

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра клінічної лабораторної діагностики**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
**на тему: «СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ**  
**ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи  
ЛД22(1,5д) 01

спеціальності 224 Технології медичної діагнос-  
тики та лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Вероніка БУЖЕНКО

**Керівник:** кандидат фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник,  
доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та  
імунології

**Рецензент:** кандидат біологічних наук,  
старший науковий співробітник,  
доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної  
фізіології

Валентина ЧІКІТКІНА

Харків – 2024 рік

## АНОТАЦІЯ

**Вероніка БУЖЕНКО. Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії – Рукопис.**

**Кваліфікаційна робота:** 55 с., 1 рис., 52 джерел літератури.

**Об'єкт дослідження** – методи лабораторної діагностики ФКУ.

**Предмет дослідження** – особливості етіології і патогенезу ФКУ, порівняння класичних та сучасних методів лабораторної діагностики.

Проведено аналіз літератури щодо етіології і патогенезу ФКУ. Надано порівняльний аналіз класичних та сучасних методів лабораторної діагностики щодо фенілкетонурії.

**Ключові слова:** фенілаланін, фенілкетонурія, методи лабораторної діагностики.

## ABSTRACT

**Veronica BUZHENKO. Modern laboratory diagnostic methods of phenylketonuria - Manuscript.**

**Qualification work:** 55 pages, 1 picture, 52 literature sources.

**The object of the research** is laboratory diagnostic methods of PKU.

**The subject of the research** is the peculiarities of etiology and pathogenesis of PKU, comparing classical and modern laboratory diagnostic methods.

A literature analysis has been conducted on the biomarkers of the etiology and pathogenesis of PKU. A comparative analysis of classical and modern laboratory diagnostic methods for phenylketonuria has been provided.

**Keywords:** phenylalanine, phenylketonuria, laboratory diagnostic methods.

## ЗМІСТ

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП .....                                                                            | 4  |
| РОЗДІЛ 1. ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ<br>(огляд літератури) .....  | 9  |
| 1.1 Фенілкетонурія: етіологія, патогенез та класифікація .....                         | 9  |
| 1.2. Метаболізм фенілаланіну в організмі .....                                         | 14 |
| 1.3 Клінічні прояви та наслідки фенілкетонурії .....                                   | 17 |
| 1.4. Сучасні методи діагностики вроджених порушень метаболізму .....                   | 21 |
| РОЗДІЛ 2. ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ<br>.....                       | 25 |
| 2.1. Біохімічні методи визначення рівня фенілаланіну в крові .....                     | 25 |
| 2.2. Метод мас-спектрометрії в діагностиці фенілкетонурії .....                        | 30 |
| 2.3. Використання молекулярно-генетичних методів у лабораторній<br>діагностиці .....   | 34 |
| РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ У ЛАБОРАТОРНІЙ<br>ДІАГНОСТИЦІ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ ..... | 40 |
| 3.1. Переваги сучасних методів .....                                                   | 40 |
| 3.2. Обмеження та виклики використання .....                                           | 44 |
| 3.3. Співставлення з іншими методами діагностики .....                                 | 49 |
| ВИСНОВКИ .....                                                                         | 54 |

## ВСТУП

Фенілкетонурія (ФКУ) — це рідкісне спадкове порушення обміну речовин, яке впливає на здатність організму метаболізувати амінокислоту фенілаланін, що спричинює накопичення токсичних рівнів фенілаланіну в крові. Останнє призводить до розвитку інтелектуальної недостатності, судом та інших неврологічних симптомів, якщо їх не лікувати [4, 5].

Частота ФКУ у більшості європейських держав складає 1:10000, хоча в деяких державах частіше (Туреччина 1:2600). В Україні частота складає 1:7000-8000. За статистичними даними, в Україні станом на 19.04.2022 р. контингент дітей-інвалідів віком до 16 років з ФКУ становив 825 185 осіб. Найбільше дітей на обліку з ФКУ – у м. Київ (83), Харківській області (78), Дніпропетровській (71), Житомирській (52), Одеській (45). У 2020 р. зареєстровано 44 випадки захворювання ФКУ, установлених вперше в житті (найбільше – в Одеській, Рівненській області (по 5), у Житомирській області (4) та м. Києві (4)) [51, 52].

ФКУ викликається мутаціями в гені, який кодує фермент фенілаланін-гідроксилазу (ФАГ). Він відповідає за розщеплення фенілаланіну. Розлад, як правило, діагностується за допомогою скринінгу новонароджених, який включає аналіз крові протягом перших кількох днів життя. Рання діагностика має вирішальне значення для ефективного лікування розладу та запобігання віддалених ускладнень [8].

Важливість раннього виявлення та лікування ФКУ неможливо переоцінити, оскільки без належного та вчасного лікування високий рівень фенілаланіну в крові може призвести до значної затримки розвитку та інших серйозних ускладнень для здоров'я.

Історично склалося так, що діагноз ФКУ базувався на вимірюванні рівня фенілаланіну в крові за допомогою лабораторних досліджень. Незважаючи на те, що цей метод залишається важливим компонентом діагностики та

лікування ФКУ, прогрес у технології призвів до розробки більш складних і точних діагностичних інструментів. Наприклад, молекулярно-генетичні методи дослідження тепер можуть ідентифікувати специфічні мутації в гені РАН, дозволяючи точніше діагностувати та персоналізувати плани лікування. Крім того, методи дистанційної діагностики, такі як TytoCare, показали перспективу в полегшенні раннього виявлення та моніторингу ФКУ [18].

На додаток до вимірювання рівня фенілаланіну в крові, інші лабораторні тести, такі як аналіз амінокислот сечі та генетичне тестування, можуть надати важливу інформацію для діагностики та планування лікування. Для вагітних жінок з ФКУ лабораторні дослідження також можна використовувати для моніторингу здоров'я плода та оцінки ризику ускладнень, таких як синдром ФКУ у матері. Проте, хоча лабораторна діагностика відіграє вирішальну роль у діагностиці та лікуванні ФКУ, необхідно вирішити такі проблеми, як вартість, доступність і точність тестування, щоб гарантувати, що всі люди з ФКУ отримають своєчасну та ефективну допомогу.

Одним із найпоширеніших лабораторних тестів, які використовуються для діагностики ФКУ, є аналіз крові на фенілаланін. Цей тест вимірює рівень фенілаланіну в крові, який підвищується в осіб із ФКУ через дефіцит ферменту фенілаланінгідроксилази. Тест простий, ефективний і відносно недорогий, що дозволяє його використовувати для скринінгу новонароджених на ФКУ. Однак важливо зазначити, що лише цього тесту недостатньо для остаточного діагнозу ФКУ, і його необхідно супроводжувати підтверджуючим тестуванням [15].

Тандемна мас-спектрометрія (MS/MS) є ще одним сучасним лабораторним методом, який використовується для діагностики ФКУ. Цей метод передбачає аналіз невеликої проби крові або сечі для вимірювання рівнів різних амінокислот, включаючи фенілаланін. MS/MS є високочутливим і специфічним, що дозволяє точно діагностувати ФКУ та інші метаболічні розлади. Однак це вимагає спеціального обладнання та досвіду, що робить його менш доступним у певних медичних закладах [21].

Аналіз ДНК є більш новим методом лабораторної діагностики ФКУ. Однак це більш дорогий і трудомісткий метод порівняно з іншими лабораторними тестами, і він може бути доступним не в усіх закладах охорони здоров'я. Крім того, генетичне консультування та інформована згода є важливими міркуваннями при використанні аналізу ДНК для діагностики.

Отже, незважаючи на сучасні досягнення, подальші дослідження і розробка сучасних методів діагностики орфанних патологій, зокрема, ФКУ є актуальними.

Вищенаведене обумовлює значимість поглибленого вивчення патофізіології ФКУ та необхідність удосконалення лабораторної діагностики захворювання, для призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії ФКУ.

**Мета дослідження.** Теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів ФКУ та сучасних лабораторних технологій моніторингу та діагностики захворювання.

**Завдання дослідження.** Згідно з метою перед нами були поставлені наступні завдання:

- Провести аналіз літератури щодо загальної характеристики фенілкетонурії та сучасних методів лабораторної діагностики.
- Визначити клінічні прояви і наслідки фенілкетонурії.
- Описати сучасні методи діагностики вроджених порушень метаболізму.
- Вивчити біохімічні методи визначення рівня фенілаланіну в крові та провести їх порівняльний аналіз.
- Визначити особливості проведення мас-спектрометрії та її можливості в діагностиці фенілкетонурії.
- Провести порівняльний аналіз сучасних методів діагностики фенілкетонурії.

**Об'єкт дослідження** – особливості етіології і патогенезу ФКУ, порівняння класичних та сучасних методів лабораторної діагностики.

***Предмет дослідження*** – методи лабораторної діагностики ФКУ.

***Методи дослідження:*** бібліосемантичний аналіз, огляд літератури, загально клінічні, біохімічні, імуноферментні і молекулярно-генетичні методи лабораторної діагностики.

***Наукова новина отриманих результатів (теоретичне значення роботи)*** полягає в теоретичному обґрунтуванні використання сучасних біохімічних, імуноферментних і молекулярно-генетичних методів діагностики ФКУ.

***Практичне значення*** отриманих результатів полягає в практичному використанні результатів дослідження у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ НФаУ.

***Апробація результатів дослідження і публікації.***

Результати кваліфікаційної роботи представлено у Додадку А:

Буженко Вероніка, Кошова Олена, Філімонова Наталія. Аналіз фенілаланіну в крові як інструмент для моніторингу фенілкетонурії: проблеми якості лабораторного дослідження. // Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів / Харк. нац. мед. ун-т ; [редкол.: В. В. М'ясоєдов, І. А. Чухно, С. І. Латогуз, О. І. Залюбовська, М. М. Мішина]. – Харків : ХНМУ, 2023. – С 14-16.

Кваліфікаційна робота виконана на 62 сторінках машинописного тексту, написана за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень в які входять: актуальність проблеми ранньої діагностики ФКУ, матеріали і методи дослідження, результати дослідження та висновки. Список використаних джерел 52 з них вітчизняних 38 та закордонних 14.

## СКОРОЧЕННЯ

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія  
ВПОР - вроджені порушення обміну речовин  
ВРМ - вроджені розлади метаболізму  
ГФА- гіперфенілаланінемія  
ГХ-МС - газова хромато-мас-спектрометрія  
ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота  
ПДРФ - поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів  
ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція  
РНК - рибонуклеїнова кислота  
СДУГ - синдром дефіциту уваги з гіперактивністю  
ФАГ- фенілаланін гідроксилази  
ФКУ- фенілкетонурія  
FISH - флуоресцентна гібридизація in situ  
NGS - секвенування наступного покоління  
TMS - тандемна мас-спектрометрія



## РОЗДІЛ 1. ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ (огляд літератури)

### 1.1 Фенілкетонурія: етіологія, патогенез та класифікація

Фенілкетонурія (ФКУ) — це спадкове порушення обміну амінокислот, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом, спричинене мутацією гена, відповідального за метаболізм фенілаланіну. Ця мутація призводить до аномально високого рівня фенілаланіну в крові, що може викликати нейродегенеративні процеси в мозку.

Захворювання характеризується дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази, який необхідний для розщеплення амінокислоти фенілаланіну. В результаті фенілаланін накопичується в організмі, що призводить до пошкодження нервової системи та інших органів (рис. 1).

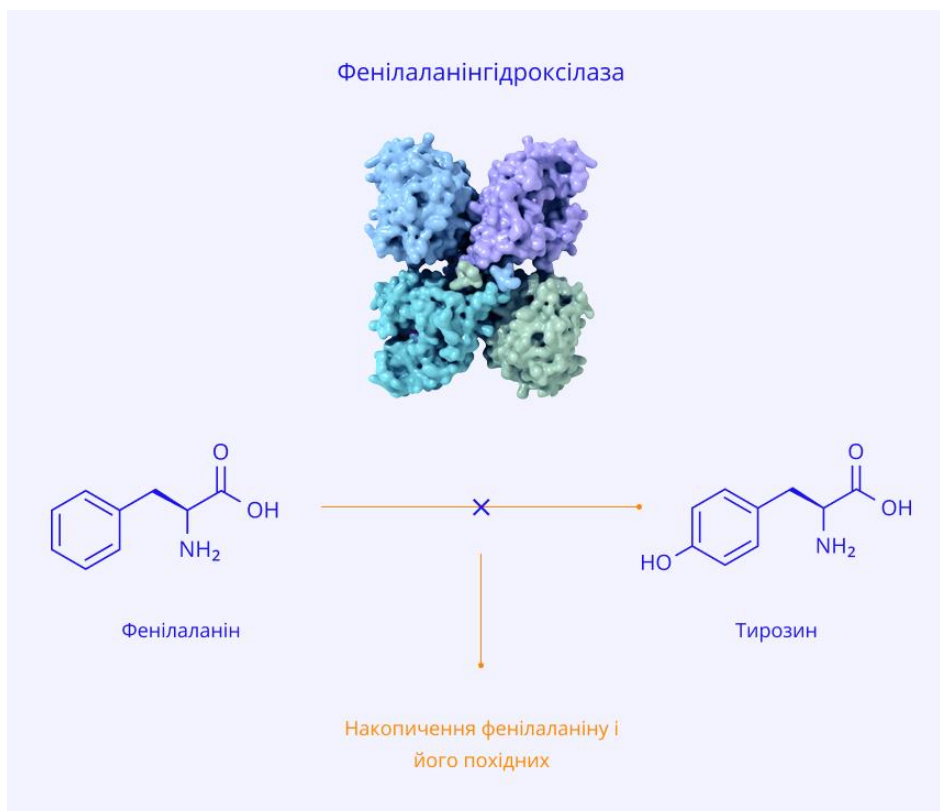


Рис. 1. Патогенез ФКУ.

Симптоми та фізичні прояви класичної ФКУ різноманітні та можуть включати блювоту, дратівливість, екзему та затримку розвитку. За відсутності лікування ФКУ може призвести до розумової відсталості. Тяжкість симптомів може змінюватися залежно від рівня фенілаланіну в крові, тому ФКУ класифікується на основі рівня фенілаланіну в крові.

Основними ознаками захворювання є специфічний «мишачий» запах від дитини, блідість шкіри та очей, а також порушення фізичного та розумового розвитку. ФКУ є аутосомно-рецесивним генетичним захворюванням, що означає, що обоє батьків повинні бути носіями генної мутації, щоб хвороба успадкувалася.

Захворювання є відносно рідкісним – його поширеність становить приблизно 1 з 10 000 до 15 000 пологів. У більшості європейських країн частота ФКУ складає 1:10000, хоча в деяких державах частіше (Туреччина 1:2600). В Україні частота складає 1:7000-8000. За статистичними даними, в Україні станом на 19.04.2022 р. контингент дітей-інвалідів віком до 16 років з ФКУ становив 825 185 осіб. Найбільше дітей на обліку з ФКУ – у м. Київ (83), Харківській області (78), Дніпропетровській (71), Житомирській (52), Одеській (45). У 2020 р. зареєстровано 44 випадки захворювання ФКУ, установлених вперше в житті (найбільше – в Одеській, Рівненській області (по 5), у Житомирській області (4) та м. Києві (4)) [51, 52].

Діагноз ФКУ зазвичай ставиться за допомогою скринінгу новонароджених, який передбачає простий аналіз крові, взятий протягом перших кількох днів життя. Раннє виявлення та лікування ФКУ мають вирішальне значення для запобігання розвитку серйозних ускладнень здоров'я, включаючи розумову відсталість. Лікування зазвичай включає сувору дієту з низьким вмістом фенілаланіну, а також використання спеціальної медичної формули для доповнення основних поживних речовин [11, с.77-78].

Важливість раннього виявлення та лікування ФКУ неможливо переоцінити, оскільки без належного та вчасного лікування високий рівень фенілаланіну в крові може призвести до значної затримки розвитку та інших серйо-

зних ускладнень для здоров'я. Однак за умови раннього виявлення та відповідного лікування люди з ФКУ можуть вести відносно нормальний спосіб життя. Для забезпечення ефективності лікування та запобігання виникненню ускладнень необхідні постійний моніторинг і лікування хвороби. Таким чином, для медичних працівників вкрай важливо знати про ознаки і симптоми ФКУ та надавати своєчасну і відповідну допомогу постраждалим.

Фенілкетонурію можна класифікувати за трьома основними категоріями: класична ФКУ, варіантна ФКУ та не-ФКУ гіперфенілаланінемія (не-ФКУ ГФА). Класична ФКУ є найважчою формою захворювання і спричинена дефіцитом або відсутністю фенілаланінгідроксилази, що призводить до накопичення фенілаланіну в крові. Ця форма ФКУ вимагає суворого дотримання дієти з обмеженням ФЕ, доповненої медичною формулою, що містить амінокислоти та інші поживні речовини, щоб запобігти накопиченню токсичних рівнів фенілаланіну.

Варіантна ФКУ – більш легка форма захворювання, спричинена частковим дефіцитом фенілаланінгідроксилази. Люди з варіантом ФКУ мають вищий рівень фенілаланіну в крові, ніж звичайна популяція, але не потребують такої суворої дієти, як ті з класичною ФКУ.

Не-ФКУ гіперфенілаланінемія (ГФА) – це стан, при якому люди мають високий рівень фенілаланіну в крові, але не мають таких же генетичних мутацій, як у тих, хто має класичний або варіантний ФКУ. Ця форма ГФА, як правило, є м'якшою і може не потребувати будь-яких дієтичних обмежень або медикаментозного лікування.

Класифікація ФКУ базується на генетичних мутаціях, що лежать в основі, і тяжкості захворювання. Розуміння різних форм ФКУ є важливим для точної діагностики та відповідного лікування. Лікування класичної ФКУ вимагає довічної дієти з обмеженням ФЕ та ретельного моніторингу рівня фенілаланіну в крові. Навпаки, люди з варіантом ФКУ та не-ФКУ НРА можуть потребувати менш суворих дієтичних обмежень і можуть не потребувати медичного лікування.

Можна виділити три причини ФКУ: дефіцит або відсутність фенілаланінгідроксилази (фенілкетонурія типу I, класична ФКУ), відсутність кофактора тетрагідробіоптерину (BH4) (фенілкетонурія типу II) і дефекти транспорту фенілаланіну в клітині (фенілкетонурія типу III) [18, с.94].

ФКУ є складним розладом із різним ступенем тяжкості та потребує індивідуального лікування та лікування [18, с.94].

Лікування ФКУ передбачає суворе дотримання дієти з низьким вмістом фенілаланіну, яка може допомогти запобігти накопиченню фенілаланіну в організмі. Ця дієта зазвичай передбачає уникання продуктів з високим вмістом білка та споживання спеціалізованих лікувальних продуктів із низьким вмістом фенілаланіну. Раннє та послідовне лікування може допомогти запобігти розвитку симптомів і сприяти нормальному розвитку постраждалих осіб. Крім того, регулярний моніторинг рівня фенілаланіну в крові та дотримання призначеного плану лікування є важливими для лікування ФКУ.

Фенілкетонурія (ФКУ) — це генетичне захворювання, пов'язане з дефіцитом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази або його кофактора тетрагідротіоптерину, що призводить до накопичення фенілаланіну у крові та тканинах. Існують різні типи ФКУ, включаючи варіантну ФКУ, яка спричинена частковим дефіцитом ферменту. Ця форма захворювання характеризується нижчими рівнями фенілаланіну в крові, порівняно з класичною ФКУ, і може проявлятися більш легкими симптомами [16,с.82].

Симптоми та фізичні прояви ФКУ можуть відрізнятися залежно від тяжкості дефіциту ферменту та віку, коли він почався. Ранні ознаки захворювання можуть включати блювоту, дратівливість та екзему. Без лікування ФКУ може призвести до розумової відсталості та інших неврологічних ускладнень. У деяких випадках ФКУ може проявлятися руховими розладами. Діагностика ФКУ зазвичай включає вимірювання рівня фенілаланіну в крові та сечі, а також генетичне тестування.

Лікування та лікування ФКУ зазвичай включає сувору дієту з низьким вмістом фенілаланіну, яка може допомогти запобігти накопиченню феніла-

лаланіну та знизити ризик неврологічних ускладнень. Ця дієта передбачає уникання продуктів з високим вмістом білка, таких як м'ясо, риба та молочні продукти, і споживання спеціальних продуктів з низьким вмістом білка. У деяких випадках для забезпечення адекватного харчування може знадобитися доповнення амінокислотними сумішами. Регулярний моніторинг рівня фенілаланіну та постійний медичний контроль також важливі для осіб з ФКУ. При належному лікуванні та лікуванні люди з ФКУ можуть вести здорове та повноцінне життя [25,с.17].

Фенілкетонурія (ФКУ) — це спадкове порушення метаболізму амінокислот, що призводить до накопичення фенілаланіну в крові та мозку. Вважається, що нейродегенеративні процеси, що спостерігаються при ФКУ, викликані дефіцитом нейромедіаторів через відносно зниження синтезу тирозину. ФКУ зазвичай діагностують у новонароджених за допомогою тесту на п'ятковий укол, який проводять у пологовому будинку на п'ятий день життя дитини. Тест вимірює рівень фенілаланіну в крові, і якщо він виявляється високим, необхідне додаткове діагностичне тестування.

Без лікування ФКУ може призвести до розумової відсталості. Диференційну діагностику проводять з іншими метаболічними захворюваннями, включаючи галактоземію, вроджений гіпотиреоз, гіперурикемію. Діагностика ФКУ у новонароджених може бути складною, і основні клінічні ознаки, які можуть призвести до підозри на захворювання крові у дитини, включають позитивний сімейний анамнез та аномальні неврологічні симптоми.

Лікування ФКУ вимагають тривалого, дорогого лікування, включаючи спеціальну медичну дієту, яка обмежує споживання фенілаланіну. Медичне товариство УКПКУ зосереджено на основних етапах надання медичної допомоги пацієнткам із синдромом ФКУ матері, у тому числі на підходах до діагностики та лікування. Класифікація ФКУ залежить від рівня фенілаланіну в крові з різними формами захворювання та різним рівнем тяжкості. Розумовому розвитку дітей з ФКУ можна сприяти через особисту діяльність і співпрацю з дорослими. Лікарі повинні дотримуватись Кодексу етики лікаря Ук-

раїни при лікуванні хворих на ФКУ, забезпечуючи належні моделі взаємовідносин між лікарем і пацієнтом.

## **1.2. Метаболізм фенілаланіну в організмі**

Фенілаланін є незамінною амінокислотою, яка відіграє вирішальну роль у синтезі білка в організмі. Він не виробляється природним шляхом в організмі, тому його потрібно отримувати з дієти. Фенілаланін в основному міститься в продуктах, що містять білок, таких як м'ясо, птиця, бобові, горіхи та гриби. Це одна з дев'яти незамінних амінокислот, які організм не може синтезувати.

Приблизно три чверті фенілаланіну, що надходить в організм, гідроксильється ферментом фенілаланінгідроксилазою. Цей процес перетворення має вирішальне значення для виробництва тирозину, який необхідний для синтезу нейромедіаторів, таких як дофамін. Дофамін відіграє кілька важливих ролей у мозку та тілі, включаючи регулювання настрою, руху та мотивації.

Перетворення фенілаланіну в тирозин має важливе значення для виведення надлишку фенілаланіну з організму. Дефіцит ферменту фенілаланін-4-гідроксилази або його кофактора тетрагідротіоптерину спричинює накопичення фенілаланіну в організмі [29, с.117-118].

Фенілаланін не тільки необхідний для синтезу білка, але також відіграє важливу роль у покращенні концентрації, посиленні метаболізму та нормалізації апетиту. Однак підвищений рівень фенілаланіну в крові може свідчити про захворювання.

Фенілаланін також бере участь у виробництві кількох важливих гормонів, включаючи інсулін і меланін.

Фенілаланін є незамінною амінокислотою, яка відіграє вирішальну роль у синтезі фізіологічно активних сполук в організмі. Початковий етап у метаболічному шляху фенілаланіну включає його перетворення на тирозин

під дією ферменту фенілаланінгідроксилази. Це перетворення, в першу чергу, необхідно для видалення надлишку фенілаланіну, оскільки високі концентрації цієї амінокислоти можуть бути токсичними для клітин. В осіб зі спадковою хворобою фенілкетонурією порушується перетворення фенілаланіну в тирозин, що призводить до накопичення фенілаланіну та його метаболітів.

Тирозин, продукт гідроксилювання фенілаланіну, є попередником для синтезу кількох важливих сполук, включаючи дофамін, норадреналін та адреналін. Ці катехоламіни відіграють вирішальну роль у регуляції нервової та ендокринної систем, а також у реакції організму на стрес. Тирозин також може бути використаний для виробництва меланіну, пігменту, відповідального за колір шкіри та волосся. Біосинтез цих сполук відбувається через низку ферментативних реакцій за участю кількох ключових ферментів.

Метаболічний шлях фенілаланіну включає кілька ферментативних реакцій, які необхідні для синтезу фізіологічно активних сполук. В осіб з фенілкетонурією активуються вторинні шляхи метаболізму фенілаланіну, що призводить до утворення метаболітів, яких немає у здорових людей. Ці метаболіти можуть мати токсичну дію на організм, сприяючи розвитку неврологічних і когнітивних порушень. Метаболічний шлях фенілаланіну тісно пов'язаний з іншими шляхами метаболізму амінокислот, включаючи біосинтез аланіну з пірувату. Розуміння метаболічного шляху фенілаланіну має важливе значення для діагностики та лікування спадкових захворювань, таких як фенілкетонурія [48, с.220].

Тирозинемія є іншим розладом, пов'язаним з метаболізмом фенілаланіну. Тирозин виробляється в результаті метаболізму фенілаланіну і необхідний для виробництва меланіну та катехоламінів. Дефіцит метаболізму тирозину може призвести до кількох форм тирозинемії, включаючи тирозинемію типу I, яка спричинена дефіцитом ферменту фумарилацетоацетатгідролази, та тирозинемію типу II, яка спричинена дефектом ферменту печінки, який каталізує початкові стадії розщеплення тирозину. Симптоми тирозинемії мо-

жуть включати пошкодження печінки та нирок, інтелектуальну недостатність та підвищений ризик раку печінки.

Алкаптонурія є рідкісним генетичним розладом метаболізму фенілаланіну. Це викликано дефіцитом ферменту гомогентизат 1,2-діоксигенази, що призводить до накопичення гомогентизинової кислоти в організмі. Симптоми алкаптонурії можуть включати потемніння сечі, біль у суглобах і артрит. Екскреція гомогентизинової кислоти при алкаптонурії збільшується після введення фенілаланіну і тирозину. Лікування алкаптонурії переважно симптоматичне, з усуненням болю та хірургічним втручанням із заміни суглоба, якщо необхідно.

### **Підсумок.**

Розлади, пов'язані з метаболізмом фенілаланіну, можуть мати значний вплив на здоров'я людини, викликаючи низку симптомів і ускладнень. Рання діагностика та відповідне лікування мають важливе значення для лікування цих розладів і запобігання довгостроковим проблемам зі здоров'ям [42, с.3716].

Лікування та профілактика розладів, пов'язаних з фенілаланіном, часто включають обмеження в харчуванні та прийом добавок. Домінуюче лікування ФКУ передбачає обмеження споживання продуктів, що містять фенілаланін, таких як м'ясо, риба, молочні продукти та деякі зерна. Пацієнтам часто призначають спеціально розроблені продукти з низьким вмістом білка та фенілаланіну для забезпечення адекватного харчування. Крім того, для підтримки відповідних рівнів в організмі можуть знадобитися добавки тирозину та інших амінокислот.

Раннє виявлення та скринінг мають вирішальне значення для профілактики та лікування розладів, пов'язаних із фенілаланіном. Програми скринінгу новонароджених призначені для виявлення немовлят, які можуть мати ці розлади, що дозволяє раннє втручання та лікування. Це раннє виявлення може запобігти серйозним ускладненням здоров'я, таким як інтелектуальна недо-



статність, затримка розвитку та пошкодження печінки. Регулярний моніторинг рівня фенілаланіну в крові також важливий для того, щоб переконатися, що дієтичні обмеження та харчові добавки ефективні в лікуванні розладу [23,с.52].

Нові методи лікування розладів, пов'язаних з фенілаланіном, включають генну терапію та трансплантацію гепатоцитів. Генна терапія передбачає введення в організм функціональної копії гена РАН для відновлення нормального метаболізму фенілаланіну. Трансплантація гепатоцитів передбачає трансплантацію здорових клітин печінки в організм замість пошкоджених або нефункціонуючих клітин. Ці методи лікування показали перспективу в клінічних випробуваннях і можуть запропонувати нові варіанти для пацієнтів із розладами, пов'язаними з фенілаланіном. Однак для визначення їх безпеки та ефективності необхідні додаткові дослідження.

Отже, лікування та профілактика розладів, пов'язаних з фенілаланіном, передбачає поєднання дієтичних обмежень і добавок, раннього виявлення та скринінгу, а також нових методів лікування, таких як генна терапія та трансплантація гепатоцитів. Регулярний моніторинг і контроль рівня фенілаланіну в організмі є важливими для запобігання серйозним ускладненням здоров'я та покращення якості життя пацієнтів із цими розладами.

### **1.3 Клінічні прояви та наслідки фенілкетонурії**

Результатом біохімічних процесів, пов'язаних з ФКУ, є накопичення токсичних побічних продуктів. Останнє, може призводити до ряду клінічних проявів, включаючи специфічний «мишачий» запах, блідість шкіри та очей, порушення фізичного та психічного розвитку. Крім того, вважається, що нейродегенеративні процеси в мозку викликані дефіцитом нейромедіаторів через відносно зниження тирозину. Залежно від тяжкості дефіциту ФАГ можуть виникати різні форми ФКУ. Ці форми виділяються на основі відсутності ферменту, який бере участь у процесі перетворення фенілаланіну в тирозин.

Клінічні прояви ФКУ можуть варіюватися залежно від тяжкості захворювання та віку, коли він стався. У той час як скринінг новонароджених може виявити ФКУ на ранній стадії, симптоми можуть бути очевидними лише пізніше в житті. Ці симптоми можуть включати гіперактивність, аномалії на електроенцефалограмі (ЕЕГ), епілептичні напади та труднощі з навчанням. Крім того, з 6-місячного віку може спостерігатися відсутність пігментації шкіри, волосся, райдужної оболонки очей, а також прояви атопічного дерматиту. Розробка уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ФКУ та інші гіперфенілаланіємії є важливим завданням, яке допоможе контролювати клінічні прояви захворювання. Розуміння генетичних і біохімічних причин ФКУ є важливим для ефективної діагностики та лікування цього метаболічного розладу.

Клінічні прояви ФКУ можна розділити на фізичні та когнітивні та поведінкові симптоми. Фізичні симптоми ФКУ включають блідість шкіри та очей, характерний «мишачий» запах, порушення фізичного розвитку. Ці симптоми пов'язані з накопиченням фенілаланіну та його побічних продуктів в організмі, що може заважати нормальній роботі клітин [32,с.29].

Когнітивні та поведінкові симптоми ФКУ зумовлені токсичною дією фенілаланіну на мозок. Раннім симптомом захворювання є блювота, яку можна прийняти за інші стани, такі як стеноз пілоричного відділу. Інші когнітивні та поведінкові симптоми можуть включати підвищену дратівливість, екзему та затримку розвитку. За відсутності лікування наслідки ФКУ можуть бути серйозними та включати невиліковну розумову відсталість, психіатричні симптоми, рухові розлади та хворобливу поведінку. Тяжкість інвалідності впливає на довголіття, і очікувана тривалість життя має тенденцію до зменшення зі збільшенням тяжкості інтелектуальної недостатності.

Діагностичне тестування на ФКУ проводиться шляхом скринінгу новонароджених, який включає аналіз крові, що виконується одразу після народження. Цей тест вимірює рівень фенілаланіну в крові та може ідентифікувати немовлят із ФКУ до появи клінічних симптомів.

Молекулярна діагностика також можлива як для пренатальної, так і для постнатальної діагностики. Рання діагностика та лікування мають важливе значення для запобігання клінічним проявам та наслідкам ФКУ.

Оптимальне лікування передбачає зниження рівня фенілаланіну до безпечного рівня та постійний моніторинг харчування та когнітивного розвитку.

Важливим завданням є розробка уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ФКУ та інші форми гіперфенілаланінемії.

Нелікована фенілкетонурія (ФКУ) може призвести до інтелектуальної недостатності та когнітивних порушень, зокрема:

- Низький IQ;
- Порушення в навчанні;
- Погана пам'ять і концентрація;
- Затримка мовленнєвого розвитку [35, с.255].

Ці недоліки можуть мати значний вплив на здатність людини функціонувати самостійно та вести повноцінне життя.

Крім когнітивних порушень, нелікована ФКУ також може спричинювати поведінкові і психічні розлади. Ці порушення можуть включати:

- Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ);
- Тривога і депресія;
- Агресія та імпульсивність;
- Психотичні симптоми.

Нелікована ФКУ також може призвести до фізичних ускладнень і ризиків для здоров'я. Вони можуть включати:

- Шкірні висипання та екзема;
- Судоми і тремор;
- Порушення ходи та рухів;
- Підвищений ризик остеопорозу та переломів кісток.

Ці фізичні ускладнення можуть ще більше посилити проблеми, з якими стикаються люди з ФКУ, ускладнюючи підтримання хорошого здоров'я та

якості життя. Тому дуже важливо діагностувати та лікувати ФКУ якомога раніше, щоб запобігти цим наслідкам і покращити результати для осіб із розладом.

Основне лікування фенілкетонурії (ФКУ) передбачає суворі обмеження в харчуванні та прийом добавок. Усі пацієнти з ФКУ повинні дотримуватися спеціальної дієти, яка обмежує споживання фенілаланіну протягом принаймні перших 16 років життя. Дієта повинна включати продукти з низьким вмістом білка та амінокислотні добавки для забезпечення адекватного харчування. Пацієнтам також важливо розраховувати добову норму споживання білка і брати з собою в усі поїздки та подорожі спеціальні продукти без вмісту білка. Дотримання цієї дієти має вирішальне значення для запобігання клінічним проявам ФКУ, таким як розумова відсталість і затримка розвитку [47,с.8].

На додаток до дієтичних обмежень, для лікування ФКУ можуть використовуватися ліки та інші терапевтичні методи. Ці методи лікування все ще досліджуються. Проте основним лікуванням ФКУ залишається обмеження дієти. У деяких випадках ліки можуть використовуватися для доповнення дієти та зниження рівня фенілаланіну в крові. Інші методи лікування, такі як корекція когнітивних та поведінкових розладів, також можуть використовуватися для підтримки пацієнтів з ФКУ та їхніх сімей.

Подальше спостереження та моніторинг є вирішальними для пацієнтів з ФКУ. Регулярний моніторинг рівня фенілаланіну в крові необхідний для того, щоб переконатися, що пацієнти дотримуються своїх дієтичних обмежень, і при необхідності скорегувати лікування. Пацієнти також повинні проходити регулярні медичні огляди для моніторингу будь-яких потенційних ускладнень захворювання. Крім того, ведення реєстру пацієнтів з ФКУ може допомогти гарантувати, що вони отримають відповідний догляд і підтримку. Розробка уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на ФКУ є важливим завданням для забезпечення постійного та ефективного лікування пацієнтів.

#### **1.4. Сучасні методи діагностики вроджених порушень метаболізму**

Вроджені розлади метаболізму (ВРМ) відносяться до групи генетичних розладів, які впливають на здатність організму переробляти компоненти їжі, що призводить до накопичення токсичних речовин в організмі. ВРМ можуть бути спричинені дефектами ферментів, транспортних білків або інших важливих молекул, які беруть участь у метаболічних шляхах. Ці розлади можуть впливати на різні метаболічні шляхи, включаючи обмін амінокислот, вуглеводний обмін і ліпідний обмін.

Рання діагностика ВРМ має вирішальне значення для ефективного лікування та лікування уражених осіб. Існують різні типи ВРМ, і кожен тип вимагає специфічних діагностичних підходів. Наприклад, імуногенетичний метод може бути використаний для діагностики вроджених імунодефіцитних станів. На відміну від цього, метаболічні розлади, такі як фенілкетонурія (ФКУ), можуть бути діагностовані за допомогою програм скринінгу новонароджених, які використовують тестування плям крові. Рання діагностика ФКУ може допомогти запобігти або звести до мінімуму розвиток серйозних ускладнень, пов'язаних із цими розладами.

Неможливо переоцінити важливість ранньої діагностики ФКУ, оскільки пізня діагностика цих порушень може призвести до повного прояву метаболічних порушень та інвалідизації. Крім того, деякі ФКУ можуть призвести до хронічних прогресуючих неврологічних розладів, таких як церебральний параліч, якщо їх не лікувати. Тому вкрай важливо розробляти та використовувати сучасні методи діагностики, які дозволяють своєчасно та точно виявляти ці порушення. Рання діагностика виявлення розладів дозволяє попередити або мінімізувати розвиток серйозних ускладнень здоров'я, пов'язаних із ВРМ [39, .5-6].

Діагностика вроджених порушень обміну речовин (ВПОР) традиційно включає фізичний огляд, лабораторні тести та методи візуалізації.

Фізичне обстеження передбачає оцінку зовнішнього вигляду та характеристик дитини, включаючи аномалії росту, розвитку та функціонування органів.

Лабораторні аналізи, такі як аналізи крові та сечі, можуть допомогти визначити аномальні рівні певних речовин в організмі, які можуть свідчити про метаболічний розлад.

Методи візуалізації, такі як рентген, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія, можуть надати детальні зображення внутрішніх структур тіла, допомагаючи визначити будь-які аномалії, які можуть бути присутніми.

Одним із найбільш значних досягнень у діагностиці ВРМ є використання сучасних технологій, таких як тандемна мас-спектрометрія. Ця технологія дозволяє виявляти широкий спектр метаболічних розладів в одному аналітичному зразку, що робить її цінним інструментом для ранньої та точної діагностики. Крім того, сучасні методи візуалізації серця можуть дати уявлення про структуру та функції серця, яке часто страждає від метаболічних розладів. Ці сучасні методи діагностики значно підвищили точність та ефективність діагностики ВРМ, дозволяючи раннє втручання та лікування.

Незважаючи на ці досягнення, все ще існує значний недолік у впровадженні сучасних стандартів надання медичної допомоги вагітним жінкам і новонародженим із вродженими або спадковими захворюваннями. Тому вкрай важливо продовжувати розробку та впровадження нових і вдосконалених методів діагностики ВРМ. Так, пренатальна діагностика за допомогою сучасних методів може допомогти діагностувати аномалії розвитку плода та надати необхідну допомогу у внутрішньоутробному періоді. Хоча традиційні методи діагностики ФКУ залишаються важливими, сучасні методи діагностики значно покращили точність, ефективність і швидкість діагностики, що призвело до можливості втручання на ранніх етапах та покращення якості терапії пацієнтів [22, с.73].

Скринінг новонароджених є вирішальним методом діагностики вроджених порушень обміну речовин (ВПОР). Комплексне обстеження новонароджених має на меті виявлення спадкових і вроджених захворювань. Одним із найпоширеніших методів скринінгу новонароджених на ВРМ є тандемна мас-спектрометрія, яка дозволяє виявити широкий спектр метаболічних порушень в одному аналітичному зразку. Виявлення розладів метаболізму на ранній стадії дозволяє почати лікування якомога швидше, запобігаючи або мінімізуючи можливі ускладнення для здоров'я.

Молекулярно-генетичне тестування є ще одним сучасним методом діагностики ФКУ. Цей метод передбачає аналіз ДНК людини для виявлення генетичних мутацій або аномалій, які можуть бути причиною метаболічного розладу. Цей підхід стає все більш популярним в останні роки завдяки розвитку передових технологій генетичного секвенування. Молекулярно-генетичне тестування може забезпечити остаточну діагностику ФКУ, дозволяючи скласти індивідуальні плани лікування, спрямовані на основну генетичну причину [27, с.804].

Метаболоміка — це галузь, що швидко розвивається, і включає дослідження малих молекул або метаболітів, присутніх у біологічних зразках. Цей підхід можна використовувати для ідентифікації метаболічних біомаркерів, пов'язаних з різними захворюваннями, включаючи вроджені розлади метаболізму. Аналізуючи метаболіти, присутні в біологічному зразку людини, метаболоміка може надати цінну інформацію про основні метаболічні процеси, на які може вплинути розлад. Ця інформація може допомогти в діагностиці та лікуванні ФКУ, а також інформувати про розробку нових стратегій лікування.

Рання діагностика вроджених порушень обміну речовин (ВПОР) має вирішальне значення для своєчасної профілактики та лікування цих станів. Сучасні методи діагностики мають ряд переваг перед традиційними. Наприклад, сучасна діагностика з використанням технології тандемної мас-спектрометрії може ідентифікувати широкий спектр метаболічних порушень

в одному аналітичному зразку. Рання діагностика ВРМ може допомогти запобігти розвитку серйозних ускладнень, таких як інтелектуальна недостатність, судоми та неврологічні пошкодження. Крім того, раннє виявлення ВРМ також може допомогти сім'ям прийняти обґрунтовані рішення щодо майбутньої вагітності. Рано виявивши патологію, батьки можуть звернутися за відповідною медичною допомогою та змінити спосіб життя, що може покращити якість життя дитини [31,с.25].

Незважаючи на переваги сучасних методів діагностики, існують і обмеження у цих методик. Диференціальна діагностика вроджених розладів метаболізму з іншими метаболічними захворюваннями може бути складною, оскільки деякі симптоми можуть збігатися. Крім того, деякі розлади можуть проявлятися лише в більш пізньому віці, що ускладнює раннє виявлення. У деяких випадках вартість сучасних діагностичних методів може бути непомірно високою, що обмежує доступ до цих методів для деяких пацієнтів. Крім того, деякі ВРМ можуть бути не виявлені за допомогою сучасних діагностичних методів, що підкреслює необхідність продовження досліджень та інновацій у цій галузі.

Подальші дослідження в діагностиці ФКУ зосереджені на підвищенні точності та доступності діагностичних методів. Наприклад, прогрес у ультразвукових технологіях, таких як еластографія, може допомогти встановити ступінь фіброзу печінки, який є поширеним ускладненням деяких метаболічних розладів. Інші напрямки досліджень включають розробку нових біомаркерів для раннього виявлення вроджених розладів та використання штучного інтелекту в методах діагностики. Усуваючи обмеження сучасних діагностичних методів і продовжуючи впроваджувати інновації в цій галузі, дослідники можуть підвищити точність і доступність діагностики ФКУ і, зрештою, покращити результати для пацієнтів та їхніх сімей.



## **РОЗДІЛ 2. ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ**

### **2.1. Біохімічні методи визначення рівня фенілаланіну в крові**

Фенілаланін є незамінною амінокислотою, яка відіграє життєво важливу роль у синтезі білків, нейромедіаторів та інших важливих молекул в організмі. Однак в осіб з фенілкетонурією (ФКУ) організм не здатний метаболізувати фенілаланін, що призводить до його накопичення в крові. Цей стан спричинений генетичним дефектом, який впливає на активність ферменту, відповідального за розщеплення фенілаланіну. У результаті діти, народжені з ФКУ, повинні дотримуватися суворої дієти з низьким вмістом фенілаланіну, щоб запобігти накопиченню цієї амінокислоти в їхній крові.

Вимірювання рівня фенілаланіну в крові має вирішальне значення для діагностики та лікування ФКУ. Високий рівень фенілаланіну в крові може призвести до когнітивних порушень, затримки розвитку та інших серйозних проблем зі здоров'ям. Тому раннє виявлення та лікування ФКУ є важливими для запобігання цим ускладненням. Програми скринінгу для новонароджених часто включають аналіз крові для визначення рівня фенілаланіну. Крім того, регулярний моніторинг рівня фенілаланіну в осіб з ФКУ може допомогти переконатися, що їх дієта та план лікування є ефективними.

Біохімічні методи зазвичай використовуються для вимірювання рівня фенілаланіну в крові. Ці методи передбачають аналіз зразків крові для визначення концентрації фенілаланіну за допомогою таких методів, як високоефективна рідинна хроматографія (HPLC) або тандемна мас-спектрометрія (MS/MS). Ці методи є високоточними та надійними, що дозволяє точно контролювати рівень фенілаланіну в осіб з ФКУ. Важливість вимірювання рівня фенілаланіну в крові неможливо переоцінити, оскільки це критичний компонент діагностики та лікування ФКУ. Забезпечуючи підтримку рівня феніла-

ланіну в безпечному діапазоні, люди з ФКУ можуть уникнути серйозних ускладнень, пов'язаних із цим захворюванням, і вести здорове повноцінне життя.

Спектрофотометрія - це широко використовуваний біохімічний метод вимірювання концентрації різних речовин у зразку. Він заснований на принципі, згідно з яким різні речовини поглинають світло на різних довжинах хвиль, що дозволяє вимірювати їх концентрацію шляхом аналізу кількості поглиненого світла. У випадку з фенілаланіном спектрофотометрія може бути використана для вимірювання концентрації цієї амінокислоти в крові [37, с.115-116].

Щоб визначити рівень фенілаланіну за допомогою спектрофотометрії, у пацієнта спочатку беруть зразок крові. Потім зразок обробляють хімічним реагентом нінгдрином, який реагує спеціально з фенілаланіном, утворюючи хінуреїновий комплекс, який має синій колір. Реакція поглиблює світло на певній довжині хвилі. Поглинання цієї кольорової сполуки потім вимірюється за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі близько 660 нм, і концентрація фенілаланіну в зразку визначається на основі кількості поглиненого світла. Ця процедура відносно проста і може бути виконана за відносно короткий проміжок часу.

Однією з головних переваг спектрофотометричного методу вимірювання рівня фенілаланіну є його висока чутливість і специфічність. Це означає, що навіть невеликі кількості фенілаланіну можна точно виявити та виміряти. Однак у цього методу також є деякі обмеження. Наприклад, для його виконання потрібне спеціальне обладнання та досвід, які можуть бути недоступні в усіх умовах. Крім того, на точність вимірювання можуть впливати різні фактори, такі як наявність інших речовин у зразку, які можуть перешкоджати реакції між фенілаланіном і хімічним реагентом. Незважаючи на ці обмеження, спектрофотометрія залишається цінним інструментом для вимірювання рівнів фенілаланіну в клінічних і дослідницьких умовах [20, с.31].

Хроматографія є широко використовуваним біохімічним методом вимірювання рівня фенілаланіну в крові. Принцип хроматографії заснований на розділенні різних компонентів суміші на основі їх хімічних і фізичних властивостей. У випадку фенілаланіну хроматографія відокремлює амінокислоту від інших компонентів зразка крові, що дозволяє точно виміряти її концентрацію.

Процедура вимірювання рівня фенілаланіну за допомогою хроматографії включає кілька етапів. Спочатку відбирають зразок крові пацієнта та обробляють для виділення амінокислоти. Потім зразок впроваджують у систему хроматографії, де амінокислоти розділяються за різними часовими і хімічними параметрами. Для фенілаланіну використовується спеціальна стаціонарна фаза, яка взаємодіє з амінокислотою та дозволяє визначити її концентрацію.

Отримані дані аналізують за допомогою детектора, який фіксує розділені компоненти. Для фенілаланіну використовуються специфічні детектори, які можуть реагувати на особливості цієї амінокислоти. Результатом є хроматограма, яка показує піки, що відповідають концентрації фенілаланіну у зразку.

Ця методика дозволяє визначити не лише концентрацію фенілаланіну, але й інших амінокислот у зразку крові. Вона є досить точною та чутливою, що робить її ефективним інструментом для діагностики різних порушень обміну амінокислот, зокрема фенілкетонурії.

Нарешті, концентрацію фенілаланіну вимірюють за допомогою детектора, такого як спектрофотометр або мас-спектрометр. Цей метод є високочутливим і точним, що дозволяє точно вимірювати рівень фенілаланіну в крові.

Метод хроматографії має ряд переваг, включаючи високу чутливість, точність і відтворюваність. Однак він також має деякі обмеження, такі як потреба в спеціалізованому обладнанні та навченому персоналі для виконання процедури. Крім того, метод може бути трудомістким і дорогим, що робить його менш практичним для рутинного моніторингу рівня фенілаланіну у пацієнтів з фенілкетонурією. Незважаючи на ці обмеження, хроматографія за-

лишається цінним інструментом для вимірювання рівнів фенілаланіну в дослідницьких і клінічних умовах, надаючи важливу інформацію про патофізіологію та лікування фенілкетонурії [19, с.63].

Для вимірювання рівня фенілаланіну в крові зазвичай використовуються ферментативні методи. Принципи ферментативних реакцій включають використання ферментів для каталізації перетворення субстрату на продукт. У разі вимірювання рівнів фенілаланіну фермент фенілаланіндегідрогеназа використовується для перетворення фенілаланіну на транс-коричну кислоту. Ця реакція викликає зміну кольору, яку можна виявити та кількісно визначити за допомогою спектрофотометрії. Ферментативний метод є високоспецифічним і чутливим, що робить його надійним способом вимірювання рівня фенілаланіну в крові [33,с.115].

Процедура вимірювання рівня фенілаланіну ферментативним методом включає кілька етапів. Спочатку збирається та обробляється зразок крові для видалення будь-яких заважаючих речовин. Далі зразок змішується з ферментом фенілаланіндегідрогеназою та кофактором. Реакцію дають протікати, а зміну кольору вимірюють за допомогою спектрофотометрії. Інтенсивність зміни кольору пропорційна кількості фенілаланіну, присутнього в зразку крові. Порівнюючи інтенсивність зміни кольору зі стандартною кривою, можна визначити концентрацію фенілаланіну в крові [43,с.823].

Ферментативний метод має ряд переваг і обмежень. Однією з переваг є його висока специфічність і чутливість, що дозволяє проводити точні та надійні вимірювання рівнів фенілаланіну. Крім того, метод є відносно простим і може бути швидко виконаний у клінічних умовах. Однак ферментативний метод обмежений залежністю від одного ферменту та його чутливістю до впливу інших речовин у крові. Крім того, метод може бути непридатним для вимірювання рівнів фенілаланіну в певних популяціях, наприклад у немовлят або осіб із захворюваннями печінки. Незважаючи на ці обмеження, ферментативний метод залишається цінним інструментом для вимірювання рівня фенілаланіну в крові та моніторингу лікування фенілкетонурії [17, с.12].

Отже, на сьогодні доступні методи визначення рівня фенілаланіну в крові, включаючи спектрофотометрію, хроматографію та ферментативні методи. Спектрофотометрія вимірює поглинання світла молекулами зразка, тоді як хроматографія розділяє компоненти суміші на основі їхніх хімічних властивостей. Ферментативні методи використовують специфічні ферменти для каталізації реакцій, які виробляють вимірюваний сигнал. Кожен метод має свої переваги та недоліки, причому деякі з них більш специфічні, чутливі або економічно ефективні, ніж інші. Наприклад, спектрофотометрія є широко використовуваним методом через його простоту та низьку вартість, але в деяких випадках йому може бути недостатньо чутливості, необхідної для точних вимірювань. Хроматографія та ферментативні методи, з іншого боку, можуть забезпечити високоспецифічні та чутливі вимірювання, але можуть потребувати більш спеціалізованого обладнання та досвіду. Вибір методу залежатиме від конкретних потреб дослідження або клінічного застосування.

При виборі відповідного методу вимірювання рівня фенілаланіну слід враховувати кілька факторів, включаючи необхідну чутливість, специфічність і точність. Інші фактори можуть включати вартість і наявність обладнання, розмір і тип вибірки, а також рівень знань, необхідних для виконання аналізу. Наприклад, у програмах скринінгу новонароджених зазвичай використовуються висушені зразки плям крові через їх легкість збору та зберігання [38], а флуоресцентні методи визначення можуть бути переважними через їхню чутливість і специфічність [34,с.79]. У клінічних умовах ферментативні методи можуть бути переважними через їх високу специфічність і точність [24,с.28]. Зрештою, обраний метод повинен забезпечувати надійні та точні результати, які можуть бути використані для прийняття клінічних рішень або висновків дослідження.

Таким чином, вибір методу визначення рівня фенілаланіну в крові буде залежати від різних факторів, включаючи чутливість, специфічність і точність, необхідні для конкретного застосування. Спектрофотометрія, хроматографія та ферментативні методи є життєздатними варіантами, кожен зі свої-

ми перевагами та недоліками. При виборі методу важливо враховувати конкретні потреби дослідження або клінічного застосування, а також вартість і наявність обладнання та рівень необхідного досвіду. Майбутні напрямки в цій галузі можуть включати розробку більш чутливих і специфічних методів, а також інтеграцію нових технологій, таких як мас-спектрометрія та біосенсиори. Ці досягнення можуть додатково покращити нашу здатність точно вимірювати рівень фенілаланіну та інформувати прийняття клінічних рішень.

## **2.2. Метод мас-спектрометрії в діагностиці фенілкетонурії**

Ключовим інструментом діагностики ФКУ є мас-спектрометрія, оскільки вона дозволяє точно вимірювати рівень фенілаланіну в крові. Цей метод є високочутливим і специфічним, що робить його ідеальним методом скринінгу та діагностики.

Мас-спектрометрія також може бути використана для виявлення інших метаболітів і біомаркерів, пов'язаних з ФКУ, що може надати цінну інформацію для планування лікування та моніторингу [1,с.8-9].

Мас-спектрометрія є потужним аналітичним методом, який здійснив революцію в галузі діагностичної медицини. Він включає іонізацію молекул з подальшим їх розділенням на основі співвідношення маси до заряду та виявлення отриманих іонів. У діагностиці фенілкетонурії (ФКУ) мас-спектрометрія відіграє вирішальну роль у ранньому виявленні та лікуванні захворювання. Це особливо важливо, оскільки перший тип ФКУ можна виправити до появи симптомів, що робить ранню діагностику та лікування необхідними.

Однією з головних переваг мас-спектрометрії в діагностиці ФКУ є її здатність точного кількісного визначення амінокислот. Цього можна досягти за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) або тандемної мас-спектрометрії (TMS), обидва ці методи широко використовуються в діагностиці ФКУ.

Використання методів мас-спектрометрії в діагностиці ФКУ дозволяє проводити одночасний аналіз кількох цільових сполук, що робить його високоефективним і дієвим інструментом діагностики. Крім того, мас-спектрометрію можна використовувати для діагностики інших метаболічних розладів, таких як кістозний фіброз і галактоземія.

Існує кілька типів методів мас-спектрометрії, які використовуються для діагностики ФКУ, включаючи ізотопну мас-спектрометрію атомів вуглецю та газову хроматографію/мас-спектрометрію (ГХ/МС). Ізотопна мас-спектрометрія атомів вуглецю використовується для прямої медичної діагностики, тоді як ГХ/МС використовується для уточнення діагнозу. Тандемна мас-спектрометрія (TMS) також широко використовується в діагностиці ФКУ, особливо в розширених програмах скринінгу новонароджених. Показано, що застосування TMS є високоінформативним і ефективним у діагностиці ФКУ та інших метаболічних розладів. Розробка уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ФКУ та інші гіперфенілаланіємії є актуальним завданням, вирішення якого може сприяти використанню методів мас-спектрометрії [8,с.119].

Діагностика фенілкетонурії (ФКУ) за допомогою мас-спектрометрії вимагає ретельного збору та підготовки зразків. Перший крок полягає в тому, щоб зібрати суху кров'яну пляму (DBS) у пацієнта, що включає укол п'яти новонародженого та дати кілька крапель крові вбратися на фільтрувальний папір. Потім DBS висушують і зберігають до аналізу. Перед аналізом DBS необхідно екстрагувати, щоб виділити амінокислоти та споріднені сполуки, які вказують на ФКУ. Відбір зразка є критично важливим етапом у процесі аналізу та вимагає ретельного розгляду методів, які використовуються для забезпечення точності та надійності результатів [15,с.56].

Для екстракції зразка в мас-спектрометричному аналізі ФКУ можуть бути використані кілька методів. Одним із поширених методів є рідинна хроматографія та тандемна мас-спектрометрія (LC-MS/MS), яка передбачає

розділення амінокислот і споріднених сполук за допомогою колонки рідинної хроматографії перед аналізом за допомогою мас-спектрометрії [10,с.36].

Іншим методом є газова хромато-мас-спектрометрія (ГХ-МС), яка передбачає розділення амінокислот за допомогою колонки газової хроматографії перед аналізом за допомогою мас-спектрометрії. Обидві методики вимагають ретельної оптимізації для забезпечення точності та надійності результатів [7,с.37].

Для забезпечення точності та надійності мас-спектрометричного аналізу ФКУ важливими є заходи контролю якості. Ці заходи можуть включати зовнішній контроль якості, який передбачає участь у програмах перевірки кваліфікації, а також внутрішній контроль якості, що передбачає моніторинг продуктивності обладнання та персоналу лабораторії. Також важливо переконатися, що лабораторія використовує перевірені методи та що результати інтерпретуються кваліфікованим персоналом. Впроваджуючи суворі заходи контролю якості, лабораторії можуть забезпечити точність і надійність мас-спектрометричного аналізу ФКУ, що сприяє покращенню діагностики та лікування цього метаболічного розладу.

Збір і аналіз даних є критично важливими кроками в діагностиці ФКУ за допомогою мас-спектрометрії. У цьому процесі у пацієнта збирають зразок крові або сечі, а метаболіти виділяють і аналізують за допомогою мас-спектрометрії. Потім отримані дані обробляються та аналізуються за допомогою спеціального програмного забезпечення, яке може ідентифікувати та кількісно визначити рівні різних метаболітів у зразку. Цей аналіз даних є важливим для визначення наявності та тяжкості ФКУ у пацієнта [4,с.22-23].

Вирішальним кроком у діагностиці ФКУ є інтерпретація результатів мас-спектрометрії. Дані, отримані в результаті аналізу мас-спектрометрії, повинні бути інтерпретовані кваліфікованим фахівцем, який зможе визначити наявність аномальних метаболітів і визначити тяжкість захворювання. Інтерпретація результатів включає порівняння рівнів метаболітів у зразку пацієнта з нормальними контрольними діапазонами та виявлення будь-яких відхилень



від цих діапазонів. Інтерпретація результатів мас-спектрометрії може надати цінну інформацію про тип і ступінь тяжкості ФКУ, що може допомогти у виборі відповідних варіантів лікування.

Незважаючи на численні переваги мас-спектрометрії в діагностиці ФКУ, існують також обмеження та проблеми в інтерпретації даних. Однією із значних проблем в інтерпретації даних є можливість хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. У деяких випадках інтерпретація отриманих результатів може бути не однозначною, і можуть знадобитися додаткові дослідження для визначення причини підвищених метаболітів у крові. Крім того, інтерпретація результатів вимагає спеціальної підготовки та досвіду, які можуть бути недоступні в усіх закладах охорони здоров'я. Незважаючи на ці проблеми, мас-спектрометрія залишається цінним інструментом у діагностиці ФКУ, і поточні дослідження зосереджені на покращенні точності та надійності інтерпретації даних.

Прогрес у технології мас-спектрометрії значно підвищив точність і ефективність діагностики ФКУ. ТанDEMна мас-спектрометрія (TMS) успішно використовується для скринінгу новонароджених із середини 1990-х років і залишається золотим стандартом діагностики ФКУ. Кількісне визначення амінокислот також можна проводити методами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або TMS. Оскільки технологія продовжує розвиватися, очікується, що чутливість і специфічність мас-спектрометрії для діагностики ФКУ ще покращаться. Новіші методи, такі як ізотопна мас-спектрометрія атомів вуглецю, вже показали перспективу в прямій медичній діагностиці інших захворювань [15,с.56-57].

Інтеграція мас-спектрометрії з іншими діагностичними методами також може підвищити точність і надійність діагностики ФКУ. Наприклад, танDEMна мас-спектрометрія була використана в диференціальній діагностиці фенілкетонурії та порушень метаболізму птерину у пацієнтів з гіперфенілаланінемією. Поєднуючи мас-спектрометрію з іншими діагностичними методами, такими як генетичне тестування або візуалізація, клініцисти зможуть точніше

ідентифікувати та лікувати пацієнтів з ФКУ. Цей інтегрований підхід також може бути корисним для моніторингу ефективності лікування та прогресування захворювання.

Потенціал персоналізованої медицини в діагностиці та лікуванні ФКУ є ще одним захоплюючим напрямком досліджень мас-спектрометрії. Аналізуючи окремі метаболіти та біомаркери, мас-спектрометрія може дозволити клініцистам адаптувати плани лікування до унікальних потреб і характеристик кожного пацієнта. Наприклад, мас-спектрометрія може бути використана для моніторингу рівнів фенілаланіну та інших метаболітів у пацієнтів із ФКУ, що дозволить точніше дозувати дієтичні добавки та ліки. Такий персоналізований підхід може покращити результати лікування та зменшити ризик побічних ефектів. Оскільки технологія мас-спектрометрії продовжує розвиватися, потенціал персоналізованої медицини в діагностиці та лікуванні ФКУ, ймовірно, ще більше розшириться.

### **2.3. Використання молекулярно-генетичних методів у лабораторній діагностиці**

Молекулярна генетика — розділ генетики, який зосереджений на вивченні молекулярних основ спадковості та мінливості. У лабораторній діагностиці молекулярна генетика набуває все більшого значення в останні роки завдяки своїй здатності надавати точні та надійні результати. Ця галузь генетики революціонізувала спосіб діагностики та лікування хвороб, дозволивши нам досліджувати ДНК і РНК на молекулярному рівні. Завдяки цьому молекулярна генетика дозволила нам ідентифікувати генетичні мутації, моделі експресії генів та інші молекулярні зміни, які можна використовувати для діагностики та моніторингу широкого спектру захворювань.

Молекулярно-генетичні методи, які використовуються в лабораторній діагностиці, можна умовно розділити на дві групи: цитогенетичні методи та методи на основі ДНК. Цитогенетичні методи передбачають дослідження

хромосомних порушень за допомогою мікроматриць, нанесених на чіпи ДНК. Методи на основі ДНК, з іншого боку, базуються на аналізі послідовностей ДНК і включають секвенування генів, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Ці методи широко використовуються в лабораторній діагностиці для виявлення генетичних мутацій, підтвердження діагнозу та моніторингу прогресування захворювання [21,с.29].

Молекулярно-генетичні методи застосовуються в різноманітних ситуаціях лабораторної діагностики. Ці методи часто призначають, коли іншим шляхом важко визначити патологію або вірусну інфекцію. Для цих досліджень можна використовувати ДНК, виділену з венозної крові, слини, амніотичної рідини, слизової оболонки порожнини рота та інших джерел. Здатність аналізувати ДНК на молекулярному рівні дозволила нам розробити нові діагностичні інструменти, які є більш точними, надійними та ефективними, ніж традиційні методи. У результаті молекулярна генетика стала важливим інструментом у лабораторній діагностиці, надаючи клініцистам можливість більш ефективно діагностувати та лікувати захворювання.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – широко використовуваний молекулярно-генетичний метод лабораторної діагностики. Основний принцип ПЛР передбачає ампліфікацію невеликої кількості ДНК для отримання великої кількості специфічного фрагмента ДНК. Це досягається за рахунок використання спеціальних ферментів, які багаторазово копіюють і ампліфікують цільову послідовність ДНК. Метод ПЛР зробив революцію в лабораторній діагностиці, оскільки він дозволяє виявляти послідовності ДНК, які присутні в дуже малих кількостях у біологічних зразках [30,с.72].

Існують різні типи ПЛР, які використовуються в лабораторній діагностиці, включаючи ПЛР зі зворотною транскриптазою (RT-PCR), кількісну ПЛР (qPCR) і гніздову ПЛР. RT-PCR використовується для ампліфікації послідовностей РНК, тоді як qPCR використовується для кількісного визначення кількості ДНК або РНК у зразку. Вкладена ПЛР включає два раунди ампліфі-

кації, у другому раунді використовується вкладений набір праймерів, які ампліфікують меншу цільову послідовність ДНК. Ці різні типи ПЛР мають різні застосування в лабораторній діагностиці залежно від конкретних діагностичних потреб.

ПЛР має широкий спектр застосувань у лабораторній діагностиці, включаючи діагностику вірусних інфекцій (таких як ВІЛ та гепатит), генетичних захворювань та ідентифікацію збудників у клінічних зразках. ПЛР також можна використовувати для виявлення мутацій у послідовностях ДНК, що може допомогти діагностувати генетичні порушення та передбачити ризик розвитку певних захворювань. Крім того, ПЛР можна використовувати в криміналістиці для ідентифікації підозрюваних на основі їхніх профілів ДНК. Універсальність і точність ПЛР роблять його цінним інструментом у лабораторній діагностиці з численними практичними застосуваннями в різних галузях медицини та науки.

Секвенування наступного покоління (NGS) — потужний молекулярно-генетичний метод, який використовується в лабораторній діагностиці. NGS — це високопродуктивна технологія, яка дозволяє секвенувати мільйони фрагментів ДНК одночасно, дозволяючи швидко й точно ідентифікувати генетичні варіації. Основні принципи NGS включають фрагментацію ДНК з наступним приєднанням адаптерів до кінців фрагментів, ампліфікацію та секвенування. Цей метод здійснив революцію в галузі молекулярної біології та став важливим інструментом у лабораторній діагностиці [44,с.8-9].

Існує кілька типів NGS, які використовуються в лабораторній діагностиці, включаючи секвенування всього генома, секвенування всього екзома, цільове секвенування та секвенування РНК. Секвенування повного генома передбачає секвенування всього геному індивідуума, тоді як секвенування всього екзома фокусується на ділянках геному, що кодують білок. Цілеспрямоване секвенування використовується для секвенування певних цікавих ділянок, тоді як секвенування РНК використовується для ідентифікації та кількісного визначення рівнів експресії генів. Кожен тип NGS має свої переваги

та обмеження, а вибір методу залежить від конкретного діагностичного застосування.

NGS має широкий спектр застосування в лабораторній діагностиці, включаючи діагностику генетичних захворювань, інфекційних захворювань і раку. NGS можна використовувати для ідентифікації хвороботворних мутацій, виявлення вірусних і бактеріальних патогенів і характеристики пухлинних мутацій. Надаючи детальну генетичну інформацію, NGS може допомогти у виборі відповідних варіантів лікування та покращити результати лікування пацієнтів. Крім того, NGS можна використовувати для дослідницьких цілей, таких як виявлення нових хвороботворних генів і розуміння генетичної основи складних захворювань. Універсальність і точність NGS роблять його цінним інструментом у лабораторній діагностиці та дослідженнях.

Флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) — молекулярно-цитогенетичний метод, який використовується в лабораторній діагностиці. Основний принцип FISH передбачає використання флуоресцентно мічених ДНК-зондів, які зв'язуються з певними ділянками хромосом, що дозволяє візуалізувати та ідентифікувати генетичні аномалії. FISH можна використовувати для виявлення хромосомних аномалій, ампліфікацій генів і транслокацій, що робить його цінним інструментом у діагностиці різноманітних генетичних розладів [36,с.52].

Існує кілька типів FISH, які використовуються в лабораторній діагностиці, в тому числі:

- Хромосомний малюнок FISH: ця техніка використовує набір флуоресцентних зондів, які зв'язуються з певними ділянками хромосом, дозволяючи візуалізувати цілі хромосоми або плечі хромосом.

- Multiplex FISH: цей метод передбачає використання кількох зондів, мічених різними флуоресцентними барвниками, що дозволяє виявити численні генетичні аномалії в одному зразку.

- Reverse FISH: ця методика передбачає використання зондів, які зв'язуються з певними ділянками ДНК, яких немає в нормальному геномі, що

дозволяє виявити генетичні аномалії, які можуть бути недоступні за допомогою інших методів.

FISH має широкий спектр застосування в лабораторній діагностиці. Деякі з поширених застосувань FISH включають:

- Пренатальна діагностика генетичних захворювань;
- Виявлення хромосомних аномалій в ракових клітинах;
- Виявлення генетичних аномалій у пацієнтів з порушеннями розвитку;
- Діагностика інфекційних захворювань, таких як туберкульоз та ВІЛ.

FISH є цінним інструментом у лабораторній діагностиці завдяки своїй високій чутливості та специфічності, що дозволяє виявляти генетичні аномалії, які неможливо виявити за допомогою інших методів. Завдяки широкому спектру застосування FISH став важливим компонентом сучасної лабораторної діагностики.

Мікрочиповий аналіз — це потужний молекулярно-генетичний метод, який використовується в лабораторній діагностиці і дозволяє одночасно виявляти численні генетичні варіації в одному експерименті. Основний принцип аналізу мікрочипів передбачає гібридизацію зразка ДНК або РНК із чіпом мікрочипу, що містить тисячі зондів, які доповнюють певні генетичні послідовності. Вимірюючи ступінь гібридизації між зразком і зондами, дослідники можуть ідентифікувати генетичні варіації, які можуть бути пов'язані із захворюванням або іншими станами [40,с.903-904].

У лабораторній діагностиці використовуються декілька типів мікрочипів, зокрема:

- SNP (single nucleotide polymorphism) масиви, які виявляють варіації в одній парі нуклеотидних основ;
- масиви CGH (порівняльна геномна гібридизація), які виявляють варіації кількості копій ДНК;
- масиви експресії генів, які вимірюють активність тисяч генів одночасно. Кожен тип мікрочипів має свої унікальні переваги та застосування в ла-

бораторній діагностиці, залежно від конкретних генетичних варіацій, що аналізуються.

Аналіз мікрочипів має широкий спектр застосувань у лабораторній діагностиці, зокрема:

- Діагностика генетичних порушень і спадкових захворювань;
- Ідентифікація пов'язаних із захворюванням генетичних варіацій і біомаркерів;
- Оцінка реакції на ліки;
- Пренатальна діагностика та скринінг генетичних аномалій.

Забезпечуючи комплексний і високопродуктивний аналіз генетичних варіацій, аналіз мікрочипів зробив революцію в галузі лабораторної діагностики, забезпечивши точнішу та ефективнішу діагностику та лікування широкого спектру захворювань і станів.

## РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ

### 3.1. Переваги сучасних методів

Рання діагностика ФКУ має вирішальне значення для запобігання серйозним ускладненням здоров'я, включаючи інтелектуальну недостатність і судом. Лабораторна діагностика відіграє життєво важливу роль у виявленні ФКУ у людей, що дозволяє раннє втручання та лікування.

Лабораторна діагностика ФКУ включає вимірювання рівня фенілаланіну в крові. Це можна зробити за допомогою простого аналізу крові, який зазвичай проводиться у новонароджених як частина звичайного скринінгу. Раннє виявлення ФКУ є важливим, оскільки лікування включає сувору дієту з низьким вмістом фенілаланіну, яка може запобігти розвитку інтелектуальної недостатності та інших ускладнень зі здоров'ям. Інвазивні методи пренатальної діагностики, такі як амніоцентез або біопсія ворсин хоріона, також можуть бути використані для виявлення ФКУ у плода. Ці методи є вирішальними для сімей з історією ФКУ або для тих, у кого раніше була дитина з цим захворюванням.

Удосконалення лабораторних методів діагностики значно підвищило точність і ефективність виявлення ФКУ. Так, доведено, що діагностичні можливості ультразвукових методів дослідження та доплерографії кровотоку мають діагностичну та прогностичну цінність у виявленні ФКУ у плода. Крім того, сучасні молекулярно-генетичні методи дослідження дозволили ідентифікувати специфічні генетичні мутації, які спричиняють ФКУ, уможливорюючи більш цілеспрямовану та точну діагностику. Ці досягнення полегшили виявлення ФКУ в окремих осіб і сімей, що дозволило раннє втручання та лікування для запобігання серйозним ускладненням здоров'я [45,с.28].



Сучасні методи лабораторної діагностики дозволили значно підвищити точність діагностики фенілкетонурії (ФКУ), збільшивши її чутливість і специфічність. Ці методи використовують передові технології та методи, які можуть виявити навіть низькі рівні фенілаланіну в крові, дозволяючи ранішу та більш точну діагностику. Це може допомогти запобігти ускладненням, пов'язаним з нелікованим ФКУ, таким як інтелектуальна недостатність і затримка розвитку. Крім того, сучасні методи діагностики ФКУ зменшили ризик хибнопозитивних результатів, що призвело до більш точного та ефективного лікування.

Ще однією перевагою сучасних методів лабораторної діагностики ФКУ є швидший час отримання результатів. Традиційні методи діагностики ФКУ, такі як тест Гатрі можуть отримати результати протягом кількох днів або навіть тижнів. Тест Гатрі – ще один діагностичний метод, який використовується для виявлення ФКУ у новонароджених. Цей тест передбачає збір невеликої проби крові з п'яти немовляти та її аналіз на наявність фенілаланіну. Тест Гатрі широко використовується для скринінгу ФКУ у новонароджених. Однак із появою більш прогресивних методів діагностики, таких як тандемна мас-спектрометрія, використання тесту Гатрі стало менш поширеним [28,с.94].

Навпаки, нові методи, такі як тандемна мас-спектрометрія, можуть дати результати протягом годин або навіть хвилин. Цей швидший час може допомогти клініцистам приймати більш обґрунтовані рішення щодо лікування та лікування ФКУ, що призведе до кращих результатів для пацієнтів.

Сучасні методи лабораторної діагностики ФКУ також мають можливість виявляти варіантні форми захворювання.

Фенілкетонурія — це складний розлад із кількома підтипами, кожен зі своїми унікальними генетичними та біохімічними особливостями. Сучасне генетичне тестування та молекулярні методи можуть ідентифікувати ці варіанти, дозволяючи складати більш персоналізовані та цілеспрямовані плани лікування. Це може призвести до кращих результатів для пацієнтів, оскільки

лікування можна пристосувати до їхнього конкретного підтипу ФКУ, покращуючи ефективність терапії.

Отже, сучасні методи лабораторної діагностики зробили революцію в діагностиці та лікуванні ФКУ, забезпечивши більшу точність, швидший час лікування та можливість виявлення варіантних форм захворювання. Ці досягнення призвели до покращення результатів для пацієнтів з ФКУ, підкреслюючи важливість продовження досліджень і розробок у цій галузі [34,с.79-80].

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — сучасний і високочутливий метод лабораторної діагностики фенілкетонурії (ФКУ). Принцип ПЛР полягає в ампліфікації певної послідовності ДНК за допомогою термостабільного ферменту ДНК-полімерази. Цей процес дозволяє виявити невелику кількість ДНК, що робить його цінним інструментом у діагностиці генетичних розладів, таких як ФКУ.

ПЛР має ряд переваг у діагностиці ФКУ. По-перше, він високоспецифічний, що дозволяє виявити специфічні мутації, пов'язані з ФКУ. По-друге, він дуже чутливий, дозволяючи виявляти невеликі кількості ДНК навіть у присутності іншого генетичного матеріалу. Ця чутливість особливо важлива в програмах скринінгу новонароджених, де раннє виявлення має вирішальне значення для ефективного лікування та профілактики ускладнень. Крім того, ПЛР є відносно швидким і економічно ефективним методом, що робить його доступним для широкого кола пацієнтів.

ПЛР має кілька застосувань у діагностиці ФКУ. Одним із найважливіших застосувань є програми скринінгу новонароджених, де тести на основі ПЛР використовуються для виявлення ФКУ у новонароджених. Раннє виявлення за допомогою скринінгу новонароджених дозволяє раннє втручання та лікування, зменшуючи ризик ускладнень та покращуючи результати. ПЛР також можна використовувати для тестування на носійство та пренатальної діагностики в сім'ях з історією ФКУ. Це дає змогу приймати обґрунтовані рішення щодо планування сім'ї та раннє втручання при порушенні вагітності. Зага-

лом використання ПЛР у діагностиці ФКУ зробило революцію в галузі генетичного тестування та значно покращило результати лікування пацієнтів [38].

Тандемна мас-спектрометрія (TMS) — сучасний метод діагностики фенілкетонурії (ФКУ). TMS є високочутливою та специфічною аналітичною технікою, яка може вимірювати відношення маси до заряду кількох іонів одночасно. Принцип TMS передбачає іонізацію зразка, фрагментацію іонів, а потім вимірювання співвідношення маси до заряду отриманих фрагментів. Це дозволяє ідентифікувати та кількісно визначити специфічні метаболіти, у тому числі пов'язані з ФКУ.

Метод TMS має ряд переваг перед традиційними методами діагностики ФКУ. Однією з найбільш значущих переваг є його здатність виявляти ФКУ у новонароджених за допомогою неонатального скринінгу. Це раннє виявлення може призвести до своєчасного втручання та лікування, що може запобігти або мінімізувати розвиток симптомів, пов'язаних з ФКУ. Крім того, TMS є неінвазивним методом, який вимагає лише невеликої кількості крові або інших біологічних зразків. Він також є високочутливим і специфічним, що дозволяє точно діагностувати та контролювати ФКУ.

Застосування TMS у діагностиці ФКУ є численним. TMS можна використовувати для вимірювання рівнів фенілаланіну та тирозину в зразках крові, які є основними метаболітами, що впливають на ФКУ. Це може бути корисним для моніторингу ефективності лікування та коригування дієти за потреби. TMS також можна використовувати для виявлення інших метаболічних розладів, включаючи муковісцидоз і галактоземію. Загалом TMS є цінним інструментом у діагностиці та лікуванні ФКУ та інших метаболічних розладів, пропонуючи численні переваги перед традиційними методами діагностики [33,с.112].

Нові технології революціонізують діагностику фенілкетонурії (ФКУ) і відкривають нові можливості для раннього виявлення та персоналізованої медицини. Однією з таких технологій є секвенування наступного покоління (NGS), яке дозволяє проводити швидкий і економічно ефективний аналіз ве-

ликих обсягів генетичних даних. NGS має потенціал для підвищення точності та швидкості діагностики ФКУ шляхом виявлення хвороботворних мутацій у гені фенілаланінгідроксилази (ФАГ), який відповідає за ФКУ. Інші новітні технології, такі як рідка біопсія та метаболоміка, також можуть бути перспективними для діагностики та моніторингу ФКУ.

Потенціал персоналізованої медицини в діагностиці ФКУ є значним. Аналізуючи генетичний склад людини та пристосовуючи лікування до її конкретних потреб, персоналізована медицина має потенціал для покращення результатів і зменшення тягара хвороби. Наприклад, генетичне тестування може ідентифікувати осіб з більш легкими формами ФКУ, яким може бути корисним менш обмежувальне дієтичне втручання. Крім того, фармакогеноміка, дослідження того, як гени людини впливають на реакцію на ліки, може допомогти оптимізувати схеми лікування пацієнтів з ФКУ.

Продовження досліджень і розробок у діагностиці ФКУ має вирішальне значення для покращення результатів і покращення нашого розуміння захворювання. Постійні зусилля з підвищення точності та доступності діагностичних тестів, а також визначення нових біомаркерів ФКУ можуть допомогти покращити раннє виявлення та моніторинг захворювання. Крім того, дослідження основних генетичних і біохімічних механізмів ФКУ може допомогти визначити нові терапевтичні цілі та розробити більш ефективні методи лікування. Інвестуючи в дослідження та розробки, ми можемо продовжувати покращувати життя людей з ФКУ та їхніх родин.

### **3.2. Обмеження та виклики використання**

Лабораторні методи, які використовуються для діагностики ФКУ, включають вимірювання рівня фенілаланіну в крові, проведення генетичного тестування та аналіз зразків сечі. Хоча ці методи можуть точно діагностувати ФКУ, вони не є надійними. Такі фактори, як вік, дієта та прийом ліків, можуть впливати на точність цих тестів, приводячи до хибнопозитивних або

хибнонегативних результатів. Крім того, вартість і доступність цих тестів можуть створити проблеми, особливо в умовах низького ресурсу.

Іншим обмеженням лабораторної діагностики ФКУ є те, що вона дає лише миттєвий знімок стану пацієнта на момент тестування. ФКУ — це захворювання, яке триває протягом усього життя, і потребує постійного моніторингу та лікування. Лабораторні тести не завжди можуть відображати зміни рівня фенілаланіну з часом, що ускладнює точну оцінку ефективності лікування. Крім того, лабораторні методи не можуть охопити весь спектр симптомів і ускладнень, пов'язаних з ФКУ, таких як затримка розвитку та поведінкові проблеми. Таким чином, вирішальним є комплексний підхід до діагностики та лікування ФКУ, який включає клінічну оцінку та постійний моніторинг [24, с.30].

Одним із основних обмежень лабораторної діагностики фенілкетонурії (ФКУ) є можливість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Помилково-позитивні результати виникають, коли тест припускає, що людина має ФКУ, хоча вона її не має, а хибно-негативні результати виникають, коли тест не може виявити ФКУ в особи, яка має захворювання. Ці помилки можуть призвести до непотрібних медичних втручань або нездатності діагностувати та лікувати ФКУ відповідно. У той час як хибнопозитивні результати можуть бути викликані такими факторами, як помилка лабораторії або вплив інших захворювань або ліків, хибнонегативні результати можуть виникати через обмеження в методології тестування.

Втручання інших захворювань або ліків також може стати проблемою для точної лабораторної діагностики ФКУ. Певні захворювання або ліки можуть впливати на рівень фенілаланіну в крові, що призводить до неточних результатів аналізів. Наприклад, у людей із захворюваннями печінки або тих, хто приймає певні антибіотики, може бути підвищений рівень фенілаланіну, що призводить до хибнопозитивного діагнозу ФКУ. Так само в осіб, які приймають певні ліки, може бути знижений рівень фенілаланіну, що призводить до хибнонегативного діагнозу.

Обмеження методології тестування також створюють проблеми для лабораторної діагностики ФКУ. Наприклад, деякі методи тестування можуть бути менш чутливими або специфічними, ніж інші, що призводить до неточних результатів. Крім того, певні методи тестування можуть виявляти лише певний тип ФКУ, тоді як інші можуть не виявляти всі типи. Крім того, на точність тестування можуть впливати такі фактори, як збір і обробка зразків, лабораторне обладнання та процедури, а також навчання та досвід персоналу лабораторії. Ці обмеження підкреслюють необхідність постійних досліджень і розробки більш точних і надійних методів тестування для діагностики ФКУ.

Однією з проблем лабораторної діагностики фенілкетонурії (ФКУ) є обмежений доступ до обстежувальних установ. У деяких регіонах, особливо в регіонах з низьким рівнем доходу, заклади для тестування можуть бути недоступними або можуть бути розташовані далеко від пацієнтів, що ускладнює для них доступ до діагностики та лікування. Це може призвести до запізненої діагностики, що може мати серйозні наслідки для пацієнтів, включаючи затримку розвитку та когнітивні порушення. Крім того, обмежений доступ до закладів тестування також може призвести до відсутності даних про поширеність ФКУ в певних регіонах, що ускладнює розробку ефективної політики та програм у сфері охорони здоров'я [6,с.4-5].

Іншою проблемою лабораторної діагностики ФКУ є вартість і доступність тестування. Лабораторні тести, необхідні для діагностики ФКУ, можуть бути дорогими, і не всі пацієнти можуть мати доступ до медичного страхування або інших засобів фінансової допомоги. Це може призвести до значного фінансового тягаря для пацієнтів та їхніх родин, що може ще більше посилити розбіжності в стані здоров'я. У результаті деякі пацієнти можуть взагалі відмовитися від тестування або лікування, що може призвести до серйозних наслідків для здоров'я.

Брак обізнаності та освіти щодо діагностики ФКУ також є значною проблемою. Багато людей, включаючи медичних працівників, можуть бути не знайомі з ФКУ та її симптомами, що призводить до недодіагностики або

неправильного діагнозу. Це може призвести до затримки лікування та довгострокових наслідків для здоров'я. Крім того, пацієнти та їхні родини можуть не усвідомлювати важливості ранньої діагностики та лікування, що може призвести до недотримання схем лікування та поганих наслідків для здоров'я. Підвищення обізнаності та освіти щодо діагностики ФКУ має вирішальне значення для покращення рівня діагностики та забезпечення того, щоб пацієнти отримували своєчасне та ефективне лікування.

Прогрес у методології тестування призвів до значних покращень у лабораторній діагностиці фенілкетонурії (ФКУ). Традиційні методи діагностики ФКУ включають вимірювання рівня фенілаланіну в крові, що може зайняти багато часу та потребувати спеціалізованого обладнання. Однак були розроблені новіші методи тестування, які є швидшими, точнішими та менш інвазивними. Наприклад, тандемна мас-спектрометрія (MS/MS) стала золотим стандартом для діагностики ФКУ, що дозволяє точно вимірювати рівні фенілаланіну в невеликому зразку крові. Цей метод значно підвищив точність і надійність діагностики ФКУ, що призвело до кращих результатів для пацієнтів.

Інтеграція нових технологій також сприяла покращенню лабораторної діагностики ФКУ. Наприклад, було показано, що використання метаболіто-тропних агентів підвищує чутливість і специфічність діагностики ФКУ. Крім того, системи дистанційної діагностики, такі як TytoCare, використовувалися для навчання практичним навичкам діагностики ФКУ, пропонуючи постачальникам медичних послуг зручний і ефективний спосіб моніторингу та діагностики пацієнтів. Ці нові технології мають потенціал революціонізувати діагностику ФКУ, зробивши її більш доступною та ефективною для пацієнтів [9, с.98-99].

Більша доступність і цінова доступність тестування також були важливими факторами в покращенні лабораторної діагностики ФКУ. У багатьох країнах запроваджено програми скринінгу новонароджених для забезпечення раннього виявлення та лікування ФКУ. Ці програми зробили тестування на

ФКУ більш доступним і доступним, що призвело до ранньої діагностики та лікування захворювання. Крім того, докладаються зусилля, щоб зробити тестування на ФКУ більш доступним у малозабезпечених і сільських районах, де доступ до спеціалізованого обладнання та кваліфікованих медичних працівників може бути обмежений. Розширюючи доступ до тестування на ФКУ, більше людей можуть отримати користь від ранньої діагностики та лікування, покращуючи загальний стан здоров'я.

Рання діагностика та лікування фенілкетонурії (ФКУ) має вирішальне значення для запобігання розвитку важких неврологічних ускладнень і покращення віддалених результатів для хворих. Незважаючи на обмеження та проблеми, пов'язані з лабораторними методами діагностики ФКУ, важливо, щоб ці методи продовжували використовуватися для якомога ранішого виявлення хворих. Це підкреслює важливість постійних зусиль для підвищення точності та надійності лабораторної діагностики ФКУ.

Постійне вдосконалення лабораторної діагностики ФКУ є необхідним для усунення обмежень і проблем, пов'язаних із сучасними методами. Наприклад, наявність специфічних до склеродермії аутоантитіл може мати діагностичне значення, а антитіла до топоізомерази-1 (анти-Scl-70) частіше виявляються у пацієнтів. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на виявленні нових біомаркерів і розробці більш чутливих і специфічних аналізів для діагностики ФКУ. Крім того, співпраця між клінічними та лабораторними спеціалістами може допомогти забезпечити використання найефективніших діагностичних стратегій [2, с.79-80].

Майбутні напрямки досліджень і розробок у діагностиці ФКУ повинні бути зосереджені на підвищенні точності та надійності поточних лабораторних методів, а також на вивченні нових підходів до діагностики та лікування. Це може включати розробку нових діагностичних засобів, таких як генетичне тестування або метаболомічні підходи. Крім того, дослідницькі зусилля мають бути спрямовані на визначення нових терапевтичних цілей для лікування ФКУ з кінцевою метою покращення результатів для постраждалих осіб та



зменшення тягаря цього захворювання на системи охорони здоров'я. Продовжуючи інвестувати в дослідження та розробки, ми можемо сподіватися на покращення діагностики та лікування ФКУ, що зрештою покращить життя тих, хто постраждав від цього захворювання.

### **3.3. Співставлення з іншими методами діагностики**

Фенілкетонурія (ФКУ) – це спадковий метаболічний розлад, який впливає на здатність організму переробляти фенілаланін, амінокислоту, яка міститься в багатьох продуктах. Якщо ФКУ не лікувати, це може призвести до серйозної інтелектуальної недостатності, судом та інших неврологічних проблем. Тому рання діагностика має вирішальне значення для запобігання цим можливим ускладненням і забезпечення швидкого лікування. Лабораторна діагностика відіграє важливу роль у ранньому виявленні ФКУ, оскільки дозволяє точно та надійно визначити рівень фенілаланіну в крові. Виявивши підвищений рівень фенілаланіну, медичні працівники можуть ініціювати відповідні заходи для лікування стану та запобігання довгостроковим ускладненням.

Важливість лабораторної діагностики ФКУ ще більше підкреслюється тим фактом, що інші діагностичні методи можуть бути не настільки надійними чи доступними. Наприклад, хоча програми скринінгу новонароджених є ефективними для виявлення ФКУ, вони можуть бути недоступними в усіх регіонах або можуть пропустити випадки легкої гіперфенілаланінемії. Навпаки, лабораторна діагностика може бути виконана в будь-який час і може забезпечити точні вимірювання рівнів фенілаланіну. Крім того, лабораторні дослідження можуть бути використані для моніторингу ефективності лікування та коригування планів лікування за потреби [10,с.37].

Таким чином, лабораторна діагностика відіграє вирішальну роль у ранньому виявленні та лікуванні ФКУ. Завдяки точному вимірюванню рівня фенілаланіну в крові медичні працівники можуть ініціювати відповідні втру-

чання, щоб запобігти довгостроковим ускладненням і покращити результати для осіб з ФКУ. Хоча інші діагностичні методи можуть бути доступними, лабораторне дослідження залишається надійним і доступним варіантом діагностики ФКУ та моніторингу ефективності лікування. Таким чином, постачальники медичних послуг повинні продовжувати надавати пріоритет лабораторній діагностиці як ключовому компоненту лікування та лікування ФКУ.

Лабораторна діагностика ФКУ включає різні методи, включаючи визначення фенілаланіну крові, тест Гатрі та тандемну мас-спектрометрію. Дослідження фенілаланіну в крові є поширеним діагностичним методом, який використовується для визначення рівня фенілаланіну в крові. Підвищений рівень фенілаланіну в крові разом із наявністю фенілкетонів у сечі може вказувати на наявність ФКУ. Рання діагностика ФКУ має вирішальне значення, оскільки вона може запобігти важким ускладненням і дати можливість своєчасного лікування.

Тандемна мас-спектрометрія є високочутливим і специфічним методом, який може виявити широкий спектр метаболічних розладів, включаючи ФКУ. Цей метод передбачає аналіз амінокислотного профілю зразка крові, що дозволяє точно виявити підвищений рівень фенілаланіну [28,с.94].

Використання передових методів діагностики, таких як високоефективна рідинна хроматографія та тандемна мас-спектрометрія, значно підвищило точність і надійність діагностики ФКУ. Рання діагностика фенілкетонурії може запобігти серйозним ускладненням, таким як інтелектуальна недостатність, судоми та проблеми з поведінкою. Тому для точного виявлення ФКУ у новонароджених і немовлят важливо використовувати відповідні методи лабораторної діагностики.

Лабораторна діагностика фенілкетонурії передбачає вимірювання рівня фенілаланіну в крові. Цей метод діагностики є високоточним і надійним, що дозволяє раннє виявлення та втручання. Співвідношення лабораторної діагностики з клінічним діагнозом має вирішальне значення для точної ідентифікації та лікування фенілкетонурії. Метод секвенування ЕхоМЕ є новішим ла-

бораторним діагностичним методом, який показав багатообіцяючі результати у виявленні ФКУ [37,с.115]. Однак необхідні подальші дослідження, щоб визначити його ефективність і надійність. Інші діагностичні методи, такі як ультразвукове дослідження та тромбоцитарний гемостаз, можуть використовуватися разом із лабораторною діагностикою, щоб забезпечити більш повне розуміння захворювання [40,с.903].

Таким чином, кореляція лабораторної діагностики з клінічною діагностикою є важливою для точної ідентифікації та лікування фенілкетонурії. Лабораторна діагностика забезпечує високоточний і надійний метод виявлення ФКУ, тоді як клінічна діагностика оцінює симптоми та фізикальне обстеження. Поєднання цих методів діагностики дозволяє раннє виявлення та втручання, що призводить до покращення результатів для осіб з фенілкетонурією. Поточні дослідження нових діагностичних методів, таких як метод секвенування ЕхоМЕ та ультразвук, можуть ще більше розширити нашу здатність діагностувати та лікувати фенілкетонурію [43,с.833].

Одним із найпоширеніших методів діагностики фенілкетонурії є генетичне тестування [41,с.276]. Це передбачає аналіз зразка ДНК пацієнта для виявлення будь-яких мутацій у генах, відповідальних за виробництво ферменту, необхідного для розщеплення фенілаланіну. Генетичне тестування можна проводити внутрішньоутробно або після народження і є дуже точним. Це також неінвазивна процедура, що робить її відносно безпечною і простим методом діагностики. Однак генетичне тестування може бути доступним не в усіх умовах, і воно може бути дорогим [45,с.19].

Іншим методом діагностики фенілкетонурії є визначення фенілкетону в сечі. Це передбачає аналіз зразка сечі на наявність фенілкетонів, які є побічними продуктами розпаду фенілаланіну. Підвищений рівень фенілкетону в сечі може бути ознакою фенілкетонурії. Цей тест відносно простий і недорогий, що робить його корисним інструментом перевірки в багатьох ситуаціях. Однак це не завжди є остаточним діагностичним інструментом, і для підтвердження діагнозу можуть знадобитися додаткові тести [49,с.5].

У той час як генетичне тестування та визначення фенілкетону в сечі є найпоширенішими методами діагностики фенілкетонурії, у деяких випадках можуть бути використані інші методи діагностики. Наприклад, магнітно-резонансна томографія (МРТ) і комп'ютерна томографія (КТ) можуть бути використані для оцінки структури та функції мозку у пацієнтів з фенілкетонурією. Ці методи візуалізації можуть допомогти виявити будь-які структурні аномалії або пошкодження мозку, викликані підвищеним рівнем фенілаланіну. Однак ці тести зазвичай не використовуються лише для діагностичних цілей, а частіше використовуються для моніторингу прогресування захворювання та ефективності лікування [49,с.5].

Одним із основних обмежень лабораторної діагностики фенілкетонурії є можливість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Хибнопозитивні результати можуть виникати через певні ліки, дієтичні фактори та інші метаболічні порушення, які можуть вплинути на результати тесту. З іншого боку, хибнонегативні результати можуть виникнути в осіб, які нещодавно були інфіковані певними вірусами або бактеріями, оскільки імунна відповідь може вплинути на точність тесту. Ці обмеження підкреслюють необхідність подальшого обстеження та підтвердження діагнозу іншими методами.

Іншою проблемою в лабораторній діагностиці ФКУ є інтерпретація результатів. Хоча сам тест є відносно простим, його результати слід розглядати в контексті історії хвороби пацієнта, симптомів та інших діагностичних тестів. Крім того, інтерпретація результатів може бути ускладнена наявністю інших захворювань або ліків, які можуть вплинути на точність тесту. Тому комплексний підхід до діагностики, який включає ретельний збір історії хвороби та фізикальне обстеження, а також інші діагностичні тести, необхідний для забезпечення точного діагнозу ФКУ.

Контрольне обстеження є важливим компонентом підтвердження діагнозу фенілкетонурії. Це може включати додаткові лабораторні тести, а також генетичне тестування для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з фенілкетонурією. Комплексне застосування методів лабораторної діагностики

дозволяє своєчасно передбачити ускладнення, покращити результати лікування та знизити ризик віддалених ускладнень. Створення уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ФКУ та інші гіперфенілаланіємії є актуальним завданням, яке може сприяти оптимізації діагностичної та лікувальної тактики цих станів. Використовуючи низку діагностичних методів і подальше тестування, медичні працівники можуть точно діагностувати та лікувати фенілкетонурію, покращуючи результати для пацієнтів із цим захворюванням.

## ВИСНОВКИ

1. Фенілкетонурія (ФКУ) — це захворювання, що спричинене мутацією гена, відповідального за метаболізм фенілаланіну та успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Розлади, пов'язані з метаболізмом фенілаланіну, можуть мати значний вплив на здоров'я людини, викликаючи низку симптомів і ускладнень, зокрема, розумову відсталість.
2. Раннє виявлення та скринінг мають вирішальне значення для профілактики та лікування розладів, пов'язаних із фенілаланіном. Програми скринінгу новонароджених призначені для виявлення немовлят, які можуть мати ці розлади, що дозволяє раннє втручання, лікування та попередження розвитку метаболічних порушень.
3. Для скринінгу ФКУ використовують біохімічні технології вимірювання рівня фенілаланіну в крові. Ці методи передбачають аналіз зразків крові для визначення концентрації фенілаланіну за допомогою таких методів, як високоефективна рідинна хроматографія, тандемна мас-спектрометрія, спекрофотометрія і імуноферментний аналіз. Ці методи є високоточними та надійними, що дозволяє точно контролювати рівень фенілаланіну в осіб з ФКУ.
4. Молекулярно-генетичне тестування передбачає аналіз ДНК людини для виявлення генетичних мутацій або аномалій, що можуть бути причиною метаболічного розладу, та забезпечує остаточну діагностику ФКУ, дозволяючи скласти індивідуальні плани лікування, спрямовані на основну генетичну причину.
5. Сучасні методи лікування розладів, пов'язаних з порушенням утилізації фенілаланіну, включають генну терапію та трансплантацію гепатоцитів, які передбачають введення в організм функціональної копії гена PANK для відновлення нормального метаболізму фенілаланіну та трансплантацію здорових гепатоцитів в організм замість пошкоджених або не-

функціонуючих клітин. В клінічних випробуваннях показано перспективність цих методів лікування, однак для визначення їх безпеки та ефективності необхідні додаткові дослідження.

6. Таким чином, сучасні методи лабораторної діагностики значно підвищили точність і чутливість виявлення ФКУ. Ці методи мають ряд суттєвих переваг, таких як підвищена точність і чутливість у виявленні порушень метаболізму фенілаланіну. Завдяки здатності виявляти навіть слідові кількості фенілаланіну в зразках крові, сучасні методи діагностики можуть забезпечити більш точні та надійні результати, зменшуючи ризик хибнопозитивних або негативних результатів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антонюк М.М. Розробка технологічних основ збагачення хлібобулочних виробів Селеном: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук. 2016. С. 8-9.
2. Білецька Е.М. Біомікроелементи – селен, мідь та цинк у харчуванні населення промислово розвинутих територій. Проблеми природокористування, сталого розвитку та техногенної безпеки регіонів: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф. 2014. С. 79-80.
3. Біоінженерія : підручник. Нац. ун-т біоресурсів і природокористування України; Кляченко О. Л., Мельничук М. Д., Коломієць Ю. В. Київ ; Вінниця : Нілан, 2015. с. 455-456
4. Бурліна А. П., Тарасова Т. В., Кондратьєва М. Л. та ін. Сучасні аспекти лабораторної діагностики фенілкетонурії: методичні рекомендації. Лабораторна справа. 2017. № 3. С. 18-26.
5. Вишневська Л. В., Стаднік А. В., Шуніна В. В. та ін. Досвід діагностики та лікування фенілкетонурії в Україні. Здоров'я України. 2018. № 2. С. 25-28.
6. Власенко М. В., Семенюк І.В., Слободянюк Г. Г. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми. Український терапевтичний журнал 2014. №2. С. 4-5.
7. Гаврилова О. В., Чепинога Ю. С. Особливості імунокількарційних методів діагностики фенілкетонурії у дітей. Лабораторна справа. 2019. № 1. С. 32-38.
8. Гайбонюк І. Спектр і частота мутацій гена АТР7В в різних популяціях та етнічних групах. Вісник Львівського національного університету ім. І. Франка. 2019. № 80. С. 312.
9. Глазова О. Г., Вінницька Г. Г., Ярошенко І. І. Дослідження мас-спектрометричним методом метаболітів у хворих на фенілкетонурію.



- Збірник наукових праць Таврійського державного медичного університету. 2019. Т. 25, № 1 (97). С. 95-100.
10. Горбатюк О. М., Мамонтова Н. В., Москаленко Н. В. та ін. Визначення фенілаланіну в крові новонароджених методом високоефективної рідинної хроматографії. Медична наука та практика. 2021. № 1(1). С. 34-38.
  11. Гур'єва М. В., Ткаченко Н. О., Кириченко Т. В. Сучасні можливості мас-спектрометричної діагностики фенілкетонурії. Медичні перспективи. 2016. Т. 21, № 2. С. 75-81.
  12. Гутірієв Р.Г., Гутірієва Н.І., Крутіков М.М. та ін. Діагностика та лікування фенілкетонурії. Збірник наукових праць Інституту педіатрії, акушерства і гінекології. 2015. Том 25. С. 97-101.
  13. Гречаніна О.Я. Сучасні погляди експертів на особливості діагностики орфанних захворювань, нові генетичні варіанти спадкової патології. Здоров'я України. Тематичний номер № 3 (50) 2019. С. 54-55.
  14. Євтушенко Є. П., Гузь О. Г., Яценко Л. П. та ін. Лабораторна діагностика та лікування фенілкетонурії в Україні. Здоров'я дитини. 2017. № 1(66). С. 18-22.
  15. Євтушенко Є. П., Коровай О. Л., Яценко Л. П. та ін. Сучасні аспекти лабораторної діагностики фенілкетонурії в Україні. Здоров'я України. 2019. № 1(66). С. 55-58.
  16. Залеський І.І., Клименко М.О. Екологія людини: Донецький біоекологічний журнал. 2013. 288 с.
  17. Інструкція з проведення суцільного семінарського практикуму з лабораторної діагностики фенілкетонурії. Київ, 2019. 48 с.
  18. Коваленко Т. М., Мамонтова Н. В., Костіна Н. О. та ін. Молекулярно-генетична характеристика дітей з фенілкетонурією в Україні. Український біохімічний журнал. 2020. Т. 92, № 1. С. 92-103.
  19. Комісаренко С.В, Романюк С.І. Редагування геному, або CRISPR/CAS9 – панацея від багатьох невиліковних хвороб чи перший крок до генного

- апокаліпсису?. Вісник Національної академії наук України. 2020. № 3. С. 50-77.
20. Котвіцька А. А. Дослідження сучасного стану державного регулювання медико фармацевтичного забезпечення хворих на орфанні захворювання в Україні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2016. Т. 2. № 1. С. 29–36.
21. Коровай О. Л., Євтушенко Є. П., Яценко Л. П. та ін. Лабораторна діагностика фенілкетонурії в Україні: стан проблеми та шляхи вдосконалення. Здоров'я України. 2020. № 10(75). С. 27-29.
22. Левченко І. В. та ін. Оцінка рівнів фенілаланіну та тирозину в крові дітей з фенілкетонурією. Медична хімія. 2018. № 1(20). С. 70-76.
23. Мамонтова Н. В., Костіна Н. О., Платонова Т. А. та ін. Вивчення мутацій гена фенілаланінгідроксилази у хворих на фенілкетонурію в Україні. Український біохімічний журнал. 2018. Т. 90, № 2. С. 49-55.
24. Мамонтова Н. В., Костіна Н. О., Євтушенко Є. П. та ін. Сучасні аспекти лікування фенілкетонурії в Україні. Здоров'я дитини. 2020. № 2(99). С. 27-31.
25. Марушко, Ю. В.; Хомич, О. В.; Роль вітамінів групи В у складі лікувальних заходів при первинній артеріальній гіпотензії. Ліки України, 2015, 9-10: 15-19.
26. Марченко Ю.В. та ін. Нові можливості лабораторної діагностики фенілкетонурії в Україні. Здоров'я України. – 2018. – №4. – С. 21-24.
27. Матюшенко Є. Т. Вивчення стресостійкості та ступеня емоційної реактивності у чоловіків та жінок. Науково-методичний електронний журнал «Концепт». 2016. Т. 11. С. 801–805.
28. Мельник А.Г., Барбара В.Г., Томашевська М.Л. та ін. Дослідження рівнів фенілаланіну в крові новонароджених при скринінговому обстеженні на фенілкетонурію. Український вісник педіатрії, акушерства і гінекології. 2019. Том 94. С. 92-97.

29. Міхеєнко, О.І. Підготовка майбутніх фахівців зі здоров'я людини до застосування здоров'язміцнювальних технологій: монографія. Суми : Університетська книга, 2017. 316 с.
30. Особливості спадкової схильності до аденоми гіпофіза за даними українського нейроендокринологічного центру. Проблеми ендокринної патології. 2020. № 3. С. 71–80.
31. Руденко Л. М. Теоретичні та методичні засади діагностики і корекції агресивної поведінки дітей з розумовою відсталістю. Автореф. дис. канд. псих. наук: 19.00.08. Київ, 2013. 43 с.
32. Сердюк В.С., Погоріла В.О., Грінкевич В.М. Синдром Клайнфельтера: причини та лікування. Збірник наукових праць VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2017». 2017. С. 28-30.
33. Слободян В. О. Основи біотехнології: Навч. посіб. Ін-т менеджменту та економіки. Івано-Франківськ, 2014. 188 с
34. Сороколіт Ю.М., Довгаль В.М., Шалабай О.М. та ін. Сучасні аспекти діагностики та лікування фенілкетонурії в Україні. Здоров'я дитини. 2017. №4. С. 77-81.
35. Старков Д. Ю. Особливості соціального супроводу сімей з алкогольною залежністю. Актуальні проблеми психології, 2014, 35.7. С. 274-281.
36. Чепинога Н. В., Чепинога Ю. С., Левчук Н. В. Особливості лабораторної діагностики фенілкетонурії в Україні. Лабораторна справа. 2018. № 3. С. 50-55.
37. Чепурний Ю.І., Поліщук Л.Г., Гуменчук В.О. та ін. Діагностика та лікування фенілкетонурії в аспекті організації медичної допомоги в Україні. Український вісник сучасної медицини. 2018. Том 8. С. 114-117.
38. Banker A, Bell C, Gupta-Malhotra M, Samuels J. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. BMC Pediatr. 2016 Jul 19;

- 39.Chen, G., Yue, A., Ruan, Z., Yin, Y., Wang, R., Ren, Y., & Zhu, L. Comparison of the effects of different cryoprotectants on stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells International*. Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2016, 7 p.
- 40.Eberhardt M. V., Lee C. Y., Liu R. H. Antioxidant activity of fresh apple. *Nature*. 2000. T. 405. P. 903-904
- 41.Jiang B, Yan L, Miao Z, Li E, Wong KH, Xu RH. Spheroidal formation preserves human stem cells for prolonged time under ambient conditions for facile storage and transportation. *Biomaterials*. 2017;P:275–86.
- 42.Kim D. O. et al. Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals. *Journal of Agricultural and food chemistry*. 2015. T. 50. №. 13. P. 3713-3717.
- 43.Lakraj A. A., Moghimi N., Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*. 2013. №5. 821-840.
- 44.Ohshima Y., Tamada Y. Classification of Systemic and Localized Sweating Disorders. *Current problems in dermatology*. 2016. №51. 7-10.
- 45.Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J. H., ... & Levine, M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition*, 2016. 22(1), 18-35.
- 46.Pissard A. Non-destructive measurement of vitamin C, total polyphenol and sugar content in apples using near-infrared spectroscopy. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013. T. 93. №. 2. P. 238-244.
- 47.Prantl, L., Eigenberger, A., Gehmert, S., Haerteis, S., Aung, T., Rachel, R., & Felthaus, O. Enhanced resorption of liposomal packed vitamin C monitored by ultrasound. *Journal of Clinical Medicine*, 2020. P.16.
- 48.Hammami A, Kasmi S, Farinatti P, Fgiri T, Chamari K, Bouhlel E. Blood pressure, heart rate and perceived enjoyment after small-sided soccer games

- and repeated sprint in untrained healthy adolescents. *Biol Sport*. 2017 Sep; P.219-225.
- 49.Wang H .S., Hung S .C., Peng S .T. et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells* 2014; 22(7): P.7.
- 50.Wiese DM, Ruttan CC, Wood CA, Ford BN, Braid LR. Accumulating transcriptome drift precedes cell aging in human umbilical cord-derived mesenchymalstromal cells serially cultured to replicative senescence. *Stem Cells Transl Med*. 2019;P.58.
- 51.Eisensmith R. et al. Multiple origins for phenylketonuria in Europe. *Am. J. Hum. Genet*. 2012; 51 (6): 1355–1365.
- 52.Тутук, В. В., & Назаркіна, В. М. (2023). Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. ([dspace.nuph.edu.ua](https://dspace.nuph.edu.ua))

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Науково-практична конференція  
молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів

**СУЧАСНІ ПИТАННЯ  
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ.  
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА:  
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

*Харків, 22 листопада 2023 року*

## ЗМІСТ

**Белічко Анастасія**

СУЧАСНА ПРОБЛЕМА

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ЇЇ ПОШИРЕННЯ

В УКРАЇНІ ТА СВІТІ ТА ШЛЯХИ БОРОТЬБИ ..... 8

**Білозерова Діана**

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ

ЯК ЗАСОБИ ПОКРАЩЕННЯ СПІЛКУВАННЯ

ТА ВЗАЄМОДІЇ З ОТОЧУЮЧИМИ У ОСІБ

З АУТИЗМОМ: ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ..... 10

**Бубнова Катерина**

НЕТРАДИЦІЙНІ МЕТОДИ

ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ..... 13

**Буженко Вероніка, Кошова Олена, Філімонова Наталія**

АНАЛІЗ ФЕНІЛАЛАНІНУ В КРОВІ

ЯК ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ:

ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ..... 14

**Гавриляк Р.О., Гурська М.І., Павлова Т.М.**

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ ОСІБ,

ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ

ТА ІНШИХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ В УКРАЇНІ ..... 16

**Гекова Анна**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕЙПУВАННЯ

В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ

З РУХОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ ..... 19

**Голик Леонід, Березнякова Марина**

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ В ОЦІНЦІ

СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ..... 22

**Головко Олена**

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДІТЕЙ З ЗАТРИМКОЮ МОТОРНОГО РОЗВИТКУ ..... 24

**Громко Євгенія, Крохмаль Гліб**

ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19:

АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ ..... 26

**Гурбич Олександр**

ПОЄДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОТЕРАПІЇ,

ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ, МЕТОДІВ МАГНІТОРЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ

В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ..... 29

нетрадиційного методу для відновлення здоров'я, важливо проконсультуватися з кваліфікованим фахівцем і дізнатися більше про потенційні ризики та переваги цих методів.

#### **Перелік використаних джерел:**

1. Вовк В.М. шляхи вдосконалення фізичного виховання студентів. – Луганськ: видавництво ВУГУ., 2000.
2. Грибан в. г. Валеологія: Навчальний посібник. – К.: Центр навчальної літератури, 2005. – 256 с.
3. Григус І.М. Нетрадиційні методи оздоровлення. – Рівне, 2007. 188 с.
4. Дубогай О.Д, Завацький В.І., Короп Ю.О. Методика фізичного виховання студентів, віднесених за станом здоров'я до спеціальної медичної групи: Навчальний посібник. – Луцьк: Надстир'я, 1995. – 220 с.
5. Дубогай О.Д., Тучак А.М., Костикова С.Д., Єфімов А.О. Основні поняття і терміни оздоровчої фізичної культури та реабілітації. Навчальний посібник. – Луцьк: Надстир'я, 1998.
6. Дихальна гімнастика / авт. – Упоряд. Д.І. Дудинський. – М.: АСТ; Мн.: Харвест, 2005. – 96 с.
7. Захворювання серця і судин / Упоряд. Д.С. Федотов. – М.: Віче, 2006. – 352 с.
8. Йог Рананантата. Вправи йоги для очей. – М.: ФАІР-прес, 2002. – 192 с.
9. Камінський М.І. Харчування. Здоров'я. Рухова активність. – К.: Наукова думка, 1990. – 273 с.

### **АНАЛІЗ ФЕНІЛАЛАНІНУ В КРОВІ ЯК ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ: ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Буженко Вероніка  
Кошова Олена  
Філімонова Наталія**

*Національний фармацевтичний університет*

Фенілкетонурія (ФКУ) – аутосомно-рецесивне захворювання обміну амінокислот, зумовлене недостатністю ферменту фенілаланінгідроксилази, яке належить до групи спадкових хвороб обміну речовин (СХОР). При фенілкетонурії в результаті нестачі ферменту порушується процес гідроксилування фенілаланіну в тирозин, що зумовлює накопичення фенілаланіну (ФА) в крові, виділення великої кількості фенілпірвіноградної кислоти з сечею і, порушення формування мієлінової оболонки аксонів в ЦНС. В нормі вміст фенілаланіну крові 6,05–12,1 мкмоль/л, а при ФКУ підвищується в 20–60 разів [1, 2].



Локус ФКУ знаходиться в 12 хромосомі. Частота ФКУ у більшості європейських держав складає 1:10000, хоча в деяких державах частіше (Туреччина 1:2600). В Україні частота ФКУ складає 1:7000–8000 [1].

Накопичення ФА у крові немовлят веде до таких клінічних проявів, як нервові порушення та розумова відсталість. Захворювання може виявлятися від народження і проявляється збудливістю, м'язовим тремтінням та затримкою у розвитку. У дітей з ФКУ спостерігаються неадекватні реакції, рухові порушення та вади розвитку. Часто наявні вроджені вади розвитку (вади серця, порушення формування скелету, незрощення м'якого піднебіння, дрібні дисгенезії (деформації вушних раковин, виступаюча вперед нижня щелепа, дисплазія обличчя) та ін. [1].

Діагноз ФКУ встановлюється на підставі клінічних симптомів та результатів аналізів сечі (фенілпіровиноградна кислота) чи крові (підвищення ФА). Лікування полягає у дієті, спрямованій на контроль рівня ФА, для запобігання негативних наслідків захворювання [1].

Найефективнішим методом ранньої діагностики СХОР є розширений неонатальний скринінг – біохімічне дослідження крові усіх без винятку новонароджених з метою виявлення маркерних речовин, характерних для кожної хвороби, у тому числі ФКУ [2].

Аналіз ФА у крові є важливим для моніторингу пацієнтів із фенілкетонурією. Для різних вікових груп встановлені цільові діапазони концентрації ФА (вік 0–12 років: 120–360 мкмоль/л, старше 12 років: 120–600 мкмоль/л), що рекомендуються для попередження негативних неврологічних наслідків. Ці цільові діапазони встановлені на основі концентрацій ФА у плазмі. Однак частіше пацієнтів обстежують з використанням зразків сухої крові (ЗСК), через зручність збирання [2].

Існують значні відмінності між концентраціями ФА у плазмі та у ЗСК. Концентрації фенілаланіну у ЗСК, визначені методом мас-спектрометрії в режимі подачі реагенту, є нижчими на 18–28 % за концентрації ФА у плазмі, визначені методом іонно-обмінної хроматографії. У ЗСК концентрація ФА визначається на рівні 360–600 мкмоль/л, що відповідає критичним верхнім межам цільового діапазону, у плазмовому еквіваленті рівні становлять відповідно 461–768 мкмоль/л при врахуванні виявленої різниці в 28 %. Крім того, неоднорідність тесту та відхилення в поєднанні з переданалітичними факторами, такими як об'єм і якість нанесеної крові на фільтр-папір для ЗСК, впливають на кінцеві результати тесту. Неправильне визначення результатів пацієнтів при порівнянні ЗСК з цільовими діапазонами на основі концентрацій у плазмі, а також неоднорідність показників у різних лабораторіях, можуть суттєво вплинути на управління пацієнтами, спричиняючи негативні зміни в харчуванні та можливі негативні наслідки для пацієнтів [2].

Якість біоматеріалу (сухих плям крові) безпосередньо впливає на терміни виконання, точність та надійність результатів біохімічних досліджень. Отримання хибних результатів при дослідженні неякісно відібраних зразків

крові потребує повторних лабораторних досліджень, що призводить до затримки діагностичного процесу і відтермінування початку специфічного лікування, наслідком чого, зазвичай, є незворотне ураження головного мозку та внутрішніх органів дитини.

Отже, розробка стандартизованих тестів та калібраторів, зниження внутрішньолабораторної та міжлабораторної варіації, а також врахування біологічних факторів, є дуже важливими для точного та надійного моніторингу ФКУ та оптимального лікування пацієнтів.

#### **Перелік використаних джерел:**

1. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Кузнєцов І.Е., Ластівка І.В., Крємезна А.В., Обод М.В., Самойленко І.Г., Кривошеєва В.В., Лисенко О.С., Голота Т.В. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020 X; № 4 (38): 77–86.
2. Stuart J. Moat, Danja Schulenburg-Brand, Hugh Lemonde, James R. Bonham, Cas W. Weykamp, Joanne V. Mei, Graham S. Shortland, Rachel S. Carling. Performance of laboratory tests used to measure blood phenylalanine for the monitoring of patients with phenylketonuria // J Inherit Metab Dis. 2020 March ; 43 (2): 179–188. doi:10.1002/jimd.12163.

### **ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ ОСІБ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ ТА ІНШИХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ В УКРАЇНІ**

**Гавриляк Р.О., Гурська М.І., Павлова Т.М.**  
*Харківський національний медичний університет*

**Актуальність:** Фізична терапія та ерготерапія – це сфери діяльності, які націлені на комплексне відновлення працездатності, фізичного здоров’я та адаптацію осіб з втраченими функціями до умов життя, навколишнього середовища. Ця тема є дуже актуальною в умовах сьогодення через початок повномасштабної війни на всій території країни. За даними Департаменту соціальної політики до 100 тис. військовослужбовців потребуватимуть як фізичної, так і психологічної реабілітації. Не слід забувати й про звичайних цивільних людей, сім’ї військовослужбовців та дітей, яким знадобиться не тільки реабілітація, а й навчитися знову жити без війни.

**Мета дослідження:** Визначити методи фізичної терапії та ерготерапії у осіб, що постраждали внаслідок бойових дій та інших надзвичайних ситуацій в Україні.

**Матеріали та методи:** В ході дослідження нами був проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, щодо методів фізичної терапії та ерготе-

Національний фармацевтичний університет  
Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології  
Рівень вищої освіти другий магістерський (перший бакалаврський)  
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування  
Освітня програма Лабораторна діагностика

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри**

Наталія ФІЛІМОНОВА

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ**  
**ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**  
**Вероніки БУЖЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії», керівник кваліфікаційної роботи: Олена КОШОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ № 242 від “01” листопада 2023 року.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 року.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: теоретичне обґрунтування використання сучасних біохімічних, імуноферментних і молекулярно-генетичних методів діагностики ФКУ.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік, які потрібно розробити): бібліосемантичний аналіз літератури щодо етіології і патогенезу ФКУ. Порівняльний аналіз класичних та сучасних методів лабораторної діагностики фенілкетонурії.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): результати досліджень наведені у вигляді 1 рисунку.
6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ                                                        | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада<br>консультанта                                         | Підпис, дата      |                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
|                                                               |                                                                                | завдання<br>видав | завдання<br>прийняв |
| 1.1 Фенілкетонурія: етіологія, патогенез та класифікація      | Ірина ТИЩЕНКО,<br>доцент каф. мікробіології,<br>вірусології та імунології      | 13.09.2023        | 21.09.2023          |
| 1.2 Метаболізм фенілаланіну в організмі                       |                                                                                |                   |                     |
| 1.4 Сучасні методи діагностики вроджених порушень метаболізму | Наталія ФІЛІМОНОВА,<br>зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології НФаУ | 05.10.2023        | 16.10.2023          |
| 3.1. Біохімічні методи визначення рівня фенілаланіну в крові  | Ольга ШАПОВАЛОВА,<br>доцент каф. мікробіології,<br>вірусології та імунології   | 16.10.2023        | 27.10.2023          |

7. Дата видачі завдання: 07. 09.2023 року

#### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи                                | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка        |
|-------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| 1     | Формування напряму наукового дослідження                           | з 04.09.2023 р. до 11.09.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 2     | Аналітичний огляд літератури                                       | з 13.09.2023 р. до 29.09.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 3     | Вибір об'єктів і методів дослідження                               | з 04.10.2023 р. до 09.10.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 4     | Розробка календарної схеми проведення експериментальних досліджень | з 11.10.2023 р. до 16.10.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 5     | Проведення досліджень                                              | з 18.10.2023 р. до 03.11.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 6     | Оформлення магістерської роботи та списку використаних джерел      | з 15.11.2023 р. до 20.12.2023 р.               | <b>виконано</b> |

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Дар'я СЛЮСАР

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Олена КОШОВА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

| № з/п | Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)        | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)           | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|-------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1.    | Буженко Вероніка Русланівна                       | Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії | Modern methods of laboratory diagnosis of phenylketonuria | доц.<br>Кошова О. Ю.            | доц.<br>Чікіткіна В. В.          |

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій \_\_\_\_\_ О.І. Набока

**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

**здобувача вищої освіти**

№ 125082 від « 28 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Буженко Вероніки Русланівни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії / Modern methods of laboratory diagnosis of phenylketonuria», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

0%

16%

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 224**

**Технології медичної діагностики та лікування**

**Вероніки БУЖЕНКО**

**на тему: «Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії»**

**Актуальність теми.** Вроджені порушення метаболізму, зокрема фенілкетонурія є вельмі актуальними. Це відносно рідкісні захворювання, Частота їх виникнення становить рідше ніж один випадок на 2000 населення країни. Але вони мають тяжкий і хронічний перебіг, супроводжуються зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів. Такі люди зазвичай потребують дороговартісного, безперервного та пожиттєвого лікування. Одним з таких захворювань є фенілкетонурія (ФКУ) – генетично обумовлене, спадкове порушення метаболізму фенілаланіну. Підвищення концентрації фенілаланіну в крові є наслідком порушення перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин, та накопичення фенілаланіну і його метаболітів у крові. Токсичний вплив цих продуктів на мозок дитини призводить до серйозних неврологічних порушень і розумової відсталості. В Україні частота виникнення фенілкетонурії становить, згідно з різними даними, 7,5-8,1 на 100 000 населення. Важливість раннього виявлення та лікування ФКУ неможливо переоцінити, оскільки без належного та вчасного лікування високий рівень фенілаланіну в крові може призвести до значної затримки розвитку та інших серйозних ускладнень для здоров'я.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Здобувачем проведено аналіз літератури щодо етіології і патогенезу ФКУ. Надано порівняльний аналіз класичних та сучасних методів лабораторної діагностики захворювання. Показано, що для скринінгу ФКУ використовують біохімічні технології вимірювання рівня фенілаланіну в крові, що перед-



бачають дослідження зразків крові для визначення концентрації фенілаланіну за допомогою таких методів, як високоефективна рідинна хроматографія, тандемна мас-спектрометрія, спекрофотометрія і імуноферментний аналіз. Ці методи є високоточними та надійними, що дозволяє точно контролювати рівень фенілаланіну в осіб з ФКУ. Сучасні методи лабораторної діагностики мають ряд суттєвих переваг, таких як підвищена точність і чутливість у виявленні порушень метаболізму фенілаланіну. Завдяки здатності виявляти навіть слідові кількості фенілаланіну в зразках крові, сучасні методи діагностики можуть забезпечити більш точні та надійні результати, зменшуючи ризик хибнопозитивних або негативних результатів та підвищуючи якість діагностики та лікування хворих.

Наукові результати, що отримані автором, можна рекомендувати для використання у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і клінічної лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ.

**Оцінка роботи.** Вероніка БУЖЕНКО показала здатність самостійно планувати роботу та вирішувати завдання, використовуючи відповідні інструменти. Кваліфікаційна робота в цілому виконана на належному рівні; магістрант показав себе досвідченим фахівцем, продемонстрував глибоке знання предмета і гарні навички практичної роботи.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Робота виконана в достатньому обсязі, цілком відповідає встановленим вимогам, що висуваються до випускних робіт на освітньо-кваліфікаційному рівні магістра зі спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування та може бути представлена до захисту.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Олена КОШОВА

"09 " грудня 2023 р.



## **РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
224 технології медичної діагностики та лікування**

**Вероніки БУЖЕНКО**

**на тему: «Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії»**

**Актуальність теми.** Незважаючи на рідкісність (вірогідність їх виникнення складає менше одного випадку на 2000 осіб), вроджені порушення метаболізму становлять значущу соціально-медичну проблему. Вони характеризуються тяжким і хронічним перебігом, що веде до зниження якості та скорочення тривалості життя пацієнтів. Такі особи часто потребують високозатратного та пожиттєвого лікування. Однією з таких патологій є фенілкетонурія (ФКУ) – генетично обумовлене, успадковане порушення обміну фенілаланіну. Розлади, пов'язані з метаболізмом фенілаланіну, можуть мати значний вплив на здоров'я людини, викликаючи низку симптомів і ускладнень, зокрема, розумову відсталість..

На сьогодні в Україні діє програма скринінгу новонароджених, призначена для виявлення немовлят, які можуть мати ці розлади. Це дозволяє раннє втручання, своєчасне призначення лікування та попередження розвитку метаболічних порушень, пов'язаних з фенілкетонурією.

Отже, раннє виявлення та лікування ФКУ є дуже актуальним, оскільки без належного та своєчасного лікування підвищений рівень фенілаланіну в крові може призвести до неврологічних та інших серйозних ускладнень здоров'я.

Для виявлення генетичних мутацій або аномалій, що можуть бути причиною метаболічного розладу застосовують молекулярно-генетичне тестування, що передбачає аналіз ДНК людини та забезпечує остаточну діагностику ФКУ.

Для скринінгу ФКУ використовують біохімічні методи визначення рівня фенілаланіну в крові за допомогою таких методів, як вискоєфективна рідинна хроматографія, тандемна мас-спектрометрія, спекрофотометрія і імуноферментний аналіз. Ці методи показали свою надійність та точність, що дозволяє впевнено контролювати рівень фенілаланіну в осіб з ФКУ.

**Теоретичний рівень роботи.** В ході виконання кваліфікаційної роботи Вероніка БУЖЕНКО показала високий рівень теоретичних знань предмета та області обраного напрямку досліджень. Для кваліфікаційної роботи Вероніка БУЖЕНКО обрала адекватні методи, що дало можливість проаналізувати та порівняти сучасні та стандартні методи лабораторної діагностики ФКУ. Огляд сучасних досліджень, вибір теми роботи, методів її виконання і формулювання висновків з проведеного дослідження свідчить про високий теоретичний рівень представленої кваліфікаційної роботи.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Автором було проведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів ФКУ та сучасних лабораторних технологій моніторингу та діагностики захворювання.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Основними аспектами практичної цінності роботи є теоретичний огляд існуючих сучасних лабораторних технологій для контролю фенілаланіну у крові пацієнтів. Результати дослідження можуть бути використані у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ НФаУ.

**Недоліки роботи.** Суттєвих зауважень до змісту та оформлення кваліфікаційної роботи немає. В роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Проте, вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Івanni ШТАЙФ на тему: «Клініко-лабораторна діагностика цукрового діабету: біомаркери глікемічного контролю та імунопатології захворювання» виконана

згідно з вимогами «Положення про порядок підготовки та захисту випускних кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті». Вона містить усі необхідні розділи і достатня за обсягом. Актуальність роботи, її теоретичний рівень, якість виконання обраних методичних підходів, практична цінність висновків та їх обґрунтованість дозволяє допустити роботу до захисту.

Рецензент

доцент закладу вищої освіти

кафедри нормальної та

патологічної фізіології,

к.біол.н., доцент

\_\_\_\_\_

Валентина ЧІКІТКІНА

«15» грудня 2023 р

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11**  
**засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології**  
**від 20.12.23**

м. Харків

« 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: **«Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії»** магістранта спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску Вероніки БУЖЕНКО

(прізвище, ім'я, по-батькові)

**Науковий керівник:** доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к. фарм н., доцент

**Олена КОШОВА**

**Рецензент:** доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної фізіології, к. біол. н., доцент

**Валентина ЧІКІТКІНА**

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

**ПОСТАНОВИЛИ:** Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки 2 курсу Вероніки БУЖЕНКО

(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: **«Сучасні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії»**

Голова

\_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА

Секретар

\_\_\_\_\_

Олена КОШОВА

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ПОДАННЯ**  
**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ**  
**ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Вероніка БУЖЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи  
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я  
спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування  
освітньою програмою Лабораторна діагностика  
на тему: «СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФЕНІЛКЕ-  
ТОНУРІЇ»

---

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Вероніка БУЖЕНКО продемонструвала гарне знання досліджувані тематики, здатність самостійно поставити наукову мету та вирішувати наукові завдання, використовуючи різні методи дослідження. За обсягом та науковим рівнем кваліфікаційна робота відповідає вимогам

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Олена КОШОВА

“09” грудня 2023 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Вероніка БУЖЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
мікробіології, вірусології  
та імунології \_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА

Протокол №11 від 20.12.2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії, доктор медичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Ірина РИЖЕНКО /