

**Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту  
академік НАН України

*Сергій Комісаренко*  
Сергій КОМІСАРЕНКО

«*19*» *листопада* 20*24* року



**РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

**Молекулярна організація міжклітинних взаємодій**

**Галузь знань:** 09 Біологія

**Спеціальність:** 091 Біологія та біохімія

**Освітньо-наукова програма:** Біологія та біохімія

**Освітній рівень:** доктор філософії (PhD)

**Шифр за ОНП:** ДВА1.3

**Київ – 2024**

Робоча програма навчальної дисципліни «Молекулярна організація міжклітинних взаємодій» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія та біохімія «29» жовтня 2024 року, 22 с.

Розробник(и):

Мінченко Олександр Григорович – завідувач відділу молекулярної біології, член-кор. НАН України

Колибо Денис Володимирович – головний науковий співробітник, професор, доктор біологічних наук

Чернишенко Володимир Олександрович – заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу структури і функції білка, старший дослідник, доктор біологічних наук

Робочу програму навчальної дисципліни «Молекулярна організація міжклітинних взаємодій» затверджено на засіданні Вченої ради Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

Протокол № 8 від «29» жовтня 2024 року

Директор Інституту  
біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України  
академік НАН України

 Сергій КОМІСАРЕНКО

«29» жовтня 2024 року



## 1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 4	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	Обов'язкова (вибіркова)	
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 – Біологія та біохімія	<b>Рік підготовки:</b>	
Змістових модулів – 3		1-й	-й
Індивідуальне науково-дослідне завдання _____ (назва)		<b>Семестр</b>	
Загальна кількість годин -		2-й	-й
Розподіл годин для денної форми навчання: аудиторних – 52 самостійної роботи аспіранта - 68	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій (доктор філософії)	<b>Лекції</b>	
		42 год.	год.
		<b>Практичні, семінарські</b>	
		10 год.	год.
		<b>Лабораторні</b>	
		год.	год.
		<b>Самостійна робота</b>	
68 год.	год.		
<b>Консультації:</b> _____ год.			
Вид контролю: <u>Залік</u>			

## 2. Мета та завдання навчальної дисципліни

**Мета.** Процес вивчення спеціальної дисципліни “Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму” скерований на формування у аспірантів уявлення про молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму, роль генів біологічного годинника у циклічній регуляції різних метаболічних процесів та підтриманні гомеостазу, а також ключової ролі стресу ендоплазматичного ретикулума у нормалізації гомеостазу і розвитку метаболічних та онкологічних захворювань шляхом перепрограмування геному. У аспірантів буде можливість сформувати здатності та вміння з теоретичних основ щодо формування і будови імунної системи та особливостей функціонування її клітинної та гуморальної ланок з огляду на загально-біологічні принципи функціонування живих систем. Здобувачі зможуть сформувати уявлення про динамічну рівновагу системи гемостазу, набути знань щодо патологій гемостазу та методів їх коригування.

### Завдання

1. Розглянути особливості інтегральної регуляції метаболізму в ізольованій клітині та в організмі на рівні плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулума, мітохондрій і ядра, а також сигнальні шляхи

інтеграції метаболізму.

2. З'ясувати молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму та роль ключових транскрипційних факторів і асоційованих із ними протеїнів у підтриманні добових ритмів.

3. Науково обґрунтувати молекулярно-генетичні основи порушення функції біологічного годинника та їх роль у розвитку патологічних станів.

4. Засвоїти закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму та роль змін експресії ключових регуляторних ензимів метаболізму через перепрограмування геному.

5. Обґрунтувати ключову роль стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань, а також детальні молекулярні механізми їх розвитку, контролюючу роль глюкокортикоїдів, як природних гормонів стресу, у розвитку цих патологічних станів та їх взаємодія зі стресом ендоплазматичного ретикулума, що важливо для коректного визначення терапевтичних мішеней у досить складній системі взаємопов'язаних метаболічних процесів.

6. З'ясувати основні принципи забезпечення специфічності імунної відповіді, а також становлення специфічної форми реагування в філогенезі.

7. Засвоїти основні принципи будови та функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету ссавців.

8. З'ясувати молекулярні механізми активації імунних клітин.

9. Опанувати основні підходи до вивчення компонентів системи гемостазу.

10. Сформувати розуміння біологічної значимості маркерів системи гемостазу.

**знати:**

- основні структурно-функціональні особливості сенсорних систем клітини, в тому числі і сигнальні системи стресу ендоплазматичного ретикулума;
- шляхи взаємодії цих сигнальних систем клітини із геномом та молекулярні механізми регуляції експресії генів;
- структурно-функціональні особливості сенсорних систем ендоплазматичного ретикулума клітини, а також молекулярні механізми перепрограмування геному в нормі для нормалізації гомеостазу та за патологічних процесів;
- роль молекулярних компонентів біологічного годинника у життєдіяльності організмів та підтримання гомеостазу;
- основні сучасні методичні підходи до вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму та аналізу отриманих результатів.
- механізми розвитку ожиріння та порушення та при цьому метаболічних процесів на молекулярному рівні, що допоможе краще зрозуміти не лише природу ожиріння, а також його ускладнень, зокрема

порушення толерантності до глюкози і резистентності до інсуліну, а також залежного від ожиріння онкогенезу та інших ускладнень.

- характеристики протеїнів, що беруть участь у специфічних імунних реакціях,
- механізми взаємодії імунних клітин для реалізації гуморального та клітинного імунітету,
- механізми внутрішньоклітинного сигналювання, які забезпечують активацію імунних клітин.
- основні етапи активації системи зсідання крові.
- молекулярні механізми полімеризації фібрину.
- про протеїн-протеїнові взаємодії на прикладі компонентів системи гемостазу.

#### **вміти:**

- використовувати набуті теоретичні знання молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму з метою науково-обґрунтованого пошуку та вивчення біохімічних мішеней, перспективних для створення сучасних лікарських препаратів;

- володіти сучасними методами та підходами для оцінки функціонального стану метаболічних процесів на рівні експресії регуляторних генів;

- селективно впливати на певні метаболічні процеси змінюючи експресію ключових регуляторних генів;

- використовувати набуті теоретичні знання молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму для навчання студентів.

- критично оцінювати отримані результати з огляду на специфіку імунних механізмів.

- володіти сучасними методами та підходами для оцінки вмісту та активності основних ензимів, які беруть участь у функціонуванні системи зсідання крові;

- оволодіти теоретичними основами сучасних методів мікроскопії, агрегатометрії, протокової цитофлуориметрії, імуноферментний аналіз;

- вміти аналізувати показники системи гемостазу для виявлення порушень окремих ланок системи гемостазу за патологічних процесів в організмі для розробки алгоритмів діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень.

- аналізувати наукову літературу та знаходити необхідну інформацію;

#### **Зв'язок з іншими дисциплінами**

Курс «Молекулярна організація міжклітинних взаємодій» є складовою

освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти «Доктор філософії», спеціальність 091 Біологія та біохімія, освітньо-наукова програма «Біологія та біохімія» і нерозривно пов'язаний із такими дисциплінами як «Біохімічні засади функціонування живих систем», «Кінетика та енергетика біохімічних процесів», «Сучасні наукові підходи біохімії та біотехнології».

### 3. Програма навчальної дисципліни

#### **Змістовий модуль 1. «Основи молекулярно-генетичних механізмів регуляції метаболізму»**

**Тема 1.** Особливості інтегральної регуляції метаболізму в організмі та в ізольованих клітинах.

Метаболічні процеси у кожній клітині організму, як і в організмі в цілому, тісно пов'язані між собою і контролюються різними, але взаємопов'язаними системами регуляції із багаторівневим захистом. Така інтегральна система регуляції метаболізму притаманна кожному організму в нормі і змінюється за патологічних станів. Кожна окрема клітина організму має подібну систему регуляції з обов'язковим підпорядкуванням центральним органам регуляції, але пухлинні клітини стають «незалежними».

**Тема 2.** Сигнальні шляхи інтеграції метаболізму.

Сигнальні шляхи інтеграції метаболізму включають у себе систему біологічного годинника і нейро-ендокринну регуляцію, у тому числі і стрес-залежну систему регуляції метаболізму.

**Тема 3.** Молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму.

Циклічна регуляція метаболізму ґрунтується на системі біологічного годинника, яка підпорядковує нейро-ендокринну регуляцію і взаємно контролюється нею.

**Тема 4.** Молекулярно-генетичні основи добових циклів регуляції метаболізму.

Добові ритми регуляції метаболізму, як і життєдіяльності організмів, опосередковуються добовим біологічним годинником, основними компонентами якого є транскрипційні фактори, які контролюють основні метаболічні шляхи і активність яких контролюється системою певних протеїнкіназ і протеїнфосфатаз, причому їх функціональна активність є циклічною.

**Тема 5.** Роль біологічного годинника у механізмах адаптації клітин до змін гомеостазу.

Добовий біологічний годинник відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу і за умов його порушення відбувається тісна взаємодія різних систем регуляції для відновлення гомеостазу шляхом інтегрованої відповіді.

**Тема 6.** Ключова роль стресу ендоплазматичного ретикулума у підтриманні гомеостазу.

За умов тривалого порушення гомеостазу ключову роль у його відновленні і підтриманні відіграє стрес ендоплазматичного ретикулума, який має комплексну систему сенсорів, які передають інформацію на сигнальні

системи для доставки отриманої інформації до субклітинних структур і геному, змінюючи його функціональну активність і програму.

**Тема 7.** Закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму через сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулума. Значення стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань.

Пізнання закономірностей молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму через сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулума має велике значення для розуміння інтегральних механізмів регуляції метаболізму не лише у нормальному стані, а і за метаболічних та онкологічних захворювань. Варто відмітити, що стрес ендоплазматичного ретикулума лежить в основі контролю рівня інсуліну, основного регулятора практично всіх метаболічних процесів.

## **Змістовий модуль 2. «Молекулярна імунологія».**

**Тема 8.** Основні концепції імунології. Історія розвитку імунології як науки.

Імунологія як наука про імунітет. Загальні поняття та термінологія в імунології. Первинні та вторинні лімфоїдні органи. Механізми розпізнавання чужого. Основні теорії сучасної імунології. Становлення фундаментальних і прикладних наукових напрямків імунології..

**Тема 9.** Механізми неспецифічної резистентності.

Поняття про неспецифічну резистентність організму та засоби її забезпечення. Бар'єрні системи організму. Антимікробні білки та пептиди. Механізми самозахисту клітин.

**Тема 10.** Вроджена система імунітету. Запалення як захисна реакція.

Гуморальні засоби вродженого імунітету, цитокіни. Поняття про паттерн-розпізнавальні рецептори, їх роль у захисті і патології. Реакція запалення, її види, розвиток, фізіологічна регуляція та біологічне значення.

**Тема 11.** Молекулярні основи імунного розпізнавання.

Розпізнавання за принципом «свій-чужий» у клітин природних кілерів. Характеристики клітин специфічного імунітету – Т і В лімфоцитів.

**Тема 12.** Молекулярні структури, які забезпечують розпізнавання антигену та активацію імунних клітин.

Антигени гістосумісності, антиген-специфічні рецептори Т і В лімфоцитів, ко-рецептори, ко-стимуляторні молекули, молекули адгезії. Утворення імунного синапсу.

**Тема 13.** Процесинг і презентація антигенів. Головні шляхи клітинного сигналювання при активації лімфоцитів.

Основні події процесингу і презентації антигенів в антиген-презентувальних клітинах. МНС I-, МНС II- та CD1-залежні шляхи процесингу і презентації антигенів. Перехресний шлях процесингу і презентації та аутофагія. Характеристика головних сигнальних шляхів, стимульованих рецепторами лімфоцитів. Загальні елементи передачі сигналу в лімфоцитах. Системи вторинних месенджерів. Головні ферменти та етапи сигнальних каскадів під антиген-специфічними рецепторами Т- і В-лімфоцитів. Сигналінг рецепторів

до цитокінів і ростових факторів.

**Тема 14.** Активація лімфоцитів. Апоптоз та його значення для імунних процесів.

Особливості активації і диференціювання Т- і В-лімфоцитів та їх функціональні наслідки в розвитку імунної відповіді. Загальні принципи апоптозу та некрозу клітин. Зовнішній та внутрішній (мітохондрійний) шляхи активації апоптозу. Значення апоптозу для імунних клітин.

**Змістовий модуль 3. «Молекулярні механізми регуляції системи гемостазу»**

**Тема 15.** Каскадна активація компонентів системи гемостазу.

Особливості ензиматичної активації факторів каскаду системи зсідання крові. Поняття про обмежений протеоліз, серинові протеїнази, роль йонного оточення, фосфоліпідів та кофакторів у ензиматичних процесах. Ензимні комплекси.

**Тема 16.** Тромбін – сполучна ланка процесів гемостазу і запалення.

Фізіологічна та нефізіологічна активація протромбіну. Численні функції тромбіну: дія на клітини, фібриноген та на інші фактори каскаду зсідання крові. Антикоагулянтна система.

**Тема 17.** Полімеризація фібрину – високовпорядкований процес.

Доменна організація фібриногену. Центри полімеризації. Самоскладання фібрину. Формування протофібрил, їхня латеральна асоціація і галуження. Формування тривимірної сітки фібрину. Фібриноліз.

**Тема 18.** Клітинна компонента системи гемостазу. Тромбоцити, ендотеліоцити та інші.

Активація та агрегація тромбоцитів. Ендотеліальний бар'єр. Взаємодії фібриногену з клітинами крові. Формування фібриново-тромбоцитарного тромбу.

**Тема 19.** Способи інгібування внутрішньосудинного і стимуляції екстрасудинного тромбоутворення.

Керування тромбоутворенням. Активатори та інгібітори факторів каскаду. Фібриногенази, тромбіноподібні ензими. Інгібітори агрегації та активатори тромбоцитів. Основні антикоагулянтні засоби, підходи до розробки кровоспинних засобів.

**Тема 20.** Патології системи гемостазу.

Загроза внутрішньосудинного тромбоутворення, розлади коагуляції. Патології, пов'язані з тромбозом чи геморагією. Клінічна лабораторна діагностика. Молекулярні маркери тромбофілії.

**Тема 21.** Дослідження системи гемостазу.

Отримання протеїнових препаратів. Фізико-хімічні методи дослідження. Історія вивчення системи гемостазу в Україні.



#### 4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин										
	денна форма						заочна форма				
	усього	у тому числі					усього	у тому числі			
		л	п	сем	інд	с.р.		л	п	лаб	інд
<b>Модуль 1</b>											
<b>Змістовий модуль 1 Основи молекулярно-генетичних механізмів регуляції метаболізму</b>											
<b>Тема 1.</b> Особливості інтегральної регуляції метаболізму в організмі та в ізольованих клітинах.		2	2	2		7					
<b>Тема 2.</b> Сигнальні шляхи інтеграції метаболізму.		2									
<b>Тема 3.</b> Молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму.		2				7					
<b>Тема 4.</b> Молекулярно-генетичні основи добових циклів регуляції метаболізму.		2									
<b>Тема 5.</b> Роль біологічного годинника у механізмах адаптації клітин до змін гомеостазу.		2									
<b>Тема 6.</b> Ключова роль стресу ендоплазматичного ретикулума у підтриманні гомеостазу.		2				7					
<b>Тема 7.</b> Закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму через сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулума. Значення стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань.		2				7					
<b>Усього за ЗМ1</b>		14	2	2		28					
<b>Змістовий модуль 2 Молекулярна імунологія</b>											
<b>Тема 8.</b> Основні концепції імунології. Історія розвитку імунології як науки.		2		2							
<b>Тема 9.</b> Механізми неспецифічної резистентності.		2				4					
<b>Тема 10.</b> Вроджена система імунітету. Запалення як захисна		2				4					

реакція.													
<b>Тема 11.</b> Молекулярні основи імунного розпізнання		2				4							
<b>Тема 12.</b> Молекулярні структури, які забезпечують розпізнання антигену та активацію імунних клітин.		2				4							
<b>Тема 13.</b> Процесинг і презентація антигенів. Головні шляхи клітинного сигналювання при активації лімфоцитів.		2				4							
<b>Тема 14.</b> Активація лімфоцитів. Апоптоз та його значення для імунних процесів.		2											
<b>Усього за ЗМ2</b>		14		2		20							
<b>Змістовий модуль 3. Молекулярні механізми регуляції системи гемостазу</b>													
<b>Тема 15.</b> Каскадна активація компонентів системи гемостазу.		2		2		4							
<b>Тема 16.</b> Тромбін – сполучна ланка процесів гемостазу і запалення.		2				4							
<b>Тема 17.</b> Полімеризація фібрину – високовпорядкований процес.		2	2										
<b>Тема 18.</b> Клітинна компонента системи гемостазу. Тромбоцити, ендотеліоцити та інші.		2				4							
<b>Тема 19.</b> Способи інгібування внутрішньосудинного і стимуляції екстрасудинного тромбоутворення.		2				4							
<b>Тема 20.</b> Патології системи гемостазу.		2				4							
<b>Тема 21.</b> Дослідження системи гемостазу.		2	2										
<b>Усього за ЗМ3</b>		14	4			20							
<b>Усього годин</b>	52	42	6	4		68							

## 5. Теми семінарських занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Молекулярні механізми управління метаболічними процесами у клітині у нормі та за патологічних станів	2
2	Історія розвитку імунології. Основні персоналії та революції світогляду.	2
3	Усього годин	4

## 6. Теми практичних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Молекулярні маркери для визначення стресу ендоплазматичного ретикулума та гіпоксії у клітині	2
2	Фібриноутворення у плазмі крові та у буферній системі	2
3	Методи дослідження системи гемостазу	2
	Усього годин	6

## 7. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Молекулярні основи інтегральної регуляції метаболізму в організмі та в окремих клітинах.	7
2	Молекулярні основи метаболічних циклів у організмі та ізольованих клітинах.	7
3	Можливі механізми порушення функції біологічного годинника, їх роль у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань.	7
4	Стрес ендоплазматичного ретикулума і ендокринна система, їх роль у розвитку метаболічних захворювань.	7
5	Значення мікробіому в забезпеченні неспецифічної резистентності.	4
6	Сигнальні молекули запалення: цитокіни, хемокіни та їхня функція.	4
7	Рецептори розпізнання патернів (PRR): класифікація та функції.	4
8	Роль ко-рецепторів у активації імунних клітин.	4
9	Презентація антигену: відмінності між ендогенним і екзогенним шляхами. Перехресна презентація антигенів	4
10	Характеристика фактору каскаду зсідання крові (на вибір)	4
11	Функції тромбіну – головного ензиму зсідання крові	4
12	Види рецепторів тромбоцитів, їхні функції	4
13	Ринок кровоспинних засобів: ціна – якість	4
14	Патології системи гемостазу. Аналіз способів лікування.	4
	Усього годин	68

## 8. Методи навчання

Лекції, усне тестування, робота в групах.

## 9. Методи контролю

Письмові завдання, опитування, тести на комп'ютері, доповіді.

*Питання до підсумкового контролю:*

### **Змістовий модуль 1:**

1. Механізми регуляції метаболізму.
2. Роль геному у регуляції метаболізму.
3. Молекулярні основи метаболічних циклів.
4. Роль біологічного годинника у регуляції метаболізму.
5. Молекулярна структура біологічного годинника.
6. Особливості функціонування біологічного годинника.
7. Можливі механізми порушення функції біологічного годинника.
8. Роль біологічного годинника у підтриманні гомеостазу.
9. Як змінюється робота біологічного годинника у пухлинних клітинах.
10. Чи залежить робота біологічного годинника від перевтоми організму.
11. Сигнальні шляхи інтеграції метаболізму.
12. Захворювання і дезінтеграція метаболізму.
13. Стрес ендоплазматичного ретикулума і його роль у регуляції метаболізму.
14. Стрес ендоплазматичного ретикулума і ендокринна система.
15. Роль стресу ендоплазматичного ретикулума у підтриманні гомеостазу.
16. Сенсори стресу ендоплазматичного ретикулума.
17. Значення стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку метаболічних захворювань.
18. Стрес ендоплазматичного ретикулума і цукровий діабет.
19. Значення стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку онкологічних захворювань.
20. Сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулума.
21. Роль PERK у реалізації ефектів стресу ендоплазматичного ретикулума.
22. Опосередкований ATF6 сигнальний шлях стресу ендоплазматичного ретикулума.
23. Ключова роль ERN1 у реалізації ефектів стресу ендоплазматичного ретикулума.
24. Сигнальний шлях стресу ендоплазматичного ретикулума ERN1 як таргетна мішень для лікування захворювань різного генезу.

### **Змістовий модуль 2:**

1. Які типи молекулярних патернів розпізнаються клітинами неспецифічного захисту і за допомогою яких рецепторів?
2. Механізми розпізнавання і знищення чужорідних клітин у природних кілерів.
3. Загальні принципи будови антитіл та антиген-специфічних рецепторів Т- і В-лімфоцитів.
4. Шлях біосинтезу і презентація антигенів з МНС I.
5. Шлях біосинтезу і презентація антигенів з МНС II.
6. Презентація ліпідних антигенів.
7. Рецептори, ко-рецептори і ко-стимуляторні молекули Т-лімфоцитів.
8. Сигнальні каскади, активовані зв'язуванням антигену з ТкР.
9. Рецептори, ко-рецептори і ко-стимуляторні молекули В-лімфоцитів.

10. Сигнальні каскади, активовані зв'язуванням антигену з ВкР.
11. Утворення імунного синапсу і компоненти, які до нього входять.
12. Сигнали, необхідні для активації Т-лімфоцитів.
13. Сигнали, необхідні для активації В-лімфоцитів.
14. Ефекторні молекули Т- і В-лімфоцитів.
15. Зовнішній та мітохондрійний шляхи активації апоптозу

### **Змістовий модуль 3:**

1. Особливості каскадної активації компонентів системи гемостазу за внутрішнім та зовнішнім шляхом зсідання крові.
2. Яка роль фосфоліпідів у формуванні теназного і протромбіназного комплексів?
3. Структура та функції протеїнових молекул – факторів системи зсідання крові та фібринолізу.
4. Регуляція протеолізу макромолекул, активація шляхом протеолізу, механізм ензиматичної реакції на прикладі протеїнази системи гемостазу.
5. Яка роль фізіологічних антикоагулянтів в регуляції системи зсідання крові?
6. Доменна організація фібриногену.
7. Функціонування системи фібриноген-тромбін. Відщеплення фібринопептидів тромбіном, як пусковий механізм полімеризації фібрину.
8. Фізико-хімічні основи міжмолекулярних взаємодій фібрину. Механізми формування протофібрил та їхньої латеральної асоціації.
9. Деградація полімерного фібрину плазміном, фрагменти фібриногену-фібрину.
10. Фібриногенази різного походження та їхнє використання у дослідженні протеїново-протеїнових та протеїново-клітинних взаємодій фібриногену.
11. Біологія ендотеліальної клітини, міжклітинні контакти ендотеліоцитів, участь кадгеринів у їхньому забезпеченні. Процес активації ендотелію.
12. Патологія ендотелію, атеросклероз.
13. Тромбоцитопоез, механізми активації тромбоцитів, внутрішньоклітинний сигналінг при активації тромбоцитів різними агоністами. Інгібітори агрегації тромбоцитів.
14. Механізм агрегації тромбоцитів, функції інтегринового P<sub>2</sub>U<sub>3</sub>A- рецептора. Взаємодії фібриногену з P<sub>2</sub>U<sub>3</sub>A-рецептором.
15. Методи дослідження функції тромбоцитів.
16. Порушення функціонування системи гемостазу, причини та механізми внутрішньосудинного тромбоутворення, геморагічні ускладнення. Та способи їх корекції (методи тромбопрофілактики, антикоагулянтної терапії, антиагрегантної терапії, механізм дії антикоагулянтів непрямої дії).
17. Особливості діагностики стану системи гемостазу, які ключові маркери порушення стану системи зсідання крові?
18. Методи отримання препаратів компонентів системи гемостазу людини (фібриноген, антитромбін III, протромбін, протеїн С тощо) з біологічного матеріалу, рекомбінантних аналогів протеїнів плазми крові.

## 10. Розподіл балів, які отримують аспіранти

Поточне тестування та самостійна робота																				Підсумковий тест (залік)	Сума	
Змістовий модуль 1							Змістовий модуль 2							Змістовий модуль 3						40	100	
T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19	T20	T21		
5	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	4	2	3	3	2	3	3		

### Шкала оцінювання: національна та ECTS

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка ECTS	Оцінка за національною шкалою	
		для екзамену, курсового проєкту (роботи), практики	для заліку
90 – 100	<b>A</b>	відмінно	зараховано
82-89	<b>B</b>	добре	
74-81	<b>C</b>		
64-73	<b>D</b>		
60-63	<b>E</b>	задовільно	
35-59	<b>FX</b>	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
0-34	<b>F</b>	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

### Контроль знань і розподіл балів, які отримують аспіранти.

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 (ЗМ1) входять теми 1-7, у змістовий модуль 2 (ЗМ2) – теми 8-14, у змістовий модуль 3 (ЗМ3) – теми 15-21.

Обов'язковим для допуску до заліку є отримання 40 балів (критичний мінімум).

Дисципліна завершується заліком.

## 11. Компетентності, яких аспірант набуває в процесі вивчення дисципліни

<b>Інтегральна компетентність</b>	Здатність розв'язувати комплексні завдання в галузі біології у процесі проведення дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає переосмислення наявних та створення нових цілісних знань, оволодіння методологією наукової та науково-педагогічної діяльності, проведення самостійного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення і інтегруються у світовий науковий простір через публікації.
<b>Загальні компетентності</b>	ЗК01. База знань. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

	<p>ЗК02. Інтегрованість. Здатність працювати в міжнародному контексті.</p> <p>ЗК03. Керування проектами. Здатність розробляти та управляти науковими проектами.</p> <p>ЗК04. Мотивування. Здатність мотивувати людей та рухатися вперед.</p> <p>ЗК05. Критичність. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.</p>
<b>Спеціальні (фахові, предметні) компетентності (СК)</b>	<p>СК01. Уміння підтримати інших. Здатність здійснювати науково-педагогічну діяльність у закладах вищої освіти.</p> <p>СК02. Наукове мислення. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять.</p> <p>СК03. Ініціативність. Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти.</p> <p>СК04. Етичність. Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності.</p> <p>СК05. Систематичність. Здатність сформулювати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.</p>

### **Програмні результати навчання**

РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з біології і на межі предметних галузей, а також дослідницькі навички, достатні для проведення наукових і прикладних досліджень на рівні світових досягнень з відповідного напрямку, отримання нових знань та/або здійснення інновацій.

РН02. Критичний аналіз, оцінка і синтез нових та складних ідей.

РН05. Знати праці провідних зарубіжних вчених, наукові школи та фундаментальні праці у галузі дослідження, формулювати мету власного наукового дослідження.

РН08. Планувати і виконувати експериментальні та/або теоретичні дослідження з біології та дотичних міждисциплінарних напрямів з використанням сучасного інструментарію, критично аналізувати результати власних досліджень і результати інших дослідників у контексті всього комплексу сучасних знань щодо досліджуваної проблеми.

РН09. Знання методологічних принципів та методів біологічних досліджень.

РН11. Розробляти та реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти, які дають можливість переосмислити наявне та створити нове цілісне знання та/або професійну практику і розв'язувати важливі теоретичні та практичні проблеми біології з дотриманням норм академічної етики і врахуванням соціальних, економічних, екологічних та правових аспектів.

## 12.Рекомендована література

### Базова

1. Комісаренко, С. В. Під знаком Нобеля: лідери наукового прогресу або роздуми вченого - біохіміка й імунолога про розвиток і значення наук про життя : монографія / С. В. Комісаренко ; укладач В. М. Данилова. - К. : ФОРМІШАЛОВА Д.В., 2020. - 240 с.
2. Лідери наукового прогресу: під знаком Нобеля / С.В. Комісаренко, В.М. Данилова, Р.П. Виноградова, С.І. Романюк, О.П. Матишевська, М.В. Григор'єва, Т.В. Данилова. За ред. С.В. Комісаренка, укл. В.М. Данилова. Видання друге, доповнене. Київ: Наукова думка, 2023. —678 с.
3. Pluquet O, Dejeans N, Chevet E. Watching the clock: endoplasmic reticulum-mediated control of circadian rhythms in cancer. *Ann Med.* 2014; 46(4): 233-243.
4. Minchenko D.O. Dominant-negative constructs of inositol requiring enzyme-1 $\alpha$  as an effective way to suppression of tumor growth through the inhibition of cell proliferation and angiogenesis and activation of apoptosis. *J. Mod. Med. Chem.*, 2015; 3 (1), 35-43.
5. Auf et al. High epiregulin expression in human U87 glioma cells relies on IRE1 $\alpha$  and promotes autocrine growth through EGF receptor. *BMC Cancer*, 2013, 13 (1), 597.
6. Minchenko et al. Mechanisms of regulation of PFKFB expression in pancreatic and gastric cancer cells. *World J. Gastroenterology*, 2014, 20 (38), 13705-13717.
7. Minchenko et al. Molecular mechanisms of ERN1-mediated angiogenesis. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2014, 5 (1), 1-22.
8. Lhomond S. et al. Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development. *EMBO Mol Med.* 2018; 10: 7929.
9. Kovac J., Husse J., Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock // *Molecules and Cells*. – 2009. – 28, N 2. – P. 75 – 80.
10. Pfeffer M. et al. The mammalian molecular clockwork controls rhythmic expression of its own input pathway components. *J. Neuroscience*. – 2009. – 29, N 19. – P. 6114 – 6123.
11. Rudic R.D. et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biology*, 2004; 2 (11): E377.
12. Minchenko et al. Endoplasmic reticulum stress and angiogenesis in cancer. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2014, 5 (3), 261-281.
13. Weijer M. L. et al. Quality Control of ER Membrane Proteins by the RNF185/Membralin Ubiquitin Ligase Complex. *Mol Cell.* 2020; 79: 768 – 781.
14. Simon M. et al. In Situ Quantification of Diverse Titanium Dioxide Nanoparticles Unveils Selective Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Toxicity. *Nanotoxicology* 2017; 11(1): 134-145.
15. Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis. *Cancer Discov*, 2015; 5, 586-597.



16. Borgs L., Beukelaers P., Vandenbosch R., Belachew S., Nguyen L., Malgrange B. Cell "circadian" cycle: new role for mammalian core clock genes. *Cell Cycle*, 2009; 8: 832–837.
17. Sicari D. et al. A guide to assessing endoplasmic reticulum homeostasis and stress in mammalian systems. *FEBS J.* 2020; 287: 27 – 42.
18. Hisae Kadowaki and Hideki Nishitoh. Endoplasmic reticulum quality control by garbage disposal. *FEBS Journal.* – 2019; 286: 232 – 240.
19. Tamaru T., Hirayama J., Isojima Y., Nagai K., Norioka S. et al. CK2alpha phosphorylates BMAL1 to regulate the mammalian clock. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009; 16: 446 – 448.
20. Sasaki M., Yoshitane H., Du N.H., Okano T., Fukada Y. Preferential inhibition of BMAL2-CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription // *J. Biol. Chem.* – 2009. – 284, N 37. – P. 25149 – 25159.
21. Almanza1A. et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *The FEBS Journal.* 2019.. 286: 241 – 278.
22. Minchenko et al. Expression of casein kinase genes in glioma cell line U87: effect of hypoxia and glucose or glutamine deprivation. *Nat. Sci.*, 2012, 4(1), 38-46.
23. Sáez T. et al. Impaired signalling pathways mediated by extracellular vesicles in diabetes. *Molecular Aspects of Medicine.* 2019. 18: 1 – 8.
24. Minchenko D.O., Kubajchuk K.I., Ratushna O.O., Komisarenko S.V., Minchenko O.H. The effect of hypoxia and ischemic condition on the expression of VEGF genes in glioma U87 cells is dependent from *ERN1* knockdown. *Adv. Biol. Chem.*, 2012, 2 (2), 198-206.
25. Stefan J. Marciniak. Endoplasmic reticulum stress: a key player in human disease. *The FEBS Journal.* 2019; 286: 228 – 231.
26. Мінченко та ін. Стрес ендоплазматичного ретикулума, його сенсорно-сигнальні системи та роль у регуляції експресії генів за злякисного росту і гіпоксії. *Укр. біохім ж.*, 2013, 85 (5), 5-16.
27. Ramsey K.M., MarcheVA B., Kohsaka A., Bass J. The clockwork of metabolism. *Annual Review of Nutrition.* 2007. 27: 219 – 240.
28. Карбовський Л.Л., Мінченко Д.О., Гармаш Я.А., Мінченко О.Г. Молекулярні механізми функціонування циркадіального годинника. *Укр. біохім. ж.* 2011; 83, № 3: 5-24.
29. Raymundo D.P. et al. Pharmacological Targeting of IRE1 in Cancer. *Trends Cancer.* 2020; 6(12): 1018-1030.
30. Minchenko O.H. et al. ERN1 knockdown affects the expression of TGIF1 and other homeobox genes in U87MG glioblastoma cells. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 758: 110073.
31. Krasnytska DA, et al. ERN1 knockdown modifies the hypoxic regulation of homeobox gene expression in U87MG glioblastoma cells. *Endocr Regul*, 2024; 58(1): 47-56.

32. Wang J, et al. Nano-titanium nitride causes developmental toxicity in zebrafish through oxidative stress, *Drug and Chemical Toxicology*, 2022, 45 (4), 1660-1669.
33. Minchenko OH, et al. The impact of single walled carbon nanotubes on the expression of microRNA in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Endocr Regul.* 2022; 56 (2): 115-125.
34. Bikfalvi A, Guyon J, Daubon T. New insights into the role of thrombospondin-1 in glioblastoma development. *Semin Cell Dev Biol.* 2024;155(Pt B):52-57.
35. Chouleur T, Emanuelli A, Souleyreau W, Derieppe MA, Leboucq T, Hardy S, Mathivet T, Tremblay ML, Bikfalvi A. PTP4A2 Promotes Glioblastoma Progression and Macrophage Polarization under Microenvironmental Pressure. *Cancer Res Commun.* 2024 Jul 1;4(7):1702-1714.
36. Wang J, Liu K, Mo C, Minchenko OH, Nano-titanium nitride causes developmental toxicity in zebrafish through oxidative stress. *Drug and Chemical Toxicology*, 2022, 45 (4), 1660-1669.
37. Rudnytska O.V., et al. The low doses of SWCNTs exhibit a genotoxic effect on the normal human astrocytes by disrupting the functional integrity of the genome. *Curr Res Toxicol* 2021; 2: 64-71.
38. Minchenko DO, et al. Expression of *DNAJB9* and some other genes is more sensitive to SWCNTs in normal human astrocytes than glioblastoma cells. *Endocr Reg*, 2023, 57 (3): 162-172.
39. Скок М.В. Основи імунології. Курс лекцій. Київ, Фітосоціоцентр, 2002.
40. Вершигора А.Ю., Пастер Е.У., Колибо Д.В. і інші. Імунологія. Підручник. К.: «Вища школа», 2005.
41. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: посібник; пер. 6-го англ. видання / Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай; наук. ред. пер. В. Чоп'як. Київ: ВСВ «Медицина», 2020. viii, 328 с.
42. Імунологія : навчально-методичний посібник / укл. Волощук О.М. Чернівці : Чернівецький національний університет, 2021. 128 с.
43. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 600 с. –с. іл.
44. Молекулярна біологія : підручник / А. Сиволоб. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2023. – 511 с.
45. Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с.
46. Комісаренко С.В. Деев В.А., Луговської Е.В. та ін. Методичні рекомендації «Застосування імуноензимних методів для діагностики загрози внутрішньосудинного тромбоутворення». – 2019. – «Видавець Бихун В.Ю.», - 36 с.
47. Сторожук Л.О., Сторожук Г.Б., Довганюк Т.В., Шевчук С.В., Сторожук Б.Г., Платонова Т.М. Оцінка тромботичного ризику за показниками

гемостазу у хворих на ХХН VД стадії (методичні рекомендації).  
Вінниця-2021

48. Визначення загрози внутрішньосудинного тромбоемболічного у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19: метод. рек. / [С. В. Комісаренко, М. М. Корда, Ш. Г. Варі, ... В.О. Чернишенко та ін.]. – Тернопіль: ТНМУ, 2024. – 40 с.
49. Комісаренко С.В., Деєв В.А., Луговської Е.В. та ін. Методичні рекомендації «Застосування імуноензимних методів для діагностики загрози внутрішньосудинного тромбоемболічного». – 2019. – «Видавець Бихун В.Ю.», - С.36.

### Допоміжна

1. Minchenko et al. Inhibition of ERN1 signaling enzyme affects hypoxic regulation of the expression of *E2F8*, *EPAS1*, *HOXC6*, *ATF3*, *TBX3* and *FOXF1* genes in U87 glioma cells. *Ukr. Biochem. J.*, 2015, 87 (2): 76-87.
2. Minchenko et al. Expression of insulin-like growth factor binding protein genes and its hypoxic regulation in U87 glioma cells depends on ERN1 mediated signaling pathway of endoplasmic reticulum stress. *Endocr. Regulation*, 2015, 49 (1), 25-35.
3. Rudnytska O.V. et al. The low doses of SWCNTs exhibit a genotoxic effect on the normal human astrocytes by disrupting the functional integrity of the genome. *Curr Res Toxicol* 2021; 2: 64-71.
4. Reverendo M., Mendes A., Arguello R. J., Gatti E., Pierre P. At the crossway of ER-stress and proinflammatory responses. *The FEBS Journal*. 2019; 286: 297 – 310.
5. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306: 457–461.
6. Wang S, Kaufman RJ. How does protein misfolding in the endoplasmic reticulum affect lipid metabolism in the liver? *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(2): 125-132.
7. Lemmer IL, Willemsen N, Hilal N, Bartelt A. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Mol Metab*. 2021; 47: 101169.
8. Brown M, Dainty S, Strudwick N, Mihai AD, Watson JN, Dendooven R, Paton AW, Paton JC, Schröder M. Endoplasmic reticulum stress causes insulin resistance by inhibiting delivery of newly synthesized insulin receptors to the cell surface. *Mol Biol Cell*. 2020; 31(23): 2597-2629.
9. Minchenko O, Viletska Y, Minchenko D, Davydov V. Insulin resistance modifies the expression of proliferation related genes in obese adolescents and adult men. *Ukr Biochem J*. 2019; 91(3): 65-77.
10. Minchenko O, Viletska Y, Minchenko D, Davydov V. Insulin resistance modifies the expression of proliferation related genes in obese adolescents and adult men. *Ukr Biochem J*. 2019; 91(3): 65-77.

11. Cao SS, Kaufman TJ. Targeting endoplasmic reticulum stress in metabolic disease. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013; 17(4): 437-448.
12. Minchenko DO. Insulin resistance in obese adolescents affects the expression of genes associated with immune response. *Endocr Reg.* 2019; 53(2): 71-82.
13. Liu F, Zhu S, Ni L, Huang L, Wang K, Zhou Y. Dexmedetomidine alleviates insulin resistance in hepatocytes by reducing endoplasmic reticulum stress. *Endocrine.* 2020; 67(1): 87-94.
14. Zhao H, Zhang Y, Shu L, Song G, Ma H. Resveratrol reduces liver endoplasmic reticulum stress and improves insulin sensitivity in vivo and in vitro. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 1473-1485.
15. Абул К. Аббас, Ендрю Х. Ліхтман, Шив Піллай. Cellular and Molecular Immunology E-Book 10th Edition, Kindle Edition. By Abul K. Abbas (Author), Andrew H. Lichtman (Author), Shiv Pillai (Author) Format: Kindle Edition Publication date: February 19, 2021.
16. Пітер Дж. Делвес, Шеймус Дж. Мартін, Денніс Р. Бертон, Іван М. Ройтт. Roitt's Essential Immunology (Essentials) 13th Edition
17. By Peter J. Delves (Author), Seamus J. Martin (Author), Dennis R. Burton (Author), Ivan M. Roitt (Author). Publication date : January 17, 2017
18. Murphy K.M., C.Weaver. Janeway's Immunobiology 9th Edition. Garland Science, 2016.
19. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System 6th Edition, Kindle Edition.
20. Науково-методичний посібник: Використання композитного матеріалу за переломів трубчатих кісток у тварин. Рубленко М.В., Андрієць В.Г., Семеняк С.А., Ульянович Н.В., Луговської Е.В., Платонова Т.М., Чернищенко Т.М. Біла Церква. 2015. 86 с.
21. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій. // Методичні рекомендації. – 2009. – Вінниця: НДІ РІ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, - 32 с.
22. Korolova, D., Gryshchenko, V., Chernyshenko, T., Platonov, O., Hornytska, O., Chernyshenko, V., Klymenko, P., Reshetnik, Y., & Platonova, T. (2023). Blood coagulation factors and platelet response to drug-induced hepatitis and hepatosis in rats. *Animal models and experimental medicine*, 6(1), 66
23. Kozynets GP, Tsyhankov VP, Korolova DS, Gornytska OV, Savchuk OM, Chernyshenko VO, Chernyshenko TM, Platonova TM. (2022). The Rise of Factor X Level in Blood Plasma of Patients at Severe Burn Injuries. *Journal of Burn Care & Research*, 43(4), 965-970.
24. Korolova D.S. Regulation and Dysregulation of Thrombin Activity. *SEEMEDJ.* 2021; 5(1): 47-64.
25. Jianxin Wan, Jiachun Su, Zhuangjian Ye, Chumei Huang, Jianbo Liang, Min Liu, Jinmei Luo, Laisheng Li. (2019). Diagnostic performance of protein induced by vitamin K absence II for chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma *Journal of Laboratory and Precision Medicine. Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 4, 10

26. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, 8, 49. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
27. Schafer, K., Goldschmidt, E., Oostra, D., Fish, J., Russell, T., & Lurie, F. (2022). The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 10(1), 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.06.011>
28. Sikora-Skrabaka, M., Skrabaka, D., Ruggeri, P., Caramori, G., Skoczyński, S., & Barczyk, A. (2019). D-dimer value in the diagnosis of pulmonary embolism-may it exclude only?. *Journal of thoracic disease*, 11(3), 664–672. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.88>
29. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, et al. D-dimer Testing in Pulmonary Embolism with a Focus on Potential Pitfalls: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2770. Published 2022 Nov 12. doi:10.3390/diagnostics12112770
30. Haas, T., & Cushing, M. M. (2020). Hemostatic Balance in Severe Trauma. *Frontiers in pediatrics*, 8, 600501. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.600501>
31. De Pablo-Moreno, J. A., Serrano, L. J., Revuelta, L., Sánchez, M. J., & Liras, A. (2022). The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms23158283>
32. Elmissbah, T. E., Iderous, M. E., Al-Qahtani, F. M., Elaskary, A., & Dahlawi, H. (2021). Assessment of Antithrombin III and Protein C in Saudi Myocardial Infarction Patients. *Clinical laboratory*, 67(10), 10.7754/Clin.Lab.2021.201206. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201206>
33. Zhao, X., Yang, S., Lei, R., Duan, Q., Li, J., Meng, J., & Sun, L. (2023). Clinical study on the feasibility of new thrombus markers in predicting massive cerebral infarction. *Frontiers in neurology*, 13, 942887. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.942887>
34. Seidel, H., Haracska, B., Naumann, J., Westhofen, P., Hass, M. S., & Kruppenbacher, J. P. (2020). Laboratory Limitations of Excluding Hereditary Protein C Deficiency by Chromogenic Assay: Discrepancies of Phenotype and Genotype. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620912028.
35. Hudec, S., Hutyra, M., Precek, J., Latal, J., Nykl, R., Spacek, M., Sluka, M., Sanak, D., Tudos, Z., Navratil, K., Pavlu, L., & Taborsky, M. (2020). Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of systemic embolism. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 164(1), 34–42. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.001>
36. Cai, H., Pan, B., Xu, J., Liu, S., Wang, L., Wu, K., Yang, P., Huang, J., & Wang, W. (2022). D-Dimer Is a Diagnostic Biomarker of Abdominal Aortic Aneurysm in

Patients With Peripheral Artery Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 890228. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.890228>

### **Інформаційні ресурси**

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