

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА
(назва навчальної дисципліни)

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
навчальної дисципліни
з підготовки доктора філософії
на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти

галузі знань 22 Охорона здоров'я
(шифр і назва галузі знань)

спеціальності для спеціальностей 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 228 «Педіатрія»,
229 «Громадське здоров'я»
(код і найменування спеціальності)

2022 рік
Вінниця

РОЗРОБЛЕНО ТА ВНЕСЕНО: Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

(повне найменування вищого навчального закладу)

РОЗРОБНИКИ: Зав. кафедри педіатрії №2, д. мед.н., проф. Дудник М.В.,
Доцент кафедри педіатрії №2, к. мед. н, доц. Н.І. Сінчук.

Обговорено на засіданні кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та рекомендовано до затвердження на центральній методичній раді / науковій комісії

“ 26 ” 04 2022 року, протокол № 2

Затверджено на центральній методичній раді / науковій комісії

“ 24 ” 05 2022 року, протокол № 7

Змістовий модуль №3 Медична генетика

Тема 1. Моногенні хвороби, спадкові порушення обміну.

Моногенні хвороби є однією з проблем медичної генетики. Інтерес до її вивчення цілком обґрунтований, тому що це є велика та різноманітна за клінічними ознаками група захворювань, яка обумовлена мутаціями на генному рівні. Крім того, моногенні хвороби проявляються в різні періоди онтогенезу, що пов'язане з реалізацією патологічних мутацій. Знання клінічної симптоматики, методів діагностики дозволить поставити своєчасний діагноз, призначити лікування і надати родині МГК.

До цієї групи також відносяться **спадкові хвороби обміну**. Захворювання, пов'язані з порушенням обміну речовин, — проблема глобальна. Ці хвороби поширилися у всіх країнах світу, і пов'язано це з кардинальними змінами умов і способу життя сучасної людини, які безпосередньо відбиваються на її. Обмін речовин в організмі людини забезпечується завдяки величезній кількості послідовних етапів, які регулюються ферментами. Ферменти кодуються генами. У нормі ці гени реплікуються з великою точністю, що забезпечує ферментним системам можливість ефективно працювати від покоління до покоління. Але в процесі еволюції в геномі людини відбуваються мутації – порушення спадкової інформації. Патологічні мутації як частка спадкової мінливості є причиною спадкових хвороб.

Знати:

1. Етіологію моногенних хвороб.
2. Класифікацію моногенних хвороб.
3. Основні закономірності патогенезу моно генних хвороб.
4. Основні клінічні характеристики моногенних хвороб.
5. Клініку та генетику деяких моногенних хвороб:
 - a. синдром Марфана;
 - b. синдром Елерса-Данлоса;
 - c. муковісцидоз;
 - d. нейрофіброматоз (хвороба Реклінгхаузена);
 - e. адреногенітальний синдром;
 - f. вроджений гіпотиреоз;
 - g. загальну характеристику ОГС.
 - h. СХО амінокислот;
 - i. СХО вуглеводів;
 - j. Лізосомних хвороб накопичення
 - k. Знати загальну характеристику онкогенетичних синдромів
6. Принципи діагностики моногенних хвороб.
7. Принципи лікування моногенних хвороб на прикладі муковісцидозу.
8. Принципи профілактики, соціальної адаптації і реабілітації хворих з моногенними хворобами.

Вміти:

1. Визначати етіологічні та патогенетичні фактори моногенних хвороб.
2. Володіти класифікацією моногенних хвороб.
3. Аналізувати клінічну картину основних моногенних хвороб.
4. Визначати симптомокомплекс при оцінці фенотипу пробанда з:
 - a. синдромом Марфана;
 - b. синдромом Елерса-Данлоса;
 - c. адреногенітальним синдромом;
 - d. муковісцидозом;
 - e. ознаками онкогенетичних синдромів;
 - f. вродженим гіпотиреозом;
 - g. ознаками спадкових хвороб порушення обміну речовин;
 - h. ознаками лізосомальних хвороб накопичення.
5. Скласти план обстеження та аналізувати дані лабораторних та інструментальних досліджень при моногенних хворобах.
6. Призначати лікування при моногенних хворобах (на прикладі муковісцидозу).
7. Проводити МГК в родинах, де є хворі на моногенні хвороби, розраховувати ризик народження дітей з моногенними хворобами.
8. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації в медичній генетиці.

Література.**Основна:**

1. Бажора Ю. Клиническая генетика: уч. пособие. – Одеса: «Друк», 2001. – 159 с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.: ил.
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – Київ: “Здоров’я”, 2001. – 135 с.
4. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатології. – В.М. Запорожан. – К., 1997. – 389 с.
5. Медична генетика: Підручник/За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О.Я.Гречаниної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. – 536 с.
6. Проблемы современной генетики/ Под редакцией Е.Я.Гречаниной. – Харьков: КВАДРАТ, 2003. С.4-335.
7. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. – Чернівці, 2006. – 450 с.

Додаткова:

1. Е.Я. Гречанина. «Молекулярная медицина: реальность и перспективы». Харьков, 2007. – 120 с.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.И, Бенникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Изд. 2. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
3. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование: под ред. Шаболина В.Н. – Москва, 1991. – 226 с.

4. Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей». – М., «Триада-Х», 2004 г.

Тема 2.Хромосомні хвороби

Хромосомні хвороби (ХХ) – велика група спадкових захворювань, які становлять 0,5% серед немовлят. Клінічно проявляються множинними вродженими вадами розвитку, стигмами дизембріогенезу, переважно з челюсно-лицьової ділянки, відставанням дітей у нервово-психічному розвитку. Виникають в родині спорадично, лише 3-5% передаються з покоління у покоління. Наявність в родині дитини- інваліда – навантаження на сім'ю, суспільство. Будуть обговорені питання діагностики, у тому числі пренатальної діагностики і профілактики, хромосомних хвороб, реабілітації пацієнтів з хромосомними хворобами.

Знати:

1. Чинники, які могли спричинити розвиток хромосомної хвороби у дитини.
2. Основні ланки патогенезу хромосомних захворювань.
3. Основні діагностичні критерії хромосомних захворювань.
4. Основні клінічні прояви аутосомних хромосомних захворювань.
5. Основні клінічні прояви аномалій статевих хромосом.
6. Принципи лікування дітей з хромосомними захворюваннями.
7. Сучасні можливості пренатальної діагностики.
8. Показання для елімінації плодів з ХХ.

Вміти:

1. Зібрати скарги, загальний анамнез та генетичний анамнез при підозрі на хромосомні хвороби.
2. Розпізнати клінічні прояви хромосомних захворювань.
3. Призначити допоміжні лабораторні та інструментальні методи дослідження.
4. Скласти родовід сім'ї, встановити механізм передачі спадкового захворювання.
5. Обґрунтувати діагноз.
6. Скласти план лікування, профілактики, реабілітації хворого, визначити прогноз, провести медико-генетичне консультування родини з хромосомною патологією..

Література:

Основна:

1. Бажора Ю. Клиническая генетика: уч. пособие. – Одеса: «Друк», 2001. – 159 с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.:ил.

3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. - Київ: "Здоров'я", 2001.-135с.
4. Г. И. Лазюк. И. В. Лурье, Э. Д. Черствой. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М.: Медицина, 1983.
5. Медична генетика: Підручник/За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О.Я.Гречаніної, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
6. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей/ Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой.- М.: Медицина, 2001. – 432 с.:ил.

Додаткова:

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б.. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: Клинико-биологические аспекты. – М.: ИД «Медпрактика - М», 2008, 300 с.
2. С. И. Козлова. Э. Семанова, И. С. Демикова. О.Э.Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. - Л.: Медицина, 1987.
3. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет». Под ред. Ю.И.Барашнева. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.

Тема 3. Мітохондріальні хвороби

Мітохондріальні хвороби (МХ)-гетерогенна група захворювань, які обумовлені генетичними, структурними, біохімічними дефектами мітохондрій та порушенням тканевого дихання.

З біохімічної точки зору МХ-неоднорідна група в залежності від первинних ферментних дефектів:

- порушення транспорту і β-окислення жирних кислот
- порушення обміну пировиноградної кислоти
- дефекти циклу трикарбонових кислот Кребса
- дефекти ланцюга транспорту електролітів

Початкові симптоми МХ можуть проявитися у різному віці: з перших днів життя до дорослого. З біохімічної точки зору МХ-неоднорідна група в залежності від первинних ферментних дефектів:

- порушення транспорту і β-окислення жирних кислот
- порушення обміну пировиноградної кислоти
- дефекти циклу трикарбонових кислот Кребса
- дефекти ланцюга транспорту електролітів

Перебіг МХ прогресуючий. Повний прояв специфічного симптомокомплексу МХ може з'явитися через певний час після маніфестації початкових проявів. Будуть обговорені питання діагностики, можливостей лікування, пренатальної діагностики і профілактики МХ.

Знати:

1. Знати загальну характеристику мітохондріальної патології.
2. Знати принципи класифікації мітохондріальних хвороб.
3. Алгоритми обстеження хворих з підозрою на мітохондріальні хвороби.
4. Знати загальні принципи діагностики мітохондріальних хвороб.

5. Знати клінічні особливості мітохондріальних хвороб.
6. Знати клініку, генетику, діагностику, терапію синдрому MERRF.
7. Знати клініку, генетику, діагностику, терапію синдрому MELAS.
8. Знати клініку, генетику, діагностику, терапію синдрому Лебера.
9. Знати клініку, генетику, діагностику, терапію синдрому Кернса-Сейра.
10. Знати клініку, генетику, діагностику, терапію синдрому Пірсона.
11. Знати клінічні особливості мітохондріальних хвороб з мутацією в ядерній ДНК(глютарова,фумарова ацидемії).
12. Знати клінічні особливості захворювань, пов'язаних з порушенням метаболізму молочної та піровіноградної амінокислот.
13. Знати клінічні особливості захворювань, які зумовлені дефектами бета-окислення жирних кислот.
14. Знати клінічні особливості ферментопатії циклу Кребса, циклу карнітину та ферментів, які беруть участь у його метаболізмі.
15. Знати загальні принципи лікування мітохондріальних хвороб.

Вміти:

1. Зібрати скарги, загальний анамнез та генетичний анамнез у про банди з підозрою на мітохондріальну патологію.
2. Розпізнати клінічні прояви МХ.
3. Призначити допоміжні лабораторні та інструментальні методи дослідження.
4. Скласти родовід сім'ї, встановити механізм передачі спадкового захворювання.
5. Обґрунтувати діагноз.
6. Скласти план лікування, профілактики, визначити прогноз хвороби

Література:

Основна:

1. Бажора Ю. Клиническая генетика: уч. пособие. – Одеса: «Друк», 2001. – 159 с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
3. Медична генетика: Підручник/За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
4. Ю.Б. Гречаніна, С.І. Жаданов, В.А. Гусар, О.В. Васильєва «Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики». Рекомендовано МОЗ України як учбовий посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ. 2008, 71 с.

Додаткова:

1. Мітохондріальні хвороби. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В., Здибська О.П., Гусар В.А.- Харків, ХДМУ- 2005. - 1,5 друкованих аркушів.
2. С. И. Козлова. Э. Семанова, И. С. Демикова. О.Э.Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. - Л.:Медицина, 1987.
3. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Gene 238. 1999. P.211-230
4. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial genetics.
5. Ю.Б. Гречаніна «Спадкові хвороби, які супроводжуються судомним синдромом». Рекомендовано МОЗ України як учбовий посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ. 2008, 83 с.

Тема 4. Хвороби із спадковою схильністю.

Подібно до того, як спадковість людини різноманітна за своєю організацією і функціями, численні її патологічні варіації. В основі різноманітності реакції людини на зовнішні фактори лежить генетичний поліморфізм, коли одна і та ж ознака може детермінуватись різними генами, різними алелями одного гена. Коли хвороба викликається багатьма факторами зовнішнього середовища, поліморфізм виражений ще більше. Хвороби із спадковою схильністю і визначаються поєднанням спадкових і зовнішніх факторів, що дозволяє віднести їх до захворювань з пенетрантністю, яка в значній мірі залежна від усіх умов середовища.

Знати:

1. Знати загальну характеристику мультифакторіальних захворювань.
2. Пояснювати поняття про схильність, генетичний поліморфізм популяцій.
3. Проілюструвати прикладами моногенно обумовлену схильність.
4. Визначити критерії полігенної схильності.
5. Знати генеалогічний, близнюковий і популяційно-статистичний методи аналізу мультифакторіальних захворювань.
6. Знати генетичні основи різних форм злоякісного росту.
7. Поняття мультифакторіального успадкування.
8. Загальні ознаки мультифакторіальних хвороб.
9. Етіологічні чинники, які спричиняють виникнення мультифакторіального захворювання.
10. Генетичний прогноз при мультифакторіальних захворюваннях.

Вміти:

1. Зібрати генетичний анамнез дітей з мультифакторіальною хворобою.
2. Використати теоретичні знання для аналізу генетичних ситуацій.
3. Визначати та формулювати генетичні поняття та закони.
4. Використовувати методи клінічної генетики.

Література:

1. Медична генетика: Підручник/За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
2. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.
3. Бужієвська Т.І.Основи медичної генетики. - Київ: “Здоров’я”, 2001.- 135с.
4. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.:ил.
5. І.С.Сміян, Н.В.Банадига, І.О.Багірян. Мед. генетика дитячого віку. – Тернопіль: Укрмедкнига». – 2003. – 183 с.
6. Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Біловол О.М. та співавтори «Клініка та генетика спадкових захворювань, що супроводжуються шлунково-кишковими та загальними абдомінальними симптомами». Тернопіль, ТДМУ, 2008. – 216 с.
7. Ю.Б. Гречаніна, С.І. Жаданов, В.А. Гусар, О.В. Васильєва «Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики». Рекомендовано МОЗ України як учбовий посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ. 2008, 71 с.
8. Пішак В.П., Мещишин І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. - Чернівці, 2000.- 248 с.
9. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей/ Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой.- М.:Медицина, 2001. – 432 с.:ил.
10. Р.Г.Артамонов. Редкие болезни в педиатрии. Диагностические алгоритмы. – М.:ГЭОТАР-Медиа». – 2007. – 128 с.