МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини**

**Кваліфікаційна робота**

**магістра**

на тему: ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0919-1б-з

спеціальності \_\_\_\_\_\_\_\_\_091 Біологія\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(код і назва спеціальності

освітньої програми \_\_\_\_\_\_Біологія\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(назва освітньої програми)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т. А. Мережко\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(ініціали та прізвище)

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Григорова Н. В.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент доцент, доцент, к.б.н. Гороховський Є. Ю.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Запоріжжя

2020

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

|  |
| --- |
| Факультет біологічний |
| Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини |
| Рівень вищої освіти магістр |
| Спеціальність 091 Біологія  Освітня програма Біологія |
|  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ЗАТВЕРДЖУЮ** | | |  | |
| Завідувач кафедри | | | В. Д. Бовт | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | |
| “ 18 ” |  | вересня | | 2019 року |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| З А В Д А Н Н Я НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ | | | | | | | | |
| Мережко Тетяні Анатоліївні | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 1. Тема роботи: Особливості показників крові у хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості | | | | | | | | | | | |
| керівник роботи | | Григорова Наталя Володимирівна, к.б.н., доцент | | | | | | | | | |
| затверджена наказом ЗНУ від | | | « | 13 | » | Липня | 2020 р. | № | 1028-с | | |
| 2. Строк подання студентом роботи | | | | | грудень 2020 року | | | | | | |
| 3. Вихідні дані до роботи 1. Літературний огляд за обраним напрямком дослідження; 2. Біохімічні та гематологічні методи дослідження стану щитоподібної залози. | | | | | | | | | | | |
| 4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно | | | | | | | | | | | |
| розробити): визначити в крові концентрацію тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину, загального білка, глюкози, загального холестерину, β-ліпопротеїдів, загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів при гіпотиреозі різного ступеня тяжкості. | | | | | | | | | | | |
| 5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): | | | | | | | | | | | |
| 16 таблиць, 1 рисунок. | | | | | | | | | | | |

6. Консультанти розділів роботи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Розділ | Прізвище, ініціали та посада Консультанта | Підпис, дата | |
| завдання  видав | завдання прийняв |
| 4 | Клімова О. О., к.б.н., старший викладач |  |  |

7. Дата видачі завдання 18 вересня 2019 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Строк виконання етапів роботи | Примітки |
| 1. | Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи | Жовтень  2019 | виконано |
| 2. | Оформлення розділу з огляду літератури | Грудень  2019 | виконано |
| 3. | Формування розділу «Матеріали та методи дослідження» | Лютий  2020 | виконано |
| 4. | Аналіз клінічних та біохімічних показників крові | Червень  2020 | виконано |
| 5. | Формування бази даних результатів експериментальних досліджень | Вересень  2020 | виконано |
| 6. | Статистичний аналіз експериментальних даних | Жовтень  2020 | виконано |
| 7. | Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи | Листопад  2020 | виконано |
| 8. | Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи | Грудень  2020 | виконано |

Студент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(підпис) (ініціали та прізвище)

Керівник роботи \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(підпис) (ініціали та прізвище)

**Нормоконтроль пройдено**

Нормоконтролер \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ О.О. Клімова

(підпис) (ініціали та прізвище)

РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 89 сторінках друкованого тексту, містить 16 таблиць. Список літератури включає 54 джерела, з них іноземних – 14.

Дослідження гематологічних і біохімічних показників при гіпотиреозі проводили у 60 осіб, яких було розподілено на чотири групи: 1 група – практично здорові люди (контроль), 2 група – хворі на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості, 3 група – хворі на гіпотиреоз середнього ступеня тяжкості, 4 група – хворі на гіпотиреоз важкого ступеня тяжкості.

Об'єкт дослідження роботи – кров осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження дипломної роботи – гематологічні та біохімічні показники осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Мета роботи – вивчити особливості показників крові при гіпотиреозі різного ступеня тяжкості.

Методи дослідження – гематологічні (визначення в крові загальної кількості еритроцитів і лейкоцитів, рівня гемоглобіну, швидкості осідання еритроцитів), біохімічні (визначення в сироватці крові концентрації тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину, загального білка, глюкози, загального холестерину та β-ліпопротеїдів).

У результаті дослідження крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, було встановлено збільшення концентрації тиреотропного гормону та швидкості осідання еритроцитів, зменшення концентрації вільного трийодтироніну та вільного тироксину, загальної кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, загальної кількості. Встановлений характер змін гематологічних показників і біохімічних показників крові корелює зі ступенем тяжкості хвороби та може бути використаний для його діагностики.

ГІПОТИРЕОЗ, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ, СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ

ABSTRACT

This work is presented on 89 pages of printed text, contains 16 tables. The list of literature includes 54 sources, including foreign – 14.

Studies of hematological and biochemical parameters in hypothyroidism were performed in 60 people, which were divided into four groups: 1 group – almost healthy people (control), 2 group – patients with mild hypothyroidism, 3 group – patients with moderate hypothyroidism, 4 group – patients with severe hypothyroidism.

The object of study – the blood of people with hypothyroidism of varying severity.

The subject of the thesis – hematological and biochemical parameters of persons with hypothyroidism of varying severity.

The purpose of the work is to study the features of blood parameters in hypothyroidism of varying severity.

The methods of the study are hematologic (determination of the total number of erythrocytes and leukocytes in the blood, hemoglobin level, erythrocyte sedimentation rate), biochemical (determination of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine, total protein, glucose, total cholesterol, β-lipoproteins concentration).

As a result of blood tests of persons with hypothyroidism of varying severity, an increase in the concentration of thyroid-stimulating hormone and erythrocyte sedimentation rate, a decrease in the concentration of free triiodothyronine and free thyroxine, total erythrocytes, hemoglobin, total. The established nature of changes in hematological parameters and biochemical parameters of blood correlates with the severity of the disease and can be used for its diagnosis.

HYPOTHYROIDISM, HEMATOLOGICAL INDICATORS, BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD, DEGREE OF SERIOUSNESS OF THE DISEASE

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ……………………………………………………………………………8

ВСТУП………………………………………………………………………………..9

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ…………………………………………….12

1.1 Будова та функції щитоподібної залози………………………………………12

1.2 Захворювання щитоподібної залози.………………………………………….14

1.2.1 Гіпотиреоз: етіологія, патогенез та клінічні ознаки………………………..15

1.2.2 Ступені тяжкості гіпотериозу. Діагностика.………………………………..20

1.2.3 Вікові особливості перебігу та принципів лікування гіпотиреозу….…….22

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………....26

2.1 Організація досліджень………………………………………………………...26

2.2 Методика забору крові для досліджень…………………………………….…26

2.3 Біохімічні методи дослідження концентрації гормонів ……………..………27

2.3.1 Визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові.…27

2.3.2 Визначення концентрації трийодтироніну в сироватці крові…………..…29

2.3.3 Визначення концентрації тироксину в сироватці крові…………................33

2.4 Гематологічні методи дослідження………………………………………...…37

2.4.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові……..................37

2.4.2 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом......39

2.4.3 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові………………...40

2.4.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова…..40

2.5 Біохімічні методи досліджень стану обміну речовин………………………..42

2.5.1 Визначення концентрації загального білка в сироватці крові біуретовим методом……………………………………………………………………………...42

2.5.2 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові.……43

2.5.3 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові……………...45

2.5.4 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом…….…………48

2.6 Статистична обробка даних……………………………………………………53

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА…………………………………………...55

3.1 Аналіз біохімічних показників концентрації гормонів у крові хворих з різним ступенем тяжкості гіпотиреозу……………………………………………55

3.2 Аналіз гематологічних показників у хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості……………………………………………………………………………..60

3.3 Аналіз біохімічних показників стану обміну речовин у крові хворих з гіпотиреозом різного ступеня тяжкості…………………………………………...67

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА У НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ…......75

ВИСНОВКИ………………………………………………………………………...81

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………………...83

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ…………………………………………………………….84

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

ПТГ – паратиреоїдний гормон

РГ – рентгенографія

ТРГ – тиреотропін-рилізинг-гормон

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукова діагностика

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

FT3 – вільний трийодтиронін

FT4 – вільний тироксин

## ВСТУП

Протягом останніх років люди все частіше хворіють на різні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Та з кожним роком все частіше вік цих захворювань зменшується. Вже багато років світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту в масштабах нашої планети. Ліквідація спричинених дефіцитом йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних проблем здоров’я людства [1].

Після аварії на ЧАЕС в 1986 р., патологія ЩЗ займає перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. За даними МОЗ України, за останні 5 років кількість хворих на дисфункцію щитовидної залози збільшилася в 6 разів, 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку та 70% населення страждають на дефіцит йоду [2].

Гіпотиреоз – клінічний синдром, що характеризується зниженням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Поліморфізм симптоматики зумовлений участю гормонів щитовидної залози в регуляції обміну речовин та діяльності багатьох органів та систем. Клінічні прояви його різноманітні та неспецифічні, що ускладнюєн діагностику.

Гіпотиреоз може виникнути при широкому спектрі захворювань щитоподібної залози, гіпофізу, центральної нервової системи, деяких вроджених захворюваннях, але саме йодний дефіцит є найпоширенішою його причиною розвитку.

Загальновизнаною є висока поширеність проявів гіпотиреозу в жінок похилого віку (майже 50%). Маніфестний гіпотиреоз у дітей та підлітків зустрічається відносно рідко. Більш частіше спостерігається «субклінічний», або прихований гіпотиреоз (мінімальна тиреоїдна недостатність) [3].

Дані про поширення гіпотиреозу досить суперечливі, але ця хвороба з кожним роком уражає все більше людей різного віку.

Об'єкт дослідження роботи – кров осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження дипломної роботи – гематологічні та біохімічні показники осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Мета роботи – вивчити особливості показників крові при гіпотиреозі різного ступеня тяжкості.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1) визначити концентрацію тиреотропного гормону в крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

2) визначити концентрацію трийодтироніну та тироксину в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

3) визначити загальну кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну в крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

4) визначити в крові загальну кількість лейкоцитів і ШОЕ в осіб крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

5) визначити концентрацію загального білка в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

6) визначити концентрацію глюкози в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості;

7) визначити концентрацію загального холестерину та β-ліпопротеїдів в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Теоретичне значення роботи полягає в тому, що отримані результати розширюють уявлення про патогенетичні механізми розвитку гіпотиреозу.

Практична значимість отриманих результатів полягає у тому, що вони можуть бути використані для уточнення алгоритму діагностики та подальшого лікування гіпотиреозу різного ступеня тяжкості.

Наукова новизна: вперше в екологічно несприятливих умовах міста Запоріжжя був проведений розширений аналіз параметрів крові хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Апробація результатів та публікації.Результати дослідження були представлені для заочної участі в III Міжнародній науково-практичній конференції «Science and education: problems, prospects and innovations», що проходила в м. Кіото (Японія) 2-4 грудня 2020 року, за підсумками проведення якої були опубліковані в збірнику матеріалів цієї конференції.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

* 1. Будова та функції щитоподібної залози

Щитовидна залоза складається з фолікул, які заповнені колоїдом, в якому знаходяться гормони які містять йод: тироксин (тетрайодтиронін) і трийодтиронін у зв’язаному стані із білком тиреоглобуліном. Щитоподібна залоза — ендокринний орган, який виробляє гормони які потрібні для нормального функціонування практично всіх органів та систем організму. (рис. 1.1).

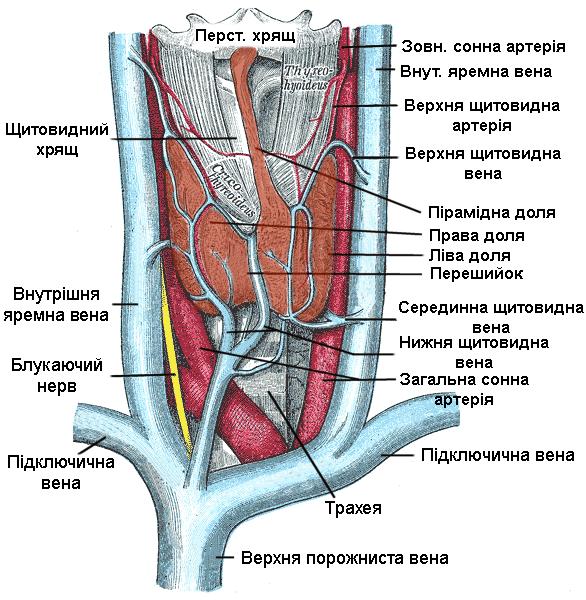


Рисунок 1.1 – Будова щитоподібної залози (Дедов І. І, 2014).

Трийодтиронін і тироксин (тетрайодтиронін) для їх синтезу потрібна амінокислота тирозин, йод. Виконують в організмі такі функції: вплив на процеси росту, посилення обміну всіх видів (білкового, вуглеводного, ліпідного), підвищення основного обміну та посилення енергоутворення в організмі; фізичний і розумовий розвитки; підвищення ЧСС; стимуляція діяльності травного тракту: збільшується перистальтика кишечника, зпосилення аппетиту, збільшення вироблення травних соків; збільшення температури тіла; на ріст та диференціацію клітин; підвищення збудливості симпатичної нервової системи [4].

Тиреокальцитонін, або кальцитонін, разом з паратгормоном паращитоподібних залоз бере участь у регуляції кальцієвого обміну. Під його дією знижується рівень кальцію в крові. Це відбувається внаслідок дії гормону на кісткову тканину, де він активує функцію остеобластів і посилює процеси мінералізації. Рівень кальцитоніну в крові підвищується при збільшенні концентрації кальцію. У кишечнику і нирках кальцитонін пригнічує реабсорбцію кальцію й посилює зворотнє всмоктування фосфатів. Функція остеокластів, що руйнують кісткові тканини, навпаки, пригнічується.

Розрізняють дві верхні та дві нижні прищитоподібні залози, вони (овальної форми), розташовані на задній поверхні бічних часток щитоподібної залози. Оксифільні клітини цих залоз створюють паратгормон, або паратиреоїдний гормон(ПТГ), який регулює обмін кальцію в організмі та підтримує його рівень у крові. У нирках ПТГ активізує реабсорбцію кальцію. У кишечнику збільшується реабсорбція кальцію завдяки стимулюючій дії ПТГ та синтезу кальцитріолу – активного метаболіту вітаміну D3, який утворюється в неактивному стані в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання. У кістковій тканині ПТГ посилює функцію остеокластів, що призводить до демінералізації кістки і підвищення вмісту кальцію у плазмі крові. Під дією ПТГ відбувається його активація в печінці та нирках. Кальцитріол підвищує утворення кальційзв’язувального білка в стінці кишечнику, і тим самим він сприяє зворотному всмоктуванню кальцію. Маючи вплив на обмін кальцію, ПТГ одночасно чинить вплив і на обмін фосфору в організмі: він пригнічує зворотне всмоктування фосфатів і підсилює їх виведення з сечею [5].

* 1. Захворювання щитоподібної залози

За останній час у всьому світі спостерігається збільшення ендокринних захворювань. Найбільш частими є захворювання щитовидної залози, які протікають гостро або хронічно. В деяких випадках патологія становить загрозу для життя людей (рак щитовидної залози).

Причини через які відбуваєються захворювання щитовидної залози досить різноманітні. До них відносять:

* споживання неякісної води;
* незбалансоване (неправильне) харчування;
* несприятлива екологічна ситуація, у тому числі і радіаційна;
* проведення раніше променевої терапії;
* дефіцит йоду.

Захворювань щитовидної залози досить багато, однак серед найпоширеніших зоби – еутиреоїдний (без порушення вироблення гормонів) і токсичний (з великим утворенням гормонів), гіпотиреози та запальні процеси. А останнім часом все більше стало ракових захворювань цього ендокринного органа [6].

Серед захворювань щитовидної залози найчастіше зустрічаються такі:

* гіпотиреоз;
* гіпертиреоз;
* тиреоїдити;
* [рак щитовидної залози](https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.9.5.);
* Нетоксичний вузловий зоб.

Дані ВООЗ показують, що захворювання щитовидної залози є найбільш поширеною ендокринною патологією у світі, посідаючи друге місце після діабету. І кількість хворих щороку збільшується. Про порушення роботи щитовидки свідчить ціла низка симптомів, які впродовж тривалого часу можуть залишатися непоміченими а деякі з них взагалі легко переплутати із наслідками стресу або втомою від роботи.

Невчасне виявлення хвороби може призвести до інфаркту, інсульту, розширення судин та багатьох інших хвороб. Особливо пильними варто бути жінкам, в яких проблеми з гормонами виникають значно частіше, ніж у чоловіків [7].

* + 1. Гіпотиреоз: етіологія, патогенез та клінічні ознаки

Гіпотиреоз – це захворювання, що проявляється внаслідок зниження функції щитоподібної залози залози. Визначення "мікседема" використовується для характеристики найгострішої (найважчої) форми гіпотиреозу, означає набряк тканин організму. Гіпотиреоз – захворювання, яке виникає переважно у жінок 30-50 років, але за останній час все більше людей хворіють різними формами гіпотиреозу і вікова категорія їх також різна [8].

Майже у 96% хворих він є первинний. Гіпотиреоз є природженим або набутим. Природжений гіпотиреоз розвивається при дифекту розвитку чи гіпоплазії щитоподібної залози як результат генних вад синтезу тиреоїдних гормонів або внаслідок порушення внутрішньоутробного розвитку.

Набутий гіпотиреоз виникає з найрізноманітніших причин:

1. Внаслідок лімфоцитарного тиреоїдиту.

2. Виникає як ускладнення після лікувальних заходів:

а) хірургічного лікування – складає третю частину всих гіпотиреозів;

б) Після лікування Базедової хвороби радіоактивним йодом;

в) після довгого лікування тиреостатиками або погано контрольованого лікування;

г) вживання великих доз йодовмісних препаратів;

д) радіотерапі злоякісних новоутворень органів, які знаходяться на шиї;

е) довгочасний прийом гормональних препаратів.

3. Деструктивні захворювання щитоподібної залози: злоякісні та доброякісні пухлини, гострі та хронічні інфекції (абсцесс, туберкульоз, тироїдит, бруцельоз, токсоплазмоз, запалення, актиномікоз).

4. Через нестачу в організмі йоду.

За основу ходу розвитку вторинного гіпотиреозу є недостатня кількість синтезу тиреотропного гормону, а тритинного – нестача утворення тиреореліну, що зумовлює зниження виділення тиреотропного гормону.

Патогенез. Коли гіпотиреоз то уражаються всі види обмінів та настає гіпоксія, гальмуються окислювально - відновні реакції та уповільнюється активність ферментних систем, порушується температура тіла організму. уповільнення розпаду і синтезу білка, порушується обмін глікозаміногліканів, накопичення в тканинах глікопротеїду муцина, хондроїтинсірчаної та гіалуронової кислот це все призводить до порушення білкового обміну. Їх перенасищення змінює колоїдну систему сполучної тканини, збільшує її гідрофільність (інтенсивно взаємодіяти з водою) і зв'язує натрій, що в умовах утрудненного відтоку лімфи утворює мікседему. На те, що затримується вода в тканинах та натрій також впливає надлишок вазопресину, продукція якого пригнічується тиреоїдними гормонами.

Збій у ліпідному обміні виявляється зменшенням синтезу і розпаду ліпідів. Сповільнення всмоктування глюкози в кишечнику і її утилізація в організмі - це порушується вуглеводний обмін. Також збільшується вміст холестерину, тригліцеридів, бета-ліпопротеїдів (II-й і IV-й тип дисліпідемії) [9].

При недостачі тиреоїдних гормонів притупляє розвиток тканини мозку і пригнічує вищу нервову діяльність. Розвивається гіпотиреоїдна енцефалопатія, при якій знижується інтелект і психічна активність, ослаблюється умовна і безумовна рефлекторна діяльність. Знижується активність інших залоз внутрішньої секреції (зокрема, кора наднирників в умовах гіпотермії). Порушується і периферичний метаболізм гормонів ендокринних залоз (кортикостероїдів і статевих гормонів).

Клінічні прояви**.** Захворювання розвивається неспішно, хворі важко згадують перші ознаки хвороби, до того ж перші прояви характеризуються мізерною і неспецифічною симптоматикою, тому хворі можуть тривало і безуспішно лікуватися з приводу різних захворювань серцево-судинної або нервової системи. Швидкість розвитку і вираженість симптомів гіпотиреозу залежать від причини захворювання, ступеня тиреоїдної недостатності та індивідуальних особливостей хворих [9].

1. Щитоподібна залоза.

При перевірці (пальпації) стан залози може бути різним, у залежності від захворювання, яке спричинило виникнення гіпотиреозу. При первинному гіпотиреозі щитоподібна залоза нерідко не пальпується, хоча можлива наявність щільного зобу. При вторинному гіпотиреозі щитоподібна залоза найастіше збільшена.

2. Зміна стану шкіри і підшкірної клітковини.

Коли виражений гіпотиреоз хворі дуже схожі один на одного: бліде, одуте, маскоподібне обличчя з вузькими очними щілинами, риси обличчя грубі, потовщені, крупні. Шкіра бліда, з воскоподібним або мармуровим відтінком через уповільнення периферичного кровотоку і анемій, які часто супроводжують синдром. Шкіра досить холодна, температура тіла у хворих на гіпотироз знижена. Інфекційні захворювання і запальні процеси можуть у них розвиватися і без вираженої температурної реакції. Ці порушення пов'язані із зниженням інтенсивності енергетичного обміну і затримкою рідини в організмі.

3. Психологічні порушення.

Люди які хворіють на гіпотиреоз характерні зміни центральної нервової системи, спостерігається в усіх хворих той або інший ступінь психічних розладів.

Серед характерних показників: зниження працездатності, млявість, підвищена стомлюваність. З'являються байдужість, відсутність інтересу до всього, що оточує це порушення в мотиваційній сфері. Погіршуються інтелектуальні здібності та пам'ять. Хворі не можуть концентрувати увагу. Разом з індиферентним психічним станом також можуть спостерігатися: буркотливість, підвищена дратівливість, нервозність, настирливість.

4. Полінейропатія – враження периферичних нервів.

Синдром «ригідної людини» Вольтмана – симптоми: сухожилкові рефлекси сповільнені, характерне подовження часу ахіллових рефлексів.

Також можливі порушення функції черепномозкових нервів, поява патологічних рефлексів, рухові й чутливі розлади, невралгії. [10].

5. Кісткові ураження.

Ураження кісток, виявлються лише при тяжкому і тривалому перебігу хвороби. Можливі болі в попереку, що усуваються при компенсації тиреоїдного обміну. Інколи може розвинутися помірний остеопороз, зумовлений недостатнім синтезом білків і зниженням вмісту мінеральних речовин.

6. Ураження серцево-судинної системи.

При гіпотиреозі зазнає ушкоджень серцево-судинна система. Ураження міокарда з подальшим розвитком "гіпотироїдного" серця зявляються прояви вже на ранніх стадіях захворювання. У основі змін лежить порушення обмінних процесів, властиве гіпотиреозу, недостатність коронарного кровообігу, пригнічення окислювальних процесів. В міокарді відбуваються зміни: набряк, м'язова дегенерація, набухання, послаблюється його скорочувальна здатність, викликаючи натомість зменшення ударного об'єму і серцевого викиду, подовження часу циркуляції і зниження об'єму циркулюючої крові. Задишка виникає при самому мінімальному навантаження. Болі у області серця, загрудинні, не пов'язані з фізичним навантаженням.

Гідроперикард.Накопичується рідина в перикарді і простежується у 35-80% хворих. Рідина накопичується повільно і поступово, може навіть досягати об'єму від 15-20 до 100-150 мл. Іноді гідроперикард є єдиним симптом гіпотиреозу [11].

Брадикардія, виявляється у більшості хворих (35-60%) кількість серцевих скорочень іноді зменшена до 40 уд/хв. Але у ряді випадків брадикардії може і не бути, або вона замінюється на тахікардію (у 10% пацієнтів) за наявності вираженої анемії або серцевої недостатності [11].

7. Ураження травної системи.

Зазвичай язик збільшений у об'ємі, на бокових поверхнях вм'ятини від зубів, смакові рецептори і апетит знижені, язик обкладений сіруватим нальотом. Через те, що язик збільшений мова нечітка та уповільнена.

Функції шлунка знижені і відповідно супроводжується зниженням апетиту, нудотою, можливі болі у верхній половині живота. Нерідко зустрічається дискінезія жовчних шляхів по гіпомоторному типу. Зниження тонусу жовчовивідних шляхів призводить до нарушення жовчовидільної функції печінки, сприяє розвитку жовчнокам'яної хвороби, застою жовчі. Знижена дезінтоксикаційна та синтетична функція печінки.

8. Порушення фінкції органів дихання.

З боку органів дихання порушення виражені несуттєво. Затруднюється носове дихання через набухання слизової оболонки носа, з'являються із носа виділення. Набряк і потовщення голосових зв'язок супроводжується зміною тембру голосу – появі більш низького, хрипкого голосу. Явища вазомоторного риніту, що спричинений гіпотиреозом, спостерігаються протягом року,але більш помітний в суху погоду.

9. Ниркові ураження.

Функції сечовивідних шляхів і нирок змінюються несуттєво. Через порушення балансу вазопресину знижується і нирковий кровотік, зменшується клубочкова фільтрація, що призводить до затримки натрію і води в організмі та зниження виведення сечі нирками [12].

11. Анемія тирогенна.

Тирогення анемія зумовлена відсутностю у шлункі соляної кислоти, зниженим всмоктуванням Fe, вітамінів РР, В12. Анемії можуть бути нормохромні, гіпо- і гіперхромні Можливі анемії аутоімунного генезу. В окремих випадках анемію виявляють до появи клінічних ознак гіпотиреозу.

12. Порушення ендокринної системи.

з боку ендокринної системи визначаються значні зміни. У жінок спостерігається порушення менструального циклу. При важкому декомпенсованому гіпотиреозі знижується функція кори наднирників. Може бути безпліддя але здібність до зачаття зберігається. Нерідкі ускладнення вагітності – викидні на різних термінах, токсикоз, передчасні пологи. У чоловіків знижується лібідо і потенція [12].

* + 1. Ступені тяжкості гіпотереозу. Діагностика

1. Дослідження гормонів лабораторними методами:

1) Визначення рівеня ТТГ у сироватці – підвищений при первинному гіпотиреозі (основний критерій), знижений при вторинному і третинному;

2) Визначення рівня FT4 у сироватці - рівень FT4 знижений у сироватці;

3) рівень FT3 –часто нормальний, іноді знижений;

4) Визначення рівеня ТТГ у сироватці при пробі з ТРГ (виконується рідко): при первинному гіпотиреозі – надмірна секреція ТТГ, при вторинному – відсутність істотного підвищення ТТГ, при третинному – підвищення помірне та із запізненням.

2. Інші лабораторні дослідження:

1) підвищення рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів;

2) підвищений рівень антитиреоїдних антитіл (в основному АТПО) у разі аутоімунного захворювання щитоподібної залози;

3) іноді – гіпонатріємія і незначна гіперкальціємія;

4) анемія.

3. Методи візуалізації: УЗД щитоподібної залози – висновки залежать від причини гіпотиреозу (щитовидна залоза може бути зменшена, нормального або збільшеного розміру, можуть виявлятися вогнища зі зміненою акустичною щільністю); УЗД черевної порожнини – при запущеній хворобі – рідина знаходиться у перитонеальній порожнині; РГ грудної клітки – при запущеній хворобі – рідина у плевральній порожнині, збільшення серцевої тіні; ехокардіографія – якщо хворобу довго не лікували рідина знаходиться у порожнині перикарду, розширення лівого шлуночка, погіршення скоротливості; сцинтиграфія щитоподібної залози – накопичувальна здатність йоду нормальна або зменшена [13].

4. Електрокардіографія (ЕКГ)**:** синусова брадикардія, сплощення або інверсія зубців Т, особливо шлуночкових комплексів, низький вольтаж зубців, подовження інтервалу PQ, рідко повна AВ-блокада, подовження інтервалу QT.

Діагностика гіпотиреозу:

1. Первинний гіпотиреоз:

1) субклінічний – нормальний рівень FТ4 у сироватці (часто– ближче до нижньої межі норми), нормальний рівень FТ3 і підвищений рівень ТТГ.

2) явний (маніфестний) – зниження рівня FT4 і збільшення рівня ТТГ у сироватці;

2. Вторинний або третинний гіпотиреоз: знижений рівень FТ4 у сироватці і нормальний або знижений рівень ТТГ.

3. Гіпотиреоїдна кома: низький рівень FТ4, а рівень ТТГ, зазвичай, значно підвищений – вирішальне значення у діагностиці мають дані правильного обстеження пацієнта для виключення інших причин коми.

Диференційна діагностика.

Послідовність діагностики різних видів гіпотиреозу. При діагностиці первинного гіпотиреозу корисною є інформація якщо хтось з вашої родини хворів на хвороби щитовидної залози, можливого впливу надлишку йоду, недавніх пологів чи прийому тиреостатичних лікарських засобів, операції на щитоподібній залозі, та щодо променевої терапії ділянки шиї, навіть декілька років тому. Може також розвиватися недостатність інших залоз внутрішньої секреції у випадку гіпотиреозу аутоімунного ґенезу. За схожим принципом, при вторинному гіпотиреозі слід намагатися виявити супутній гіпокортицизм ще перед тим як розпочинати замісну підтримувальну терапію.

У період одужання після тяжких хвороб, які не пов’язані із щитоподібною залозою, рівень ТТГ може перевищувати нормальні значення, але не вище 20 мМО/л, і, не потребувати замісної терапії [14].

1.2.3 Вікові особливості перебігу та принципи лікування гіпотиреозу

Гіпотиреоз який довго не лікували люди похилого віку, з вираженими симптомами та ознаками, швидкий лікувальний ефект небажаний, тому їм переважно призначають лікування тиреоїдином, тироксином, комбінованими препаратами, а не трийодтироніном. Адже гіпотиреоз – це не окрема хвороба , а стан організму патологічний який характеризується недостатнім синтезом гормонів щитоподібної залози. При прийомі тиреоїдних препаратів збільшуються процеси метаболізму в серцевому м'язі, це може може сприяти розвитку або більшого загострення коронарної патології чи інфаркту міокарду. То цим хворим тиреоїдин призначають індивідуально для кожного організму, починаючи з дози 0,01 г на добу, збільшують кожні 5-7 днів на 0,01 г під контролем вашого самопочуття, рівня артеріального тиску, динаміки ЕКГ. Розвиток цих ускладнень може спровокувати і неадекватне дозування тиреоїдних гормонів. Допустима доза в даному випадку повинна забезпечувати зникнення більшості симптомів гіпотиреозу, але і не погіршувати перебіг захворювань серця [15].

Причин розвитку як і симптомів гіпотиреозу, досить багато. Якщо гіпотиреоз не лікувати то він призведе до серйозний проблем зі здоров’ям, тому коли ви виявили перші симптоми цієї хвороби то обов’язково зверніться до лікаря.

Так як симптоми цієї патології досить різноманітні то і поставити правильний діагноз часто досить важко, і їх плутають з іншими різноманітними захворюваннями.

Зазвичай лікування гіпотиреозу починається з дієти, що в собі містить збільшену кількість білка і зменшену кількість жирів та вуглеводів. При зайвій масі тіла енергетична цінність їжі обмежується. У раціоні хворого повинно бути 120-130 г білка.

Перед призначенням курсу лікування необхідно враховувати вид гіпотиреозу (первинний, вторинний, третинний), його тяжкість, етіологію, наявність якихось ускладнень, та обов’язково вік хворого та інші його захворювання. Замісна підтримувальна терапія є головним методом лікування форм гіпотиреозу препаратами тиреоїдних гормонів. Для такого лікування використовують препарати, основним діючим компонентом яких є такі гормони – тироксин Т4 і трийодтиронін Т3 а також левотироксин [16].

Лікування починають з невеликих доз левотироксину 0,025 – 0,05 мг/добу зі збільшенням дози кожні 2 - 3 тижні до повної замісної дози 0,15 – 0,2 мг/добу. І при цьому потрібно слідкувати за самопочуттям хворого та рівнем ТТГ в сироваткі крові які повинні бути в межах норми.

Для літніх людей частіше використовують трийодтиронін він має в 6-10 разів більшу біологічну активність, ніж тироксин. Перші ознаки його дії виявляються через 5-8 годин, максимум – на 2-3-й день, повне виведення з організму – через 10 днів. Трийодтиронін – таблетка містить 20 мкг або 50 мкг Т3. Активність Т3 в 5-10 разів більша, ніж тироксину. Біологічний ефект ранній і виражений, але виражені й побічні ефекти.

Мікседематозна кома - рідкісне ускладнення гіпотиреозу, частіше зустрічається при первинному гіпотиреозі але може розвиватися і при вторинному.

Швидкість ефекту дозволяє використовувати трийодтиронін в критичних ситуаціях (міксодематозна кома). Трийодтиронін не використовують для монотерапії гіпотиреозу, оскільки для створення стабільного рівня його в крові необхідні часті прийоми і нерідко розвивається негативний кардіотропний ефект. Початкова доза – 2-5-10 мкг, дозу збільшують кожні 3-5 днів на 2-5 мкг. Сумарна доза може досягати 20-100 мкг.

Лікування тироксином більш фізіологічно, ніж Т3. Тироксин – таблетка містить 100 мкг Т4. Монодейодування Т4 - 80% Т3 утворюється з Т4 внаслідок периферичного метаболізму. 100 мкг Т4 по біологічному ефекту еквівалентно 25 мкг Т3. Тироксин добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, і діючи повільніше, позбавлений багатьох негативних властивостей трийодтироніна. Цей препарат починає діяти через 2-3 дні після початку прийому, досягає максимуму через 2 тижні. Тироксин здатний до кумуляції – тривалість дії після цілковитої відміни препарату становить 7-10 днів. Можна приймати 1 раз на добу оскільки тироксин кумулюється, [17].

Принцип лікування гіпотиреозу базується на обережному і поступовому лікуванні, особливо ще на самому початку лікування, на виборі препарату та його дози. Важливим фактором є тривалість захворювання без лікування і вік хворого, тяжкість. У немолодих хворих онотерапія Т4 часто неефективна внаслідок порушення периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, утворення ендогенного Т3 з екзогенного Т4 може бути різко знижено. Оскільки секреція ТТГ визначається рівнем Т4, тироксин може застосовуватися для блокування зобогенного ефекту тиростатиків і для лікування тиреоїдитів.

Чим важче гіпотироз і чим довше хворі (будь-якого віку) були без замісної терапії, тим вище їх чутливість до тиреоїдних гормонів, і тим більш поступовим повинен бути процес адаптації. Замісна терапія гіпотирозу проводиться протягом всього життя хворого.

Лікування тиреоїдином хворих різного віку без серцево-судинної патології розпочинають з дози 0,05 г на день, поступово підвищуючи її кожні 5-7 днів на 0,025 г до необхідної для досягнення еутиреоїдного стану.

Тироксин починають вводити з дози 10-20 мкг, збільшуючи дозу на 25 мкг кожні 4 тижні (до 100-200 мкг). Ці препарати можна приймати 1 раз на добу. Трийодтиронін починають в дозі 5-10 мкг на день, дозу підвищують кожні 3-5 днів на 2-5 мкг, поступово доводячи до необхідної (в середньому від 20 до 100 мкг на добу). Препарат призначається за 2-3 прийоми, в комбінації з тироксином. При використанні комбінованих препаратів початкова доза – 1/4-1/8 таблетки, подальше підвищення здійснюється повільно – раз на 1-2 тижні, до досягнення оптимальної дози і обов’язково під наглядом лікаря [18].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Організація досліджень

Дослідження показників крові при гіпотиреозах проводили за аналізом біохімічних та гематологічних методів та показників крові 60 чоловік, яких було розподілено на 4 групи (по 15 осіб у кожній). До першої групи входили практично здорові люди (8 чоловіків і 7 жінок) віком 54,2 ± 4,1 років, що слугували контролем. До другої групи входили хворі з гіпотиреозом легкого ступеня тяжкості (9 чоловіків і 6 жінок) віком 52,4 ± 3,8 років, а третю групу – хворі з гіпотиреозом середнього ступеня тяжкості (7 чоловіків і 8 жінок) віком 54,8 ± 2,9 років. До четвертої групи були віднесені хворі з гіпотиреозом важкого ступеня тяжкості (5 чоловіків і 10 жінок) віком 56,7 ± 3,2 років.

2.2 Методика забору крові для досліджень

Взяття крові для лабораторного дослідження здійснювалось перед ранковим прийомом ліків, інфузійною терапією та до проведення діагностичних чи лікувальних процедур.

Кров для загальноклінічного дослідження брали лаборанти із кінчика пальця. Кров для біохімічних досліджень брали з ліктьової вени за загально прийнятою методикою. Проби крові використали для визначення концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, рівня глюкози в крові, концентрації загального білка, загального холестерину, β-ліпопротеїдів, лейкоцитів, загальної кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

2.3 Біохімічні методи дослідження концентрації гормонів

2.3.1 Визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові

На сьогоднішній день тест першого рівня який використовують ще на першому етапі пошуку гіпотиреозу є визначення концентрації ТТГ. ТТГ синтезується базофільними клітинами передньою долею гіпофіза і стимулює виробництво трийодтироніну і тироксину щитоподібної залози. Гіпоталамусом регулюється випуск ТТГ. Рівні ТТГ і тироліберину обернено пропорційно пов'язані з рівнем гормонів щитоподібної залози. Концентрація тиреотропного гормону в крові дуже низька але його досить для обслуговування нормальної функції щитовидної залози. Коли є високий рівень гормонів щитоподібної залози, менша кількість ТРГ випускається гіпоталамусом, та ще менша кількість ТТГ виділяється гіпофізом. Протилежна подія відбудеться, коли є зменшення гормонів щитоподібної залози в крові. Ця дія відома як механізм негативного зворотного зв'язку і відповідальний за підтримку рівня цих гормонів в крові. Для ТТГ притаманний добовий ритм секреції.

Найбільше його виділяється перед початкрм сну. Моноклональне анти-ТТГ антитіло використовується для іммобілізації твердої фази. Анти-ТТГ антитіло знаходиться в розчині ферментного кон'югату. Зразок для випробувань реагує одночасно з цими двома антитілами, в результаті чого молекули ТТГ знаходяться між твердою фазою і фермент-пов'язаними антитілами. Цей ТТГ набір заснований на принципі імуноферментного аналізу. У ньому використовуються унікальні моноклональні антитіла, спрямовані проти антигенної детермінанації на неушкодженій ТТГ молекулі. Після 60 хвилин інкубації при кімнатній температурі лунки промиваються водою, для видалення незв'язаних помічених антитіл. Розчин ТМБ додається і інкубується протягом 20 хвилин, що призводить до появи синього кольору. Посиніння розчину зупиняється коли додають стоп-розчин з виявленням жовтого кольору і проводиться вимір на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Вміст ТТГ прямо пропорційний кольоровій інтенсивності зразка [19-21].

Необхідні обладнання та матеріали. Матеріали, що входять до складу набору:

1) планшет з лунками, покритими антитілом, 96 лунок;

2) набір референтних стандартів 0; 0,5; 2,0; 5,0; 10,0 і 20,0 мкМО/мл, рідкі, готові до використання;

3) ферментний кон'югат, 12 мл;

4) ТМБ субстрат, 12 мл;

5) концентрат промивного буфера (50×), 15 мл;

6) стоп розчин, 12 мл.

Забір і підготовка зразків. Набір призначений для роботи зі зразками сироватки без різних домішок. Сироватку отримують зі зразків цільної крові, взятих відповідним способом.

Підготовка реагентів.

1. Перед тим як використовувати реагенти доводять до кімнатної температури (18-20 0 С).

2. Розбавляють 1 частину промивного буфера (50×) 49 частинами дистильованої води. Наприклад, розводять 15 мл концентрату промивного буфера (50×) в дистильованої воді, щоби приготувати 750 мл промивного буфера (1×). Перед використанням суміш ретельно перемішують.

Хід проведення аналізу.

1. Поміщають потрібну кількість лунок в рамку для стрипів.

2. Вносять 50 мкл стандартів, зразків і контролів у певні лунки.

3. Додають 100 мкл розчину ферментного кон'югату в кожну лунку.

4. Важливо домогтися повного перемішування рідин. Потім, реельно перемішують вміст лунок протягом 30 секунд.

5. Інкубують при кімнатній температурі (18-220 С) протягом 60 хв.

6. Вміст лунок видаляють.

7. Вимивають лунки 5 разів промивним буфером (1×).

8. Для видалення залишків рідини перевертають планшет і злегка постукують ним по розстеленому листу фільтрувального паперу чи паперового рушника.

9. Вносять 100 мкл розчину ТМБ в кожну лунку, акуратно

перемішують протягом 5 секунд.

10. При кімнатній температурі інкубують протягом 20 хвилин.

11. Внесенням 100 мкл стоп розчину в кожну лунку зупиняють реакцію.

12. Протягом 30 секунд акуратно перемішують. Переконуються в повній заміні синього забарвлення на жовте.

13. Вимірюють оптичну щільність вмісту лунок при 450 нм. Важливо зауважити, що: процедура промивання досить важлива, недостатнє промивання призведе до неточних результатів і завищеної абсорбції.

Обчислення результатів дослідження. Визначають значення середньої абсорбції для кожного набору стандартів, зразків і контролю. Користуючись лінійним або напівлогарифмічним папіром, відзначають точки значень поглинання стандартів в мкМО/мл на вертикальну вісь Y, а відповідні концентрації на горизонтальну вісь X. Щоб визначити відповідне значення концентрації ТТГ в мкМО/мл з стандартної кривої використовують середнє значення поглинання для кожного зразка.

Значення та важливість показників. Середні значення ТТГ, засновані на 160 випадкових нормальних пробах крові дорослих, становить 1,6 (діапазон норми: 0,4-7,0) мкМО/мл. Мінімальна концентрація ТТГ цим набором є 0,2 мкМО/мл [22-24].

2.3.2 Визначення концентрації трийодтироніну в сироватці крові

Т3 має нижчу концентрацію у жінок, ніж у чоловіків. За нормальних фізіологічних умов трийодтиронін (Т3) складає майже 5% від усіх тиреоїдних гормоніву плазми. Але пірвняно з тироксином Т4 він представлений у меншій концентрації, Т3 швидче виводиться і має більший обсяг розподілу, має більшу метаболічну активність. В основному він має позатиреоїдне походження й утворюється шляхом конверсії з Т4. Як і Т4, у циркуляційному руслі Т3 майже цілком зв'язаний з білками-переносниками: ТЗГ, преальбуміном й альбуміном. Рівень Т3 залежить від віку, наприклад у дітей 12-15 років його вміст як у дорослих а вже після 60 років зменшується. Вільний Т3 складає тільки близько 0,25% від загального Т3 у циркуляції. Імунохімічне визначення загального Т3 знайшло широке застосування в лабораторній практиці. Визначення загального Т3 допомагає підтвердити діагноз гіпертиреозу при підвищеному вільному чи загальному Т4. Зростання вище норми загального Т3 може також спостерігатися, коли концентрація загального Т4 залишається нормальною – така ситуація описана як "Т3-токсикоз". Здебільшого рівень вільного Т3 чітко корелює з рівнем загального Т3. Однак рівень загального Т3 залежить не тільки від тиреоїдного статусу і периферичної конверсії Т4 у Т3, але також від концентрації білків, що зв'язують тиреоїдні гормони. З іншого боку, рівень Т3 менше залежить від концентрації білків-переносників. Таким чином, підвищення концентрації ТЗГ, що звичайно спостерігається при вагітності, прийомі оральних контрацептивів і терапії естрогенами, обумовлює збільшення рівня загального Т3, тоді як концентрація вільного Т3 залишається практично незмінною.

Перед тим, як здавати аналвз на Т3 потрібно спочатку проконсультуватися лікаркм і він ксаже, від чого потрібно відмовитися (приймання лікв закінчити за 1,2 неділі, не рекомендується зжавати після проходження рентгенографії) для достовірних показників. Трийодтиронін (Т3) – тироїдний гормон, циркулює в крові, в основному зі зв'язаним протеїном-носієм (>99,5%). Основним носієм транспортним білком є тироксин-пов'язуючий глобулін (TЗГ). Концентрація вільного Т3 більш чітко відображає істинний тиреоїдний статус пацієнта, ніж концентрація загального Т3.Тільки вільна (незв'язана) частина Т3 відповідальна за біологічну активність. Якщо наприклад концентрація протеїну-носія росте при різних клінічних умовах, наприклад, при вагітності, загальний рівень Т3 змінюється, тоді як концентрація вільного Т3 залишається незмінною. Наприклад, зростання загального Т3 пов'язане з вагітністю, прийомом контрацептивів і естрогенної терапією, іноді результат рівня загального Т3 знаходиться за нормальними межами, тоді як концентрація вільного Т3 залишається незмінною. Даний мікропланшетний імуноферментний набір має оптимальну чутливість, як того вимагає технічна маніпуляція для прямого визначення вільного Т3. Стандарт сироватки, контроль або зразок пацієнта спочатку додаєтть в лунку мікропланшетів. Потім додають кон'югат ензим-Т3, після чого реактиви змішуються. Відбувається реакція конкурування між ензимним кон'югатом і зразком вільного Т3 за обмежене число пов'язаних антитіл, іммобілізованих насторонах осередків. Після відділення пов'язаного антитіла ензимним кон'югатом Т3 від незв'язаного ензимним кон'югатом Т3, активність ензиму, присутнього на поверхні лунки кількісно визначається реакцією з субстратом для формування кольору. При порівнянні даних відповідної кривої, активність невідомих зразків може змінюватися відповідно до концентрації вільного трийодтироніну [19-21].

Метод. Конкурентний імуноферментний аналіз – аналогічний метод для вільного Т3. Потрібні точні реагенти для солідної фази імуноферментного аналізу, включаючи кон'югат ферментного антигену Т3, антитіло Т3, і вільний Т3 антиген. Кон’югат ферментного антигену Т3 не повинен мати ніяких вимірюваних зв'язків з протеїнами сироватки TBG і альбуміном. Після змішування антитіла, кон'югату ферментного антигену та сироватки, що містить природний вільний антиген, відбувається реакція конкурування між природним вільним антигеном і кон'югатом ферментного антигену за обмежену кількість переведених в нерозчинну форму пов'язаних сторін.

Коли досягнуто рівновагу, фракція пов'язаного антитіла відділяється від незв'язаного антигену декантацією або аспірацією. Активність ензиму в фракції пов'язаного антитіла обернено пропорційна концентрації природного вільного антигену. Підготовка та збір зразків. Збирають зразки крові звичайної венепункції при дотриманні потрібних правил безпеки. Треба зібрати кров у звичайну пробірку з червоною смужкою для венепункції, не використовуючи ніяких добавок. Дати можливість крові згуститися. Зразок для відділення сироватки від клітин центрифугують. Зразки можуть зберігатися до 48 годин. При тестуванні в дублікаті необхідно 0,10 мл зразка.

Підготовка реагентів.

1. Промивний буфер.

Вміст промивного концентрату розбавити до обсягу 1000 мл дистильованої водою в потрібному для зберігання контейнері. Зберігати при кімнатній температурі (19-27 ° C) максимально до 60 днів.

2. Розчин робочого субстрату.

Вміст бурштинової пляшки з позначкою як розчин А вилити в чистий флакон, позначений як розчин В. Чистий флакон накрити червоним ковпачком, щоб легко розрізняти. Перемішати і позначити відповідно. Зберігати при 2-7ºС.

Підгоьовка аналізу. Всі реагенти, сироватку стандарти і контролі перед початком аналізу приводять до кімнатної температури.

1. Лунки мікропланшетів для кожного стандарту сироватки, контролю та зразка приготувати для аналізу в дублікаті.

2. Піпетувати 0,050 мл (50 мкл) відповідної референтної сироватки, контролю або зразка в помічені лунки.

3. Потом, в усі лунки додати 0,100 мл (100 мкл) розчину Т3 ферментного кон'югату.

4. Потрусити обережно мікропланшет 20-30 сек., щоб перемішати і накрити.

5. Інкубувати 60 хв. за кімнатнії температури.

6.Видалити вміст мікропланшетів декантацією або аспірацією. Промокнути планшет промокальним папером.

7. Додати 300 мкл промивного буфера.

Ще два рази повторити процедуру, щоб в сумі вийшло три промивання. Може використовуватися ручний або автоматичний пристрій для промивання. При цьому для точної процедури промивання слід дотримуватись інструкції з експлуатації виробника. При використанні пляшки, наповніти кожну лунку при стисненні контейнера (уникати повітряних бульбашок).

8. Добавити 0,100 мл (100 мкл) розчину робочого субстрату під всі лунки в тому самому порядку для мінімізації розбіжності часу реакції між лунками.

9. Інкубувати за кімнатної температурі 15 хв.

10. Додати 0,050 мл (50 мкл) стоп-розчину в кожну лунку і обережно перемішати 15-20 сек. Щоб мінімізувати різницю часу реакції між лунками, завжди додавати реагенти в одному порядку.

11. Виміряти абсорбцію в кожній лунці при 450 нм протягом 30 хвилин після додавання стоп-розчину за допомогою мікропланшетного зчитувача.

Обчислення результатів. Використовується крива відповідної дози для отримання концентрації вільного трийодтироніну в невідомих зразках.

1. Позначити абсорбцію, отриману з роздруківки мікропланшетного зчитувача.

2. Відзначити абсорбцію для кожного дубліката стандартної сироватки проти відповідної концентрації вільногоТ3 у пг/мл на лінійній графічної папері.

3. Провести оптимальну криву через позначені точки .

4. Для визначення концентрації вільного Т3 в невідомих зразках, відзначити середню абсорбцію дублікатів кожного невідомого на вертикальній осі графіка. В цьому прикладі середня абсорбція становить 1,855 [19-21].

2.3.3 Визначення концентрації тироксину сироватці крові

Тироксин (вТ4) вільний є фракцією циркулюючого в крові тироксину, не зв'язаного з білками крові. Складає 0,03% загального Т4. При нормальному функціонуванні ЩЗ механізми, що здійснюють регуляцію її функції, працюють таким чином, що вміст вТ4 не залежить від концентрації ТЗГ. Використовувати Т4 у якості найбільш адекватного і прямого маркера в оцінці гормональної функції ЩЗ дозволяє, саме ця обставина. При гіпотиреозі рівень вТ4 знижується, а при гіпертиреозі – підвищується. Незалежність рівня вТ4 від вмісту ТЗГ дозволяє застосовувати його в якості надійного діагностичного параметра при всіх станах, що супроводжуються зміною концентрації ТЗГ. У зв'язку з цим аналіз вТ4 незамінний при вагітності, у жінок, що приймають пероральні контрацептиви або одержують естрогени чи андрогени, а також в осіб зі спадково обумовленим підвищенням чи зниженням концентрації ТЗГ. Лікарські препарати (саліцилати, фенітіон), що викривляють результати визначення Т4, не впливають на істинний вміст вТ4. У цьому принципова перевага вТ4 у порівнянні з Т4. В ряді випадків тест вТ4 необхідно доповнювати іншими маркерами: загальний та вільний Т3, ТТГ. Вміст вТ4 у сироватці в нормі – 12-22 пмоль/мл [22-24].

Тироксин (Т4) – це гормон, який циркулює в крові, в основному в комплексній формі з протеїном-носієм, головним чином ТЗГ. Коли концентрація протеїну-носія зростає (при вагітності), загальний рівень Т4 змінюється, тоді як концентрація вільногоТ4 залишається в нормальних межах. Тільки вільна(незв'язана) частина Т4 відповідальна за біологічну активність.Тому вимірювання концентрації вільного Т4 більше пов'язано з клінічним статусом, ніж рівень загального Т4. Наприклад, зростання загального Т4 пов'язане з вагітністю, прийомом контрацептивів і естрогенної терапією, інколи результат рівня загального Т4знаходиться за нормальними межами, тоді як концентрація вТ4 залишається в нормальних межах. Маскування патологічної тироїдної функції може також проявлятися при гіпер- і гіпотироїдних умовах збільшенням концентрації ТЗГ. Загальний Т4 може бути збільшений і знижений змінами ТЗГ, що є результатом нормальних встановлених рівнів. Концентрація вТ4 розкриває актуальний клінічний статус пацієнтів. Цей набір методологічно є оптимальночутливим. Стандарт сироватки, зразок пацієнта або контроль спочатку додається в лунку мікропланшету. Після відділення зв'язаного антитіла ензимним кон'югатом Т4 від незв'язаного ензимним кон'югатом Т4, активність ензиму, присутнього на поверхні лунки кількісно визначається реакцією з субстратом для формування кольору. Обслуговування декількох стандартних сироваток з відомою концентрацією вільного тироксину дає можливість побудовати графік активності і концентрації. При порівнянні даних відповідної кривої, активність невідомих зразків може змінюватися відповідно до концентрації вільного тироксину.

Принцип. Порівняльний імуноферментний аналіз – аналогічний метод для вТ4. Необхідні точні реагенти для солідної фази імуноферментного аналізу, включаючи антитіло, кон'югат ензимного антигену і природний антиген. Після змішування антитіла, кон'югату ензимного антигену та сироватки, що містить природний вільний антиген, відбувається реакція конкурування між природним вільним антигеном і кон'югатом ензимного антигену за обмежене число переведених в нерозчинну форму пов'язаних сторін [19-21].

Забір і підготовка зразків. Забирають зразки крові звичайної венепункцію при дотриманні необхідних правил безпеки. Для отримання точних результатів, необхідна ранкова сироватка пацієнта, який утримується від прийому їжі. Кров треба зібрати в звичайну пробірку з червоною смужкою для венепункції, не використовуючи ніяких добавок або гелієвих бар'єрів. Дати можливість крові згуститися. Центрифугують зразок для відділення сироватки від клітин. Зразки можуть бути охолоджені при 2-8ºС максимум до 48 годин. Якщо не має можливості аналізувати зразки протягом 48 годин, вони можуть зберігатися замороженими до 30 днів при -20ºС. Слід уникати повторного заморожування і розморожування. При аналізі в дублях потрібно 0,100 мл зразка.

Підготовка реагентів.

1. Промивний буфер.

Розбавляють вміст промивного концентрату до обсягу 1000 мл дистильованої або водою в придатному для зберігання контейнері. Зберігають при кімнатній температурі 20-27ºС до 60 днів.

2. Робочого субстрату розчин. Переливають вміст бурштинового флакона «субстрат А» в чистий флакон «субстрат В». Накривають чистий флакон червоною кришечкою, щоб було легко відрізнити.

Хід виконання аналізу. Всі реагенти, референтні сироватки і контролі перед початком аналізу приводять до кімнатної температури.

1. Лунки мікропланшетів готують для кожного стандарту сироватки, контролю та зразка для аналізу в дублікаті.

2. Наповнюють помічені лунки 0,050 мл (50 мкл) відповідної референтної сироватки, контролю або зразка.

3. Добавляють 0,100 мл (100 мкл) розчину Т4 ферментного кон'югату у всі лунки.

4. Мікропланшет обережно крутять 20-30 сек. для змішування і накрийте.

5. Інкубують 60 хв при кімнатній температурі.

6. Видаляють вміст мікропланшетів декантацією або аспірацією. Абсорбуючим папером промокають планшетку.

7. Додають 300 мкл промивного буфера, декатують. Повторюють ще два рази, щоб в сумі вийшло три промивання. Може використовуватися автоматичний або ручний пристрій для промивання. Але при цьому слід дотримуватись керівництва по експлуатації виробника для точної процедури промивання. При використанні пляшки з давленням, наповнюють кожну лунку при стисненні контейнера (уникаючи утворення повітряних бульбашок).

8. Добавляють 0,100 мл (100 мкл) робочого субстрату в усі лунки. Завжди додають реагенти в одному порядку для мінімізації розбіжності часу реакції між лунками.

9. Інкубують при кімнатній температурі 15 хв.

10. Додають 0,050 мл (50 мкл) стоп-розчину в кожну лунку і обережно перемішують 15-20 сек. Завжди додають реагенти в одному порядку для мінімізації розбіжності часу реакції між лунками.

11. Абсорбцію кожної лунки вимірюють при 450 нм мікропланшетним зчитувачем (використовуючи встановлену довжину хвилі 620-630 нм для мінімізації коливань).

Контроль якості. Потрібно побудувати таблицю контролю якості для характеристик поставляються реагентів. Ці контролі потрібно обробляти як невідомі і визначати значення в кожній процедурі тесту. Потрібно використовувати статистичні методи вивчення пацієнтів для установлених тенденцій. Кожна лабораторія повинна встановити межі аналізу. Інші параметри, що вивчаються при дослідженні відрізка 80, 50 і 20% стандартної кривої вказують на відтворюваність між тестами. Максимальна абсорбція не повинна суперечити попереднім результатам. Істотна девіація з встановлених характеристик може показувати зміни при експериментальних умовах або деградації реагентів набору. Свіжі реагенти повинні бути використані для визначення причини варіацій [19-21].

2.4 Гематологічні методи досліджень

2.4.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові

В лічильныі камері розрахунок еритроцитів проводиться під мікроскопом у певній кількості квадратів та здійснюється перерахунок на 1 мкл крові, виходячи із об’єму квадратів та розведення крові [20,25].

Вона складається з товстого прямокутного (предметного) скла, з центральній частині якого нанесено дві сітки Горяєва.

Сітка Горяєва складається з 225 великих квадратів. Частину з них розділено вертикально і горизонтально на 16 малих квадратів, які чергуються з квадратами, що поділені тільки горизонтальними або вертикальними лініями, і з чистими квадратами, без ліній. Глибина камери дорівнює 1/10 мм, бік малого квадрата – 1/20 мм, отже, об’єм одного малого квадрата становить 1/4000 мм3.

Виконання аналізу. У суху, чисту пробірку відмірюють піпеткою 4 мл 3 %-го розчину хлориду натрію. З проколотого скарифікатором пальця в піпетку від гемометра Салі відбирають 20 мкл крові (до позначки на піпетці) і вносять її в розчин в пробірці. Промивають розчином піпетку кілька разів (втягуючи розчин у піпетку і видуваючи його у пробірку). Переміщують рідину в пробірці, стукаючи пальцем по її дну, щоб еритроцити розподілилися в рідині рівномірно. Кров розведена у 200 разів.

Потім етап заповння камери суспензією еритроцитів. Для цього піпеткою або скляною паличкою наносять краплю розведеної крові на середню пластинку біля краю накривного скельця. Після заповнення камери очікують 1-2 хв (доки осядуть формені, елементи) і починають підрахунок при малому збільшенні мікроскопу в затемненому полі зору (з прикритою діафрагмою і трохи опущеним конденсором). Рахують еритроцити у 5 великих або 80 малих, квадратах (5×16 = 80 малих квадратів), розташованих по діагоналі, оскільки розподіл клітин у камері може бути нерівномірним. Для цього під мікроскопом відшукують верхній великий квадрат (поділений на 16 малих), підраховують кількість еритроцитів у ньому, потім пересувають камеру по діагоналі вниз і направо, до наступного квадрата і т.д.

В межах маленького квадрата всі еритроцити підраховують, а також ті, що знаходяться на лівій і верхній його лініях або торкаються до них з обох боків (правило Єгорова). Еритроцити на нижній і правій лініях і ті, що торкаються до них, не враховуються –. це буде зроблено в наступному квадраті.

Кількість еритроцитів у 1 мкл крові розраховують за формулою [2.1]:

**, (2.1),

де Е – кількість еритроцитів у 1 мкл крові;

А – кількість еритроцитів, виявлених у певній кількості малих квадратів;

Б – кількість малих квадратів, у яких пораховано еритроцити;

В – ступінь розведення крові;

4000 – множник для перерахунку кількості еритроцитів на 1 мкл.

Об’єм малого квадрата дорівнює 1/4000 мм3 або 1/4000 мкл. Помноживши його на 4000, зводимо до об’єму 1 мм3 або 1 мкл крові.

Нормальні величини: 4,0-5,1×1012/л – у чоловіків, 3,6-4,7×1012/л – у жінок [20, 26-28].

2.4.2 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом

Гемоглобін утворює у водному розчині ціанметгемоглобін в присутності окислювача та ціанід-аніонів, забарвлення якого пропорційне концентрації гемоглобіну в крові. Дозволяє визначити всі похідні гемоглобіну крім сульфогемоглобіну.

Зразоки для аналізу. Цільна кров (можливо застосовувати гепарин). Стабільність – 48 годин.Обережно помішують досліджувану пробу: 0,02 мл крові, запобігаючи утворенню піни, з 5 мл трансформуючого розчину, витримують десь 15 хв і фотометрують проти трансформуючого розчину, довжина хвилі 540, кювета 10,02 мм. АР-101, довжина хвилі 540, кювета 10,00 мм, фактор перерахунку – 790. КФК -2, довжина хвилі 540, кювета 10,02 мм.

Визначення коефіцієнту варіації – не більше 2 %. Діапазон концентрацій, які визначаються – від 30 г/л до 200 г/л.

В межах норми величини рівня гемоглобіну: 115-145 г/л – у жінок ; 130-160 г/л – у чоловіків [20,26-28].

2.4.3 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові

Підрахунок лейкоцитів здійснюється під мікроскопом в певній кількості квадратів у лічильній камері та робиться перерахунок на 1 мкл крові, виходячи із розведення крові та об’єму квадратів [20, 25, 29].

В пробірку поміщають 0,4 мл 4 % розчину, оцтової кислоти, пофарбований метиленовим синім. Додають (піпеткою) 20 мкл крові і ретельно перемішують. Одержують розведення крові у 20 разів. Оскільки лейкоцитів менше, ніж еритроцитів, то для точності підрахунок проводять у 100 великих квадратах, що відповідає 1600 малим квадратам.

Розрахунок роблять за формулою [2.2]:

, (2.2),

де Л – кількість лейкоцитів в 1 мкл крові; А – полічена кількість лейкоцитів;

Б − кількість малих квадратів, де підрахували лейкоцити;

В – ступінь розведення крові;

4000 – множник для перерахунку кількості еритроцитів на 1 мкл.

Нормальні величини: 4-9×109/л [20,26-28].

2.4.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова

Частинки речовин, суспендовані у рідкому середовищі, випробовують на дію протилежно спрямованих сил: сили тяжіння, що забезпечує осідання часток, та дифузії, за рахунок якої частки колоїдів перемішуються.Кров є одночасно справжнім колоїдним розчином і суспензією.

Формені елементи, суспендовані в розчині колоїдів плазми та міцно зв'язані з ними зарядами, осідатимуть у стабілізованій крові за рахунок посилення їх агломерації. При цьому кров розділиться на 2 шари: верхній – плазма та нижній – формені елементи

Встановлено, що швидкість осідання частки прямо пропорційна квадрату її радіуса та різниці щільності суспендованої речовини й розчинника, а також зворотно пропорційна в'язкості розчинника. Велике значення мають і заряди часток, що містяться в розчині [20, 25].

Виконання аналізу. У градуйований на 100 ділень капіляр Панченкова набирають до мітки «Р» 5 % розчин цитрату натрію і переносять його на годинне скло. Потім у тому ж капілярі набирають двічі кров до мітки «К» і обидва рази видувають її на годинне скло. Кров, ретельно перемішану з цитратом натрію, знову набирають у капіляр до мітки «К». Капіляр ставлять в штатив суворо вертикально. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) враховують через 1 год і виражають у міліметрах.

За методом Панченкова в якості антикоагулянту використовують цитрат натрію. У капіляр набирають 2,5 мкл цитрату і в той же капіляр добирають 7,5 мкл крові або в заздалегідь до внесення в пробірку з цитратом додають 7,5 мкл крові, кров з цитратом перемішують в пробірці, знову набирають у капіляр і встановлюють у спеціальний штатив на 1 год. Нормальні величини: для чоловіків – 2-10 мм /год; для жінок – 2-15 мм /год [20, 26-28].

2.5 Біохімічні методи досліджень стану обміну речовин

2.5.1 Визначення концентрації загального білка в сироватці крові біуретовим методом

Принцип методу. З сірчанокислою міддю білки реагують в лужному середовищі з утворенням сполук фіолетового кольору (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна концентрації білків у сироватці, яку аналізували. Забарвлення стійке протягом 60 хв.

Оптичну щільність калібрувальної та дослідної проти холостої проби виміряли на КФК-2, довжині хвилі 540, кюветі 10,00 мм. Розрахунок концентрації загального білка відбувався за калібрувальною кривою, фактор перерахунку – 370.

Хід проведення аналізу відображено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Визначення загального білка в сироватці крові біуретовим методом

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | Відміряти у пробірку, мл | Дослідна проба | Калібрувальна проба | Холоста проба |
| 1 | Біуретовий реактив | 5,00 | 5,00 | 5,00 |
| 2 | Дослідний розчин | 0,10 | – | – |
| 3 | Калібрувальний розчин | – | 0,10 | – |
| 4 | Фізіологічний розчин | – | – | 0,10 |
| Експозиція 30 хвилин при кімнатній температурі | | | | |

Діапазон концентрацій, які визначали – від 5 г/л до 100 г/л.

Коефіцієнт варіації визначення – не більше 5 %.

Нормальні величини: 65 – 85 г/л [20,21,28].

2.5.2 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові

Загальний холестерин визначали ферментативним методом. Діапазон визначаємих концентрацій – від 0,5 ммоль/л до 25,8 ммоль/л. Коефіцієнт варіації визначення – 3,2 %.

Принцип метода: вільний та етерифікований холестерин зразка утворює у результаті ряду реакцій, описаних нижче, кольоровий комплекс, який вимірюється фотометрично:

Ефіри холестерину + Н2О2 -холінестераза>холестерин + жирні кислоті.

Холестерин + SО2 + Н2О -холіноксидаза> холестенон + Н2О2.

2 Н 2О2 + 4- аміноантипирин + фенол пероксидаза> гуаноімин + 4 Н2О [26].

До складу набору входять:

Реагент:РIРЕS 35 ммоль/л, холат натрію 0,5 ммоль/л, фенол 28 ммоль/л холинэстераза від 0,2 Од/мл, холестеролоксидаза від 0,1 Од/мл, пероксидаза від 0,8 Од/мл, 4-аміноантіпірин 0,5 ммоль/л, рН 7,0.

Стандарт холестерину: холестерин – 5,18 ммоль/л.

Обладнання:

- фотометричне обладнання,здатне вимірювати оптичну щільність розчинів при довжині хвилі 500 нм в діапазоні (0-1,0) од. опт. щільності та довжині оптичного шляху 5мм або 10мм;відповідні кювети;

- загальне лабораторне обладнання.

Зразки: сироватка або плазма.

Хід визначення:

1. Довести робочий реагент до кімнатної температури.

2. Розлити реактив у промаркіровані пробірки. відповідно з   
таблицею 2.2.

3. Перемішати та інкубувати суміш 10 хв. при температурі 16-25 0 С.

4. Виміряти абсорбцію стандарту та зразка при 500 нм проти холостої проби.

Таблиця 2.2 – Визначення концентрації холестерину в сироватці крові

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Холоста проба | Стандарт | Зразок |
| Стандарт холестерину | – | 10 мкл | – |
| Зразок | – | – | 10 мкл |
| Робочий реагент | 1,0 см3 | 1,0 см3 | 1,0 см3 |

Колір стабільний на протязі 2 годин. Розрахунок концентрації холестерину проводять за формулою 2.3, де Сст – концентрація холестерину в калібрувальному розчині, 5,17 ммоль/л.

Розраховували за формулою [2.3]:

С =(Едосл.:Екал.) х 5,17 ммоль/л (2.3),

де С– концентрація холестерину в дослідній пробі, ммоль/л;

Едос.– оптична щільність дослідної проби, од. оптичної щільності;

Екал.– оптична щільність калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

5,17 – концентрація холестерину в калібрувальному розчині, ммоль/л.

Нормальні величини: концентрація загального холестерину в сироватці крові – 4,1-8,5 ммоль/л [23, 25].

2.5.3 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові

Діапазон визначаємих концентрацій – від 0,03 ммоль/л до 10,36 ммоль/л. Коефіцієнт варіації визначення – не більше 5 %.

Зберігання набору – при температурі від плюс 2 0С до плюс 8 0С.

Маскуючий реагент захищає холестерин з ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (LDL) від дії холестеринестерази та холестериноксидази. Після того, як прореагують інші форми ліпопротеїдів, перекис водню руйнується каталазою. Друга стадія вивільняє холестерин з ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (LDL) та за допомогою реакцій, описаних нижче, утворює забарвлений комплекс. Абсорбція, виміряна при довжині хвилі 600 нм, пропорційна концентрації холестерину LDL.

Склад набору.

1. Маскуючий реагент LDL – 1 флакон з (402) мл:

- ТРІС (25,01,2) ммоль/л;

- холестеринестераза (500015) Е/л;

- холестериноксидаза (500010) Е/л;

- каталаза (10,00,5) КЕ/л;

- стабілізатори, хромоген, активатори.

2.Реагент на холестерин LDL – 1 флакон з (10,00,5) мл.

- ТРІС (25,01,2) ммоль/л;

- 4-амінофеназон (3,400,17) ммоль/л;

- пероксидаза (10,00,5) КЕ/л;

- стабілізатори, активатори.

3.Калібрувальний розчин холестерину– 1 ампула або флакон з (1,50,1) мл. з концентрацією (5,170,20) ммоль/л.

Обладнання.

1. Фотометричне обладнання, що забезпечує вимірювання оптичної щільності при 600 нм (або при біхроматичному варіанті вимірювання ще при референтній довжині хвилі 700 нм) в діапазоні (0-1,0) од. оптичної щільності та довжині оптичного шляху 5 мм або 10 мм.

2. Автоматична водяна баня або термостат, що підтримують температуру плюс (37  1) 0С.

3. Пробірки місткістю 10 мл (ГОСТ 1770-74).

4. Піпетки місткістю 1; 2; 5 і 0,05 мл (ГОСТ 29227-91).

Зразок для аналізу.

Свіжа сироватка або гепаринізована плазма крові. Гемоліз неприпустимий. Зразки стабільні при температурі від плюс 2 0С до плюс 8 0С протягом 2 діб.

Приготування робочих розчинів.

Усі розчини готові для роботи. Придатні для роботи до закінчення терміну, зазначеного на упаковці, за умови зберігання при температурі від плюс 2 0С до плюс 8 0С у темному місці (світлочутливі). Після використання реактивів для аналізу негайно закрийте флакон, щоб уникнути випарювання або контамінації реактиву.

Проведення аналізу.

Аналіз проводять у відповідності зі схемою, представленою в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Визначення концентрації ліпопротеїдів у крові з використанням монореагенту

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Відміряти в кювету,  Мл | Дослідна  проба | Калібрувальна проба | Холоста проба |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Аналізуємий розчин  Маскуючий реагент LDL | 0,024  2,400 | –  2,400 | –  2,400 |
| Перемішати, витримати 5 хв при температурі плюс 37С, вимірювати Едосл1 і Екал1 проб проти холостої проби, додати | | | |

Продовження таблиці 2.3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Реагент на холестерин LDL  Калібрувальний розчин холестерину | 0,600  – | 0,600  0,024 | 0,600  – |
| Розчин ретельно перемішують і витримують у термостаті при температурі плюс 37С протягом5 хв. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби (Едос2) і калібрувальної проби (Екал2) проти холостої проби. Остаточне забарвлення стабільне протягом 5 хв після закінчення інкубації за умови  запобігання від улучення прямого сонячного світла. | | | |

Розраховували за формулами [2.4] і [2.5]:

ΔЕ= (Е2 –Е1), (2.4).

С =(ΔЕдосл.: ΔЕкал.) х 5,17 ммоль/л , де (2.5),

С– концентрація холестерину LDL в дослідній пробі, ммоль/л;

ΔЕдос – різниця оптичних щільностей дослідної проби, од. оптичної щільності;

ΔЕкал – різниця оптичних щільностей калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

5,17 – концентрація калібратора, ммоль/л.

Перерахунок одиниць: мг/100 мл х 0,02585 = ммоль/л.

Нормальні величини: концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові – 0-3,9 ммоль/л [23, 25–27].

2.5.4 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом

Коефіцієнт варіації визначення – не більше 5 %. Діапазон визначаємих концентрацій – від 0,056 ммоль/л до 25 ммоль/л або від 10мг/л до 450 мг/л.

Сутнысть методу: глюкоза в присутності глюкозооксидази окислюється киснем повітря до глюконової кислоти та перекису водню, який у присутності пероксидази реагує з фенолом та 4-амінофеназоном з утворенням хіноніміна червоно-фіолетового забарвлення, який визначається фотометрично [25, 26].

До набору входять:

- ензими (розчин) 1 флакон з (100 +/- 2) мл: пероксидаза (2200 +/-220) U/л, β,D-глюкозооксидаза (18000 +/- 1800) U/л, 4-амінофеназон (110 +/- 11) мг/л, стабілізатори і активатори;

- буферний розчин 1 флакон з (100 +/-2) мл: фосфатний буфер (рН 7,2 – 7,4) (0,10 +/- 0,01) моль/л, фенол (190 +/- 19) мг/л, стабілізатори;

- антикоагулянт;

- калібрувальний розчин глюкози (10,0+/-0,5) ммоль/л, або (1802 +/- 90) мг/л.

Прилади і обладнання:

- фотометричне обладнання, здатне вимірювати оптичну щільність розчинів при довжині хвилі (500-550) нм в діапазоні (0-1,0) од. опт. щільності та довжині оптичного шляху 5мм або 10мм;

- автоматична водяна баня, здатні підтримувати температуру (плюс 37 +/- 1)°С (Якщо аналіз проводиться при цій температурі) ( також можна використовувати сухоповітряний термостата з механічною циркуляцією повітря);

- колба мірна місткістю 200 мл, колба місткістю 500 мл, пробірки місткістю 20мл (ДОСТ 1770-74);

- піпетки місткістю 0,1 і 5 мл (ДОСТ 29227-91).

Зразки для аналізу: сироватка, сеча, плазма (гепаринізована, ЕДТО, оксалатна, фторидна).

Концентрація глюкози стабільна протягом 24 годин при температурі від плюс 2°С до плюс 7°С, за умови, що сироватка або плазма приготовлені не пізніше 30хв після забору крові. Якщо вміст глюкози в сироватці крові або плазмі вище 25 ммоль/л, її необхідно розбавити фізіологічним розчином у 5 разів і повторити дослідження. При високому вмісті глюкози у сечі останню необхідно розбавити в 50 разів. Сироватку з високим вмістом білірубіну необхідно попередньо депротеїнізувати (ТХО, із постановкою відповідного холостого досліду). Концентрація глюкози у венозній крові нижча ніж у артеріальній.

Готування потрібних розчинів:

Розчин антикоагулянту. Вміст флакону або пакету з антикоагулянтом кількісно переносять до мірної колби на 200 мл, доводять розчин до мітки дистильованою водою. Розчин отриманий переносять у поліетиленову ємність місткістю 500 мл. У ту саму мірну колбу на 200 мл наливають до мітки дистильованої води. Об’єднують цей розчин з розчином у ємності місткістю 500мл. Ретельно перемішують. Готовий розчин стійкий не менше 1 місяця при температурі від 0°С до плюс 8°С.

Для приготування монореагенту на глюкозу змішують буферний розчин і ензими в співвідношенні 1:1 (рекомендується притримуватися обговореного порядку змішування розчинів). Отриманий розчин стійкий не менше 2 тижнів при збереженні в ємності з темного скла і температурі від плюс 20 °С до плюс 25 °С або 1 місяця при температурі від плюс 2 °С до плюс 8 °С. При збереженні розчину допускається зміна його забарвлення до слабо-рожевого кольору, що на результатах аналізів не позначається.

Для використання набору у варіанті біреагенту розчини готові до використання і стабільні до закінчення гарантійного терміну придатності (при дотриманні умов зберігання, зазначених на упаковці).

Для контролю ходу реакції і процедури вимірювання рекомендується використовувати контрольні сироватки із значеннями, визначеними даним методом. Наприклад: «Ліонорм» (Чехія), «Біоконт С» (Росія), «ФілоНорм» або «ФілоПат» (Україна). Кожна лабораторія повинна встановити власну внутрішню систему контролю якості.

Інтерференція: ліпемія (тригліцериди вище 1,25 г/л), гемоліз (гемоглобін вище 5 г/л), білірубін вище 100 мг/л впливають на результат визначення. На хід визначення також можуть впливати деякі ліки і речовини (наприклад, ацетамінофен, левдопа).

Для проб натщесерце необхідне голодування протягом 6-8 годин.

Застережні заходи: при роботі використовувати гумові рукавички, заборонено їсти, пити, курити. Буферний розчин включає фенол (отруйна речовина).Усі зразки для аналізу вважають за матеріал, який може бути інфікований, і спільно з можливими залишками реактивів підлягає знищенню відповідно до затверджених внутрішньолікарняних правил. Паперову упаковку здайте в макулатуру, виполоскану тару в сортоване сміття [30].

Проведення аналізу:

А. Сироватка або плазма крові, сеча.

Аналіз проводиться у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Аналіз сироватки, плазми крові або сечі з використанням монореагенту і біреагенту

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Використання моно реагенту | | | | | | |
| Відміряти у пробірку, мл | Калібрувальна або дослідна проба | | | Холоста проба | | |
| макро | Напів-мікро | мікро | макро | Напів-мікро | мікро |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

Продовження таблиці 2.4

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Калібр. або аналіз. Розчин | 0,04 | 0,02 | 0,01 | - | - | - |
| Фізіологічний розчин | - | - | - | 0,04 | 0,02 | 0,01 |
| Монореагент | 4,00 | 2,00 | 1,00 | 4,00 | 2,00 | 1,00 |
| Використання біреагенту | | | | | | |
| Калібр. або аналіз. Розчин | 0,04 | 0,02 | 0,01 | - | - | - |
| Фізіологічний розчин | - | - | - | 0,04 | 0,02 | 0,01 |
| Буферний розчин | 2,00 | 1,00 | 0,50 | 2,00 | 1,00 | 0,50 |
| Ензими | 2,00 | 1,00 | 0,50 | 2,00 | 1,00 | 0,50 |
| В обох випадках змішати, витримати 20хв при кімнатній температурі (від плюс 18°С до плюс 25°С), або 12хв при температурі плюс 37°С. Вимірюють оптичну щільність калібрувальної (Екал) та дослідної (Едосл) проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (60 +/-2)хв. Далі фотометрування. | | | | | | |

Б. Цільна кров з використанням стабілізатора.

0,1 мл цільної капілярної крові змішують з 0,9 мл розчину антикоагулянту та центрифугують 10 хв при 2000 об/хв або 5 хв при 3000 об/хв для осадження еритроцитів. Для аналізу використовують надосадову рідину.

Калібрувальний розчин глюкози розбавляють у 10 разів (0,1 мл калібрувального розчину глюкози 10 ммоль/л змішують із 0,9 мл фізіологічного розчину). Аналіз проводиться у відповідності зі схемою, наведеною в таблиці 2.5.

Можливо провести якісний скринінг при серійних визначеннях сечі на глюкозу. Для цього досліду до лунки імунологічного планшету вносять по 0,002 мл сечі та додають 0,1 мл монореагенту. Відсутність розвитку забарвлення протягом однієї хвилини свідчить про відсутність глюкози у даному зразку сечі. Зразки сечі, що дали позитивну реакцію на глюкозу, підлягають кількісному аналізу при розведенні в 50 разів.

Таблиця 2.5 – Аналіз цільної крові з використанням монореагенту і біреагенту

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Використання монореагенту | | | | | | |
| Відміряти у пробірку, мл | Калібрувальна або дослідна проба | | | Холоста проба | | |
| макро | Напів-мікро | мікро | макро | Напів-мікро | мікро |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина | 0,40 | 0,20 | 0,10 | - | - | - |
| Фізіологічний розчин | - | - | - | 0,40 | 0,20 | 0,10 |
| Монореагент | 4,00 | 2,00 | 1,00 | 4,00 | 2,00 | 1,00 |
| Використання біреагенту | | | | | | |
| Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина | 0,40 | 0,20 | 0,10 | - | - | - |
| Фізіологічний розчин |  |  |  |  |  |  |
| Буферний розчин |  |  |  |  |  |  |
| Ензими | - | - | - | 0,40 | 0,20 | 0,10 |
| В обох випадках змішати, витримати 20хв при кімнатній температурі (від плюс 18°С до плюс 25°С), або 12 хв при температурі плюс 37°С. Вимірюють оптичну щільність калібрувальної (Екал) та дослідної (Едосл) проти холостої проби. | 2,00 | 1,00 | 0,50 | 2,00 | 1,00 | 0,50 |

Продовження таблиці 2.5

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Забарвлення стабільне протягом (60 +/- 2) хв. Далі фотометрування |  |  |  |  |  |  |
|  | 2,00 | 1,00 | 0,50 | 2,00 | 1,00 | 0,50 |

Розрахунок концентрації глюкози проводять за формулою [2.6]:

С = (Едосл / Екал) × К × 10 (180), (2.6),

де С – концентрація глюкози в дослідній пробі, ммоль/л (мг/дкл);

10 (180) – концентрація глюкози в калібрувальному розчині, ммоль/л (мг/дкл);

Едосл – оптична щільність дослідної проби, од. опт. щільності;

Екал – оптична щільність калібрувальної проби, од. опт. щільності;

К – коефіцієнт розведення.

Нормальні величини: концентрація глюкози в крові – 3,3-5,5 ммоль/л [25-28].

2.6 Статистична обробка даних

Статистичну обробку проводили параметричним методом (t-критерій Стьюдента) [30,31].

Середнє арифметичне значення визначається за формулою [2.7]:

, (2.7),

де n – кількість випадків;

Σ – сума варіантів.

Середнє квадратичне відхилення розраховується за формулою [2.8]:

 (2.8).

Похибка середнього арифметичного значення обчислюється за формулою [2.9]:

 (2.9).

Достовірність різниці визначається за формулою [2.10]:

*t*d =  (2.10).

Показник вірогідності (Р) відшукується по таблиці Ст’юдента на підставі даних (td) [30,31].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Аналіз біохімічних показників концентрації гормонів у крові хворих з різним ступенем тяжкості гіпотиреозу

В таблиці 3.1 знаходяться результати визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові осіб контрольної та дослідних груп.

Таблиця 3.1 – Концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (мкМО/мл)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 0,68 | 6,49 | 14,28 | 23,25 |
| 2 | 1,22 | 8,33 | 16,39 | 21,31 |
| 3 | 2,63 | 9,21 | 12,17 | 19,10 |
| 4 | 0,78 | 7,45 | 17,38 | 24,29 |
| 5 | 1,19 | 9,37 | 15,32 | 20,25 |
| 6 | 1,57 | 8,46 | 13,21 | 22,11 |
| 7 | 1,25 | 10,28 | 14,15 | 23,10 |
| 8 | 1,42 | 6,39 | 16,34 | 19,27 |
| 9 | 1,73 | 8,26 | 18,21 | 21,13 |
| 10 | 0,96 | 10,31 | 14,36 | 22,18 |
| 11 | 2,12 | 7,34 | 18,19 | 20,15 |
| 12 | 0,53 | 10,58 | 13,30 | 21,23 |
| 13 | 0,84 | 11,29 | 15,14 | 19,05 |
| 14 | 1,72 | 8,27 | 18,22 | 24,19 |

Продовження таблиці 3.1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15 | 1,06 | 7,38 | 12,67 | 22,16 |
|  | 1,31 | 8,63 | 15,29 | 21,51 |
| σ | ±0,595 | ±1,388 | ±2,005 | ±1,679 |
| m | 0,159 | 0,393 | 0,535 | 0,452 |
| td | - | 17,280 | 25,053 | 42,259 |
| Р | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У результаті проведених досліджень виявлено, що концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 1,31±0,159 мкМО/мл, що не перевищує референтних значень (0,27-4,2 мкМО/мл) [32]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові була більшою за контроль у 6,59 рази та в середньому дорівнювала 8,63±0,393 мкМО/мл. Відмінність від контрольних величин носить суттєвий характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості досліджений показник збільшився в 11,67 рази, що в середньому відповідало 15,29±0,535 мкМО/мл. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001).

При гіпотиреозі важкого ступеня концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові збільшилася в 16,42 рази, що в середньому відповідало 21,51±0,452 мкМО/мл. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). У всіх обстежених групах хворих осіб концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові виходила за межі референтних значень.

Таким чином, підвищення ступеня тяжкості гіпотиреозу у хворих осіб супроводжується збільшенням концентрація тиреотропного гормону в крові.

Про зміни концентрації вільного трийодтироніну в сироватці крові осіб контрольної групи та хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (пмоль/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 3,52 | 4,28 | 1,74 | 1,19 |
| 2 | 4,16 | 3,13 | 2,55 | 1,34 |
| 3 | 3,25 | 3,65 | 2,47 | 1,26 |
| 4 | 3,79 | 4,11 | 2,21 | 1,38 |
| 5 | 5,26 | 3,34 | 2,16 | 2,52 |
| 6 | 4,85 | 5,15 | 2,34 | 1,47 |
| 7 | 5,47 | 3,99 | 2,45 | 1,31 |
| 8 | 3,92 | 3,38 | 2,26 | 1,51 |
| 9 | 4,24 | 4,26 | 1,93 | 1,49 |
| 10 | 2,89 | 3,30 | 2,07 | 1,33 |
| 11 | 3,96 | 4,17 | 1,55 | 1,26 |
| 12 | 5,53 | 3,36 | 1,83 | 1,39 |
| 13 | 4,65 | 4,25 | 1,96 | 1,48 |
| 14 | 3,98 | 3,42 | 2,14 | 1,52 |
| 15 | 3,43 | 4,16 | 1,68 | 1,37 |
|  | 4,19 | 3,86 | 2,09 | 1,45 |
| Σ | ±0,748 | ±0,532 | ±0,293 | ±0,301 |
| M | 0,200 | 0,142 | 0,078 | 0,080 |
| td | - | 1,352 | 9,813 | 12,803 |
| Р | - | >0,05 | <0,001 | <0,001 |

Отримані результати свідчать про те, що концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові практично здорових осіб, що входили до складу контрольної групи, дорівнювала у середньому 4,19±0,200 пмоль/л, що не перевищує референтних значень (2,6-5,7 пмоль/л) [33]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація трийодтироніну в сироватці крові була менше за контроль на 8% та в середньому дорівнювала 3,86±0,142 пмоль/л. Відмінність від контрольних величин носить несуттєвий характер (р>0,05). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості спостерігалось зниження досліджуваного показника на 50%, що в середньому відповідало 2,09±0,078 пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При гіпотиреозі важкого ступеня спостерігалось зниження досліджуваного показника на 65%, що в середньому відповідало 1,45±0,080 пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001).

Таким чином, концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові хворих осіб практично не змінювалася при гіпотиреозі легкого ступеня тяжкості, знижувалася при гіпотиреозі середнього та важкого ступеня тяжкості, але в останньому випадку в значно більшій мірі.

У таблиці 3.3 містяться результати визначення концентрації вільного тироксину в сироватці крові осіб контрольної та дослідних груп.

Таблиця 3.3 – Концентрація вільного тироксину в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (пмоль/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 13,10 | 12,28 | 9,74 | 5,19 |
| 2 | 14,21 | 15,13 | 7,62 | 3,34 |

Продовження таблиці 3.3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | 15,63 | 13,45 | 10,97 | 4,29 |
| 4 | 17,21 | 14,11 | 8,81 | 6,37 |
| 5 | 13,94 | 15,34 | 6,76 | 3,52 |
| 6 | 16,02 | 13,25 | 9,64 | 5,47 |
| 7 | 14,31 | 13,99 | 7,85 | 4,33 |
| 8 | 12,69 | 15,38 | 9,76 | 5,54 |
| 9 | 15,43 | 14,26 | 8,44 | 4,62 |
| 10 | 13,92 | 13,30 | 7,89 | 6,33 |
| 11 | 15,84 | 15,19 | 8,65 | 4,26 |
| 12 | 13,46 | 14,36 | 7,83 | 4,39 |
| 13 | 14,19 | 15,27 | 9,86 | 5,48 |
| 14 | 17,63 | 12,82 | 7,58 | 4,52 |
| 15 | 12,89 | 13,14 | 6,73 | 3,71 |
|  | 14,70 | 14,08 | 8,54 | 4,76 |
| σ | ±1,399 | ±0,985 | ±1,197 | ±0,909 |
| m | 0,374 | 0,263 | 0,319 | 0,242 |
| td | - | 1,359 | 12,597 | 22,437 |
| P | - | >0,05 | <0,001 | <0,001 |

Як видно з даних цієї таблиці, концентрація тироксину в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 14,70±0,347 пмоль/л, що не перевищує референтних значень (12-22 пмоль/л) [34]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація тироксину в сироватці крові була нижча за контроль на 4% та в середньому дорівнювала 14,08±0,263 пмоль/л, що лежить у межах норми. Відмінність від контрольних величин носить статистично незначущий характер (р>0,05). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості зниження досліджуваного показника становило 42%, що в середньому відповідало 8,54±0,319 пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При важкому гіпотиреозі зниження досліджуваного показника становило 68%, що в середньому відповідало 4,76±0,242 пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В обох випадках отримані результати виходять за межі референтних значень.

Таким чином, концентрація вільного тироксину в сироватці крові хворих осіб практично не змінювалася при гіпотиреозі легкого ступеня тяжкості, знижувалася при гіпотиреозі середнього та важкого ступеня тяжкості, але в останньому випадку в значно більшій мірі.

3.2 Аналіз гематологічних показників крові у хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості

Про зміни кількості еритроцитів у крові осіб з контрольної групи та хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Загальна кількість еритроцитів у крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (×1012/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 3,8 | 3,7 | 3,2 | 2,9 |
| 2 | 4,4 | 3,5 | 3,4 | 3,1 |
| 3 | 4,1 | 3,4 | 3,1 | 2,7 |

Продовження таблиці 3.4

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 4,3 | 3,1 | 3,3 | 3,2 |
| 5 | 4,5 | 3,8 | 3,4 | 2,7 |
| 6 | 4,0 | 3,3 | 2,9 | 2,8 |
| 7 | 4,4 | 3,5 | 3,3 | 3,1 |
| 8 | 4,3 | 3,4 | 3,1 | 3,0 |
| 9 | 4,1 | 3,7 | 3,5 | 2,9 |
| 10 | 4,3 | 3,1 | 3,4 | 3,2 |
| 11 | 4,7 | 3,5 | 2,9 | 2,8 |
| 12 | 4,2 | 3,6 | 3,1 | 3,1 |
| 13 | 4,1 | 3,7 | 3,4 | 2,9 |
| 14 | 3,9 | 3,6 | 3,2 | 2,7 |
| 15 | 4,4 | 3,4 | 3,5 | 2,8 |
|  | 4,2 | 3,5 | 3,2 | 2,9 |
| σ | ±0,255 | ±0,203 | ±0,185 | ±0,173 |
| m | 0,07 | 0,05 | 0,049 | 0,046 |
| td | - | 7,977 | 11,32 | 15,119 |
| p | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У результаті проведених досліджень встановлено, що загальна кількість еритроцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 4,2±0,07×1012/л. В обстежених групах загальна кількість еритроцитів у крові не перевищувала референтних значень (жінки – 3,6-4,7×1012/л; чоловіки – 4,0-5,1×1012/л) [33, 34]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості загальна кількість еритроцитів у крові була менша за контроль на 17% та в середньому дорівнювала 3,5±0,05×1012/л. Відмінність від контрольних величин носить високодостовірний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості досліджуваний показник теж знижувався, але на 24%, що в середньому відповідало 3,2±0,049×1012/л. Різниця з контролем високодостовірна (р<0,001). При важкому гіпотиреозі загальна кількість еритроцитів у крові також знижувався, але на 31%, що в середньому відповідало 2,9±0,046×1012/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В усіх випадках отримані результати виходять за нижню межу референтних значень.

Таким чином, при гіпотиреозі загальна кількість еритроцитів у крові поступово зменшувалася з підвищенням ступеня тяжкості хвороби.

У таблиці 3.5 містяться результати визначення рівня гемоглобіну в крові осіб контрольної та дослідних груп.

Таблиця 3.5 – Рівень гемоглобіну в крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (г/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 131 | 95 | 101 | 92 |
| 2 | 140 | 107 | 95 | 101 |
| 3 | 125 | 112 | 106 | 84 |
| 4 | 129 | 91 | 99 | 95 |
| 5 | 122 | 106 | 87 | 103 |
| 6 | 137 | 113 | 92 | 82 |
| 7 | 134 | 99 | 100 | 85 |
| 8 | 145 | 112 | 88 | 96 |
| 9 | 118 | 103 | 103 | 91 |
| 10 | 125 | 98 | 92 | 82 |

Продовження таблиці 3.5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 | 139 | 106 | 107 | 103 |
| 12 | 127 | 102 | 92 | 84 |
| 13 | 141 | 113 | 105 | 97 |
| 14 | 132 | 97 | 100 | 89 |
| 15 | 128 | 105 | 94 | 101 |
|  | 131,5 | 103,9 | 97,4 | 92,3 |
| σ | ±7,469 | ±6,698 | ±6,248 | ±7,480 |
| m | 2,04 | 1,79 | 1,67 | 1,99 |
| td | - | 10,173 | 12,934 | 13,744 |
| p | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Отримані результати свідчать про те, що рівень гемоглобіну в крові практично здорових осіб, що входили до складу контрольної групи, дорівнював у середньому 131,5±2,04 г/л, що відповідає референтним значенням (чоловіки – 130-160 г/л; жінки – 115-145 г/л) [35]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості рівень гемоглобіну в крові був менше за контроль на 21% та в середньому дорівнював 103,9±1,79 г/л. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості спостерігалось зниження дослідженого показника на 26%, що в середньому відповідало 97,4±1,67 г/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При важкому гіпотиреозі спостерігалось зниження рівня гемоглобіну в крові на 30%, що в середньому відповідало 92,3±1,99 г/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В усіх випадках отримані результати виходять за нижню межу референтних значень.

Таким чином, при гіпотиреозі рівень гемоглобіну в крові осіб поступово знижувався з підвищенням ступеня тяжкості хвороби. Зменшення загальної кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в крові обстежених груп хворих осіб вказує на розвиток анемії, ступінь вираженості якої корелює з важкістю гіпотиреозу.

Про зміни кількості лейкоцитів у крові осіб з контрольної групи та хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Загальна кількість лейкоцитів у крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (×109/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 4,4 | 3,9 | 3,3 | 2,8 |
| 2 | 5,1 | 3,5 | 3,7 | 3,5 |
| 3 | 4,6 | 3,9 | 3,4 | 2,9 |
| 4 | 4,3 | 3,8 | 3,2 | 3,2 |
| 5 | 5,0 | 3,6 | 3,8 | 3,0 |
| 6 | 4,7 | 3,9 | 3,2 | 2,7 |
| 7 | 4,2 | 3,5 | 3,4 | 2,9 |
| 8 | 4,0 | 3,9 | 3,3 | 3,1 |
| 9 | 4,5 | 3,8 | 3,6 | 2,8 |
| 10 | 5,2 | 3,7 | 3,2 | 3,0 |
| 11 | 4,7 | 3,9 | 3,3 | 2,9 |
| 12 | 4,8 | 3,8 | 3,5 | 3,2 |
| 13 | 5,0 | 3,9 | 3,2 | 2,8 |
| 14 | 5,3 | 3,7 | 3,4 | 3,3 |
| 15 | 4,6 | 3,9 | 3,8 | 2,7 |

Продовження таблиці 3.6

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | 4,7 | 3,8 | 3,4 | 3,0 |
| Σ | ±0,368 | ±0,142 | ±0,207 | ±0,225 |
| M | 0,10 | 0,04 | 0,06 | 0,06 |
| td | - | 8,356 | 11,147 | 14,577 |
| Р | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Як видно з даних цієї таблиці, загальна кількість лейкоцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 4,7±0,10×109/л, що не перевищує референтних значень (4-9×109/л) [34, 35]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості загальна кількість лейкоцитів у крові була нижча за контроль на 19% та в середньому дорівнювала 3,8±0,04×109/л. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості зменшення дослідженого показника становило 28%, що в середньому відповідало 3,4±0,06×109/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). У хворих на гіпотиреоз важкого ступеня тяжкості загальна кількість лейкоцитів у крові була нижча за контроль на 36% та в середньому дорівнювала 3,0±0,06×109/л. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний характер (р<0,001). В усіх обстежених групах отримані результати виходять за нижню межу референтних значень.

Таким чином, у хворих на гіпотиреоз різного ступеня важкості спостерігався розвиток лейкопенії, причому загальна кількість лейкоцитів у крові осіб поступово знижувалася з підвищенням ступеня тяжкості хвороби.

У таблиці 3.7 містяться результати визначення швидкості осідання еритроцитів у крові осіб контрольної та хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Таблиця 3.7 – Швидкість осідання еритроцитів у крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (мм/год)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 4,7 | 11,2 | 9,1 | 11,7 |
| 2 | 5,3 | 8,4 | 10,8 | 10,6 |
| 3 | 5,6 | 9,2 | 12,9 | 9,8 |
| 4 | 4,9 | 10,1 | 11,7 | 13,4 |
| 5 | 3,8 | 9,7 | 10,5 | 12,6 |
| 6 | 5,2 | 8,6 | 11,3 | 11,9 |
| 7 | 3,9 | 10,5 | 13,8 | 12,3 |
| 8 | 6,1 | 9,3 | 10,7 | 13,5 |
| 9 | 4,6 | 10,4 | 9,6 | 12,8 |
| 10 | 5,4 | 9,3 | 10,1 | 11,6 |
| 11 | 5,0 | 8,2 | 9,4 | 10,7 |
| 12 | 5,7 | 9,0 | 11,8 | 12,9 |
| 13 | 5,9 | 8,6 | 10,5 | 11,7 |
| 14 | 6,2 | 10,1 | 12,2 | 13,5 |
| 15 | 5,1 | 8,7 | 9,9 | 12,4 |
|  | 5,2 | 9,4 | 10,9 | 12,1 |
| σ | ±0,680 | ±0,854 | ±1,276 | ±1,072 |
| m | 0,18 | 0,23 | 0,34 | 0,29 |
| td | - | 14,381 | 14,816 | 20,216 |
| р | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У результаті проведених досліджень встановлено, що швидкість осідання еритроцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 5,2±0,18 мм/год, що не перевищує референтних значень (жінки – 2-15 мм/год; чоловіки – 2-10 мм/год) [36, 37]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості ШОЕ була більша за контроль в 1,8 рази та в середньому дорівнювала 9,4±0,23 мм/год. Відмінність від контрольних величин носить високо достовірний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості досліджуваний показник збільшувався в 2,1 рази, що в середньому відповідало 10,9±0,34 мм/год. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При гіпотиреозі важкого ступеня тяжкості ШОЕ збільшувалася в 2,3 рази, що в середньому відповідало 12,1±0,29 мм/год. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В усіх обстежених групах отримані результати виходять за верхню межу референтних значень.

Таким чином, у хворих на гіпотиреоз різного ступеня важкості спостерігалося збільшення ШОЕ. Зміни цього показника корелювали зі ступенем тяжкості хвороби: чим більше ШОЕ, тим важчий перебіг гіпотиреозу.

3.3 Аналіз біохімічних показників стану обміну речовин у крові хворих з гіпотиреозом різного ступеня тяжкості

Про зміни концентрації загального білка у сироватці крові осіб з контрольної групи та з гіпотиреозом різного ступеня тяжкості можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.8. Отримані результати свідчать про те, що концентрація загального білка в сироватці в крові практично здорових осіб, що входили до складу контрольної групи, дорівнювала у середньому 74,5±1,44 г/л, що відповідає референтним значенням (65-85 г/л) [38, 39].

Таблиця 3.8 – Концентрація загального білка в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (г/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  Тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 82 | 94 | 89 | 113 |
| 2 | 66 | 88 | 97 | 94 |
| 3 | 73 | 76 | 101 | 82 |
| 4 | 84 | 85 | 92 | 105 |
| 5 | 69 | 69 | 86 | 97 |
| 6 | 74 | 78 | 105 | 121 |
| 7 | 70 | 91 | 99 | 108 |
| 8 | 65 | 86 | 104 | 93 |
| 9 | 71 | 92 | 87 | 115 |
| 10 | 83 | 101 | 111 | 89 |
| 11 | 68 | 84 | 92 | 95 |
| 12 | 76 | 97 | 86 | 114 |
| 13 | 79 | 86 | 97 | 126 |
| 14 | 81 | 99 | 103 | 107 |
| 15 | 77 | 103 | 95 | 118 |
|  | 74,5 | 88,6 | 96,3 | 105,1 |
| Σ | ±5,382 | ±9,272 | ±7,380 | ±12,484 |
| M | 1,44 | 2,48 | 1,97 | 3,33 |
| td | - | 4,917 | 8,934 | 8,434 |
| Р | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація загального білка у сироватці крові була більше за контроль на 1,2 рази та в середньому дорівнювала 88,6±2,48 г/л. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості спостерігалось збільшення досліджуваного показника у 1,3 рази, що в середньому відповідало 96,3±1,97 г/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При гіпотиреозі важкого ступеня тяжкості концентрація загального білка в сироватці крові осіб збільшувалася в 1,4 рази, що в середньому відповідало 105,1±3,33 г/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В усіх обстежених групах отримані результати виходять за верхню межу референтних значень.

Таким чином, при гіпотиреозі різного ступеня важкості спостерігався розвиток гіперпротеїнемії, причому зміни концентрації загального білка в сироватці крові хворих осіб корелювали зі ступенем тяжкості хвороби.

У таблиці 3.9 містяться результати визначення концентрації глюкози в сироватці крові осіб контрольної та дослідних груп. Як видно з даних цієї таблиці, концентрація глюкози в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 4,8±0,10 ммоль/л, що не перевищує референтних значень (3,3-5,5 ммоль/л) [35, 40].

Таблиця 3.9 – Концентрація глюкози в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (ммоль/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  Тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 4,2 | 3,9 | 4,0 | 3,6 |
| 2 | 5,0 | 4,2 | 3,7 | 3,7 |

Продовження таблиці 3.9

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | 4,1 | 4,6 | 4,1 | 3,6 |
| 4 | 5,0 | 3,7 | 3,9 | 3,8 |
| 5 | 4,7 | 4,1 | 4,4 | 4,1 |
| 6 | 5,1 | 4,8 | 3,8 | 3,7 |
| 7 | 5,4 | 5,0 | 4,6 | 3,9 |
| 8 | 4,6 | 4,2 | 4,1 | 3,6 |
| 9 | 5,2 | 5,4 | 4,9 | 3,9 |
| 10 | 4,8 | 4,3 | 3,7 | 3,7 |
| 11 | 4,9 | 3,8 | 3,6 | 3,6 |
| 12 | 4,1 | 4,0 | 4,4 | 3,9 |
| 13 | 5,2 | 4,8 | 3,9 | 3,6 |
| 14 | 4,7 | 4,2 | 3,6 | 3,8 |
| 15 | 4,3 | 4,5 | 3,8 | 3,6 |
|  | 4,8 | 4,4 | 4,0 | 3,7 |
| Σ | ±0,375 | ±0,461 | ±0,347 | ±0,150 |
| M | 0,10 | 0,12 | 0,09 | 0,04 |
| td | - | 2,561 | 5,946 | 8,356 |
| P | - | <0,05 | <0,001 | <0,001 |

У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація глюкози в крові була нижче за контроль на 8% та в середньому дорівнювала 4,4±0,12 ммоль/л. Відмінність від контрольних величин носить суттєвий характер (р<0,05). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості зменшення досліджуваного показника становило 17%, що в середньому відповідало 4,0±0,09 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При гіпотиреозі важкого ступеня тяжкості зменшення концентрації глюкози в крові становило 23%, що в середньому відповідало 3,7±0,04 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В усіх обстежених групах отримані результати не виходять за межі референтних значень.

Таким чином, хоча при гіпотиреозі спостерігається зниження концентрації глюкози в крові осіб, встановлені показники не виходять за межі норми.

Серія обстежень осіб була присвячена дослідженню впливу ступеня тяжкості гіпотиреозу на вміст ліпідів у крові хворих осіб. У таблиці 3.10 містяться результати визначення концентрації загального холестерину в крові.

Як видно з даних цієї таблиці, концентрація загального холестерину в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 4,8±0,11 ммоль/л, що не перевищує референтних значень (4,1-8,5 ммоль/л) [36, 41, 42].

Таблиця 3.10 – Концентрація загального холестерину в сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (ммоль/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  Тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 4,8 | 5,7 | 8,3 | 10,4 |
| 2 | 5,4 | 6,1 | 7,2 | 9,7 |
| 3 | 4,3 | 5,5 | 5,9 | 8,8 |
| 4 | 4,7 | 6,8 | 7,4 | 9,6 |
| 5 | 4,4 | 7,3 | 6,5 | 10,1 |
| 6 | 5,6 | 6,2 | 5,2 | 8,5 |
| 7 | 4,2 | 4,4 | 6,1 | 9,2 |
| 8 | 4,9 | 5,9 | 5,9 | 8,8 |
| 9 | 5,3 | 6,3 | 7,7 | 10,6 |

Продовження таблиці 3.10

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10 | 4,2 | 5,8 | 6,2 | 9,2 |
| 11 | 5,0 | 4,3 | 7,8 | 8,7 |
| 12 | 4,4 | 5,7 | 8,9 | 8,5 |
| 13 | 5,2 | 4,9 | 8,1 | 9,1 |
| 14 | 5,0 | 6,5 | 6,6 | 10,3 |
| 15 | 4,9 | 7,1 | 8,4 | 8,9 |
|  | 4,8 | 5,9 | 7,1 | 9,4 |
| Σ | ±0,403 | ±0,853 | ±1,072 | ±0,688 |
| M | 0,11 | 0,23 | 0,29 | 0,18 |
| td | - | 4,314 | 7,415 | 21,806 |
| P | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація холестерину в крові була вище за контроль на 23% та в середньому дорівнювала 5,9±0,23 ммоль/л. Відмінність від контрольних величин носить високо достовірний характер (р<0,05). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості збільшення досліджуваного показника становило 48%, що в середньому відповідало 7,1±0,29 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При гіпотиреозі важкого ступеня тяжкості збільшення концентрації холестерину в крові становило 96%, що в середньому відповідало 9,4±0,18 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В групах осіб з легким і середнім перебігом гіпотиреозу отримані результати концентрації холестерину в крові не виходять за межі референтних значень, а при хворобі важкого ступеня встановлено їх перевищення.

Таким чином, при гіпотиреозі зі збільшенням ступеня тяжкості спостерігається поступове підвищення концентрації холестерину в крові, що при важкій хворобі виходить за межі норми.

Аналогічні зміни спостерігалися при визначенні в крові хворих осіб концентрації β-ліпопротеїдів (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб, хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості (ммоль/л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Реєстраційний номер | Контроль | Легкий ступінь  тяжкості | Середній ступінь тяжкості | Важкий ступінь тяжкості |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 1,9 | 2,8 | 4,0 | 4,8 |
| 2 | 2,4 | 3,7 | 3,9 | 5,1 |
| 3 | 2,6 | 2,5 | 4,5 | 4,9 |
| 4 | 2,9 | 4,1 | 4,1 | 5,2 |
| 5 | 2,3 | 3,7 | 3,9 | 4,3 |
| 6 | 2,9 | 3,2 | 4,2 | 5,6 |
| 7 | 2,5 | 2,8 | 4,6 | 4,4 |
| 8 | 1,8 | 3,6 | 3,9 | 5,1 |
| 9 | 2,7 | 4,2 | 4,5 | 4,8 |
| 10 | 2,1 | 4,0 | 4,2 | 5,3 |
| 11 | 2,4 | 3,5 | 3,9 | 4,5 |
| 12 | 1,6 | 2,7 | 4,3 | 5,0 |
| 13 | 2,5 | 3,4 | 3,8 | 4,9 |
| 14 | 2,2 | 2,9 | 4,6 | 4,2 |
| 15 | 1,8 | 3,7 | 4,1 | 5,3 |
|  | 2,3 | 3,4 | 4,2 | 4,9 |
| Σ | ±0,317 | ±0,524 | ±0,267 | ±0,389 |
| M | 0,08 | 0,14 | 0,07 | 0,10 |

Продовження таблиці 3.11

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| td | - | 7,206 | 19,0 | 20,302 |
| Р | - | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

У результаті проведених досліджень встановлено, що концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 2,3±0,08 ммоль/л, що не перевищує референтних значень (0-3,9 ммоль/л) [43, 44, 45]. У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові була більша за контроль на 48%, та в середньому дорівнювала 3,4±0,14 ммоль/л. Відмінність від контрольних величин носить високо достовірний характер (р<0,001). При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості досліджуваний показник збільшувався на 83%, що в середньому відповідало 4,2±0,07 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). При важкому гіпотиреозі концентрація β-ліпопротеїдів у крові збільшувалася в 2,1 рази, що в середньому відповідало 4,9±0,10 ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна (р<0,001). В групах осіб з легким і середнім перебігом гіпотиреозу отримані результати концентрації β-ліпопротеїдів в крові не виходять за межі референтних значень, а при хворобі важкого ступеня встановлено їх перевищення.

Таким чином, при гіпотиреозі зі збільшенням ступеня тяжкості спостерігається поступове підвищення концентрації β-ліпопротеїдів у крові, що при важкій хворобі виходить за межі норми.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА У НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Тема моєї роботи «Особливості показників крові хворих на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості». Виконання своїх професійних обов’язків в наукових сферах на підприємствах агропромислового комплексу вимагає суворого дотримання правил охорони праці. Перед початком роботи над моєю дипломною роботою зі мною був проведений інструктаж моїм науковим керівником Григоровою Н.В. за інструкцією № 276 з Охорони праці та № 62 з Пожежної безпеки. Слід ретельно ознайомлюватися з правилами техніки безпеки. Адже недостатнє, неуважне ознайомлення з приладами, властивостями речовин і правилами безпеки при робіт можуть призвести до нещасних випадків. Також, при роботі із шкідливими речовинами, чи на небезпечних об’єктамх потрібно, щоб обов’язково проводили атестацію робочих місць.

Для того, щоб безпечно провести лабораторне досліджень потрібно бути дуже уважним, обізнаним з інструментами та приладами, властивостями речовин. Документальне оформлення у журналі первинного інструктажу з охорони праці у разі його проходження є дуже необхідною умовою допуску до самостійної роботи студентів. На робочому місці повинні бути засоби індивідуального захисту. В Залежності від виконуваної роботи зовнішній вид вимагає від студентів, лаборантів та викладачів спеціального одягу: халату, окулярів, рукавичок, маски.

Легкозаймисті й пожежонебезпечні матеріали та реактиви, хімічні і біологічні матеріали, електроприлади складають основну групу небезпечних виробничих факторів. Перед початком роботи з приладами, вони обов’язково повинні бути перевірені на справність. Всі досліди проводилися в присутності викладача або лаборанта бо за правилами техніки безпеки заборонено працювати в лабораторії самій. Використання хімічних реактивів, газів, лабораторних тварин у разі виконання студентами експериментів потребує проходження ними спеціального інструктажу з охорони праці та обов’язкової реєстрації у відповідних журналах інструктажу з техніки безпеки та охорони здоровя [46, 47].

Освітленя впливає на працездатність та на безпеку праці людини. Світло важливий стимулятор людського організму і коли його недостатньо, підвищується втома зорового аналізатора. Досить важливо використовувати світло щоб підтримувати високу продуктивність праці та для збереження здоров’я. У цій праці використовувались обидва види освітлення (природне та штучне). На стан здоров’я людини не повинні впливати мікрокліматичні умови У залежності від роботи його значення може змінюватися. [48].

На приладах з якими ви працюєте, повинні в першу чергу також перевірити захисне заземлення (занулення). Перевірити наявність засобів надання першої долікарської допомоги ( наявність аптечки) та гасіння вогню. На вашому робочому місця якщо ви працюєте з різними реактивами повинні обов’язково бути наявні витяжні шафи. Після отримання дозволу від викладача на роботу потрібно уважноі обережно ознайомитись з робочим обладнанням і, що саме головне, правилами безпеки роботи з різними приладами зі скляними також.

Отже, перд початком роботи потрібно: первірити наявність всіх необхідних вам приладів та реагентів, перевірити їх справність, наявність заземлення, правильного освітлення, витяжних шафів та спеціального одягу ( якщо є в цьому необхідність)

Головними вимогами перед проведенням експериментальних досліджень на приладах – це чітко виконання інструкцій присутніх тут лаборантів. Прилади від’єднують від електропостачання у разі тимчасового або остаточного його невикористання. Необхідні прилади після перевірки або проходження обов’язкового профілактичного огляду використовувалися в роботі [49, 50].

Захист від короткого замикання, струму та інших потенційно небезпечних відхилень від нормальних режимів роботи є головною вимогою до усіх електроустановок. [50, 51].

Від ураження електричним струмом ефективний захист це використання малих напруг. Якщо хтось під час виконання роботи зазнав впливу електричного струму, то потім негайно вимикають напругу та звільняють його з-під дії струму та надають першу долікарську медичну допомогу. Перед проходженням інструктажу з техніки безпеки потрібно знати місце де знаходяться засоби пожежогасіння, та вміти користуватися вуглекислотним або порошковим вогнегасник та іншими підручними речами. І обов’язково викликати пожежну охорону. Вміння надавати першу долікарську медичну допомогу є обов’язковою вимогою для усіх [52].

Як правильно гасити хімічні речовини та матеріали і дотримання правил безпеки при роботі з ними розглядаються студентами та співробітниками в проходженні техніки пожежної безпеки. Відкритим вогнем та легкозаймистими матеріалами користуватись забороняється. Працювати з речовинами які виділяють токсичні гази потрібно тіль у витяжній шафі. По закінченню вашої роботи , обов’язково потрібно прибрати своє робоче місце, помити весь хімічний посуд який ви використовували. Обовязково вимкнути всі електроприлади з розетки та провітрити приміщення. Дотриматися заходів особистої гігієни (мити руки з милом) та зняти з себе робочий одяг [52, 53].

Коли проводилися дослідження температура повітря дорівнювала 18-20 °С, що важається нормальною (оптимальною) температурою. Зниження працездатності та порушення тепловіддачі людини можливе при збільшенні відносної вологості. Оптимальною швидкістю руху повітря у приміщенні є 0,25-0,3 м/с [54].

550-950 мм.рт.ст. становить допустимий інтервал значень атмосферного тиску для людини. Значення атмосферного тиску в лабораторії. 760 мм.рт.ст. – це оптимальне значення атмосферного тиску для людини. Провітрювання відіграє важливу роль при роботі в лабораторії. До складу повітря входять кисень (20,93%), вуглекислий газ (0,04%), азот (78%); інертні гази (0,94%). Шляхом провітрювання досягається відновлення концентрації кисню та зниження концентрації вуглекислого газу в повітрі закритого приміщення, лабораторії. Запорука захисту від переохолодження і низки захворювань є уникнення надмірних протягів.

Вміння використовувати отримані знання ,при вивченні охорони праці, по наданню першої медичної допомоги потерпілим, в разі потреби, можуть врятувати комусь життя.

Якщо ви невмілого використовуєте прилади, під час лабораторної роботи можуть виникати травми різного характеру. Для нейтралізації речовин, що потрапили на уражену ділянку, потрібно промити великою кількістю проточної води. Допомогою при термічних опіках які є різного ступеня: звільнення від обгорілого одягу, обробка обпеченої поверхні прохолодною водою, звернутися до швидкої медичної допомоги. Не можна використовувати будь які мазі до приїзду карети екстреної медичної допомоги а також проколювати пухирі. Необхідно також мати в лабораторії у постійній готовності речовини, щоб нейтралізувати отруйні та їдкі речовини, що потрапили на шкіру та обличчя.

Нейтралізація ураженої ділянки: опіки кислотою – 4% розчин соди, опіки лугом – слабкий розчин оцтової або лимонної кислоти. Ними змочують серветки, що накладають на опікову поверхню шкіри.

При виконанні різних дослідів використовують різний хімічний посуд загального і спеціального призначення. Щоб уникнути попадання на шкіру чи в очі випадково виплеснутої рідини в пробірці, потрібно при нагріванні відкритий кінець пробірки тримати зверненим в протилешжу сторону від працюючого і інших хто працює коло вас.

Ко попрацювали з пробіркачи чи іншим хімічним посудом отрібно стежити за тим, щоб йорж під час миття не вдарявся об дно і стінки посуду, бо так можна вибити дно чи проломити стінку і поранитися.

Кислоти й луги знаходяться окремо одне від одного, у герметичній шафі. Концентрований розчини кислот і лугів, що отруйні та дурно пахнуть не можна виливати і викидати в раковини. Концентровані кислоти і луги необхідно попередньо сильно розбавити чи нейтралізувати при виливанні в раковину щоб уникнути руйнування каналізаційної мережі.

Леткі рідини містяться зберігаються у хімічному посуді, що щільно закривається. При проведення досліджень працювати слід у гумових рукавичках, а після проведення експерименту – мити руки [49, 53].

Перед використанням світлового мікроскопу потрібно освоїти правила поводження з ним та як правильно його переміщати. При роботі з мікроскопом потрібно періодично робити перерви щоб уникнути перенавантаження очей. Робити короткочасні перерви та зоровоу гімнастику для відпочинку очей після підрахунку кожної виконаної роботи.

Також була проведена техніка безпеки при роботі з комп’ютерною технікою. При роботі з комп’ютером обов’язково потрібно прибрати своє робоче місце, щоб нічого не заважало та до комп’ютерного класу не можна заходити з чаєм, кавою та соком. Також потрібно знати надання першої домедичної допомоги при ураженні електричним струмом.

Правильна організація та дотримання охорони праці та техніки безпеки можуть зберегти вас від будь-яких ушкоджень. Вмикання комп’ютерів до електричної мережі відбувається тільки через спеціально встановлені електричні розетки або вилки із заземленням.

Потрібно також зберігати відстань між монітором та глазами, вона повинна бути не менше 0,4 м. та не більше 0.75 бо в обох випадках буде навантаження на зір. При довгій роботі за комп’ютером потрібно робити перериви та кімтата в якій ви працюєте повинна бути оснащена вентиляцією або кондиціонером для провітрювати приміщення. І приміщення в якому ви працюєте повинно бути в чистоті і все знаходитися на своїх місцях для полегшення роботи вам і вашим товаришам. Також варто бути пильним і не відволікатись на різні сторонні справи та розмови. Якщо ви помітили серед своїх приладів якісь неполадки, то обов’язково попередьте про це керівництво.

Також, де б ви не працювали, дуже важливо знати телефони всіх екстрених служб.

Отже, під час виконання кваліфікаційної роботи магістра знання і дотримання правил техніки безпеки допомогли мені уникнути різного роду травм на різних етапах роботи [52,49].

ВИСНОВКИ

1. Концентрація тиреотропного гормону високо достовірно збільшувалася в крові хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості в 6,59 рази, гіпотиреоз середнього ступеня тяжкості – в 11,67 рази, гіпотиреоз важкого ступеня тяжкості – в 16,42 рази (р<0,001) порівняно з показниками осіб контрольної групи, що свідчить про активацію секреторної діяльності передньої частки гіпофіза.

2. Концентрації вільного трийодтироніну та вільного тироксину в крові хворих осіб практично не змінювалися при гіпотиреозі легкого ступеня тяжкості, знижувалися при гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості на 50 і 42%, важкому гіпотиреозі – на 65 і 68% (р<0,001), що вказує на пригнічення секреції щитоподібної залози.

3. Загальна кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну в крові порівняно з контролем зменшувалися у хворих на гіпотиреоз легкого ступеня тяжкості на 17 і 21%, гіпотиреоз середнього ступеня тяжкості – на 24 і 26%, важкий гіпотиреоз – на 31 і 30% (р<0,001) відповідно, що вказує на розвиток анемії, ступінь вираженості якої корелює з важкістю гіпотиреозу.

4. Розвиток гіпотиреозу супроводжувався високо достовірним зниженням загальної кількості лейкоцитів на 19% при легкому перебігу хвороби, 28% – при середній тяжкості хвороби, 36% – важкій хворобі на тлі збільшення ШОЕ відповідно в 1,8, 2,1 і 2,3 рази (р<0,001); ці зміни обумовлені виснаженням захисних сил організму.

5. Концентрація загального білка в крові при гіпотиреозі легкого ступеня тяжкості підвищувалася в 1,2 рази, гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості – в 1,3 рази, важкому гіпотиреозі – в 1,4 рази (р<0,001), що свідчить про порушення білкового обміну в організмі.

6. Концентрація глюкози в крові осіб зменшувалася на 8% (р<0,05) при гіпотиреозі слабкого ступеня тяжкості, 17% (р<0,001) – середнього ступеня тяжкості, 23% (р<0,001) – важкого ступеня тяжкості через порушення її всмоктування у тонкому кишківнику.

7. Збільшення концентрації загального холестерину та β-ліпопротеїдів при гіпотиреозі слабкого ступеня тяжкості складало 23 і 48%, гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості – на 48 і 83%, важкому гіпотиреозі – на 96% і в 2,1 рази (р<0,001), що є підтвердженням порушення ліпідного обміну в організмі хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані результати цих досліджень сприяють ефективному проведенню діагностичних та лікувальних процедур при захворюванні на гіпотиреоз різного ступеня тяжкості.

Використані в роботі методи можуть бути запроваджені в навчальний процес вищих навчальних закладів. А саме в таких дисциплінах, як «Біохімія», «Фізіологія людини та тварини», «Патологічна фізіологія» та «Гематологія». Студенти з цікавістю опрацюють методики, представлені в проведених дослідженнях.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Зелінська Н. Б., Ларін О. С. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016. Т. 3, № 55. С. 76–81.
2. Дідушко О. М. Сучасні погляди на первинний гіпотиреоз в світлі концепції кардіоваскулярного ризику. *Art of Medicine.* 2017. Т. 3, Вип. 3. С. 91–94.
3. Ткаченко В. І., Максимець Я. А., Видиборець Н. В. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр.. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018. Т. 14, № 3. С. 279–284.
4. Макрецкая Н. А., Безлепкина О. Б., Колодкина А. А. Молекулярногенетические основы дисгенезии щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018. Т. 14, № 2. С. 64–71.
5. Баленко Н. В., Цимбалюк С. М., Черниченко І. О. Про можливі механізми впливу забруднень атмосфери бенз(а)піреном на формування захворюваності населення на рак щитоподібної залози. *Довкілля та здоров'я.* 2016. № 1. С. 4–83.
6. Городинська О. Ю., Бобирьова Л. Є. Прогностична характеристика поширеності гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2. С. 44–49.
7. Янко Р. В. Морфофункціональний стан щитоподібної залози після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші. *Ендокринологія.* 2016. Т. 21, № 1. С. 33–37.
8. Кривомаз Т. Щитовидная железа: незаменима и уязвимая. *Фармацевт Практик.* 2016. № 3. С. 22.
9. Швед М. І., Припхан І. Б. особливості корекції метаболічних порушень у хворих на стабільну стенокардію та субклінічний гіпотиреоз залежно від тривалості хвороби. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 2. С.123–125.
10. Оленич Л. В. Особливості адаптаційних можливостей у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2018. Т. 64, № 4. С. 102.
11. Муравйова І. М., Чикалова І. Г. Гіперпластичні процеси щитоподібної залози у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. № 1. С. 104–109.
12. Talor P. N., Albrecht D., Scholz A., Guttierrez-Buey G. Global epidemiology of hyperthyorism and hypothyroism. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018. Vol. 14, No 5. P. 301–316.
13. Городинська О. Ю. Гіпотиреоз: особливості клінічного перебігу в умовах йододефіциту. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».* 2015. Т. 15, Вип. 49, № 1. С. 70–73.
14. Сорокман Т. В. Гіпотиреоз і нетиреоїдні соматичні захворювання. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. № 1. С. 25–28.
15. Дёмин Д. Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы. *Журнал медико-биологических исследований.* 2018. Т. 6, № 2. С. 115–127.
16. Madariaga A. G., Palasios S. S., Guillen-Crima F. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014. Vol. 99, No 3. P. 923–931.
17. Dunn D., Turner C. Hypothyroidism in Women. *Nursing for Women’s Health.* 2016. Vol. 20, No 1. P. 93–98.
18. Пашковська Н. В. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. № 6. С. 48–58.
19. Сиволап В. Д., Каджарян В. Г., Соловьюк О. О. Оцінювання результатів лабораторних та інструментальних досліджень в ендокринології : навчальний посібник. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 90 с.
20. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. 8-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 736 с.
21. Ушаков А. В. Анализ крови при болезнях щитовидной железы: Руководство для пациентов. Москва: Клиника доктора А. В. Ушакова, 2016. 272 с.
22. Кеннеди Ли, Ансу Басу. Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход. Москва : ГЭОТАР-Медиа, **2015**. 304 c.
23. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутришньої медицини: навчальний посібник. Полтава : УМСА, 2015. 270 с.
24. Гитун Т. В. Диагностический справочник ендокринолога. Москва : АСТ, **2017**. 608 c.
25. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження. Київ : Медицина, 2015. 352 с.
26. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : Лабдиаг, 2018. 1088 с.
27. Иванов А. А. Клиническая лабораторная диагностика / под. ред. У. А. Косяковой. Краснодар : Лань, 2017. 432 с.
28. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 976 с.
29. Купновицька І. Г., Ерстенюк А. М. Лабораторна діагностика : навчальний посібник. Вінниця : Нова Книга, 2017. 320 с.
30. Шевченко Т. М., Полушкін П. М. Основи загальної клінічної лабораторної діагностики. Донецьк : ДНУ, 2016. 138 с.
31. Лакин Г. Ф. Биометрия. Москва : Высшая школа, 1990. 312 c.
32. Козинец И. Г., Стуклов Н. И., Тюрина Н. Г. Учебник по гематологии. Москва : Практическая медицина, 2018. 336 с.
33. Beck-Perroz P., Rodari G., Giavoli C. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017. Vol. 13. P. 588–598.
34. Wang Zh., Zhu W., Mo Zh. An increase in consuming gate quietly iodized salt may not be enough tоrectify iodine deficiency in pregnancy in an iodine-sufficient area of China. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017. Vol. 14, No 2. P. 206–214.
35. Feldt-Rasmussen U., Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine*. 2016. Vol. 54, No 1. P. 15–23.
36. Kolesnikova O. V., Potapenko A. V. Dynamics of Cardiometabolic Indicators on the Complex Therapy in Patients with Subclinical Hypothyroidism Combined with Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *Ukraïnsʹkij žurnal medicini, bìologìï ta sportu*. 2017. Vol. 2, No 3. P. 71–76.
37. Пасєчко Н. В., Гнат С. В., Свистун І. І. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 1. С. 98–101.
38. Герасимчук М. Р., Попадинець О. Г., Побігун Н. Г. Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 2. С. 49–55.
39. Mykhailovska N. S., Oliynyk T. V. Clinical and pathogenetic role of immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease associated with hypothyroidism based on the results of cognitive modeling. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 1. С. 4–8.
40. Peripheral nervous system damage in hypothyroidism: current view on the problem (literature review). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13, № 4. С. 257–261.
41. Bilous I. I. Features of the peripheral nervous system affection in patients with primary hypothyroidism. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 17, № 2. С. 9–12.
42. Sheiko S. O., Kolb N. O., Gordyeyeva A. A. Teaching of Integrated Management of Patients with Hypothyroidism During the Cycle of Specialization "General Practice – Family Medicine". *Галицький лікарський вісник.* 2018. Т. 25, число 1. С. 44–47.
43. Abramova N. O., Pashkovska N. V. Peculiarities of Indices of Thyroid Homeostasis in Patients with Metabolic Syndrome Depending on Body Mass Index. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015. № 8. С. 27–30.
44. Falfushynska H. I., Gnatyshyna L. L., Shulgai A. H. Oxidative Stress in Human Thyroid Gland under Iodine Deficiency Nodular Goiter: from Harmlessness to Hazard Depending on Copper and Iodine Subcellular Distribution. *International journal of medicine and medical research*. 2015. Vol. 1, Iss. 1. С. 5–11.
45. Bogun L. V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: clinical case with literature review. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series : Medicine*. 2016. Issue 32. С. 62–67.
46. Туровська Г., Филипчук В. Забезпечення наступності в професійній підготовці фахівців за напрямом "Охорона праці". *Нова педагогічна думка*. 2013. № 1.1. С. 131.
47. Івчук Ю. Ю. Охорона праці: міжнародні та європейські вимоги. *Актуальні проблеми права: теорія і практика*. 2013. № 26. С. 55–63.
48. Бек У. Багатоаспектність поняття охорона праці. *Вісник Львівського університету. Сер.: Юридична.* 2013. Вип. 57. С. 228–234.
49. Варивончик Д. В., Шевченко В. І., Еджибія О. М. Наукове обгрунтування обсягів медичного нагляду за здоров’ям працівників галузі охорони здоров’я, які зазнають на робочому місці дії канцерогенних речовин та агентів. *Укр. журн. з пробл. медицини праці*. 2015. № 3. С. 18–27.
50. Варивончик Д. В., Шевченко В. І., Еджибія О. М. Медико-статистичні особливості онкологічної захворюваності працівників галузі охорони здоров’я України. *Україна. Здоров’я нації*. 2015. № 2. С. 32–36
51. Малишевська О. С. Впровадження в курс навчальної дисципліни "Охорона праці в галузі" питань безпеки праці медичних сестер під час роботи з канцерогенними препаратами. *Наукові записки [Кіровоградського державного педагогічного університету імені Володимира Винниченка*]. Сер. : Педагогічні науки. 2016. Вип. 149. С. 68–72.
52. Кочін І. В., Трошин Д. О., Гайволя О. О. Охорона праці та захист медичних працівників державної служби медицини катастроф під час ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, № 1. С. 449–457.
53. Кочін І.В., Акулова О.М., Сидоренко П.І. [та ін.]. Проблеми охорони праці, безпеки життєдіяльності та стану здоров’я медичних і фармацевтичних працівників. *Запорожский мед. журнал*. 2012. № 5. С. 120–124.
54. Івчук Ю. Ю. Правове визначення поняття "охорона праці". *Збірник наукових праць Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди. "Право".* 2012. Вип. 18. С. 51–57.