

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Калинин Р.Е.
Должность: Ректор
Дата подписания: 11.08.2026 21:40:16
Уникальный программный ключ:
40e1d729392b27c8c3c5e4145020da90ba799b43



Министерство здравоохранения Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

УТВЕРЖДЕН
учёным советом
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
(протокол от 21.04.2026 N 9)

КОМПЛЕКТ ОЦЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

Молекулярно-биологические и генетические исследования

**ОСНОВНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ – ПРОГРАММА СПЕЦИАЛИТЕТА**

по специальности 33.05.01 Фармация
направленность (профиль): Фармация

Квалификация выпускника
Провизор

Форма обучения
очная

Разработчики: кафедра дерматовенерологии и лабораторной диагностики

Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность в Университете
Черданцева Татьяна Михайловна	д.м.н., профессор	Заведующий кафедрой
Шумская Евгения Игоревна		Старший преподаватель кафедры

Рецензенты:

Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность, организация
Баковецкая Ольга Викторовна	д.б.н., профессор	Заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
Короткова Наталья Васильевна	д.м.н., доцент	Доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Одобрено учебно-методической комиссией по специальностям Фармация и Промышленная
фармация
(протокол от 16.04.2026 N 5)

Одобрено учебно-методическим советом.
(протокол от 20.04.2026 N 5)

.

1. Паспорт комплекта оценочных материалов

1.1. Комплект оценочных материалов (далее – КОМ) предназначен для оценки планируемых результатов освоения рабочей программы дисциплины (модуля): Молекулярно-биологические и генетические исследования

1.2. КОМ включает задания для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации.

Общее количество заданий и распределение заданий по типам и компетенциям:

Код и наименование компетенции	Количество заданий закрытого типа	Количество заданий открытого типа
ПК-15. Способен организовывать контроль качества клинических лабораторных исследований третьей категории сложности на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах исследований		
ПК-16. Способен выполнять клинические лабораторные исследования третьей категории сложности		
ПК-17. Способен проводить внутрилабораторную валидацию результатов клинических лабораторных исследований третьей категории сложности		
Итого		

2. Задания всех типов, позволяющие осуществлять оценку всех компетенций, установленных рабочей программой дисциплины (модуля) - Молекулярно-биологические и генетические исследования

Код и наименование компетенции	№ п/п	Задание с инструкцией
ПК-15. Способен организовывать контроль качества клинических лабораторных исследований третьей категории сложности на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах исследований		Задания открытого типа. Прочитайте текст и запишите развернутый обоснованный ответ.
	1.	Какие преаналитические факторы при заборе венозной крови для ПЦР-исследования могут привести к ложным результатам, и как их следует контролировать согласно СОП?
	2.	Опишите, как вы организуете контроль качества этапа транспортировки биоматериала для молекулярно-генетических исследований (ДНК/РНК) в условиях крупной лаборатории.
	3.	Какие стандартные операционные процедуры необходимо разработать для обеспечения стабильности нуклеиновых кислот на этапе хранения образцов до выделения ДНК?
	4.	Как вы будете организовать внутренний контроль качества на этапе выделения ДНК из разных типов биологического материала (кровь, букальный эпителий, ворсины хориона)?
	5.	Какие показатели качества должны контролироваться в преаналитике при подготовке хромосомных препаратов для цитогенетического исследования?
	6.	Разработайте алгоритм контроля качества реагентов, используемых для ПЦР-анализа, на преаналитическом этапе.
	7.	Какие меры по контролю контаминации ампликонами должны быть предусмотрены в СОП для ПЦР-лаборатории на всех этапах работы?
	8.	Как вы организуете контроль правильности маркировки образцов при проведении неонатального скрининга (сухие пятна крови) на преаналитическом этапе?
	9.	Какие параметры качества оцениваются на аналитическом этапе при проведении дифференциальной окраски хромосом (GTG-бэндинг) и как часто должен проводиться такой контроль?
	10.	Опишите процедуру внутреннего контроля качества для метода FISH при анализе хромосомных аномалий (контроль гибридизации, подсчёт сигналов).
	11.	Каким образом организуется внешняя оценка качества (EQA) для NGS-исследований, и какие этапы лабораторного процесса она охватывает?
	12.	Как вы будете контролировать аналитическую чувствительность и специфичность ПЦР-ПДРФ при выявлении мутаций в генах моногенных болезней?
	13.	Разработайте СОП по контролю температуры в амплификаторе и его калибровке для обеспечения достоверности результатов ПЦР.
	14.	Какие контрольные образцы (позитивные, негативные, внутренние контроли) должны использоваться на аналитическом этапе при MLPA-анализе?

	15.	Как организовать постаналитический контроль качества при формировании заключения по результатам хромосомного микроматричного анализа (array-CGH)?
	16.	Какие критерии используются для валидации интерпретации данных NGS (глубина прочтения, покрытие, качество выравнивания) на постаналитическом этапе?
	17.	Как вы будете контролировать соответствие заключения по ПЦР-исследованию утверждённым референтным интервалам и клиническим рекомендациям?
	18.	Опишите систему контроля ошибок при внесении результатов молекулярно-генетических тестов в лабораторную информационную систему (LIS).
	19.	Какие действия должен предусматривать СОП при обнаружении невалидных результатов контроля качества на преаналитическом этапе (повторный забор, повторное выделение)?
	20.	Как организовать мониторинг удовлетворённости врачей-клиницистов полнотой и понятностью заключений по результатам генетических исследований (как элемент постаналитического контроля)?
ПК-16. Способен выполнять клинические лабораторные исследования третьей категории сложности	1.	Перечислите этапы выполнения ПЦР-анализа в режиме реального времени для количественного определения вирусной нагрузки, и для каждого этапа укажите критическую контрольную точку.
	2.	Как проводится идентификация мутаций методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, и какие требования предъявляются к качеству электрофореграммы для формулировки заключения?
	3.	Опишите алгоритм выполнения MLPA для выявления микроделеций у пациентов с подозрением на синдром ДиДжорджи.
	4.	Какие этапы включает протокол NGS (от библиотеки до биоинформатического анализа) и какие из них требуют наиболее строгого контроля со стороны исполнителя?
	5.	Как выполняется исследование кариотипа с использованием G-окрашивания, и какие критерии используются для описания каждой хромосомы в заключении?
	6.	Разработайте СОП для проведения FISH-анализа с центромерными зондами при подозрении на анеуплоидию по хромосомам 13, 18, 21, 21 в пренатальных образцах.
	7.	Как проводится интерпретация результатов array-CGH, и как формулируется заключение о патогенности обнаруженной копийной вариации (CNV)?
	8.	Опишите методику выделения РНК из цельной крови и проведения ОТ-ПЦР для оценки экспрессии генов, связанных с наследственными заболеваниями.
	9.	Как проводится анализ полиморфизмов генов методом ПЦР-ПДРФ с использованием рестриктаз, и какие контрольные образцы обязательны при постановке реакции?
	10.	В чём заключается разница в выполнении ПЦР-анализа при неонатальном скрининге (сухие пятна) по сравнению с обычным жидким образцом крови?

	11.	Составьте алгоритм лабораторного исследования для подтверждения диагноза муковисцидоза с использованием молекулярно-генетических методов, включая интерпретацию.
	12.	Как проводится преимплантационное генетическое тестирование (PGT-A) на анеуплоидии у эмбрионов, и как оформляется заключение для репродуктолога?
	13.	Опишите протокол проведения RT-ПЦР с использованием TaqMan-зондов для детекции мутаций в гене BRCA1, включая контрольные точки.
	14.	Каким образом выполняется дифференцировка между истинным мозаицизмом и артефактом при анализе хромосомных препаратов (кариотипирование)?
	15.	Как разрабатывается СОП для проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) по материнской крови, с акцентом на контроль качества библиотек?
	16.	Опишите порядок действий лаборанта при выполнении цитогенетического анализа с использованием высокоразрешающего G-бэндинга (более 500 полос).
	17.	Как проводится валидация праймеров и зондов для нового диагностического ПЦР-теста на наследственную тромбофилию (фактор V Leiden, протромбин)?
	18.	Какие особенности оформления лабораторного заключения по результатам секвенирования генома (NGS) при выявлении варианта неизвестного клинического значения (VUS)?
	19.	Разработайте СОП по забору и подготовке материала для исследования хромосомных перестроек у родителей при привычном невынашивании беременности.
	20.	Опишите процедуру проведения скрининга гетерозиготного носительства мутаций (например, спинальная мышечная атрофия) и формулировку заключения для генетического консультирования.
ПК-17. Способен проводить внутрилабораторную валидацию результатов клинических лабораторных исследований третьей категории сложности	1.	Как вы соотносите результаты ПЦР-анализа с референтными интервалами при учёте возраста и пола пациента при оценке генетического полиморфизма?
	2.	Какие непатологические вариации (например, физиологические, диетические) могут повлиять на результаты молекулярно-биологических исследований, и как их учитывать при валидации?
	3.	Как оценить влияние предшествующей терапии (например, антикоагулянтов) на качество выделенной ДНК и результаты FISH-анализа?
	4.	Каким образом проводится внутрилабораторная валидация метода NGS для детекции соматических мутаций в онкологических образцах, и какие параметры считаются критическими?
	5.	Опишите, как вы будете оценивать клиническую информативность положительного результата ПЦР-ПДРФ при низкой вирусной нагрузке (пограничные значения).
	6.	Как вы используете базу данных ClinVar для интерпретации обнаруженной мутации при валидации нового диагностического теста?
	7.	Как вы используете базу данных ClinVar для интерпретации обнаруженной мутации при

		валидации нового диагностического теста?
	8.	Какие открытые базы данных (кроме ClinVar) используются для оценки частоты полиморфизмов в популяции, и как они помогают в валидации результатов (1000 Genomes, gnomAD)?
	9.	Как оценить влияние гемолиза образца на результаты количественной ПЦР и нужно ли пересматривать референтные интервалы в таких случаях?
	10.	Каким образом проводится валидация праймеров для ПЦР с учётом возможных SNPs в сайтах связывания, и как это влияет на интерпретацию (ложноотрицательные результаты)?
	11.	Как вы определяете клиническую значимость выявленного варианта числа копий (CNV) при array-CGH, если он не описан ни в одной базе данных (DECIPHER, OMIM)?
	12.	Опишите методологию оценки преаналитической вариации при хранении биоптатов для цитогенетического анализа (влияние времени до постановки культуры клеток).
	13.	Как вы используете информационные системы для отслеживания критических различий между результатами, полученными разными методами (например, FISH и кариотипирование) у одного пациента?
	14.	Каков алгоритм действий при получении результата NGS с глубиной прочтения ниже установленного порога, и как это влияет на валидность заключения?
	15.	Как оценить, является ли обнаруженная хромосомная аномалия сбалансированной или несбалансированной, и как это влияет на клинический прогноз (использование баз данных фенотипов)?
	16.	При валидации метода MLPA для диагностики микроделеционных синдромов, какие контрольные образцы с известными мутациями необходимы для оценки диагностической чувствительности?
	17.	Как вы оцениваете влияние возраста отца на частоту новых мутаций при интерпретации результатов секвенирования экзома (непатологическая вариация)?
	18.	Опишите, как применять международные рекомендации ACMG/AMP для классификации мутаций при внутрилабораторной валидации результатов NGS.
	19.	Какие источники в сети «Интернет» вы будете использовать для поиска информации о фенотипических проявлениях редких хромосомных аномалий (например, уникальные микроделеции)?
	20.	Как вы рассчитываете критическую разницу при количественном определении уровня экспрессии гена (ОТ-ПЦР) у одного пациента в динамике и как это учитывается в лабораторном заключении?

		Задания закрытого типа на установление последовательности или соответствия
ПК-15	1	Расположите действия при организации контроля качества на преаналитическом этапе для ПЦР-исследования: А) проверка целостности упаковки и маркировки образца Б) оценка пригодности образца (отсутствие гемолиза, липемии) В) регистрация времени забора и доставки в журнале Г) центрифугирование и отбор плазмы/буффи-коата Д) помещение образца в условия хранения согласно СОП
	2	Расположите этапы разработки СОП по контролю температуры в амплификаторе: А) определение допустимых отклонений ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) и периодичности проверок Б) внесение результатов поверки в журнал калибровки В) измерение температуры в трёх контрольных точках (55, 72, 95$^{\circ}\text{C}$) Г) сравнение показаний с эталонным термометром Д) принятие решения о пригодности прибора или направлении на ремонт
	3	Расположите последовательность контроля контаминации ампликонами в ПЦР-лаборатории: А) обработка поверхностей 1% гипохлоритом натрия Б) постановка отрицательных контролей (H₂O) в каждом эксперименте В) разделение помещений на зоны (пре-ПЦР, амплификация, постаmplификация) Г) использование системы UNG (урацил-N-гликозилаза) в реакционной смеси Д) ежедневное УФ-облучение рабочих поверхностей и воздуха
	4	Расположите этапы контроля правильности маркировки образцов при неонатальном скрининге: А) нанесение штрих-кода на фильтровальную бумагу Б) ручная дублирующая запись ФИО и даты рождения на конверте В) сверка с направлением из роддома Г) проверка маркировки вторым сотрудником (двойной контроль) Д) браковка образцов с неполными или нечитаемыми данными
	5	Расположите этапы внешней оценки качества (EQA) для NGS-исследований: А) получение панели образцов с известными мутациями от организатора EQA Б) выполнение полного цикла NGS (библиотека, секвенирование, биоинформатика) В) отправка результатов в программу EQA Г) сравнение полученных результатов с эталонными (выявляемость, ложные варианты) Д) получение отчёта о качестве и внесение корректировок в лабораторные процессы
	6	Расположите действия при обнаружении невалидного результата контроля качества на преаналитическом этапе:

		А) блокировка образца в лабораторной информационной системе Б) уведомление врача-клинициста о необходимости повторного забора В) фиксация факта брака в журнале несоответствий Г) анализ причины (гемолиз, недостаточный объём, неправильная маркировка) Д) при возможности – повторное выделение из остатка материала
	7	Расположите последовательность контроля качества реагентов для ПЦР на преаналитическом этапе: А) тестирование каждой новой партии реагентов на контрольном образце с известным Ct Б) проверка отсутствия ингибиторов с помощью спайк-теста В) занесение результатов в журнал валидации партии Г) браковка партии при несоответствии допускам Д) сравнение эффективности амплификации с предыдущей партией
	8	Расположите этапы контроля качества при выделении ДНК из разных типов биоматериала: А) оценка концентрации ДНК методом флуориметрии Б) измерение чистоты (A260/280) на спектрофотометре В) проведение контрольной ПЦР с внутренним геном (β-глобин) Г) параллельная экстракция контрольного образца с известной концентрацией Д) внесение результатов в контрольную карту Шухарта
	9	Расположите этапы организации постаналитического контроля качества для array-CGH: А) повторный анализ сырых данных (лог-отношения, В-аллельные частоты) независимым экспертом Б) сопоставление полученного CNV с базами данных (DGV, ClinGen) В) проверка качества данных (wave-артефакты, SD) Г) формирование заключения и внесение в LIS Д) автоматическая проверка обязательных полей заключения перед подписью
	10	Расположите последовательность мониторинга удовлетворённости врачей качеством заключений (постаналитический контроль): А) анонимное анкетирование клиницистов через LIS Б) сбор и анализ жалоб и запросов на дополнительные разъяснения В) ежеквартальный расчёт средней оценки по критериям (понятность, полнота) Г) обсуждение результатов на производственном совещании Д) внесение изменений в формат заключения при необходимости
	11	Расположите этапы контроля качества дифференциальной окраски хромосом (GTG-бэндинг): А) контрольный слайд из эталонного кариотипа окрашивается параллельно

		Б) оценка чёткости и контрастности полос под микроскопом В) проверка уровня фона и отсутствия загрязнений Г) тестирование новой партии трипсина на контрольном препарате Д) фиксация результата в журнале качества окраски
	12	Расположите последовательность внутреннего контроля качества для FISH: А) использование контрольных препаратов с известным числом копий хромосом Б) гибридизация с теми же зондами, что и исследуемые образцы В) подсчёт сигналов двумя независимыми операторами Г) сравнение расхождений между операторами (допустимо $\leq 5\%$) Д) оценка яркости и специфичности сигнала, при неудовлетворительном результате – повтор
	13	Расположите этапы контроля качества на этапе транспортировки биоматериала: А) размещение образцов в термоконтейнере с хладоэлементами Б) регистрация температуры в пути с помощью цифрового датчика В) проверка целостности упаковки при получении лабораторией Г) сравнение времени доставки с допустимым лимитом (согласно СОП) Д) маркировка образца как «условно пригодного» при отклонениях
	14	Расположите последовательность контроля аналитической чувствительности ПЦР-ПДРФ: А) использование панели контрольных ДНК (гомозигота, гетерозигота, дикий тип) Б) постановка реакции с серией 5-кратных разведений контрольных образцов В) определение предела обнаружения (LOD) по последнему положительному разведению Г) расчёт чувствительности (доля правильно выявленных мутаций) Д) сравнение со специфичностью (отсутствие ложных фрагментов в диком типе)
	15	Расположите этапы контроля качества при MLPA-анализе: А) постановка позитивного контроля (ДНК с известной делецией) Б) постановка негативного контроля (ДНК здорового донора) В) постановка контроля без ДНК (нулевой) для выявления контаминации Г) использование внутреннего контроля – панели референсных генов Д) расчёт нормализованных отношений пиков и их сравнение с пороговыми значениями
	16	Расположите последовательность контроля ошибок при внесении результатов в LIS: А) первый оператор вносит числовые значения (Ct, концентрация) Б) второй оператор независимо перепроверяет по бумажному протоколу В) автоматическое сравнение двух вводов системой LIS Г) блокировка записи при расхождении $>5\%$ Д) логирование всех изменений с временной меткой и идентификатором пользователя

	17	Расположите этапы контроля стабильности нуклеиновых кислот при хранении образцов: А) регистрация даты и времени забора Б) размещение крови при +4°C (не более 24 ч) В) сушка пятен крови при комнатной температуре в горизонтальном положении Г) хранение сухих пятен в конвертах с силикагелем (до 3 мес) Д) контроль кратности замораживания-оттаивания (не более 1 цикла)
	18	Расположите этапы контроля качества хромосомных препаратов на преаналитике: А) оценка митотического индекса в культуре лимфоцитов Б) подсчёт количества метафазных пластинок на препарате В) оценка качества «разброса» хромосом (отсутствие перекрытий) Г) проверка отсутствия разрывов и артефактов в хромосомах Д) браковка препарата при менее чем 15-ти анализируемых метафазах
	19	Расположите последовательность действий при валидации референтных интервалов для ПЦР-теста: А) выбор референтной популяции (не менее 120 здоровых доноров) Б) проведение тестирования всех образцов в одинаковых условиях В) статистическая обработка с удалением выбросов (метод Тьюки) Г) расчёт 95% центилей как нижней и верхней границ интервала Д) утверждение интервала на заседании лабораторного совета
	20	Расположите этапы контроля качества при работе с сухими пятнами крови (неонатальный скрининг): А) визуальный контроль размеров пятна (диаметр ≥ 8 мм) Б) вырезание диска с помощью перфоратора В) экстракция ДНК из диска в 50 мкл элюионного буфера Г) постановка мультиплексной ПЦР с внутренним контролем амплификации Д) оценка Ct внутреннего контроля – при сдвиге >2 циклов образец бракуется
ПК-16	1	Расположите этапы выполнения ПЦР-анализа в реальном времени для количественного определения вирусной нагрузки: А) постановка реакции (добавление ДНК/РНК в смесь с праймерами и зондами) Б) выделение нуклеиновых кислот из образца В) амплификация в приборе с регистрацией флуоресценции на каждом цикле Г) построение стандартной кривой по разведениям контрольного образца Д) расчёт концентрации вируса по Ct-значению и выдача результата
	2	Расположите этапы прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру:

		А) ПЦР-амплификация целевого участка с фланкирующими праймерами Б) секвенирующая реакция с мечеными ddNTP В) капиллярный электрофорез и получение электрофореграммы Г) анализ качества электрофореграммы (Q-score, пики, шум) Д) определение нуклеотидной последовательности и выявление мутации
	3	Расположите этапы выполнения MLPA для выявления микроделеций: А) денатурация ДНК и гибридизация с набором зондов (по 2 на экзон) Б) лигирование гибридизованных зондов В) амплификация лигированных продуктов с универсальными праймерами Г) разделение продуктов капиллярным электрофорезом Д) сравнение площадей пиков с контрольным образцом и расчёт отношений
	4	Расположите этапы протокола NGS (от библиотеки до выравнивания): А) фрагментация ДНК до 200–300 п.н. Б) лигирование адаптеров и индексов к фрагментам В) амплификация библиотеки и контроль качества (Bioanalyzer) Г) секвенирование на платформе (Illumina) с получением FASTQ Д) выравнивание чтений на референсный геном (BWA)
	5	Расположите этапы исследования кариотипа с G-окрашиванием: А) культивирование лимфоцитов с фитогемагглютинином (72 ч) Б) добавление колхицина для остановки митоза в метафазе В) гипотоническая обработка и фиксация клеток Г) нанесение суспензии на стекло, обработка трипсином и окрашивание Гимза Д) анализ метафаз под микроскопом и описание кариотипа по ISCN
	6	Расположите этапы выполнения FISH-анализа с центромерными зондами: А) подготовка сухих метафазных/интерфазных препаратов на стекле Б) денатурация препарата при 75°C В) гибридизация с зондами в течение ночи при 37°C Г) постгибридизационные отмывки в SSC-буфере для удаления несвязанных зондов Д) подсчёт сигналов в минимум 50 интерфазных ядрах
	7	Расположите этапы интерпретации результатов array-CGH и формулировки заключения: А) обработка данных лог-отношения для выявления участков с потерей (<-0,3) или дупликацией (>0,3) Б) сравнение CNV с базами (ClinGen, ClinVar, DECIPHER) В) оценка размера, содержания генов и частоты в популяции (gnomAD)

		Г) классификация варианта по ACMG (патогенная, VUS, доброкачественная) Д) формулировка заключения с указанием локации, типа и клинической значимости
	8	Расположите этапы выделения РНК и постановки ОТ-ПЦР для оценки экспрессии генов: А) лизис клеток в гуанидин-тиоцианатном буфере (TriReagent) Б) очистка РНК на колонках и оценка целостности на агарозном геле В) обратная транскрипция со случайными праймерами и олиго-dT Г) проведение real-time ПЦР с TaqMan-зондами на ген-мишень и референсный ген Д) расчёт $\Delta\Delta C_t$ и нормализация экспрессии к контролю
	9	Расположите этапы анализа полиморфизмов методом ПЦР-ПДРФ: А) амплификация интересующего участка ДНК с праймерами Б) инкубация ПЦР-продукта со специфической рестриктазой В) разделение фрагментов в агарозном геле и визуализация Г) постановка контроля без рестриктазы (для оценки полноты амплификации) Д) интерпретация генотипа по размеру фрагментов (дикий тип, гетеро/гомозигота)
	10	Расположите этапы проведения неонатального скрининга (сухие пятна крови): А) забор капиллярной крови из пятки новорождённого Б) нанесение капель крови на фильтровальную бумагу и высушивание В) вырезание дисков и экстракция ДНК Г) мультиплексная ПЦР с малым объёмом реакционной смеси (для экономии образца) Д) анализ с использованием внутреннего контроля амплификации для каждого образца
	11	Расположите этапы подтверждения диагноза муковисцидоза (скрининг → секвенирование): А) скрининг на 30–40 частых мутаций в гене CFTR методом ПЦР-ПДРФ Б) при отрицательном результате – секвенирование всех экзонов CFTR методом NGS В) аннотация выявленных вариантов с использованием баз данных CFTR Г) выявление двух патогенных аллелей в транс-положении – подтверждение диагноза Д) при обнаружении одного патогенного + VUS – направление на потовый тест (хлорид пота)
	12	Расположите этапы преимплантационного генетического тестирования (PGT-A): А) биопсия 5–10 клеток трофэктодермы из бластоцисты Б) амплификация всего генома (WGA) из единичных клеток В) проведение aCGH или NGS с низким покрытием для подсчёта числа копий Г) расчёт соотношения сигналов для каждой хромосомы Д) выдача заключения: эуплоид, анеуплоид, мозаика (с указанием процента аномальных клеток)
	13	Расположите этапы постановки RT-ПЦР с TaqMan-зондами для детекции мутации в гене BRCA1:

		А) выделение РНК из образца Б) синтез кДНК с использованием специфических праймеров В) приготовление реакционной смеси (кДНК, праймеры, зонд FAM/BHQ1, полимеразы) Г) амплификация в режиме реального времени (95°C – 10 мин, затем 45 циклов) Д) анализ кривых нарастания и сравнение Ct с контрольными образцами
	14	Расположите этапы дифференцировки истинного мозаицизма от артефакта при кариотипировании: А) обнаружение аномального клона в 2–3 метафазах Б) анализ второй независимой культуры из того же образца В) при повторении аномалии – проведение FISH на интерфазных ядрах (200–300 клеток) Г) расчёт процента аномальных клеток ($\geq 10\%$ – значимый мозаицизм) Д) формулировка заключения с указанием доли мозаицизма
	15	Расположите этапы разработки СОП для НИПТ (неинвазивного пренатального теста): А) плазмирование крови и центрифугирование для получения плазмы Б) выделение внеклеточной ДНК (cfDNA) из плазмы В) подготовка библиотеки с адаптерами, индексами и амплификация Г) контроль качества библиотеки на биоанализаторе (пик 150–200 п.н.) Д) секвенирование и расчёт Z-коэффициентов для хромосом 13, 18, 21
	16	Расположите этапы выполнения высокоразрешающего G-бэндинга (≥ 500 полос): А) синхронизация культуры метотрексатом для остановки в S-фазе Б) добавление BrdU для усиления разрешения В) культивирование с фитогемагглютинином (72 ч) и остановка колхицином Г) более длительное трипсинизирование для получения тонких полос Д) описание кариотипа с указанием уровня разрешения (например, 550 bphs)
	17	Расположите этапы валидации праймеров для ПЦР-теста на тромбофилию (фактор V Leiden, протромбин): А) in silico-анализ специфичности праймеров (BLAST) Б) тестирование на панели из 20 положительных и 20 отрицательных ДНК-образцов В) оценка эффективности амплификации (допустимо 90–110%) Г) расчёт предела обнаружения (LOD) на серии разведений до 1:10 Д) проверка отсутствия неспецифических продуктов на агарозном геле
	18	Расположите этапы оформления заключения по NGS при выявлении VUS (варианта неизвестного значения): А) указание символа гена, транскрипта, нуклеотидной и аминокислотной замены

		Б) описание качества секвенирования (глубина, покрытие, Q-score) В) присвоение классификации по ACMG (VUS) Г) пояснение, что клиническое значение в настоящее время не установлено Д) рекомендация консультации генетика и семейной сегрегации
	19	Расположите этапы исследования хромосомных перестроек у родителей при привычном невынашивании: А) забор венозной крови (5 мл в гепариновой пробирке) Б) культивирование лимфоцитов с фитогемагглютинином (72 ч) В) добавление колхицина, гипотоническая обработка и фиксация Г) приготовление хромосомных препаратов и G-бэндинг Д) анализ 30 метафаз у каждого родителя с поиском сбалансированных транслокаций
	20	Расположите этапы скрининга гетерозиготного носительства мутаций SMN1 (спинальная мышечная атрофия): А) постановка мультиплексной ПЦР с праймерами на экзон 7 SMN1 и контрольный ген SMN2 Б) фрагментный анализ продуктов для расчёта соотношения пиков SMN1/SMN2 В) интерпретация: отношение <0,7 – носительство Г) подтверждение делеции экзона 7 SMN1 в случае сомнительного результата (MLPA) Д) выдача заключения с указанием риска для потомства (25% при двух носителях) и рекомендацией обследовать партнёра
ПК-17	1	Расположите этапы внутрилабораторной валидации метода NGS для соматических мутаций: А) тестирование на 10 образцах с известными мутациями (разной VAF от 5 до 50%) Б) оценка предела детекции на серии разведений В) расчёт чувствительности (>95% при VAF 5%) и специфичности (>99%) Г) оценка повторяемости ($CV \leq 5\%$ при 5-кратном повторении) Д) утверждение протокола и внесение в перечень валидированных методов
	2	Расположите последовательность действий при оценке клинической информативности пограничного результата ПЦР: А) повторный анализ из того же образца Б) сравнение Ct-значений с динамикой симптомов пациента В) проведение дополнительного теста (например, с другой парой праймеров) Г) назначение повторного исследования через 2–4 недели Д) формулировка в заключении «пограничный результат, рекомендуется клиническая корреляция»
	3	Расположите этапы использования базы данных ClinVar при интерпретации мутации:

		А) поиск варианта по rs-номеру или HGVS-обозначению Б) оценка статуса («патогенный», «доброкачественный», «конфликтующий») В) проверка, есть ли пометка «reviewed by expert panel» Г) сравнение заявленного фенотипа с клинической картиной пациента Д) использование частоты аллеля из gnomAD для подтверждения классификации
	4	Расположите этапы валидации праймеров для ПЦР с учётом SNPs в сайтах связывания: А) in silico-поиск известных SNPs в районе праймера (NCBI primer-BLAST, dbSNP) Б) при наличии SNP на 3'-конце – проектирование альтернативного праймера или дегенерированной смеси В) тестирование на образцах гетерозиготных носителей SNP Г) оценка снижения эффективности амплификации (сдвиг Ct) Д) указание в заключении возможного риска ложноотрицательного результата у пациентов с этим полиморфизмом
	5	Расположите последовательность определения клинической значимости CNV, не описанного в базах данных: А) анализ размера, количества генов и наличия генов-драйверов Б) оценка частоты в популяции (gnomAD-sv) В) поиск опубликованных аналогичных случаев через PubMed Г) использование биоинформатических предсказателей (Exomiser, CADD) Д) присвоение статуса «VUS с недостатком данных» и рекомендация обследования родителей
	6	Расположите этапы оценки преаналитической вариации при хранении биоптатов для цитогенетики: А) культивирование одного образца с задержкой 2, 6, 12, 24, 48 ч после забора Б) измерение митотического индекса для каждой временной точки В) подсчёт числа пригодных метафаз и частоты хромосомных разрывов Г) установление допустимого лимита хранения (например, не более 12 ч) Д) внесение лимита в СОП и браковка образцов с превышением времени
	7	Расположите последовательность действий при получении результата NGS с низкой глубиной прочтения: А) блокировка анализа и отметка «недостаточное покрытие» в LIS Б) проведение повторного обогащения библиотеки или досеквенирование В) проверка достижения пороговой глубины ($\geq 30\times$ для экзона) Г) при невозможности – оформление результата с пометкой «ограниченное покрытие» Д) исключение вариантов в регионах с низкой достоверностью из заключения (требуется Сэнгер-

		подтверждение)
	8	Расположите этапы оценки сбалансированности хромосомной аномалии с использованием баз данных: А) определение типа аномалии по кариотипу (транслокация, инверсия, делеция, дупликация) Б) проверка числа копий (сбалансированная – без изменения дозы генов) В) поиск в DECIPHER/ClinGen аналогичных случаев с фенотипами Г) оценка клинического прогноза (несбалансированные – высокий риск пороков) Д) указание типа и прогноза в заключении
	9	Расположите последовательность валидации метода MLPA для микроделеционных синдромов: А) тестирование минимум 5 образцов с известной делецией целевого синдрома Б) тестирование 5 здоровых образцов В) проведение 3 независимых экспериментов для каждого образца Г) расчёт среднего отношения пиков и стандартного отклонения Д) определение минимального размера делеции, детектируемого с надёжностью >95%
	10	Расположите этапы оценки влияния возраста отца на частоту новых мутаций при интерпретации экзона: А) расчёт количества de novo вариантов (не переданных от родителей) Б) сравнение с ожидаемым фоновым уровнем для возраста отца (<40 лет – ~70 de novo, >40 – ~100) В) при превышении среднего – отметка в заключении «повышенное число de novo вариантов» Г) уточнение, что это не заменяет оценку патогенности каждого варианта Д) сохранение данных в статистике лаборатории для ретроспективного анализа
	11	Расположите этапы применения рекомендаций ACMG/AMP для классификации мутаций при валидации NGS: А) определение типа варианта (миссенс, нонсенс, сплайсинговый и т.д.) Б) применение соответствующих критериев (PVS1, PS1, PM2, PP3, BA1, BS1, BP4 и др.) В) присвоение категории (патогенный, вероятно патогенный, VUS, доброкачественный) Г) создание панели из 10 мутаций с известной категорией для проверки алгоритма Д) обсуждение неоднозначных случаев на молекулярном консилиуме с использованием ClinGen VCEP
	12	Расположите этапы поиска фенотипической информации о редкой хромосомной аномалии в интернет-источниках: А) ввод цитогенетической локации или названия гена в DECIPHER Б) поиск аналогичных случаев с фенотипами в ClinVar и OMIM

		В) использование UCSC Genome Browser для визуализации генного состава региона Г) поиск публикаций в PubMed по ключевым генам в регионе Д) сбор данных и формирование резюме для заключения
	13	Расположите последовательность расчёта критической разницы для количественной ПЦР (вирусная нагрузка): А) сбор данных повторных измерений одного образца (минимум 10 раз) в течение месяца Б) расчёт коэффициента вариации (CV) метода В) вычисление критической разницы $= 2,77 \times CV$ Г) сравнение изменений в динамике у пациента с этим значением Д) при превышении – интерпретация как достоверное изменение, при меньшем – как аналитический шум
	14	Расположите этапы валидации нового диагностического ПЦР-теста (полный цикл): А) проведение аналитической валидации (LOD, линейность, точность) Б) клиническая валидация на панели пациентов с известным диагнозом В) расчёт диагностической чувствительности и специфичности Г) сравнение с референсным методом (каппа-коэффициент) Д) утверждение теста для рутинного использования и внесение в прейскурант
	15	Расположите этапы оценки влияния гемолиза на результаты ПЦР: А) измерение индекса гемолиза на спектрофотометре Б) постановка ПЦР с внутренним контрольным геном (например, β-глобин) В) сравнение Ct контрольного гена с образцом без гемолиза Г) при сдвиге Ct >2 циклов – браковка образца Д) при использовании образца с гемолизом – указание ограничения в заключении
	16	Расположите последовательность использования информационных систем для отслеживания критических различий между FISH и кариотипированием: А) объединение результатов по единому идентификатору пациента в LIS Б) автоматическое сравнение результатов (например, FISH – трисомия 21, кариотип – мозаика) В) генерация предупреждения о расхождении в системе Г) ручной ретроспективный анализ заведующим лабораторией Д) при системных расхождениях – корректировка диагностических алгоритмов
	17	Расположите этапы оценки биологической вариации для молекулярно-генетического теста: А) взятие образцов у одного здорового добровольца в разные дни (минимум 10 раз) Б) анализ результатов в одинаковых лабораторных условиях В) расчёт внутрииндивидуальной (CV_{w}) и межиндивидуальной (CV_{g})

		вариации Г) сравнение с аналитической вариацией метода Д) расчёт индекса индивидуальности и установление референтных интервалов с учётом вариации
	18	Расположите этапы валидации автоматической классификации мутаций по ACMG: А) загрузка в программу тестовой панели из 30 мутаций с известной категорией Б) автоматическое применение 28 критериев ACMG к каждому варианту В) сравнение автоматической категории с эталонной (вручную верифицированной) Г) при расхождении >5% – настройка весов критериев и повторная валидация Д) утверждение алгоритма для рутинного использования
	19	Расположите этапы расчёта критической разницы для уровня экспрессии гена (ОТ-ПЦР): А) проведение 10 повторных измерений $\Delta\Delta Ct$ одного образца в разные дни Б) расчёт стандартного отклонения (SD) для этих измерений В) вычисление коэффициента вариации $CV = (SD / \text{среднее}) \times 100\%$ Г) расчёт критической разницы $= 2,77 \times CV$ Д) сравнение изменений экспрессии в динамике пациента с полученным порогом
	20	Расположите этапы внутрилабораторной валидации теста на носительство мутаций SMN1: А) тестирование 20 образцов с известным статусом носительства (10 положительных, 10 отрицательных) Б) расчёт чувствительности и специфичности (ожидается 100%) В) оценка повторяемости (5-кратное повторение 3 образцов) – допустимый $CV \leq 5\%$ Г) определение порогового отношения SMN1/SMN2 для разных концентраций ДНК Д) утверждение протокола и внесение в перечень валидированных исследований