|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФГБОУ ВПО**  **Казанский ГМУ кафедра биохимии и**  **клинической лабораторной диагностики** | **Билет № A** | **Утверждаю зав.каф.**  **д.м.н. профессор**  **Мустафин И.Г.** |

1. Введение в клиническую биохимию. Клиническая биохимия как наука. Место клинико-биохимических исследований в диагностическом процессе.

Клиническая биохимия - преимущественно клинико-диагностическая часть науки. Основываясь во многом на результатах, полученных патобиохимией, она ставит своей задачей разработку и использование стандартных методов диагностики патологических состояний, и контроля за течением заболевания, эффективности лечения и прогноза.

Клиническая биохимия традиционно разделяется на общую и частную.

Общая решает следующие задачи:

1. Разработка общих методических подходов биохимических исследований патологических процессов.
2. Установление границы нормы тех или иных параметров.
3. Выявление и устранение причин ошибок при проведении биохимических исследований.
4. Осуществление контроля качества биохимических исследований.

Частная клиническая биохимия использует методы и приемы общей клинической биохимии в определеных медицинских дисциплинах с учетом их особенности и специфики (терапия, хирургия, педиатрия, акушерство и гинекология и т.д.).

1. Белки плазмы крови. Альбумины, глобулины. Диагностическое значение определения общего количества белка в плазме крови и отдельных фракций белков.

Общее количество белков в плазме крови составляет 7—8%. Общее количество белков в плазме составляет 60-85 г/л. С возрастом количество белков в плазме крови человека уменьшается до 65-67 г/л. В сыворотке крови 0,18-0,37 г/л.

Белки плазмы могут быть подразделены на две фракции, отличающиеся по своим физико-химическим свойствам:

* сывороточные альбумины
* сывороточные глобулины

Методом электрофореза белки плазмы крови можно разделить на 5 фракций:

* Альбумины 55-65%
* α1 –глобулины2-4%
* α2 –глобулины 6-12%;
* β- глобулины 8-12%
* γ-глобулины 12-22%

Общее содержание белков плазмы определяет коллоидно-осмотическое, или онкотическое, давление плазмы. Обладая свойством кислоты и основания, белки плазмы способны выявлять буферные свойства при поступлении в кровь кислот и оснований. Белки плазмы крови принимают непосредственное участие в белковом обмене всего организма. Белки плазмы интенсивно образуются и, очевидно, столь же быстро потребляются. Наряду с некоторыми другими факторами, белки плазмы крови играют существенную защитную роль при внедрении в организм инфекционного начала. Невосприимчивость организма к инфекционным заболеваниям (иммунитет), в особенности приобретаемая в результате перенесенной болезни или проведенных прививок, в ряде случаев зависит от образования особых защитных или иммунных тел белковой природы, поступающих в плазму крови. Во всех случаях, когда в организм попадает чужеродный белок (антиген), в организме образуются так называемые антитела — вещества тоже белковой природы. Местом образования их является ретикуло-эндотелиальная и лимфоидная ткань. В одних случаях эти вещества обезвреживают ядовитые вещества (токсины), выделяемые микроорганизмами (антитоксины). В других случаях в сыворотке крови образуются вещества, или склеивающие микробы (агглютинины), или растворяющие их (л и з и н ы), или осаждающие чужеродные для организма белки (и р е ц и п и т и н ы).

1. Алгоритм лабораторного обследования больного с сахарным диабетом на разных стадиях заболевания.

Сахарный диабет 1 типа характеризуется низким уровнем инсулина, 2 типа – нормальным или заниженным. Определение инсулина применяется для подтверждения диагноза у людей с пограничными диагнозами, нарушениями толерантности к глюкозе в норме уровень глюкозы равен 15 – 180 пмоль/л (2-25 мкед-л).  Не менее важными являются дополнительные исследования для диагностики сахарного диабета. К ним относятся определение С-пептида. Инсулин и С-пептид являются конечными продуктами преобразования проинсулина в бета-клетках островков поджелудочной железы. Определение С-пептида обеспечивает контроль за функционированием бета-клеток поджелудочной железы и продукцией инсулина. С-пептид позволяет оценить уровень инсулина и более четко подобрать (недостающую) дозу инсулина. Если С-пептид в крови снижается, то это говорит о недостаточности инсулина, вырабатываемого особыми клетками поджелудочной железы. В норме уровень С-пептида равен 0,5 – 2,0 мкг/л.

В настоящее время большое внимание уделяется определению антитео (iCA) к бета-клеткам островков Лангерганса, наличие которых ведет к разрушению самих клеток и нарушению синтеза инсулина, следствием чего и является появление СД 1-го типа. Аутоиммунные механизмы разрушения клеток могут запускаться и рядом внешних факторов, таких как вирусные инфекции, различные формы стресса и воздействие токсических веществ. Таким образом, определение антител к бета-клеткам может быть использовано для ранней диагностики и выявления предрасположенности к СД 1-го типа. У пациентов с наличием аутоантител наблюдается прогрессивное снижение функции бета-клеток и секреции инсулина.

Антитела (iCA) к инсулину находят у 35-40% пациентов с впервые выявленным диабетом 1-го типа. Антитела  (iCA) к диабету могут наблюдаться в стадии преддиабета.

Из большого количества осложнений сахарного диабета следует обратить внимание на такое грозное осложнение сахарного диабета как диабетическая нефропатия. Диагностика диабетической нефропатии базируется на данных микроальбуминурии, выявление которой зависит от времени начала заболевания и типа СД. У больных СД 1-го типа определение микроальбуминурии проводят ежегодно. У больных, страдающих СД 2-го типа, определение микроальбуминурии проводят 1 раз в 3 месяца с момента диагностики заболевания. При появлении протеинурии мониторинг прогрессирования диабетической нефропатии включает определение 1 раз в 5 - 6 месяцев скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга), уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, а также артериальное давление. У больных СД 1-го типа обнаружить доклиническую стадию нефропатии можно, проводя мониторинг артериального давления и определение микроальбумин. Обычно, уже на ранней стадии нефропатии при наличии микроальбуминурии выявляется /умеренное и прогрессивно увеличивающееся артериальное давление. У больных диабетом уровень микроальбуминурии может превышать норму в 10 – 100 раз. Данный маркер отражает также риск развития сосудистых осложнений при диабете первого и второго типов.

Как показали многочисленные исследования последних лет – основная роль в патогенезе сосудистых осложнений принадлежит гипергликемии, а при сахарном диабете 2 типа – еще и нарушения липидного обмена, которые связаны с избыточной массой тела. С увеличением индекса массы тела (ИМТ) повышается частота гиперхолестенерии. Уровень холестерина обычно выше у лиц с абдоминальным типом ожирения. С увеличением ИМТ повышается уровень триглицеридов, снижается уровень холестерина, ЛВП и повышается уровень холестерина ЛНП. Такой тип липидного профиля характерен для предшественника сахарного диабета 2 типа – синдрома инсулинрезистентности.

4. При хронических инфекционных заболеваниях пищеварительного тракта, дыхательных путей или мочеполовой системы в крови повышается количество поликлональных IgA. Почему при данных заболеваниях повышается синтез IgA? Каковы особенности строения и функционирования данного класса антител.

Основная Функция сывороточного IgA – защита органов ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей от повреждающего действия вирусов. Секреторные иммуноглобулины А препятствуют прикреплению патогенных микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток и блокируют адгезию (образование связи между клетками), что в итоге делает невозможным их повреждение и проникновение бактерий и вирусов под клеточную мембрану. Поэтому при инфекциях этих отделов повышается уровень указанных антител.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФГБОУ ВПО**  **Казанский ГМУ кафедра биохимии и**  **клинической лабораторной диагностики** | **Билет № B** | **Утверждаю зав.каф.**  **д.м.н. профессор**  **Мустафин И.Г.** |

1.Диагностическое значение исследования отдельных ферментов и их изоформ. Алгоритм диагностики нарушений ферментной активности.

При различных заболеваниях часто наблюдается изменение активности ферментов в биологических жидкостях. Это может быть обусловлено рядом причин. Повышение активности может быть результатом ускорения процессов синтеза (например, щелочная фосфатаза при рахите, гепатите), некроза клеток (например, креатинкиназа, аспарагиновая трансаминаза при инфаркте миокарда), понижения выведения (например, щелочная фосфатаза при закупорке желчных путей), повышения проницаемости клеточных мембран (например, аспарагиновая трансаминаза, аланинаминотрансфераза при вирусном гепатите).

2.Роль печени в пигментном (порфириновом ) обмене. Нарушения при патологии печени.

Синтез не­посредственного предшественника гема -протопорфирина наиболее активно проте­кает в печени и в эритроцитах. Группу метаболических заболеваний, при которых имеются дефекты фермен­тов биосинтеза гема, характеризующихся избыточным накоплением и экскрецией порфиринов и их предшественников, на­зывают *порфириями.*Клинические их про­явления разнообразны и могут варьиро­вать от достаточно ярких до стертых. При этом главными клиническими проявлени­ями являются неврологические (психоз, ве­гетативная дисфункция, периферическая нейропатия, боль в животе) и кожные на рушения (чаще всего фотосенсибилиза­ция). Нейропсихические отклонения глав­ным образом характерны для порфирий, в основе которых лежат дефекты фермен­тов, участвующих в начальных этапах ме­таболической цепочки синтеза гема. Дефек­ты ферментов и накопление субстратов на последующих этапах преимущественно ведут к кожным проявлениям. Различные дефекты синтеза гема лежат в основе вы­деления типов порфирий (табл. 6.3). А с учетом того, что синтез протопорфирина наиболее активно протекает в печени и эритроцитах, порфирий делят на печеноч­ные и эритропоэтические. При этом для острых печеночных порфирий (острая пе­ремежающаяся порфирия, наследственная копропорфирия и вариегатная порфирия) характерны обострения с нейропсихической симптоматикой, рвотой, абдоминальны­ми коликами и периферической нейропатией. Важным моментом является то, что обострение возникает под воздействием лекарств, индуцирующих ферменты пече­ни, включая препараты для наркоза — барбитураты, кетамин, пентазоцин, галотан. Факторами, вызывающими обострение печеночных порфирий, также могут быть алкоголь, пероральные контрацептивы, беременность, предменструальный период. Подобно гемофилии, печеночную порфи-рию называют «королевской болезнью», так как она передавалась по наследству в королевских домах Ганновера и Пруссии, а также в семье Стюартов (помешатель­ство короля Англии Георга III связывали с этим заболеванием). Поздняя кожная порфирия, а также эритропоэтические порфирий обычно не сопровождаются острыми неврологически­ми расстройствами. Препараты для нарко­за на них влияния не оказывают. Основ­ным клиническим проявлением этих ви­дов порфирий являются поражения кожи, чаще всего фотосенсибилизация.

3.Методы определения минеральных веществ (кальция, фосфора, хлора).

Для измерения содержания ионизированного кальция крови используются ионоселективные анализаторы. Самым точными чувствительным методом измерения содержания общего кальция в биологических жидкостях считается атомнаяабсорбционная спектрофотометрия. Этот метод обладает высокой специфичностью и является одним из видов спектрального анализа. Для определения содержания неорганического фосфора используются колориметрические методы, самым распространенным является способ Fiske C., Subbarow Y. в различных модификациях. Метод позволяет измерять концентрации неорганического и общего фосфора крови и неорганического фосфора мочи. Белки плазмы осаждают трихлоруксусной или хлорной кислотой и определяют концентрацию неорганического фосфора в безбелковом фильтрате. Для определения содержания кислотрастворимого или липидного фосфора проводят предварительную минерализацию пробы, то есть сжигание. Все колориметрические методы измерения концентрации неорганического фосфора основаны на образовании фосфорно-молибденовой кислоты, количество который определяется восстановлением ее до молибденового синего, имеющего яркую окраску. Этот метод дает самые точные результаты.

4. В ставших классическими экспериментах, голуби, содержавшиеся на экспериментальной диете, утрачивали координацию движений и способность удерживать своё тело в равновесии. Уровень пирувата в крови и мозге этих птиц значительно превышал нормальный. Такое состояние проходило, если голубям давали мясо. Объясните эти наблюдения.

Недостаточность тиамина.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФГБОУ ВПО**  **Казанский ГМУ кафедра биохимии и**  **клинической лабораторной диагностики** | **Билет № С** | **Утверждаю зав.каф.**  **д.м.н. профессор**  **Мустафин И.Г.** |

1. Клиническая энзимология. Строение, физико-химические свойства и механизм действия ферментов. Кинетика ферментативных реакций Гипо- и гиперферментемия, энзимопатия.

Ферменты - это белки, которые действуют как катализаторы в биологических системах.

Химическая природа: белки.

Физико-химические свойства:

1)являются амфотерными соединениями;

2)вступают в те же качественные реакции, что и белки (биуретовую, ксантопротеиновую, фолина и др.);

3)подобно белкам растворяются в воде с образованием коллоидных растворов;

4)обладают электрофоретической активностью;

5)гидролизуются до аминокислот;

6)склонны к денатурации под влиянием тех же факторов: температуры, изменениях рН, действием солей тяжелых металлов, действием физических факторов (ультразвук, ионизирующее излучение и др.);

7)имеют несколько уровней организации макромолекул, что подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, ЯМР, ЭПР.

В основе многих заболеваний лежат нарушения функционирования ферментов в клетке - энзимопатии. Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретённые) энзимопатии. Приобретённые энзимопатии, как и вообще протеинопатии, по-видимому, наблюдают при всех болезнях.

1. Молекулярные аспекты воспаления. Клетки воспалительного инфильтрата. Гуморальные медиаторы воспаления. Белки острой фазы. Макроглобулины. Миоглобин.

Воспалительный инфильтрат состоит главным образом из клеток гематогенного происхождения, причем известно, что при остром воспалении преобладают нейтрофильные лейкоциты, а при хроническом — мононуклеары. Тем не менее и при хроническом воспалении в инфильтрате присутствует то или иное количество нейтрофилов (тканевых микрофагов).

К гуморальным медиаторам относят кинины, активные компоненты ком-племента (С5а, С3а, С3b, комплекс С5а - С9а, С5а des Arg) , а также факторы систем гемостаза и фибринолиза.

Белки острой фазы – это белки, синтезированные преимущественно в печени, при реакции на воспалительный стимул концентрация в плазме крови повышается в несколько сот раз. Белки острой фазы: - С - реактивный белок - Фибриноген - Сывороточный амилоид А. Синтез белков гепатоцитами регулируют цитокины: - IL-6 (для СРБ и фибриногена) - IL-1 и TNF (для сывороточного амилоида А).

Человеческий альфа-2-макроглобулин представляет собой высокомолекулярный гликопротеин плазмы крови, весом 720 кДа, имеющий тетрамерную структуру и большое количество дисульфидных связей. Он является самым большим неглобулиновым белком, одним из основных компонентов фракции альфа-2-глобулинов и облает множеством разнообразных функций. В частности, он участвует в ингибировании различных типов неспецифичных протеиназ плазмы, транспорте цитокинов, ростовых факторов, гормонов, в развитии иммунных и воспалительных реакций, проявляет иммуносупрессивные свойства. Также А2М принимает участие в механизмах ингибирования ферментных каскадов в системе комплемента, калликреин-кининовой системе, системе свертывания крови и фибринолиза.

В норме миоглобина в крови настолько мало, что он не определяется лабораторными методами. При повреждении скелетных мышц или миокарда миоглобин в больших количествах попадает в кровоток. Он не является специфичным маркером повреждения миокарда, в отличие от креатинкиназы МВ и тропонина, однако реагирует на гибель мышечных клеток сердца одним из первых – через 1-2 часа его концентрация в крови увеличивается. Миоглобин и гемоглобин относят к гемопротеинам, они содержат порфириновое производное - гем, который обеспечивает их красный цвет и способность взаимодействовать с О2. Гемоглобин ответственен за транспорт кислорода, а миоглобин – за его депонирование. Механизм действия обоих белков обуславливается строением гема, состоящего из двухвалентного железа и порфирина. Именно молекула гема отвечает за тропность белков к кислороду. Миоглобин связывает переносимый гемоглобином кислород, создавая депо О2.

1. Лабораторные методы исследования функции желудочно-кишечного тракта. Оценка результатов желудочного и дуоденального зондирования.

Для оценки функционального состояния слизистой оболочки желудка, исследования секреторной функции желудка, оценки эвакуаторных расстройств желудка, проведения дифференциальной диагностики функциональных и органических заболеваний желудка применяют желудочное зондирование.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, определения биохимического состава желчи, бактериологического исследования желчи, цитологического исследования желчи, выявления простейших и яиц гельминтов используют дуоденальное зондирование.

1. Введение в клетку цианидов резко увеличивает скорость окисления глюкозы и распад гликогена. Какие продукты при этом накапливаются? Почему это происходит?

Цианид-анион является ингибитором фермента цитохром с-оксидаза (он же aa3) в IV комплексе дыхательной цепи переноса электронов (у эукариот локализована на внутренней мембране митохондрий). Связывается с железом, входящим в состав фермента, чем препятствует переносу электронов между цитохром с-оксидазой и кислородом. Анионы цианидов образуют комплексы с ионами двухвалентного железа, что приводит к блокаде переноса кислорода в ткани и вызывает тканевую гипоксию (кислородное голодание).