвенирования по Сенгеру в 4 пробирках получены префиксы следующей длины: в пробирке, содержащей дидезоксинуклеотид ddATP – длиной 1, 5, 7 и 9 нуклеотидов; в пробирке с ddCTP – 4 и 10 нуклеотидов; в пробирке с ddGTP – 3 и 6 нуклеотидов; в пробирке с ddTTP – 2, 8 и 11 нуклеотидов.</p> <p>1) Установите исходную последовательность нуклеотидов в молекуле секвенированной ДНК</p> <p>2) Опишите технику выполнения секвенирования по Сенгеру</p> <p>3) Круг задач, которые можно решить при помощи секвенирования</p> <p>4) Какие технологии второго поколения секвенирования Вы знаете?</p> <p>5) Каковы основные этапы второго поколения технологий секвенирования?</p>	<p>Ответ 1: Исходный участок: ATGCAGATACT.</p> <p>Ответ 2: Участок ДНК клонируется, после чего полученная смесь делится на четыре части. Каждая часть помещается в активную среду, где присутствуют ДНК-полимераза; праймеры, необходимые для начала процесса репликации; смесь всех четырёх нуклеотидов, которые будут служить «кирпичиками» для строительства новых копий ДНК (один из них — меченный радиоактивным изотопом), и один из четырех дидезоксинуклеотидов (ddATP, ddTTP, ddGTP или ddCTP).</p> <p>Дидезоксинуклеотид включается по всем позициям в смеси растущих цепей, блокируя дальнейшую элонгацию. В результате этого в каждой из четырех пробирок при участии ДНК-полимеразы образуется уникальный набор олигонуклеотидов разной длины, начинающийся с</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

		<p>праймерной последовательности. Далее в пробирки добавляют формамид для расхождения цепей и проводят электрофорез в полиакриламидном геле на четырех дорожках, с последующей радиоавтографией, которая позволяет прочесть нуклеотидную последовательность секвенируемого сегмента ДНК. В настоящее время дидезоксинуклеотиды метят четырьмя разными флуоресцентными красителями и проводят ПЦР в одной пробирке. Преимущества флуоресцентных меток над изотопными заключается в отсутствии загрязнения окружающей среды, экономичности, снижении трудоёмкости и полной автоматизации процесса.</p> <p>Ответ 3: Ресеквенирование: идентификация бактерий и ряда патогенных грибов; выявление и подтверждение мутаций; выявление и подтверждение гетерозиготности; выявление и подтверждение однонуклеотидных полиморфизмов; сравнительное секвенирование.</p>		
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		<p>Секвенирование de novo – расшифровка абсолютно неизвестных последовательностей ДНК, например, генома какого-нибудь нового вида. HLA-типирование.</p> <p>Генотипирование ВИЧ для идентификации мутаций устойчивости к лекарственным препаратам.</p> <p>Фрагментный анализ (AFLP, ISSR)</p> <p>Ответ 4:</p> <p>Пиросеквенирование, секвенирование на платформе Illumina, секвенирование методом лигирования SOLiD, IonTorrent – ионное полупроводникового секвенирования.</p> <p>Ответ 5:</p> <p>Приготовление библиотеки (дробление ДНК и лигирование адаптеров); амплификация индивидуальных фрагментов и отжиг праймеров; синтез цепи, комплементарной секвенируемому фрагменту; регистрация сигнала; интеграция сигнала, перевод в последовательность ДНК (basecalling).</p>		
18.	<p>Вы провели ПЦР протяжённых фрагментов, в ходе которой получили продукт длиной 2 тысячи пар нуклеотидов. Прежде, чем клонировать полученный продукт в плазмидный вектор с целью выработки в бактериальных клетках интересующего Вас белка</p>	<p>Ответ 1:</p> <p>Секвенирование по Сэнгеру – точный, даёт наибольшую длину прочтения</p> <p>Ответ 2:</p> <p>Секвенирование (sequencing) – это общее название методов, которые</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7



	<p>(например, фермента для лечения наследственного заболевания), Вы желаете удостовериться в отсутствии ошибок, которые могли произойти в ходе ПЦР.</p> <p>1) Какой метод секвенирования предпочтителен для решения Вашей задачи?</p> <p>2) Дайте определение секвенирования.</p> <p>3) Как производится секвенирование по Сэнгеру?</p> <p>4) Если Ваш продукт содержит длинные последовательности из повторов одного и того же нуклеотида, какие методы секвенирования могут дать наибольшее число ошибок?</p> <p>5) В каком методе секвенирования используется электрофорез в полиакриламидном геле?</p>	<p>позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК</p> <p>Ответ 3: Участок ДНК клонируется, после чего полученная смесь делится на четыре части. Каждая часть помещается в активную среду, где присутствуют ДНК-полимераза; праймеры, необходимые для начала процесса репликации; смесь всех четырёх нуклеотидов, которые будут служить «кирпичиками» для строительства новых копий ДНК (один из них — меченный радиоактивным изотопом), и один из четырех дидезоксинуклеотидов (ddATP, ddTTP, ddGTP или ddCTP).</p> <p>Дидезоксинуклеотид включается по всем позициям в смеси растущих цепей, блокируя дальнейшую элонгацию. В результате этого в каждой из четырех пробирок при участии ДНК-полимеразы образуется уникальный набор олигонуклеотидов разной длины, начинающийся с праймерной последовательности. Далее в пробирки добавляют формамид для расхождения цепей и проводят электрофорез в полиакриламидном геле на четырех</p>		
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		<p>дорожках, с последующей радиоавтографией, которая позволяет прочесть нуклеотидную последовательность секвенируемого сегмента ДНК. В настоящее время дидезоксинуклеотиды метят четырьмя разными флуоресцентными красителями и проводят ПЦР в одной пробирке.</p> <p>Преимущества флуоресцентных меток над изотопными заключается в отсутствии загрязнения окружающей среды, экономичности, снижении трудоёмкости и полной автоматизации процесса</p> <p>Ответ 4: Пиросеквенирование, метод ионного полупроводникового секвенирования.</p> <p>Ответ 5: В методе секвенирования по Сэнгеру</p>		
19.	<p>Больная 13 лет с диагнозом симптоматическая фокальная правополушарная эпилепсия получает конвулекс (действующее вещество – вальпроевая кислота) в дозе 600 мг в сутки и ламотриджин в дозе 250 мг в сутки. На фоне приёма указанных препаратов наблюдается вальпроат-индуцированная гепатопатия с гепатомегалией умеренной степени, агравация эпилептических приступов и поведенческих нарушений, ламотриджин-индуцированная дермопатия. Обнаружена</p>	<p>Ответ 1: Отсутствие положительной динамики, проявление побочных реакций лекарственных препаратов.</p> <p>Ответ 2: Больная является медленным метаболитатором лекарственных препаратов (гетерозиготное носительство мутации гена изофермента CYP1A2 (генотип AC), а также пациент является компаунд-</p>	ТК ГИА	ПК-5, ПК-6, ПК-7

	<p>кумуляция в крови вальпроевой кислоты до токсического и тенденция к кумуляции ламотриджина до субтоксического уровня. При генетическом исследовании полиморфизмов генов семейства цитохромов P450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, обнаружено гетерозиготное носительство мутации гена изофермента CYP1A2 (генотип AC), а также пациент является компаунд-гетерозиготой по мутантным полиморфизмам гена CYP2C9 (CYP2C9*2/CYP2C9*3). На основании данных генетического исследования больная отнесена к высокой группе риска замедления метаболизма лекарственных препаратов и пищевых ксенобиотиков с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма.</p> <p>1) Что побудило врача к назначению хроматографического и генетического исследований?  2) Как вы можете объяснить увеличение в крови больной концентрации лекарственных препаратов до токсического и субтоксического уровней, а также появление гепато- и дермопатии?  3) Какова дальнейшая тактика врача?  4) Дайте определение понятия «фармакогенетика». Какие фенотипы метаболитов определяет генетический полиморфизм?  5) Как проводят ПЦР в режиме реального времени?</p>	<p>гетерозиготой по мутантным полиморфизмам гена CYP2C9 (CYP2C9*2/CYP2C9*3). У таких лиц синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный («дефектный») фермент, в результате чего лекарственное средство накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций.</p> <p>Ответ 3: Уменьшение дозировки лекарственных препаратов.</p> <p>Ответ 4: Фармакогенетика – это раздел экологической медицинской генетики и клинической фармакологии, который изучает индивидуальные различия в ответах на лекарства, обусловленные аллельными вариациями в генах, определяющих метаболизм лекарства, эффективность и токсичность. Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболитов: – Экстенсивные метаболиты – индивидуумы с нормальной скоростью метаболизма лекарственных средств. – Медленные метаболиты</p>		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		<p>(иногда нулевые) характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства. — Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы характеризуются повышенной скоростью метаболизма определённых лекарств. Быстрый метаболизм лекарства не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства при для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов.</p> <p>Ответ 5: ПЦР в реальном времени (или количественная ПЦР, англ. Real-time PCR, qPCR, qRT-PCR) – лабораторный метод, основанный на методе полимеразной цепной реакции, используется для одновременной амплификации и измерения количества данной молекулы ДНК. Метод использует общие принципы ПЦР. Основное отличие состоит в том, что измеряется количество амплифицированной ДНК в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для количественного определения используют два метода – флуоресцентные</p>		
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		красители, интеркалирующие в двуцепочечные молекулы ДНК, и модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), которые флюоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК.		
20.	<p>Однонуклеотидный полиморфизм rs7997012 гена HTR2A, кодирующего серотониновый рецептор 2A, представляет собой замену нуклеотида А на нуклеотид G в положении 46837850 (интрон) хромосомы 13. Установлено, что пациенты, страдающие депрессией, лучше отвечают на лечение циталопрамом (ингибитор обратного захвата серотонина), если имеют гомозиготный генотип AA. Для генотипирования пациентов 1, 2 и 3 использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами. Зонд, маркирующий аллель А, был помечен красным флюорофором, а зонд, маркирующий наличие аллеля G – зелёным. 1) Укажите генотипы всех трёх пациентов. 2) Кому из них лучше всего подойдёт препарат циталопрам? 3) Как проводят ПЦР в режиме реального времени? 4) Какими методами, кроме ПЦР в режиме реального времени, можно проводить анализ носительства однонуклеотидных полиморфизмов? 5) Каковы преимущества ПЦР в режиме реального времени по сравнению с обычной ПЦР?</p>	<p>Ответ 1: Пациент 1 – генотип AA; пациент 2 – генотип AG; пациент 3 – генотип GG. Ответ 2: Пациенту 1, имеющему гомозиготный генотип AA. Ответ 3: ПЦР в реальном времени (или количественная ПЦР, англ. Real-time PCR, qPCR, qRT-PCR) – лабораторный метод, основанный на методе полимеразной цепной реакции, используется для одновременной амплификации и измерения количества данной молекулы ДНК. Метод использует общие принципы ПЦР. Основное отличие состоит в том, что измеряется количество амплифицированной ДНК в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для количественного определения используют два метода – флюоресцентные красители, интеркалирующие в двуцепочечные молекулы ДНК, и модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), которые флюоресцируют после</p>	ТК ГИА	

		<p>гибридизации с комплементарными участками ДНК. Ответ 4: Можно использовать метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ, англ. Restriction fragment length polymorphism, RFLP) и секвенирование. Ответ 5: Отсутствие стадии электрофореза, что позволяет снизить требования, предъявляемые к ПЦР лаборатории, экономия производственных площадей, уменьшение количества персонала, возможность количественного определения ДНК/РНК, снижение риска контаминации ампликонами</p>		
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--