

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кафедра біохімії ім. професора О.О. Пентюка

Затверджено
на методичній нараді
кафедри біохімії
ім. професора О.О. Пентюка
протокол №1 від 27.08.2025
зав. кафедри біохімії
ім. професора О.О. Пентюка,

професор ЗВО  Наталія ЗАІЧКО

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
навчальної дисципліни ВК 5.3

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ та МІКРОБІОЛОГІЯ

(МОДУЛЬ 1. Клінічна біохімія)

підготовки третій освітньо-науковий рівень вищої освіти
галузі знань I «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення»

(шифр і назва галузі знань)

спеціальності І1 Стоматологія

(шифр і назва спеціальності)

МОДУЛЬ 1. «КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ».

Тема 1. Введення в клінічну біохімію. Принципи організації клініко-біохімічних досліджень. Доказова клінічна біохімія. Клінічна ензимологія в сучасній медицині. Основи організації лабораторної служби, роботи клініко-біохімічних лабораторій, стандартизації метрології та управління якістю клінічних лабораторних досліджень. Умови взяття, зберігання та транспортування проб біологічного матеріалу для біохімічних, гемостазіологічних, молекулярно-генетичних досліджень. Принципи сучасних біохімічних методів дослідження (фізико-хімічні, абсорбційної спектроскопії, хроматографічні, спектрофотометрія, флюорометрія, електрофорез). Доказова клінічна біохімія. Внесок науковців України та вчених Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова у розвиток клінічної біохімії. Клінічна ензимологія в сучасній стоматології. Ензими як високочутливі та специфічні критерії порушення метаболізму. Ензимопатії: класифікація, молекулярні механізми розвитку, біохімічні прояви. Найбільш поширені ензимопатії білкового, ліпідного, вуглеводного обміну. Роль ензимів в ремоделюванні тканин зуба і пародонта, ензимодіагностика в стоматології.

Знати: методологію новітніх біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень, що застосовуються в клініко-лабораторній діагностиці різних патологічних станів; біологічну роль та особливості метаболізму основних класів біополімерів в організмі людини, біохімічні показники основних метаболічних процесів, біохімічні констеляції; відповідність структури та фізико-хімічних властивостей біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в живих організмах; основні поняття ензимодіагностики (органоспецифічні ферменти та секреторні); принцип клітинної організації ферментів (компаратменталізація); перелік індикаторних ферментів для діагностики найбільш поширених захворювань.

Вміти: трактувати значення клінічної біохімії для діагностики захворювань, підтвердження ефективності лікувальних заходів, прогнозування хвороби; пояснювати методологію біохімічних досліджень; інтерпретувати особливості діагностики фізіологічного стану організму та розвитку патологічних процесів на основі біохімічних досліджень на субклітинному та клітинному рівнях; використовувати відомості про ферменти для діагностики захворювань та розкриття механізмів розвитку гіперферментемії; пояснити основи ферментативного каталізу, найновітніші погляди на хімічну природу, властивості та механізм дії ферментів; володіти принципами сучасної медичної ензимології і аналізувати сучасні здобутки в галуззі ензимопатології, ензимодіагностики, ензимотерапії.

Перелік основних термінів, параметрів, характеристик до теми:

Клінічна біохімія – розділ медичної біохімії, який вивчає біохімічні процеси в організмі людини в умовах патології і на цій основі розробляє біохімічні методи діагностики, прогнозування та лікування захворювань. Клінічна біохімія володіє широким переліком методів дослідження, який постійно удосконалюється та розширюється і дозволяє все точніше оцінити зміни біохімічних процесів на рівні клітинному та субклітинному рівнях. Важливим розділом клінічної біохімії є клінічна ензимологія, яка вивчає роль ферментативних порушень у патогенезі різних захворювань (ензимопатологія); значення ферментів як чутливих та специфічних індикаторів патологічних процесів (ензимодіагностика); застосування ферментів у лікуванні захворювань (ензимотерапія); використання ферментів у лабораторній діагностиці у якості високоспецифічних аналітичних реактивів. Нормативна база клінічної біохімії в Україні базується на міжнародних стандартах, таких як ДСТУ EN ISO 15189:2022 (що стосується вимог до якості та компетентності медичних лабораторій), а також включає накази МОЗ, методичні рекомендації та затверджені стандарти для забезпечення якості досліджень, підготовки фахівців (лікарів-лаборантів), документообігу та акредитації. Ключовим є перехід до нових версій

стандартів для гармонізації з міжнародними вимогами, включаючи цифровізацію процесів та телемедицину.

Ключові нормативно-правові акти, що стосуються галузі лабораторної медицини

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII

Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 р. № 4004-XII

Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» від 06.04.2000 р. № 1645-III

Закон України «Про стандартизацію» від 05.06.2014 р. № 1315-VII

Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність» від 05.06.2014 р. № 1314-VII

ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності

ДСТУ EN ISO 15195:2015 Лабораторна медицина Вимоги до референтних вимірювальних лабораторій

ДСТУ ISO 13528:2016 Статистичні методи. Статистичні методи, які використовують для тестування досвідченості в міжлабораторному порівнянні

ДСТУ-Н ISO/TS 22367:2015 Медичні лабораторії Зменшення помилок шляхом управління ризиками і постійного поліпшення

ДСТУ EN ISO 15195:2015 Лабораторна медицина Вимоги до референтних вимірювальних лабораторій

(більш детально - <https://acclmu.org.ua/perelik-chynnyh-normatyvno-pravovyh-aktiv-shho-stosuyutsya-galuzi-laboratornoyi-medytyny/>)

Принципи уніфікації клініко-біохімічних методів дослідження.

Уніфікація лабораторних методів дослідження - це науково-обґрунтований вибір і використання в практичній роботі єдиних аналітичних процедур, які найбільшою мірою відповідають сучасному рівню розвитку медичної науки і потребам практики. Уніфікація забезпечує надійність і порівнянність результатів лабораторних досліджень, виконаних у різних лабораторіях.

Вибір уніфікованих методів ґрунтується на аналітичних, медичних та техніко-економічних критеріях:

- *аналітичні критерії*: специфічність, чутливість, відтворюваність;

- *медичні критерії*: діагностична інформативність показника, тривалість процесу аналізу, спосіб одержання матеріалу для досліджень, кількість біологічного матеріалу необхідного для дослідження;

- *техніко-економічних критерії*: витрати робочого часу на виконання одного дослідження, вартість та доступність реактивів, безпека, наявність апаратури.

Уніфікація є еталоном для переходу до стандартизації методів.

Види клініко-біохімічних досліджень за клінічним призначенням:

- багатопланове, комплексне обстеження хворого, використання декількох найбільш інформативних біохімічних показників (констеляцій);

- динамічне спостереження і обстеження, тобто багаторазове визначення показників;

- широке використання функціональних проб з навантаженням (для оцінки функціонального стану окремих органів і систем, визначення їх компенсаторно-адаптаційних можливостей).

Клініко-біохімічні методи поділяються на 1. експрес-методи, дозволяють у максимально стислі терміни визначати обмінні порушення; 2. напівкількісні методи – дають швидке уявлення про орієнтовну концентрацію речовин; 3. кількісні – ґрунтуються на колOMETричних, титрометричних та інших аналітичних методах; 4. мікро- та ультра мікрометоди – для аналізу беруться малі кількості біологічного матеріалу (наприклад, 20-50 мкл плазми крові); 5. методи додаткових навантажень (тест толерантності до вуглеводів; екскреція 17-КС сечі після введення АКГГ).

Експрес-тести у стоматології: BANA-тест (benzoyl-DL-arginine-naphthylamide) – це швидкий, високочутливий експрес-метод для виявлення пародонтитогенних бактерій (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tennerella forsythia*) у нальоті або слині, що спричиняють неприємний запах з рота (галітоз) та пародонтит; тест показує наявність цих бактерій за зміною кольору тест-смужки на блакитний, що свідчить про високий ризик захворювань пародонту та необхідність лікування.

Доказова клінічна біохімія — це сучасний підхід до лабораторної діагностики, який базується на використанні лише тих біохімічних тестів, чия діагностична та прогностична цінність була доведена за результатами «доказових» наукових досліджень. Це перехід від принципу "ми завжди призначали цей аналіз" до принципу "цей аналіз має найвищу точність для підтвердження саме цього діагнозу".

Ключові концепції доказової діагностики

- ✓ У доказовій клінічній біохімії кожен тест оцінюється за конкретними математичними параметрами:
- ✓ Діагностична чутливість: Здатність тесту виявляти хворобу у хворих людей (мінімум хибнонегативних результатів).
- ✓ Діагностична специфічність: Здатність тесту підтверджувати відсутність хвороби у здорових (мінімум хибнопозитивних результатів).
- ✓ Прогностична цінність (PPV/NPV): Ймовірність того, що пацієнт із позитивним результатом дійсно хворий.
- ✓ Відношення правдоподібності (Likelihood Ratio): Показує, наскільки результат тесту змінює ймовірність наявності хвороби у пацієнта.

Доказова клінічна біохімія базується на забезпеченні 5 основні принципів (The 5 Rs):

- ✓ Right Test (Правильний тест): Призначення аналізу, який відповідає клінічному питанню.
- ✓ Right Patient (Правильний пацієнт): Тест проводиться лише тоді, коли він вплине на тактику лікування.
- ✓ Right Time (Правильний час): Врахування вікна діагностики (наприклад, тропоніни при інфаркті з'являються не миттєво).
- ✓ Right Result (Правильний результат): Висока аналітична якість та точність.
- ✓ Right Interpretation (Правильна інтерпретація): Використання актуальних референтних значень та "критичних порогів".

Роль ензимів в ремоделюванні тканин зуба і пародонта, ензимодіагностика в стоматології. Ензими відіграють критичну роль у підтримці гомеостазу ротової порожнини. Вони виступають як каталізатори біохімічних процесів, що забезпечують постійне оновлення тканин зуба та пародонта, а також першу лінію захисту від патогенів.

У тканинах зуба (емаль, дентин, пульпа) ключову роль у мінералізації відіграють фосфатази та протеази. Лужна фосфатаза розщеплює органічні фосфати, створюючи високу концентрацію іонів фосфату, необхідних для формування кристалів гідроксиапатиту $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Протеази у пульпі зуба регулюють розщеплення пошкоджених білків, що важливо при загоєнні після травм або каріозного процесу. У тканинах пародонта ключову роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП) - колагенази, желатинази, які розщеплюють компоненти міжклітинного матриксу. Гіперактивність ММП-8 та ММП-9 призводить до неконтрольованої деструкції зв'язки зуба та альвеолярної кістки. Нейтрофільна еластаза руйнує еластинові волокна та інші білки при запаленні.

Ензимодіагностика в стоматології

Ензимодіагностика — це визначення активності ферментів у біологічних рідинах (слині, ясеневій рідині) для встановлення діагнозу або контролю лікування. Це малоінвазивний та дуже точний метод.

Фермент	Джерело / Локалізація	Діагностичне значення
Лужна фосфатаза (ЛФ)	Остеобласти, мікрофлора	Різде підвищення в ясеневій рідині свідчить про активну резорбцію кісткової тканини.

Кисла фосфатаза (КФ)	Остеокласти, лізосоми	Маркер активного руйнування тканин та хронічного запалення.
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ)	Цитоплазма клітин	Підвищення активності в слині вказує на пошкодження цілісності клітин слизової оболонки (стоматити, травми).
Аспаратамінотрансфераза (АСТ)	Клітини ясен	Високий рівень в ясеневій рідині — "золотий стандарт" визначення активної фази руйнування пародонта, загибель клітин ясен
Лізоцим	Слина (серозні клітини)	Зниження рівня вказує на ослаблення місцевого імунітету та схильність до карієсу і гінгівіту.
Матриксні металопротеїнази (ММП-8, ММП-9):	Клітини ясен	Ферменти деструкції колгенових білків. Збільшення активності у ясеневій рідині прямо вказує на швидкість деструкції зв'язкового апарату зуба.
Еластаза	Нейтрофіли	Показник активності імунних клітин у вогнищі запалення.
Уреаза	Мікрофлора	Підвищення активності уреази в слині та ясеневій рідині вказує на ріст патогенної мікрофлори (дисбіоз)

Література:

1. Клінічна біохімія. Текст і кольорові ілюстрації : пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шривастава Р., Дінс К.; наук. ред. Лаповець Л.– К.: ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 183 с.
2. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін./; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 316 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2023. Т. 2. – 372 с.
4. Клінічна біохімія тканин зуба і пародонта. Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Стоматологія», «Біологія та біохімія», «Медицина» / Микитенко А.О. – Вінниця: Нова Книга, 2024.- 400 с.
5. Клінічна біохімія (підручник) / За ред. проф. Склярів О.Я. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
6. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Книга 2. Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / за ред. Ю.І.Губського, І.В. Ніженковської. - ВСВ «Медицина». - 2021.- 544 с.
7. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Губський Ю.І. Київ-Вінниця: Нова Книга, 2021. – 656 с.
8. Biological and bioorganic chemistry: textbook: in 2 books. Book 2. Biological Chemistry / Gubsky Yu. I., Nezenkovska I.V., Korda M.M. ... Zaichko N.V. et al.; edited by Yu. I. Gubsky, I.V. Nezenkovska. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. – 544 с.
9. Rae P., Crane M., Pattenden R. Clinical Biochemistry (Lecture Notes) 10th Edition, Hoboken, NJ: Wiley, 2018.- 316 p.
10. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.
11. Біохімія людини: підручник, 3-є видання, виправлене та доповнене / за ред. Я.І. Гонського, Т.П. Максимчука – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 732 с.
12. Склярів О.Я. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 706 с.

13. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером / пер. з англ.: О. Ма-тишевська, наук. ред. перекладу: С. Комісаренко – Львів: БаК, 2015 – 1256 с.
14. Chatterjea M.N., Shinde Rana. Textbook of Medical Biochemistry. Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2012. –876 p.
15. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty Second Edition / Peter J Kennely. – Mc Graw Hill Education, 2023. – 813 p.
16. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry/ Denise R.Ferrier – 6th ed., 2014. – 552 p

Тема 2. Клініко-біохімічна оцінка обміну основних класів макромолекул (білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот), водно-мінерального обміну. Біохімічні маркери вітамінної недостатності. Гіпер- та гіпогомоцистеїнемія. Основні класи біомолекул та особливості їх метаболізму в організмі людини. Клініко-біохімічна оцінка обміну білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, водно-мінерального обміну, біохімічні констеляції. Ієрархія пошуку нових біохімічних маркерів патологічних станів (рівень геному, транскриптому, протеому, метаболому). Біохімічні аспекти авітамінозів, гіповітамінозів, гіпервітамінозів, біохімічні маркери вітамінної недостатності. Дефіцит вітамінів групи В та вітаміну D як чинник гіпергомоцистеїнемії, значення у стоматології (зв'язок зі станом тканин зуба та пародонта).

Знати: основні класи біомолекул та особливості їх метаболізму, клініко-біохімічну оцінку обміну білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, водно-мінерального обміну, причини виникнення ендogenous авітамінозів, гіповітамінозів; причини гіпервітамінозів; участь водо- та жиророзчинних вітамінів в основних метаболічних процесах; біохімічні маркери вітамінної недостатності; значення гіпергомоцистеїнемії в стоматології.

Вміти: володіти навичками інтерпретації способів регуляції обміну речовин та енергії в організмі людини; пояснити як зміни структури та обміну біополімерів та фізіологічно-активних сполук впливають на розвиток патологічних процесів в організмі людини; інтерпретувати особливості діагностики фізіологічного стану організму та розвитку патологічних процесів на основі біохімічних досліджень на субклітинному та клітинному рівнях.

Перелік основних термінів, параметрів, характеристик до теми:

Клініко-біохімічна оцінка білкового обміну включає визначення наступних лабораторних показників - рівня загального білка та білкових фракцій (протеїнограма за допомогою електрофорезу, турбідиметрії) в плазмі/сироватці крові, продуктів азотистого обміну (сечовина, креатинін, аміак) в плазмі/сироватці крові та сечі, дослідження амінокислотного спектру крові та сечі, інтермедіатів амінокислот в плазмі/сироватці крові та сечі (фенілкетонів, гомогентизинової кислоти, індолу, індикану, гомоцистину та ін.), молекул середньої маси (МСМ), показників обміну гемпротейнів (загального білірубину та його фракцій), білків гострої фази та патологічних білків (кріоглобуліну, альфа-фетопротейну).

Клініко-біохімічна оцінка ліпідного обміну включає визначення загального холестерину та його фракції, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів, рохрахунок коефіцієнту атерогенності, визначення рівня фосфоліпідів та їх фракції (методом хроматографії), вільних жирних кислот, продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду, 4-гідроксиснонєналю, 8-ізопростану) в плазмі/сироватці крові, кетонів в плазмі/сироватці крові.

Клініко-біохімічна оцінка вуглеводного обміну включає визначення рівня глюкози в крові; показників довготривалої гіперглікемії - концентрації глікозилюваного гемоглобіну HbA1C (відображає рівні глікемії упродовж 2 місяців - період напівжиття Hb); фруктозаміну (кетоамінний продукт неензиматичного глікозилювання альбуміну сироватки – основного джерела фруктозаміну); рівнів C-пептиду (стійкий фрагмент ендogenous проінсуліну, що відщеплюється від молекули проінсуліну в процесі

синтезу інсуліну, у плазмі крові молярне співвідношення С-пептид/ інсулін становить 5:1), імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА-ІR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) – лабораторний метод оцінки резистентності до інсуліну (Індекс НОМА=глюкоза натще (ммоль / л) x інсулін натще (мОД / л) / 22,5). НОМА-ІR > 2,77 - наявність інсулінорезистентності. В сечі – визначення рівня глюкози, оцінка мікроальбумінурії – показник швидкості екскреції альбуміну між нормою (2,5-25 мг/добу) і макроальбумінурії (>250 мг/добу).

Клініко-біохімічна оцінка нуклеотидного обміну включає визначення рівня сечової кислоти та оротової кислоти в плазмі /сироватці крові та сечі, рівня аденозину та аденілових нуклеотидів, активності ензимів нуклеотидного обміну (нуклеотидази, апірази, аденозиндезамінази).

Клініко-біохімічна оцінка вітамінного статусу включає визначення прямих маркерів (концентрації вітаміну / коферментної форми вітаміну) в плазмі крові та еритроцитах, непрямих/функціональних маркерів (субстратів, для метаболізму яких потрібен цей вітамін, активності ензимів, які залежать від відповідного вітаміну). Наприклад, маркери забезпеченості вітамінами "енергетичного обміну" (В1, В2, В3, В6) - для цих вітамінів часто використовують оцінку активності ферментів, у яких вони є кофакторами: для тіаміну - активність транскетолази в еритроцитах, зростання рівня пірувату в крові; для рибофлавіну - активність глутатіонредуктази еритроцитів; для піридоксину - рівень піридоксаль-5-фосфату в плазмі, ПАЛФ-ефект (ступінь активації аспартатамінотрансферази еритроцитів при додаванні піридоксальфосфату), екскреція з сечею 4-піридоксилової кислоти; для кобаламіну - екскреція з сечею метилмалонової кислоти.

Гомоцистеїн - "універсальний" маркер доказової біохімії, рівень якого в плазмі крові може зростати при дефіциті фолієвої кислоти та кобаламіну. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) — це патологічний стан, що характеризується підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові. Набута ГГЦ може виникати за аліментарного надлишку метіоніну, дефіциту вітамінів В₆, В₉, В₁₂, цинку та за дії інших чинників (паління, прийом окремих лікарських засобів таких як метотрексат, сульфаніламід, ізоніазид, оральні контрацептиви, L-ДОФА). ГГЦ часто асоціюється з дефіцитом вітаміну D (зниженням сироваткового рівня 25(ОН)D нижче 20 нг/мл). Генетично-детермінована ГГЦ (з гомоцистинуриєю) мутації гена цистатіонін-бета-синтази (G919A, T833C) – судинна смерть до 30 років, гену метіонінсинтази (A2756G) – важка ГГЦ; внаслідок поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (C677T, A1298C) – ураження судин та новоутворення, дефіциту тіолактонази ЛПВЩ (параоксанази) – ураження судин, атеросклероз. Нормальним (безпечним) вважається рівень ГЦ в плазмі крові 5-10 мкМ, субнормальним - рівень 10-15 мкМ, високим (ГГЦ) – більше 15 мкМ, 15 – 30 – легка ГГЦ, 30-100 – середня ГГЦ, більше 100 – тяжка ГГЦ (з гомоцистинуриєю). ГГЦ є фактором ризику серцево-судинних захворювань (інфарктів, інсультів), неврологічних розладів, а також патологій вагітності, тромбозів та тромбофілій. У стоматології ГГЦ розглядається як коморбідний фактор, що значно ускладнює перебіг захворювань пародонта та процеси загоєння. ГГЦ діє на тканини зуба та пародонта через різні механізми: оксидативний стрес (ГЦ стимулює утворення вільних радикалів, які пошкоджують мембрани клітин ясен та періодонтальної зв'язки); ендотеліальна дисфункція (ГГЦ порушує мікроциркуляцію тканин пародонта та сповільнює їх регенерацію); стимулює деструкцію колагену через активацію матриксних металопротеїнази (ММП), які починають активно руйнувати колагеновий каркас ясен та зв'язок, що утримують зуб; порушення кісткового метаболізму (ГЦ пригнічує активність остеобластів та стимулює остеокласти, прискорює резорбцію альвеолярного відростка). ГГЦ прискорює розвиток пародонтиту та втрату зубів, є чинником порушення остеointegraції (приживлення) імплантатів. У пацієнтів зі спадковою гомоцистинуриєю часто спостерігаються високе ("готичне") піднебіння, скупченість зубів та дефекти емалі. Для стоматолога-хірурга пацієнт із поєднанням дефіциту вітаміну D та ГГЦ є пацієнтом

високого ризику відторгнення імплантату (дефіцит остеointegraції) та періімплантиту (запалення навколо встановленого імплантату розвивається швидше і важче піддається лікуванню).

Література:

1. Клінічна біохімія. Текст і кольорові ілюстрації : пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шрівастава Р., Дінс К.; наук. ред. Лаповець Л.– К.: ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 183 с.
2. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін./; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 316 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2023. Т. 2. – 372 с.
4. Клінічна біохімія тканин зуба і пародонта. Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Стоматологія», «Біологія та біохімія», «Медицина» / Микитенко А.О. – Вінниця: Нова Книга, 2024.- 400 с.
5. Клінічна біохімія (підручник) / За ред. проф. Скляр О.Я. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
6. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Книга 2. Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / за ред. Ю.І.Губського, І.В. Ніженковської. - ВСВ «Медицина». - 2021.- 544 с.
7. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Губський Ю.І. Київ-Вінниця: Нова Книга, 2021. – 656 с.
8. Biological and bioorganic chemistry: textbook: in 2 books. Book 2. Biological Chemistry / Gubsky Yu. I., Nezenkovska I.V., Korda M.M. ... Zaichko N.V. et al.; edited by Yu. I. Gubsky, I.V. Nezenkovska. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. – 544 с.
9. Rae P., Crane M., Pattenden R. Clinical Biochemistry (Lecture Notes) 10th Edition, Hoboken, NJ: Wiley, 2018.- 316 p.
10. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.
11. Біохімія людини: підручник, 3-є видання, виправлене та доповнене / за ред. Я.І. Гонського, Т.П. Максимчука – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 732 с.
12. Скляр О.Я. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Скляр, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 706 с.
13. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером / пер. з англ.: О. Ма-тишевська, наук. ред. перекладу: С. Комісаренко – Львів: БАК, 2015 – 1256 с.
14. Chatterjea M.N., Shinde Rana. Textbook of Medical Biochemistry. Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2012. –876 p.
15. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty Second Edition / Peter J Kennely. – Mc Graw Hill Education, 2023. – 813 p.
16. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry/ Denise R.Ferrier – 6th ed., 2014. – 552 p

Тема 3. Клінічна біохімія крові. Біохімія системи гемостазу та фібринолізу, методи лабораторної діагностики. Тромбофілії. Клінічна біохімія крові (хімічний склад, константи, білкові та небілкові речовини), патобіохімія еритроцитів. Біохімічні фактори ендотелію судин та тромбоцитів, їх участь в гемостазі. Коагуляційний гемостаз: фази, шляхи, принципи активації факторів згортання крові, молекулярні механізми гемостазу. Антикоагулянти та інгібітори згортання крові (протеїн С, протеїн S, антитромбін III). Система фібринолізу (плазміноген, активатори та інгібітори). Принципи лабораторної оцінки стану системи гемостазу для контролю ефективності антикоагулянта та тромболітичної терапії (значення у стоматології).

Знати: фізико-хімічні константи крові, їх зміни при патології; методи розділення білків плазми та сироватки крові; склад та функції кінінової системи плазми крові; роль тромбоцитів в системі гемостазу: рецептори тромбоцитів, їх ліганди та функції; роль ендотелію в системі гемостазу, фактори атромбогенності ендотелію; участь біологічно-активних речовин в судинно-тромбоцитарному гемостазі: значення ліпідних медіаторів, вазоактивних молекул (NO, H₂S); характеристику факторів згортання крові – представники, особливості активації та біологічна роль вітамін-К залежних факторів; механізми активації коагуляції через зовнішній та внутрішній шляхи; структуру та функції фібриногену; молекулярні механізми утворення фібрину; роль вітаміну К в гемостазі; біохімічні основи розвитку тромбофілій, геморагічного синдрому та гемофілій.

Вміти: трактувати зміни вмісту загального білку в плазмі крові в умовах патології; пояснювати біохімічні механізми підтримки кислотно-лужної рівноваги, причини та види її порушення; трактувати роль різних типів тромбоцитарних рецепторів та їх індукторів в механізмах гемостазу; характеризувати відмінності структури, функції та механізмів активації факторів системи гемостазу; пояснювати методи оцінки системи гемостазу за різних патологічних станів (скринінгові тести, маркери активації коагуляційної ланки гемостазу та тромбінемії, стан системи фібринолізу); оцінити ризик тромбозів за відповідними лабораторними тестами; пояснити принцип агрегатометрії, різновиди агрегатограм; пояснити біохімічні механізми (молекулярні мішені) дії антиагрегантів та антикоагулянтів.

Перелік основних термінів, параметрів, характеристик до теми:

Гемостаз – це еволюційно сформована реакція організму, спрямована на запобігання крововтратам при пошкодженні судинного русла. Розлади в роботі системи гемостазу часто мають фатальні наслідки. Наприклад, першим маніфестом уражень серцево-судинної системи бувають тромбози. За даними ВООЗ тромбози спричиняють 95% інфарктів міокарду та 85% ішемічних інсультів, і в цілому зумовлюють близько 14 млн. смертей на рік. В більшості випадків тромбози мають тенденцію до повторення, при цьому важкість їх наслідків зростає. Загрозою для життя також стають порушення в системі гемостазу, які зумовлюють гіпокоагуляцію та спонтанні кровотечі. Функція системи гемостазу полягає не лише в зупинці наявної кровотечі, але і в збереженні рідкого стану крові. Процес згортання крові перебуває під постійним контролем системи протизгортання крові — сукупність фізіологічних механізмів, спрямованих на збереження рідкого стану крові, що перешкоджають гемокоагуляції. Система протизгортання крові включає фізіологічні антикоагулянти, до яких належать інгібітор тканинного фактору (TFPI) та антитромбін III, протеїн С та його кофактор - протеїн S. Порушення в системі протизгортання крові супроводжуються високим ризиком тромбозів. Система фібринолізу забезпечує ферментативне розщеплення фібрину і руйнування тромбу. Продукти деградації фібрину, що утворюються в процесі фібринолізу, є маркерами тромбозу. Розуміння ролі біохімічних чинників, які залучені до реалізації судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, стану системи фібринолізу є важливим для визначення діагностичної та лікувальної тактики у професійній діяльності лікаря та науковця.

<i>Простагландини</i>	Циклічні ейкозаноїди, біологічно-активні продукти, які утворюються у каскаді арахідонової кислоти під дією циклоксигенази
<i>Простациклін</i>	Простагландин P _g I, що синтезується в ендотелії і володіє антиагрегатним та вазодилатуючим ефектом
<i>Тромбоксан</i>	Ейкозаноїд, що синтезується тромбоцитами під дією тромбоксансинтетази, активатор агрегації тромбоцитів та вазоконстриктор
<i>Протромбіназа</i>	Ферментний комплекс із активованих факторів коагуляції (Xa+Va+Ca ²⁺), що перетворює неактивний протромбін в

	тромбін (II→IIa) на мембрані тромбоцитів
<i>Антитромбін III</i>	Інгібітор зсідання крові (не залежить від вітаміну К), є інгібітором тромбіну, XIIa, XIa, IXa, VIIa факторів системи зсідання крові. Активується гепарином
<i>Протеїн С</i>	Вітамін К-залежний інгібітор зсідання крові, що активується комплексом тромбін-тромбомодулін
<i>Фактор V G1691A (FV Leiden)</i>	Аутосомно-домінантна мутація Лейден гена фактору V, яка викликає резистентність до дії активованого протеїну С (РАПС), і багаторазово підвищує ризик тромбозів
<i>Вітамін К-залежні фактори зсідання крові</i>	фактори коагуляції II (протромбін), VII (проконвертин), IX (антигемофільний глобулін В, фактор Крістмаса), X (тромботропін, фактор Стюарта-Прауера), утворення яких потребує вітаміну К.
<i>PIVKA (protein induced in Vitamin K absence or antagonist)</i>	дефектні білки - попередники вітамін К залежних факторів зсідання крові. Утворюються в печінці при дефіциті вітаміну К та прийомі непрямих антикоагулянтів (варфарину, дикумарину), що призводить до порушення згортання крові
<i>Тромбофілія</i>	Підвищена схильність до спонтанного тромбоутворення в судинах, в основі якої лежать порушення в різних ланках системи гемостазу та порушення гемореології. Проявляються тромбофілії спонтанними тромбозами, тромбозами незвичної локалізації (судини верхніх кінцівок), ранніми тромбозами (до 45 років), частими рецидивами тромбозів, сімейним анамнезом.
<i>«Гіперкоагуляційний синдром»</i>	коагулопатія з лабораторними ознаками прискореного згортання крові, при цьому тромбозів в артеріальному та венозному руслі не виявляється
<i>Генетичні фактори ризику тромбофілії</i>	мутація фактору V G1691A (мутація FV Leiden), G20210A гена протромбіну (FII G20210A), вроджений дефіцит антитромбіну III та протеїну С, поліморфізм гена 5,10-MTHFR C677T
<i>Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК)</i>	Маркери тромбінемії, викликають посилення агрегації тромбоцитів в судинах і збільшують ризик тромбозу
<i>D-димер</i>	Продукти деградації фібрину, що входили до складу тромбу. Характеризує інтенсивність утворення та лізису фібринових згустків. Маркер тромбозу.

Скринінгові тести для аналізу стану системи гемостазу

Тести	Характеристика параметрів системи гемостазу	Зміни
Час кровотечі	Час тромбування капілярів в секундах.	Зростає при порушенні функції тромбоцитів
Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) Норма - 27-45 с	Характеристика процесу активації факторів внутрішнього шляху зсідання крові (XII, XI, IX, VIII, V, X, II, I). Виявлення порушення рівноваги між прокоагулянтами та антикоагулянтами.	Зростає при дефіциті XII, XI, IX, VIII, V, X, II, I факторів, накопиченні інгібіторів згортання крові, наявності антифосфоліпідних антитіл Зменшується при тромбофіліях
Протромбіновий час (ПЧ) Норма - 13-18 с	Характеристика процесу активації факторів зовнішнього шляху зсідання крові (VII, V, X, II, I). Виявлення порушення рівноваги	Зростає при дефіциті VII, V, X, II, I факторів, Зменшується при тромбофіліях

	між прокоагулянтами та антикоагулянтами.	
Тромбіновий час (ТЧ) Норма - 15-25 с	Характеристика кінцевого етапу зсідання крові (перетворення фібриногену в фібрин).	Зростає при гіпофібриногенемії та в присутності інгібіторів, що блокують дію тромбіну
Вміст фібриногену Норма – 1,8-3,5 г/л	Виявлення гіпо- та гіперфібриногенемії	Зростання рівня фібриногену в крові є фактором ризику тромбозів, зниження - геморагій
Загальна фібринолітична активність плазми крові Норма – 150 – 300 хв	Фібринолітична активність плазми крові	Зниження є ризиком тромбозів Значне підвищення при ДВЗ
Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК)	Маркери тромбінемії, посилюють агрегацію тромбоцитів	Підвищення рівня РФМК є маркером ризику тромбозів
D-димер Норма < 0,5 мкг/мл (< 500 нг/мл)	Продукти деградації фібрину, що входили до складу тромбу.	Характеризує інтенсивність утворення та лізису фібринових згустків. Маркер тромбозу.
МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення) або INR (International Normalized Ratio),	$\text{МНВ} = \left(\frac{\text{ПЧ пацієнта}}{\text{ПЧ контролю}} \right)^{\text{МІЧ}}$ <p>ПЧ пацієнта: Час зсідання плазми пацієнта (сек.); ПЧ контролю: Середній час зсідання здорової людини; МІЧ (ISI): Міжнародний індекс чутливості тромбoplastину (вказаний на упаковці реагенту).</p>	0.8 – 1.2 - норма. 2.0 – 3.0 - терапевтичне вікно для пацієнтів на варфарині > 3.5 ризик спонтанної кровотечі

Значення МНВ у стоматології: стоматолог повинен знати рівень МНВ перед початком маніпуляцій, пов'язаних із ризиком кровотечі (видалення зубів, імплантація, кюретаж): 0.8 – 1.2 - норма для здорової людини, будь-які втручання дозволені; 2.0 – 3.0 - дозволено видалення до 2-х зубів, встановлення імплантату, потрібен місцевий гемостаз; 3.0 – 3.5 - високий рівень антикоагуляції, можливі лише невеликі втручання, обов'язкові шви та гемостатична губка; > 3.5 - ризик спонтанної кровотечі, втручання протипоказані.

Література:

1. Клінічна біохімія. Текст і кольорові ілюстрації : пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шривастава Р., Дінс К.; наук. ред. Лаповець Л.– К.: ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 183 с.
2. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін./; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 316 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2023. Т. 2. – 372 с.
4. Клінічна біохімія тканин зуба і пародонта. Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Стоматологія», «Біологія та біохімія», «Медицина» / Микитенко А.О. – Вінниця: Нова Книга, 2024.- 400 с.
5. Клінічна біохімія (підручник) / За ред. проф. Склярова О.Я. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
6. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Книга 2. Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / за ред. Ю.І.Губського, І.В. Ніженковської. - ВСВ «Медицина». - 2021.- 544 с.

7. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Губський Ю.І. Київ-Вінниця: Нова Книга, 2021. – 656 с.
8. Biological and bioorganic chemistry: textbook: in 2 books. Book 2. Biological Chemistry / Gubsky Yu. I., Nezenkovska I.V., Korda M.M. ... Zaichko N.V. et al.; edited by Yu. I. Gubsky, I.V. Nezenkovska. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. – 544 с.
9. Rae P., Crane M., Pattenden R. Clinical Biochemistry (Lecture Notes) 10th Edition, Hoboken, NJ: Wiley, 2018.- 316 p.
10. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.
11. Біохімія людини: підручник, 3-є видання, виправлене та доповнене / за ред. Я.І. Гонського, Т.П. Максимчука – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 732 с.
12. Склярів О.Я. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 706 с.
13. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером / пер. з англ.: О. Матишевська, наук. ред. перекладу: С. Комісаренко – Львів: БаК, 2015 – 1256 с.
14. Chatterjea M.N., Shinde Rana. Textbook of Medical Biochemistry. Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2012. –876 p.
15. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty Second Edition / Peter J Kennely. – Mc Graw Hill Education, 2023. – 813 p.
16. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry/ Denise R.Ferrier – 6th ed., 2014. – 552 p

Тема 4. Клінічна біохімія запалення. Новітні біохімічні маркери запального процесу. Етапи та ключові ферменти запалення. Медіатори запалення, класифікація, представники. Ліпідні медіатори запалення (простагландини, лейкотрієни, ізопростани): механізм утворення, біологічні ефекти, характеристика ізоформ циклооксигенази, 5-ліпооксигенази. Білки гострої фази, класифікація, представники, діагностичне значення. Регулятори запалення (цитокіни, тол-подібні рецептори, фактори транскрипції, протеїни теплового шоку, янус-кінази) та їх роль в стоматології.

Знати: роль медіаторів запалення, класифікацію за походженням (клітинні, плазмові), за хімічною природою та спрямуванням дії; лізосомні фактори (ферменти, неферментні катіонні білки), ліпідні медіатори запалення: особливості утворення (ізоформи циклооксигенази, ліпооксигенази), біологічні ефекти; активні форми кисню як медіатори запалення; пускові механізми запалення, роль тол-подібних рецепторів; етапи запальної відповіді; утворення активних форм H_2S і NO , їх роль в запальній реакції, значення ізоформ синтази оксиду азоту; роль транскрипційних факторів в регуляції запального процесу.

Вміти: аналізувати роль флогогенних факторів та пускових механізмів запалення; трактувати стадії запального процесу; оцінити роль та динаміку утворення клітинних та плазмових медіаторів у процесі запалення; пояснити значення сигнальних систем запалення та тол-подібних рецепторів; інтерпретувати сучасні методи лабораторної діагностики запальних процесів; оцінювати зміни білків гострої фази запалення, прокальцитоніну, пресепсину; пояснювати біохімічні основи дії протизапальних засобів глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, засобів біологічної терапії.

Перелік основних термінів, параметрів, характеристик до теми:

Запалення - це місцева реакція тканин на пошкодження, що характеризується порушенням мікроциркуляції, зміною реакції сполучної тканини і елементів системи крові. Реакція спрямована на обмеження, локалізацію вогнища ушкодження, знищення негативного фактора і відновлення пошкодженої тканини. Біологічна доцільність запальної реакції має відносний характер, оскільки запалення нерідко стає причиною захворювання, що веде до смерті організму. Запалення слід розглядати, як

приспосувальну реакцію, яка має позитивне значення для виду в цілому, хоча може створювати негативні наслідки для індивідууму. Причинами запалення можуть бути різноманітні чинники: механічні пошкодження, фізичні фактори, гіпертермія, опікова хвороба, дія низьких температур, хімічні агенти, але головним чинником - інфекційні агенти. Регуляція запалення - складний багатоетапний процес, до контролю якого залучено понад 200 генів, велика кількість клітинних рецепторів (в т.ч. тол-подібні рецептори вродженого імунітету); імунокомпетентні клітини; батарея білкових факторів – регуляторів транскрипції, трансляції, епігенетичних регуляторів експресії про/ та протизапальних медіаторів; імунорегуляторні білки та пептиди локальної та дистантної дії – цитокіни, фактори росту, хемокіни; гормони; ферментні системи (циклооксигеназа, ліпоксигеназа, НАДФН-оксидаза, фосфоліпаза A2, синтаза оксиду азоту); газові медіатори (оксид азоту, сірководень, активні форми кисню) тощо. Дисрегуляція процесів запалення лежить в основі розвитку практично всіх відомих патологічних станів. Тому більшість сучасних досліджень спрямовано на виявлення нових молекулярних мішеней та розробку засобів прицільного контролю різних сигнальних систем, залучених у запальний процес. Вивчення модуляторів активності тол-подібних рецепторів, цитокінових рецепторів, янус-кіназ відкриває перспективи для ранньої діагностики та таргетного (цільового) лікування персистуючих запальних процесів, автоімунних захворювань, подолання вірус-індукованого «цитокінового шторму» тощо.

<i>Запалення</i>	еволюційно сформована реакція живої тканини на пошкодження, яка спрямована на знешкодження агента, що викликав пошкодження, та відновлення ураженої тканини.
<i>Медіатори запалення</i>	Біологічно-активні молекули, що утворюються у відповідь на дію запального чинника, і реалізують запальну відповідь
<i>Ейкозаноїди</i>	Ліпідні медіатори запалення, що утворюються в каскаді арахідонової кислоти
<i>Циклооксигеназа</i>	Фермент, що забезпечує утворення простагландинів (циклічних ендопероксидів) з арахідонової кислоти
<i>Ліпоксигеназа</i>	Фермент, що утворює лейкотриєни (ациклічні гідропероксиди) з арахідонової кислоти
<i>НАДФН-оксидаза</i>	Фермент лейкоцитів, що ініціює утворення активних форм кисню під час фагоцитозу
<i>Тол-подібні рецептори (Toll-like receptors = TLRs)</i>	клас простих, мембранозв'язаних, некаталітичних білків-рецепторів, які відграють ключову роль в роботі системи вродженого (неспецифічного) імунітету. TLRs відповідають за розпізнавання консервативних молекулярних структур патогенних мікроорганізмів (<i>Pathogen-associated molecular patterns = PAMPs</i>) та молекулярних структур, які вивільняються при пошкодженні власних клітин макроорганізма патерни (<i>Damage-associated molecular patterns = DAMPs</i>).
<i>Ядерний фактор каппа-В (NF-κB)</i>	фактор транскрипції, який активує транскрипцію більшості прозапальних генів
<i>Білки гострої фази</i>	Білки, синтез яких активується у відповідь на запальний стимул, і значно зростає у плазмі крові через декілька годин від початку запального процесу. Синтезуються переважно у печінці. Головний представник – С-реактивний білок.
<i>Прокальцитонін, пресепсин</i>	Білки плазми крові, ранні маркери сепсису
<i>Цитокіни</i>	Гістогормони білкової природи, що синтезуються лейкоцитами та іншими клітинами, діють місцево та дистантно, через специфічні рецептори на клітина-мішенях, є регуляторами запальної відповіді

Література:

1. Клінічна біохімія. Текст і кольорові ілюстрації : пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шривастава Р., Дінс К.; наук. ред. Лаповець Л.– К.: ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 183 с.
2. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін./; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 316 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2023. Т. 2. – 372 с.
4. Клінічна біохімія тканин зуба і пародонта. Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Стоматологія», «Біологія та біохімія», «Медицина» / Микитенко А.О. – Вінниця: Нова Книга, 2024.- 400 с.
5. Клінічна біохімія (підручник) / За ред. проф. Склярова О.Я. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
6. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Книга 2. Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / за ред. Ю.І.Губського, І.В. Ніженковської. - ВСВ «Медицина». - 2021.- 544 с.
7. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Губський Ю.І. Київ-Вінниця: Нова Книга, 2021. – 656 с.
8. Biological and bioorganic chemistry: textbook: in 2 books. Book 2. Biological Chemistry / Gubsky Yu. I., Nezenkovska I.V., Korda M.M. ... Zaichko N.V. et al.; edited by Yu. I. Gubsky, I.V. Nezenkovska. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. – 544 с.
9. Rae P., Crane M., Pattenden R. Clinical Biochemistry (Lecture Notes) 10th Edition, Hoboken, NJ: Wiley, 2018.- 316 p.
10. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.
11. Біохімія людини: підручник, 3-е видання, виправлене та доповнене / за ред. Я.І. Гонського, Т.П. Максимчука – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 732 с.
12. Скляров О.Я. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Скляров, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 706 с.
13. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером / пер. з англ.: О. Ма-тишевська, наук. ред. перекладу: С. Комісаренко – Львів: БаК, 2015 – 1256 с.
14. Chatterjea M.N., Shinde Rana. Textbook of Medical Biochemistry. Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2012. –876 p.
15. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty Second Edition / Peter J Kennely. – Mc Graw Hill Education, 2023. – 813 p.
16. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry/ Denise R.Ferrier – 6th ed., 2014. – 552 p

Тема 5. Біохімічні маркери в діагностиці найпоширеніших патологічних станів та метаболічних розладів, нові досягнення лабораторної діагностики. Біохімічні маркери атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, біохімічні індикатори змін в міокарді при метаболічних порушеннях, коронаросклерозі, їх зв'язок із «стоматологічним здоров'ям». Біохімічні методи в діагностиці захворювань органів травної системи та гепатобіліарної системи. Біохімічні маркери ренальної дисфункції, зв'язок з процесами мінералізації та ремоделювання тканин зуба та пародонту. Діагностичне значення цистатину С, ліпокаліну (NGAL), реналази, КІМ-1, IL-18. Підсумковий контроль з модулю 1.

Знати: біохімічні механізми атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, біохімічні зміни в міокарді при метаболічних порушеннях, коронаросклерозі, ішемії; клініко-біохімічні критерії захворювань органів травної та гепатобіліарної системи, механізми порушення

метаболізму в гепатоцитах; патогенез вроджених та набутих жовтяниць; роль нирок у підтриманні гомеостазу організму та кислотно-лужної рівноваги.

Вміти: оцінювати значення сучасних клініко-біохімічних маркерів поширених патологічних станів, інтерпретувати нові лабораторні показники ендотеліальної дисфункції, ураження серця та судин, патології травної та гепатобіліарної системи, ренальної дисфункції.

Перелік нових клініко-біохімічних біомаркерів та понять до теми:

Ліпопротеїн (а), ЛП(а) – особливий тип ліпопротеїнів, що виявляється лише у 20% здорових осіб в популяції (вважається, що в нормі він не присутній). Індіанці мають більш високий рівень ЛП(а), ніж у західних популяцій. Апопротеїн (а) високо глікозильований білок, що синтезується в печінці, у плазмі прикріплюється до апоВ100-ЛПНЩ і утворює ЛП(а). За властивостями схожий на білок гострої фази. Викликає порушення обміну холестеролу, інгібує фібриноліз, посилює деструктивні та атеросклеротичні процеси в судинах. Підвищення рівня ЛП(а) вище 30 мг/дл підвищує в 3 рази ризик інфаркту міокарду в ранньому віці (30-40 років). Якщо підвищення рівня ЛП(а) асоціюється з високим рівнем ЛПНЩ, то ризик інфаркту зростає ще більш.

Галектин-3 (Gal-3) — інноваційний біомаркер, який у сучасній доказовій медицині посідає ключове місце в оцінці фіброзу та запалення. Це білок, що належить до родини лектинів і здатен зв'язувати бета-галактозиди. Це маркер ризику прогресування серцевої недостатності. Якщо рівень Gal-3 високий, це означає, що фіброз триває, і стан пацієнта погіршуватиметься незалежно від поточної терапії. Пацієнти з рівнем Gal-3 > 17,8 нг/мл мають значно вищий ризик смертності протягом найближчих років. Також галектин-3 є раннім маркером переходу гострого пошкодження нирок у хронічну форму, оскільки прискорює розвиток тубулоінтерстиціального фіброзу. Висока концентрація галектину-3 асоціюється з онкологічною патологією, метастазуванням та здатністю ракових клітин уникати імунної відповіді. Особливо актуальний при дослідженні пухлин щитоподібної залози, молочної залози та підшлункової залози.

Кардіотрофін-1 (CT-1) — це цитокін із родини інтерлейкіну-6 (IL-6), який відіграє ключову роль у регуляції структури та функції міокарда. У клінічній біохімії він розглядається як чутливий маркер гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та раннього серцевого ремоделювання.

Цистатин С - це білок з сімейства інгібіторів цистеїнових протеаз, який в організмі людини постійно продукується всіма клітинами, що містять ядра. Цистатин С вільно фільтрується нирками через клубочкову мембрану завдяки малій молекулярній масі і його рівень відносно стабільний в системній циркуляції. Він майже повністю метаболізується в проксимальних канальцях, тому в сечу потрапляє лише мізерна кількість. Його концентрація в крові залежить виключно від фільтрації (норма – менше 1 мг/л). Цистатин С в сироватці негативно корелює з величиною швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), будучи чутливим маркером порушення ШКФ, особливо за відсутності збільшення креатиніну. Цистатин С є "золотим стандартом" для виявлення латентної стадії ХХН (хронічної хвороби нирок): "Креатинінова сліпа зона": коли ШКФ знижується з 90 до 60 мл/хв, креатинін часто залишається в нормі. Цистатин С у цей період вже демонструє стабільне зростання, що інформативно вже на ранніх стадіях порушення функції нирок. Рівень цистатину С корелює з рівнями тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, підвищення його рівня після інфаркту міокарда є несприятливою ознакою. Рекомендується розраховувати ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (2012), яка поєднує дані креатиніну та цистатину С. Це забезпечує найвищу точність у діагностиці ниркової патології згідно з доказовими протоколами.

Ліпокалін (NGAL) - "нирковий тропонін". NGAL синтезується епітелієм ниркових канальців у відповідь на ішемію або токсичне пошкодження. Діагностичне значення: Підвищується в крові та сечі вже через 2 години після пошкодження нирок

(креатинін — через 24–48 годин). Моніторинг пацієнтів у реанімації, після кардіохірургічних операцій або введення контрастних речовин.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)- специфічний білок, що з'являється на поверхні клітин проксимальних канальців лише при їх пошкодженні. Діагностичне значення: Це "маркер смерті клітин". Його практично немає в сечі здорових людей. Маркер ранньої діагностики гострого канальцевого некрозу. Дозволяє відрізнити пошкодження паренхіми нирок від преренальної азотемії.

Реналаза (Renalase) - відносно новий фермент-гормон, що синтезується переважно в нирках. Реналаза метаболізує катехоламіни (адреналін, норадреналін) у крові. Дефіцит реналази призводить до неконтрольованої артеріальної гіпертензії при ХХН. Вважається маркером кардіоренального синдрому та фіброзу нирок.

Інтерлейкін-18 (IL-18)- прозапальний цитокін, який активується безпосередньо в нирках під час ішемії. Підвищується в сечі при гострому пошкодженні нирок, але залишається низьким при хронічних хворобах нирок без загострення. Допомогає прогнозувати ризик летальності у пацієнтів у критичному стані.

Альфа-фетопротейн-L3 (AFP-L3) та DCP - маркери використовуються для раннього виявлення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). AFP-L3: Це специфічна фракція альфа-фетопротейну, яка виробляється саме раковими клітинами. Вона набагато точніша за звичайний АФП. DCP (Дес-гамма-карбокситромбін): Аномальна форма протромбіну, яка з'являється в крові при злоякісних процесах у печінці ще до того, як пухлину можна буде побачити на УЗД.

FGF-21 (Фактор росту фібробластів 21) - новий метаболічний маркер, що синтезується печінкою. Його рівень різко зростає при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) та інсулінорезистентності. Він розглядається як потенційна мішень для лікування ожиріння та діабету.

ФіброТест (FibroTest) - запатентований комплексний показник, який базується на математичному поєднанні п'яти стандартних та нових маркерів: Альфа-2-макроглобулін (білок гострої фази, що бере участь у фіброгенезі); гаптоглобін (його рівень падає при ураженнях гепатоцитів); аполіпропротеїн А1 (білоксинтезуюча функція, компонент ЛПВЩ); білірубін; ГГТ (гамма-глутамілтрансфераза). Дає кількісну оцінку стадії фіброзу (F0-F4) та активності некрозапального процесу.

Прямі маркери фіброзу печінки (Enhanced Liver Fibrosis - ELF) - гіалуронова кислота (НА): основний компонент сполучної тканини; P3NP (N-термінальний пропептид колагену III типу): показник активного синтезу колагену; TIMP-1 (тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ-1).

Фрагменти цитокератину-18 (CK-18) - маркер апоптозу гепатоцитів (при пошкодженні печінки (особливо при стеатогепатиті) активуються ферменти каспази, які розщеплюють внутрішньоклітинний білок цитокератин-18. Його фрагменти потрапляють у кров. Діагностичне значення: Дозволяє відрізнити простий стеатоз (накопичення жиру) від стеатогепатиту (запалення та руйнування клітин). Це критично для прогнозування ризику цирозу.

Фекальна еластаза-1 (FE-1) — це найбільш специфічний та інформативний неінвазивний біомаркер, який використовується в сучасній гастроентерології для оцінки екзокринної функції підшлункової залози. Еластаза-1 — це протеолітичний фермент, який синтезується виключно ацинарними клітинами підшлункової залози. На відміну від інших ферментів (амілази чи ліпази), еластаза не розщеплюється під час проходження через кишечник, що робить її ідеальним маркером для аналізу калу.

Стоматологічні аспекти метаболічних порушень

Патологія	Лабораторний показник	Вплив на стоматологічне здоров'я
Цукровий діабет	Гіперглікемія, високий глікований гемоглобін (HbA1c)	Різка прогресування пародонтиту, ксеростомія (сухість), погане загоєння ран.

Атеросклероз, Коронаросклероз	Дисліпідемія (високий ХС ЛПНЩ, низький ХС ЛПВЩ)	Зниження мікроциркуляції в яснах, атрофія альвеолярного відростка, ризик ускладнень при імплантації.
Гіпергомоцистеїнемія	Високий гомоцистеїн	Деструкція колагену в пародонті, ризик ускладнень при імплантації.

Зв'язок між серцево-судинною системою і ротовою порожниною реалізується через вісь «пародонт-міокард». Хронічний пародонтит є постійним джерелом запалення. Бактерії з ясенних кишень та їхні токсини (ЛПС) потрапляють у кровотік. Це стимулює синтез С-реактивного білку (СРБ) та інших білків гострої фази в печінці. Системне підвищення рівня СРБ сприяє прогресуванню коронаросклерозу. Патогени пародонта (наприклад, *Porphyromonas gingivalis*) можуть безпосередньо виявлятися в атеросклеротичних бляшках коронарних артерій. При стоматологічних маніпуляціях бактерії можуть осідати на клапанах серця, викликаючи інфекційний ендокардит.

Література:

1. Клінічна біохімія. Текст і кольорові ілюстрації : пер. 7-го вид. / Мерфі М., Шривастава Р., Дінс К.; наук. ред. Лаповець Л. – К.: ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 183 с.
2. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін./; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 316 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2023. Т. 2. – 372 с.
4. Клінічна біохімія тканин зуба і пародонта. Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Стоматологія», «Біологія та біохімія», «Медицина» / Микитенко А.О. – Вінниця: Нова Книга, 2024.- 400 с.
5. Клінічна біохімія (підручник) / За ред. проф. Скляр О.Я. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
6. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Книга 2. Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / за ред. Ю.І.Губського, І.В. Ніженковської. - ВСВ «Медицина». - 2021.- 544 с.
7. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Губський Ю.І. Київ-Вінниця: Нова Книга, 2021. – 656 с.
8. Biological and bioorganic chemistry: textbook: in 2 books. Book 2. Biological Chemistry / Gubsky Yu. I., Nezenkovska I.V., Korda M.M. ... Zaichko N.V. et al.; edited by Yu. I. Gubsky, I.V. Nezenkovska. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. – 544 с.
9. Rae P., Crane M., Pattenden R. Clinical Biochemistry (Lecture Notes) 10th Edition, Hoboken, NJ: Wiley, 2018.- 316 p.
10. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.
11. Біохімія людини: підручник, 3-є видання, виправлене та доповнене / за ред. Я.І. Гонського, Т.П. Максимчука – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 732 с.
12. Скляр О.Я. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Скляр, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – 706 с.
13. Нельсон Д., Кохс М. Основи біохімії за Ленінджером / пер. з англ.: О. Матишевська, наук. ред. перекладу: С. Комісаренко – Львів: БАК, 2015 – 1256 с.
14. Chatterjea M.N., Shinde Rana. Textbook of Medical Biochemistry. Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2012. –876 p.
15. Harper's Illustrated Biochemistry Thirty Second Edition / Peter J Kennely. – Mc Graw Hill Education, 2023. – 813 p.
16. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry/ Denise R.Ferrier – 6th ed., 2014. – 552 p

Інформаційні ресурси з клінічної біохімії

Електронна адреса сайту університету: <http://vnm.edu.ua>

Електронна адреса сайту бібліотеки університету: <http://library.vnm.edu.ua>

Всесвітня організація охорони здоров'я <http://www.who.int/en/>

МОЗ України <https://moz.gov.ua/>

Центр громадського здоров'я МОЗ України <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan>

PubMed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB): <https://iubmb.org>

FEBS: Federation of European Biochemical Societies: <https://www.febs.org/>

Державний реєстр харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок.

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/reg_foodstuff.html

<https://www.brenda-enzymes.org/>

<https://www.enzyme-database.org/news.php>

The UKRAINIAN BIOCHEMICAL SOCIETY – UBS

https://www.biochemistry.org.ua/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=273&Itemid=803&lang=uk