

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Біологічний факультет

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

Дипломна робота

Освітньо-кваліфікаційний рівень магістр

на тему: **ОСОБЛИВОСТІ ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
КРОВІ ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ
У ЛЮДЕЙ II ПЕРІОДУ ЗРІЛОГО ВІКУ**

Виконала: студентка 2 курсу, 8.0912-б-з групи
спеціальності 091 «Біологія»

Склярєнко Є. В.

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

Рецензент доцент, к.б.н. Новосад Н. В.

Запоріжжя – 2023 року

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Біологічний факультет

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

Освітньо-кваліфікаційний рівень магістр
Спеціальність 091 «Біологія»

ЗАВДАННЯ

на дипломну роботу студенту

1. Тема роботи Особливості фізіолого-біохімічних показників крові при гіпертиреозі різного ступеня тяжкості у людей II періоду зрілого віку

2. Керівник роботи Григорова Наталя Володимирівна к.б.н., доцент. Затверджена наказом ЗНУ від «01» травня 2023р. №545-с.

Строк подання студентом роботи листопад 2023року.

3. Вихідні дані до роботи: гематологічні та біохімічні показники крові у людей II періоду зрілого віку, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): визначити в крові концентрацію вільного трийодтироніну, вільного тироксину, загального білка, глюкози, загального холестерину, β -ліпопротеїдів, загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гемоглобіну та швидкість осідання еритроцитів при гіпертиреозі різного ступеня тяжкості у людей II періоду зрілого віку

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): Табл.3.1-3.3 Показники тиреоїдного статусу у крові хворих на гіпертиреози; Табл.3.4-3.11 Загальноклінічні та біохімічні показники крові хворих на гіпертиреози різного ступеня тяжкості II періоду зрілого віку

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є. Ю., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 19 вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи	Жовтень 2022	виконано
2.	Оформлення розділу з огляду літератури	Грудень 2022	виконано
3.	Формування розділу «Матеріали та методи дослідження»	Лютий 2023	виконано
4.	Аналіз гематологічних та біохімічних показників крові	Червень 2023	виконано
5.	Формування бази даних результатів експериментальних досліджень	Вересень 2023	виконано
6.	Статистичний аналіз експериментальних даних	Жовтень 2023	виконано
7.	Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи	Листопад 2023	виконано
8.	Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи	Грудень 2023	виконано

Студент _____

Є. В. Скляренко

Керівник роботи _____

Н. В. Григорова

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____

Є. Ю. Гороховський

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	10
1.1 Будова щитоподібної залози.....	10
1.2 Кровопостачання та іннервація щитоподібної залози.....	13
1.3 Функції щитоподібної залози	15
1.4 Чинники ризику виникнення патології щитоподібної залози.....	19
1.5 Патогенез та прояви порушень гіпертиреозу.....	21
1.6 Класифікація гіпертиреозу.....	26
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	29
2.1 Організація досліджень.....	29
2.2 Методика забору крові для досліджень.....	29
2.3 Гормональні методи досліджень.....	30
2.3.1 Визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові.....	30
2.3.2 Визначення концентрації трийодтироніну в сироватці крові.....	33
2.3.3 Визначення концентрації тироксину сироватці крові.....	37
2.4 Клінічні методи досліджень.....	41
2.4.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові.....	41
2.4.2 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові.....	42
2.4.3 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом.....	43
2.4.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова.....	44
2.5 Біохімічні методи досліджень стану обміну речовин.....	45
2.5.1 Визначення концентрації загального білка в сироватці крові біуретовим методом.....	45
2.5.2 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом.....	46
2.5.3 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові.....	51

2.5.4	Визначення концентрації β -ліпопротеїдів у сироватці крові.....	53
2.6	Статистична обробка даних	56
3	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	58
4	ОХОРОНА ПРАЦІ	78
	ВИСНОВКИ.....	86
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	87
	ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	88

РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 92 сторінках друкованого тексту, містить 17 таблиць. Список літератури включає 61 джерело, з них іноземних – 20.

Дослідження гематологічних і біохімічних показників крові проводили у 60 осіб, 15 з яких були практично здоровими та входили до контрольної групи, інші – хворі на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

Об'єкт дослідження роботи – кров людей, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

Мета дослідження було вивчення особливостей біохімічних і гематологічних показників крові у хворих гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

Методи дослідження – гормональні (визначення в сироватці крові концентрації вільного трийодтироніну, вільного тироксину); гематологічні (визначення в крові загальної кількості еритроцитів і лейкоцитів, рівня гемоглобіну, а також швидкості осідання еритроцитів), біохімічні методи досліджень стану обміну речовин (визначення в сироватці крові концентрації загального білка, глюкози, загального холестерину, β -ліпопротеїдів).

У результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням ступеня тяжкості гіпертиреозу в крові хворих високодостовірно підвищувалися концентрації вільного трийодтироніну, вільного тироксину, глюкози та швидкість осідання еритроцитів, навпаки, знижувалися – концентрації тиреотропного гормону, загального білка, загального холестерину та β -ліпопротеїдів. Гематологічні показники суттєво не змінювалися.

Значущість роботи – полягає в тому, що отримані результати можуть бути використані для уточнення алгоритму діагностики та подальшого лікування гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

**ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА, ГІПЕРТИРЕОЗ, СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ,
ПОКАЗНИКИ КРОВІ**

ABSTRACT

This work is presented in 92 pages of printed text, contains 17 tables. The bibliography includes 61 sources, 20 of which are foreign.

The study of hematological and biochemical indicators of blood was carried out in 60 people, 15 of whom were practically healthy and included in the control group, the rest – patients with hyperthyroidism of various degrees of severity.

The research object of the work is the blood of people suffering from hyperthyroidism of various degrees of severity.

The purpose of the study was to study the characteristics of biochemical and hematological indicators of blood in patients with hyperthyroidism of various degrees of severity.

Research methods are hormonal (determining the concentration of free triiodothyronine and free thyroxine in blood serum); hematological (determination of the total number of erythrocytes and leukocytes in the blood, hemoglobin level, as well as the sedimentation rate of erythrocytes), biochemical methods of metabolic state research (determination of the concentration of total protein, glucose, total cholesterol, β -lipoproteins in the blood serum).

As a result of the conducted studies, it was established that with increasing severity of hyperthyroidism in the blood of patients, the concentrations of free triiodothyronine, free thyroxine, glucose and the rate of erythrocyte sedimentation increased, on the contrary, the concentrations of thyroid-stimulating hormone, total protein, total cholesterol and β -lipoproteins decreased. Hematological indicators did not change significantly.

The significance of the work is that the obtained results can be used to refine the algorithm of diagnosis and further treatment of hyperthyroidism of various degrees of severity

THYROID GLAND, HYPERTHYROIDISM, DEGREE OF SEVERITY, BLOOD INDICATORS

ВСТУП

Гормони щитоподібної залози, мають велике значення для нормального функціонування організму людини. Близько 80 відсотків йоду, що є в нашому організмі, знаходяться в щитоподібній залозі. Брак цього життєво важливого елемента призводить до її збільшення, тобто зобу. У дітей в наслідку нестачі йоду не виробляється достатньо гормонів, що може призвести до кретинізму – затримки фізичного, розумового та статевого розвитку.

Починаючи з 2009 року, Європейська тиреоїдна асоціація висловила пропозицію відмічати 25 травня як Всесвітній день щитоподібної залози. Ця ініціатива була підтримана на міжнародному тиреоїдологічному конгресі осінню 2012 року в Парижі усіма іншими тиреоїдними асоціаціями: Латиноамериканською, Американською, і асоціацією Океанії та Азії.

Всесвітній день щитоподібної залози переслідує наступні цілі:

1. Підвищення інформованості населення про проблеми, пов'язані з щитоподібною залозою і про їх медико-соціальне значення.
2. Популяризація програм профілактики та освітніх програм в області захворювань щитоподібної залози та сучасних методів її лікування.
3. Покращання інформованості про поширення патології щитоподібної залози, методи її раннього виявлення та доступності медичної допомоги.

Передусім Всесвітній день щитоподібної залози присвячений проблемам пацієнтів з патологією зазначеної залози. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я серед ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози займає перше місце.

В Україні на доля захворювань щитоподібної залози складає 44,8 % від всіх ендокринних захворювань. Серед усіх хвороб щитоподібної залози найбільше хворих з вузловим зобом (28 %), дифузним зобом I ступеню (27 %) та аутоімунним тиреоїдитом (19 %).

Об'єкт дослідження роботи – кров людей, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

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

Мета дослідження – вивчити особливості біохімічних і гематологічних показників крові у хворих з гіпертиреозом різного ступеня тяжкості.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1) визначити концентрацію тиреотропного гормону в крові хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості;

2) визначити концентрацію вільних трийодтироніну та тироксину в сироватці крові хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості;

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

4) визначити загальну кількість лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості;

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

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

7) визначити концентрації загального холестерину та β -ліпопротеїдів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

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

Наукова новизна роботи: вперше в екологічно несприятливих умовах м. Запоріжжя був проведений розширений аналіз параметрів крові хворих з гіпертиреозом різного ступеня тяжкості. За результатами наукових досліджень по обраній темі були опубліковані тези у збірці XVI університетської науково-практичної конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених «Молода наука-2023».

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Будова щитоподібної залози

Блискучий вчений греко-римського періоду Гален (130-200 н. е.) вважав, що щитоподібна залоза є «буфером» між серцем і головним мозком, та висловлював думку, що вона виробляє речовину, яка змащує хрящі гортані, у тому числі щитоподібний, для забезпечення руху та створення звуку. Власне назву «щитоподібна залоза» було запропоновано в середині XVII сторіччя британським анатомом Томасом Вартоном.

Щитоподібна залоза – це невеличкий 25-30 грамівий орган, який розміщений на шиї і нагадує крилатого метелика, відіграє важливу роль у життєдіяльності людського організму. Щитоподібна залоза – непарний орган, що утворений з двох часточок, перешийка та рудиментарної пірамідальної частки [1].

Розміщений на передній поверхні шиї, попереду трахеї, і є периферійним гіпофіз-залежним органом ендокринної системи, який забезпечує кальцієвий гомеостаз крові та регулює основний обмін речовин [2].

Щитоподібна залоза містить капсулу – фіброзну оболонку, яка утворює внутрішній та зовнішній листки, між якими розташована жирова клітковина, в якій проходять позаорганні судини, вени, та гілочки зворотних нервів. Зовнішній шар спереду сформований претрахеальною пластинкою фасції шиї, яка переходить в каротидну пластинку ззаду та латерально [3].

Спереду щитоподібну залозу вкривають грудинно-щитоподібний та під'язиково-щитоподібний м'язи, латерально – грудинно-ключично-соскоподібний м'яз.

На задній поверхні щитоподібна залоза прикріплена до перстнеподібного хряща кілець трахеї та до нижнього констриктора глотки за допомогою підвішуючої зв'язки [4].

Бічні частки розміщені на рівні щитоподібного і перстнеподібного хрящів, а нижній полюс доходить 5-6-го хряща трахеї. Завдяки сполученню з гортанню щитоподібна залоза опускається та піднімається при ковтанні, зміщується в бік під час повороту голови [2].

Залоза вкрита сполучнотканинною оболонкою (капсулою), що має внутрішній і зовнішній листки, між якими є щелеподібний простір, представлений пухкою жировою клітковиною, в якому проходять артеріальні, венозні і лімфатичні судини щитоподібної залози, паращитоподібної залози і поворотний гортанний нерв [4].

Від внутрішнього листка капсули залози відходять сполучнотканинні прошарки, які поділяють залозу на часточки. Часточки складаються з 20-40 фолікулів, стінки яких представлені залозистим фолікулярним епітелієм кубічної форми. Фолікули заповнені однорідною в'язкою масою (колоїдом) – продуктом, який виробляється епітеліальними клітинами, і оповиті зовні мережею капілярів [3].

Існує три типи клітин щитоподібної залози:

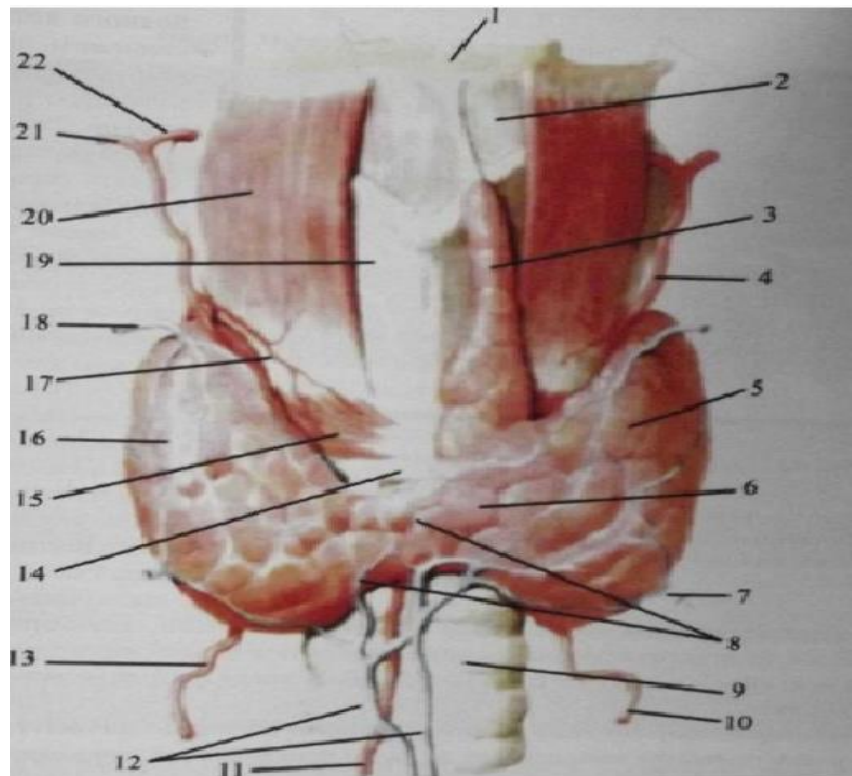
тип А – активні фолікулярні клітини, що вистилають фолікули та приймають участь синтезі тиреоїдних гормонів і метаболізмі йоду;

тип В – малодиференційовані (камбіальні) клітини, що виконують функцію попередників при утворенні А-клітин;

тип С – парафолікулярні клітини, що знаходяться між фолікулярними клітинами, не досягаючи просвіту фолікула, беруть участь в утворенні кальційзнижачого гормону кальцитоніну (рис. 1.1).

Саме ці клітини є джерелом різних органоспецифічних доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної залози [5–7].

Робота щитоподібної залози контролюється ділянкою мозку, яка називається гіпоталамус. Коли гіпоталамус розпізнає брак гормонів щитоподібної залози, він подає сигнал про це гіпофізу, що знаходиться в основі головного мозку над піднебінням. У відповідь гіпофіз виділяє в кров тиреотропний гормон (ТТГ), який стимулює роботу щитоподібної залози [6].



1 – під'язикова кістка; 2 – серединна щито-під'язикова зв'язка;
 3 – пірамідна частка; 4 – ліва верхня щитоподібна артерія; 5 – ліва частина щитоподібної залози; 6 – перешийок щитоподібної залози; 7 – ліва нижня щитоподібна вена; 8 – непарне щитоподібне венозне сплетення; 9 – трахея;
 10 – ліва нижня щитоподібна артерія; 11 – безіменна щитоподібна артерія; 12 – середні щитоподібні вени; 13 – права нижня щитоподібна артерія; 14 – перснеподібний хрящ; 15 – персне-щитоподібний м'яз; 16 – права частина щитоподібної залози; 17 – персне-щитоподібна гілка; 18 – верхня щитоподібна вена; 19 – щитоподібний хрящ; 20 – щито-під'язиковий м'яз; 21 – права верхня щитоподібна артерія; 22 – верхня гортанна артерія, овальної форми міхурець із розмірами 0,05-1 мм

Рисунок 1.1 – Анатомія щитоподібної залози [2]

1.2 Кровообіг та іннервація щитоподібної залози

Кровообіг щитоподібної залози більш сильний, ніж будь-якого іншого органа людини, і відбувається за допомогою двох верхніх щитоподібних артерій, які відходять від зовнішніх сонних; нижніх щитоподібних артерій, що відходять від щитоподібно-шийного стовбура; непостійної непарної щитоподібної артерії.

Основні артерії залози розподілені на гілки II порядку поза нею, а численні гілки III порядку – на зовнішній капсулі. У паренхімі щитоподібної залози відходять дрібні артерії. Системи артерій широко анастомозують між собою (рис. 1.2) [2].

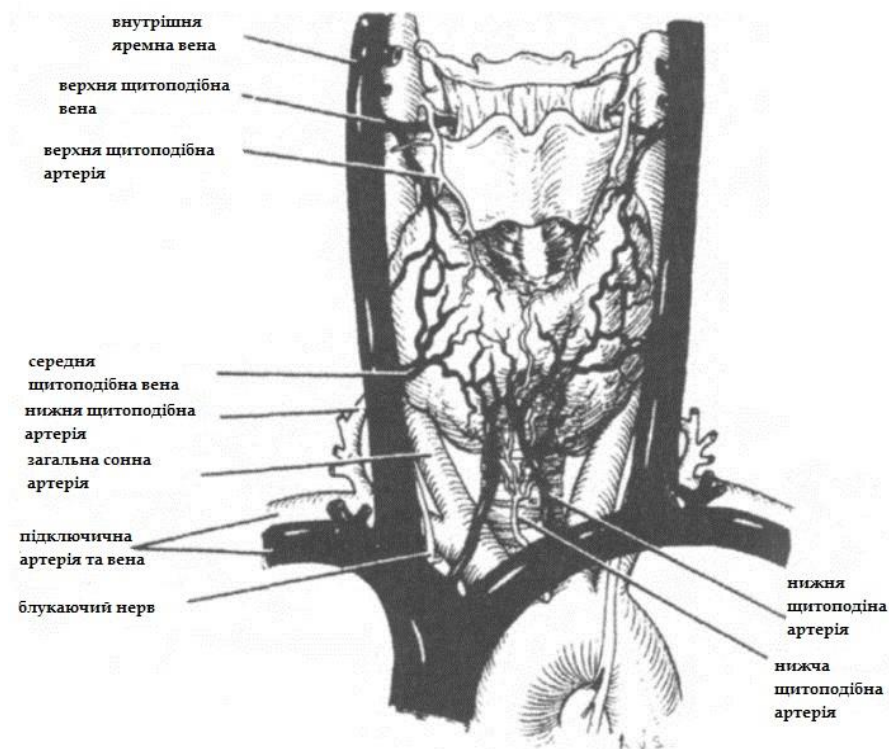


Рисунок 1.2 – Кровообіг щитоподібної залози [2]

Венозна система залози дуже розвинута. Дрібні вени, які виходять з паренхіми залози, об'єднуються на її поверхні, формуючи численні анастомози.

Вени не мають клапанів, тому при їх пересіченні кровоточать і центральний, і периферичний кінці. З венозних сплетень утворюються основні стовбури вен – середні (або бокові), які впадають у внутрішню яремну вену, а також парні верхні й нижні щитоподібні вени [5].

Іннервація щитоподібної залози здійснюється гілками верхнього гортанного і зворотного нервів, а також гілками шийних вузлів симпатичного стовбура (рис. 1.3).

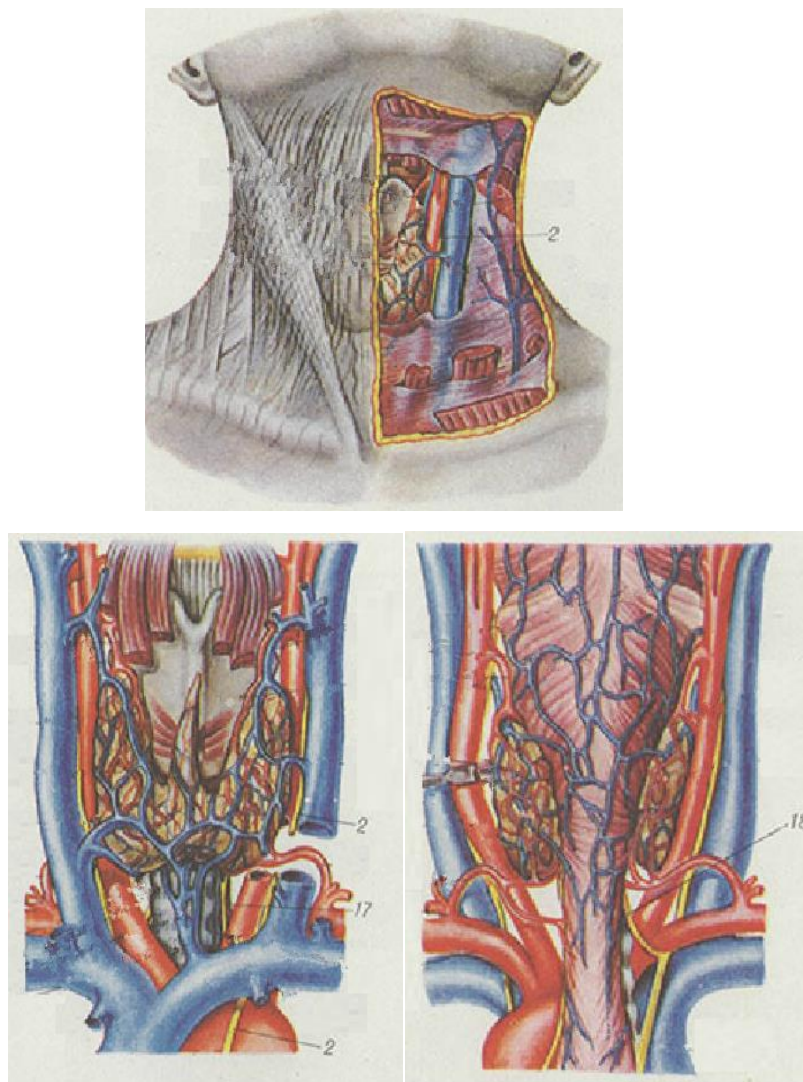


Рисунок 1.3 – Іннервація щитоподібної залози: – блукаючий нерв;
17 – лівий зворотній гортанний нерв; 18 – правий зворотній гортанний нерв.

Поворотний гортанний нерв – зворотні гортанні нерви відходять від блукаючих і знаходяться в стравохідно-трахеальній борозні, прилягаючи до задньої медіальної поверхні щитоподібної залози [6].

З правого боку нерв оминає підключичну артерію і сходить у косому напрямку зовні всередину, пересікаючи нижню щитоподібну артерію у задній поверхні нижньої частки щитоподібної залози. Зліва нерв розпочинається на рівні дуги аорти, огинає її і впадає в ліву стравохідно-трахеальну борозну. Нерв має внутрішню гілку, що йде до м'язів глотки та зовнішню гілку, яка забезпечує сенсорну іннервацію гортані [5].

Верхній гортанний нерв – переплетений з гілками верхньої щитоподібної артерії. Верхній гортанний нерв утворює сенсорну зовнішню гілку, іннервує моторну внутрішню гілку до перснєподібно-щитоподібного м'яза та гортань. Верхній гортанний нерв може бути травмований при мобілізації верхнього полюса залози, у випадку якщо частка збільшена [6].

1.3 Функції щитоподібної залози

Абсолютна кількість гормонів, які виробляє щитоподібна залоза, дуже мала. Діяльність щитоподібної залози, як і діяльність будь-якого іншого ендокринного органа, пов'язана з усіма функціями організму людини. Гормони щитоподібної залози здійснюють вплив на кожну клітину людського організму. Саме тому в разі того або іншого захворювання щитоподібної залози не залишаються байдужими багато внутрішніх органів й в перше чергу нервова та серцево-судинна системи [7].

У щитоподібній залозі здійснюється синтез і секреція двох йодовмісних гормонів: 3,5,3',5'-тетрайодтироніну (Т₄, тироксин) і 3,5,3'-трийодтироніну (Т₃), які є похідними амінокислоти тирозину. У випадку достатнього потрапляння

йоду в організм співвідношення T_4/T_3 становить приблизно 7/1. Особливістю тиреоїдних гормонів є те, що для їх біологічної активності потрібний йод [8].

Процес синтезу йодтиронінів складається з наступних етапів:

- 1) абсорбція йодидів з крові та їх окиснення до стану більшої валентності за участі гемвмісної тиреопероксидази та H_2O_2 в якості окисника;
- 2) утворення тиреоглобуліну і йодування його тирозинових залишків (за участі тиреопероксидази);
- 3) дві молекули дийодтирозиу конденсуються в складі тиреоглобуліну з утворенням йодтироніну T_4 , а конденсація монойодтирозиу з дийодтирозином спричинює утворення йодтироніну T_3 . Вважають, що цей процес теж каталізує тиреопероксидаза, яка стимулює утворення вільних радикалів йодтирозиу. Утворені гормони залишаються в складі тиреоглобуліну до початку його деградації;
- 4) після стимуляції щитоподібної залози тиреотропіном відбувається розщеплення тиреоглобуліну протеазами та пептидазами до амінокислот і вивільнення гормонів у кров шляхом полегшеної дифузії, за умов норми щитоподібна залоза секретує 80 – 100 мкг T_4 та 5 мкг T_3 на добу [9].

50-75 % гормонів T_3 і T_4 знаходяться в організмі за межами щитоподібної залози, причому більша частина їх міститься в крові в комплексі з двома білками – тироксинзв'язуючим глобуліном, який слугує основним транспортним білком йодтиронінів і формою їх депонування, і тироксинзв'язуючим преальбуміном [10].

Синтез і секреція йодтиронінів регулюється гіпоталамо-гіпофізарною системою за принципом зворотного зв'язку. Сигналом для підвищення секреції тиреоліберину та тиреотропіну є зниження концентрації йодтиронінів у крові. Утворення тиреотропіну інгібує соматотропний гормон [11].

Свою функцію гормони здійснюють через два типи рецепторів: одні знаходяться внутрішньоклітинно, інші – на плазматичній мембрані. Вони збільшують ефекти інших гормонів (гормону росту, інсуліну, глюкокортикоїдів) на транскрипцію генів; чинять вплив на низку тканин організму, але найбільш

чутливими до них є тканини печінки, скелетних м'язів, серця, нирок і, меншою мірою, нервова та жирова тканини [11].

Йодтироніни мають широкий спектр дії, в якому можна виділити два основних напрями: розвиток організму та диференціювання тканин і регуляція енергетичного обміну та вплив на ріст.

Вплив тиреоїдних гормонів на енергетичний обмін здійснюється в підвищеному поглинанні кисню більшістю клітин організму (за виключенням гонад, ретикулоендотеліальної системи і мозку), що пов'язано із зростанням основного обміну, та продукуванням тепла. Тепловий ефект гормонів пояснюють їх впливом на мітохондрії, що виражається збільшенням кількості та розмірів мітохондрій, а також числа крист у них. Тиреоїдні гормони збільшують біосинтез мітохондріальних дихальних ферментів, і активують ферменти, які забезпечують механізм човникового транспорту водню з цитоплазми в мітохондрії [12].

Кальцитонін – це гормон, що секретують С – клітини щитоподібної залози та який приймає участь в регуляції кальцієвого обміну у багатьох тварин та у людини.

Кальцитонін – антагоніст паратгормону; головний ефект кальцитоніну полягає у зниженні рівня кальцію в крові.

Вплив гормонів щитоподібної залози на обмін вуглеводів, ліпідів і білків, залежить від концентрації гормонів у крові і має двофазний характер. При фізіологічних концентраціях вони є стимулом анаболічних процесів, а при надмірних – катаболічних. Так, початковий ефект їх дії на білковий обмін проявляється індукцією їх синтезу шляхом активації механізму транскрипції (введення гормонів хворим з нестачею тироксину зменшує виведення азоту з організму), але при гіперфункції щитоподібної залози зростає катаболізм білків (виникає негативний азотистий баланс) [13].

Так само впливають йодтироніни на вуглеводний обмін : малі дози сприяють поглинанню глюкози м'язами, підвищують синтез глікогену, прискорюють гліколіз у печінці, великі – збільшують розпад глікогену.

Таблиця 1.1 – Фізіологічна дія тиреоїдних гормонів на органи і системи

Органи і тканини	Ефекти
1	2
Серце	Позитивний хроно- й інотропний ефекти за рахунок посилення експресії й афінності β – адренорецепторів і біосинтезу високоактивних у АТФ-азному відношенні важких α -ланцюгів міозину [14, 15].
Жирова тканина	Ліполіз [16].
Судинна система	Підвищення ОЦК. Підвищення систолічного артеріального кров'яного тиску і пульсової різниці (сенсibiliзація до катехоламінів).
М'язи	Посилення катаболізму білка, прискорення реакцій [17].
ЦНС	Розвиток головного мозку, стимуляція здатності до навчання, синтез нетривких РНК і білків. Підвищення збудливості, лабільності [18].
ШКТ	Посилення апетиту, прискорення всмоктування вуглеводів, прискорення перистальтики, стимуляція острівців Лангерганса [19, 20].
Легені	Задишка, прискорення газообміну.
Система крові та кровотворення	Посилення еритропоезу, прискорення життя еритроцитів [19].

Продовження таблиці 1.1

1	2
Кістки	Втрата кальцію. Індукція диференціювання, зростання.
Нирки	Збільшення кровотоку, діурезу, фільтрації.
Інші ефекти	Стимулюють окислення в усіх органах, окрім зрілого головного мозку, матки, яєчок, аденогіпофіза, лімфоїдної тканини [20].

Вплив тиреоїдних гормонів на ліпідний обмін виявляється окисненням жирних кислот, мобілізацією жиру з жирових депо, прискоренням синтезу холестерину і перетворення його на жовчні кислоти. Йодтироніни регулюють також водний баланс організму і обмін вітамінів, діяльність травного тракту, ЦНС і функцію серцево-судинної системи [14].

1.4 Чинники ризику виникнення патології щитоподібної залози

У сучасному світі на людину щодня здійснюють вплив десятки факторів, які так чи інакше викликають різні хвороби. Саме тому іноді дуже важко сказати, чому виникають захворювання щитоподібної залози, адже далеко не всі негативні чинники вже були достатньо вивчені. Особливу роль відіграє раціон людини, дефіцит йоду, екологічна ситуація, інфекційні захворювання. Тим не менш, є і інші фактори розвитку патологій щитоподібної залози, однією з яких є стрес [21].

Стреси.

Життя сучасної людини дуже швидке і сумбурне, тому уберегти себе від стресів практично неможливо. У кращому випадку можна намагатися зменшити їх кількість, але і це трапляється далеко не завжди. Деякі спеціалісти вважають, що регулярні стреси невеликої інтенсивності є своєрідним «загартовуванням» організму, але насправді це не зовсім так. Кожен окремий стрес є відокремленою ситуацією, яка призводить до порушень тих чи інших функцій організму [22].

Найчастіше від стресів страждають саме залози внутрішньої секреції. Це веде до того, що одні гормони виробляються в надмірній кількості, а інші – зовсім мало, тому через деякий час виникає дисфункція систем організму і людина захворює. Для щитоподібної залози стрес також шкідливий, тому що порушується процес регулювання кількості утворених гормонів, а тканини залози стають більш уразливими перед різними збудниками.

Гормональний дисбаланс.

Організм представляє собою єдину злагоджену систему, тому, як тільки починаються порушення у роботі будь-якого органу, тут же відкликаються і інші системи органів і залози. Хвороби ендокринних органів практично завжди або з часом призводять до розвитку захворювань щитоподібної залози [23].

Спадкові фактори.

Захворювання ендокринної системи безпосередньо у спадок не передаються, але якщо у найближчих родичів були з цим проблеми, то вірогідність виникнення патологій щитоподібної та інших залоз досить велика. Спадковість практично завжди є рішучим фактором у тому, яка саме залоза внутрішньої секреції буде вражена [21, 24].

Пухлини щитоподібної залози.

Щитоподібна залоза надзвичайно чутлива до будь-яких новоутворень, навіть доброякісна пухлина може в певній мірі порушувати її функціональний стан. У деяких випадках з'являються «нейтральні» пухлини щитоподібної залози, клітини яких багато в чому схожі на клітини самого органу, але стримуючі або регулюючі фактори для них відсутні, тому ті біологічно активні речовини, які

вони «продуцують» у кров, призводять до різкого збільшення кількості гормонів [22].

Пухлини гіпофіза або гіпоталамуса.

Якщо в областях гіпофіза або гіпоталамуса утворюється як доброякісна, так і злоякісна пухлина, то мозок буде сприймати те, що організм потребує гормони, і буде посилати помилкові сигнали до самої залози, спонукаючи її працювати інтенсивніше. Надлишок біологічно активних речовин для людського організму так само згубний, як і їх недолік [25, 26].

Травми гіпофіза або гіпоталамуса.

Травми гіпофіза або гіпоталамуса можуть привести до порушення провідності команд між регулюючими органами і самої щитоподібною залозою, і як наслідок - до аномального утворення гормонів [25].

Існує велика кількість різних станів і захворювань, які можуть призвести до патології щитоподібної залози, але важливо вміти з ними боротися і своєчасно попереджати [23].

1.5 Патогенез та прояви порушень гіпертиреозу

Тиреотоксикоз – синдром, при якому спостерігаються біохімічні та клінічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня. У більшості випадків тиреотоксикоз розвивається в результаті надмірного синтезу тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (гіпертиреоз). Серед усіх форм тиреотоксикозу 90% складає дифузний токсичний зоб (ДТЗ) [24].

Патогенез основних симптомів тиреотоксикозу зумовлений впливом надмірної кількості гормонів. Винятком з цього правила є ураження очей (офтальмопатія) – цей симптомокомплекс розвивається поза безпосереднім зв'язком з надлишком тиреоїдних гормонів.

Головну роль в патогенезі ДТЗ становлять порушення в Т-клітинній ланці імунітету. При ДТЗ Т-лімфоцити сенсibilізовані або до тиреоцитів, або до окремих тиреоїдних антитіл. Кардинальною ланкою патогенезу є зменшення функції антигенспецифічних Т-супресорів.

Активовані Т-хелпери чинять прямий вплив на тиреоцити, виробляючи цитокіни, а також формують комплекс із цитотоксичними клітинами, що веде до пошкодження тиреоїдної тканини. До цитотоксичних клітин відносять сенсibilізовані ефекторні Т-клітини, антитілозалежні кілерні К-клітини. Т-хелпери також сприяють продукції специфічних ауто антитіл В-лімфоцитами.

Зв'язуючись із рецепторами ТТГ, тиреоїдоблокуючі антитіла знижують стимулюючий ефект ТТГ на рецептор. Тиреоїдостимулюючі антитіла активують рецептор ТТГ, призводять до надмірного синтезу й секреції тиреоїдних гормонів [25].

В наслідку різноманітної дії тиреоїдних гормонів клініка варіабельна. Найбільш чутливою до надлишкової кількості тиреоїдних гормонів є центральна нервова система (перші симптоми – це симптоми саме з боку центральної нервової системи).

1. Симптоми з боку нервової системи: психомоторне збудження (гіперкінетична поведінка), труднощі із зосередженням уваги, занепокоєння, безсоння, дратівливість; дрібноамплітудний тремор рук; посилення сухожилкових рефлексів; кома при тиреотоксичному кризі. Поведінка хворих: хворі багатослівні, непослідовні, метушливі, незібрані, квапливі [27].

2. Симптоми обумовлені підвищенням основного обміну:

– задишка на початку не є симптомом серцево-дихальної недостатності. Це прояв компенсаторної реакції організму на підвищення основного обміну (підвищення потреби в кисні);

– посилення тепловіддачі, потовиділення. Хворого турбує постійне відчуття жару. Пот встигає швидко випаровуватися, шкіра стає м'якою, еластичною, «оксамитовою».

– посилення катаболізму веде до зменшення ваги і збільшення апетиту (одне з рідкісних захворювань, де втрата у вазі супроводжується підвищенням апетиту). Іноді трапляються випадки зростання маси тіла – «жирний Базедов», частіше зустрічається у дівчат [28].

У процес патології щитоподібної залози втягуються всі органи й системи:

Шкіряні покрови: м'які, теплі, еластичні, часто з'являється специфічне забарвлення – бронзове (гіперпігментація шкірних покривів) – це прояв важкого тиреотоксикозу і пов'язано це з тим, що тиреоїдні гормони посилюють метаболізм багатьох гормонів, у тому числі кортизолу, і тим самим підвищують у ньому потребу організму, компенсаторно стимулюються наднирники за рахунок вироблення АКТГ, який і має властивість посилювати пігментацію. Ця пігментація дифузна частіше на верхніх і нижніх кінцівках (симптом Еренека).

Приблизно у 10-15 % хворих з'являються специфічні зміни шкіри гомілки у вигляді ущільнення, гіперемії. Іноді гіперпігментації, при цьому ущільнюється шкіра передньої поверхні гомілки, частіше на тилу стопи, формують щільний слизовий набряк – претібіальна мікседема, яка формується за рахунок накопичення білків, солей, мукополісахаридів. Ці зміни іноді призводять до помилок у діагностиці – ці набряки приписують первинній недостатності щитоподібної залози [29].

М'язова система: тиреоїдні гормони у великих концентраціях володіють катаболічним ефектом, що сприяє розпаду м'язового білка. З боку клініки це виражається м'язовою слабкістю, іноді доходить до ступеня млявих паралічів, що дає підставу диференціювати їх від паралічів нейтральні природи. Слабкість може бути як окремих груп м'язів, так і носити генералізований характер. Найчастіше уражуються м'язи нижніх кінцівок. Крайнім ступенем вираженості цього симптому є пароксизмальні міоплегії, які найчастіше стосуються м'язів гомілки та стегна [30].

Кісткова система: при тяжких формах тиреотоксикозу у людей похилого віку описані явища остеопорозу, що є крайнім проявом катаболізму [23].

Серцево-судинна система: На ранніх етапах з'являється тахікардія. Потім відбуваються дистрофічні зміни серцевого м'яза, які проявляються порушенням ритму, а в подальшому недостатністю кровообігу.

Найбільш характерне порушення ритму – миготлива аритмія, яка спочатку з'являється у вигляді пароксизмів, після цього має постійний характер. Тахікардія є результатом підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Стійка тахікардія відображає підвищення основного обміну і підвищення потреби міокарда в кисні [29].

Артеріальний тиск: як правило, систолічний тиск підвищується, а діастолічний тиск знижується. Зміни артеріального тиску і, зокрема, зниження діастолічного тиску в значній мірі відображає тяжкість тиреотоксикозу, бо, як правило, значне зниження діастолічного тиску є наслідком відносної недостатності кори надниркових залоз – важке ускладнення. Прогресуюча недостатність кровообігу є найчастішою причиною смерті хворих [27].

Порушення з боку дихальної системи: задишка, що обумовлена компресією і звуженням просвіту трахеї збільшеною щитоподібною залозою.

Температура тіла підвищена. Хворі часто хворіють на простудні інфекції (носять одяг не по сезону) [28].

Шлунково-кишковий тракт: почастишання стільця. Падіння кислотоутворюючої функції шлунка, дистрофічні зміни слизової і надалі прискорений стілець змінюється запорами. У важких випадках можуть розвиватися токсичні гепатити.

Кров: нормохромная анемія, лейкопенія [28].

Порушення з боку ендокринних органів:

1. Наднирники (відносна недостатність надниркових залоз, в умовах стресу може розвинути гостра відносна надниркова недостатність – що становить загрозу для життя).

2. Порушення функції інсулярного апарату: тиреоїдні гормони є антагоністами інсуліну. Тому при частих рецидивах, тривалому перебігу сильно

вираженого тиреотоксикозу, особливо у осіб схильних до діабету, можливий розвиток цукрового діабету [30].

3. Порушення функції статевих залоз: у жінок аменорея, викидні, порушення менструального циклу, безплідність, у чоловіків: гінекомастія, імпотенція [11].

Характерною особливістю клінічної картини дифузного токсичного зобу є неухильне прогресування симптоматики до розвитку ускладнень, у тому числі порушення ритму, серцевої недостатності, гострої недостатності кори надниркових залоз.

Симптоми офтальмопатії:

Офтальмопатія проявляється одночасно з гіпертиреозом, чи пізніше протягом 18 місяців, може випереджувати інші симптоми гіпертиреозу, рідко є єдиним симптомом дифузного токсичного зобу [31].

Хворі скаржаться на печіння, слезотечу, біль в очних яблуках, відчуття тиску під повіками, зниження гостроти зору, світлобоязнь та диплопію; при об'єктивному обстеженні виявляються екзофтальм, гіперемія кон'юнктиви і обмеження рухливості очних яблук, набряк повік і періорбітальних тканин. Загроза втрати зору з'являється, коли розвиваються виразки рогівки в результаті неповного заплющення повік та компресії зорового нерву (спочатку погіршення кольорового зору). Якщо при цьому додається порушення повного змикання повік, то може бути розвиток інфекції (кератит котрий призводить до рубцювання і втрати зору) [27].

Особливим показником цього симптомокомплексу є його автономність (він не залежить від концентрації тиреоїдних гормонів, може з'являтися на різних стадіях захворювання – задовго до перших симптомів тиреотоксикозу, або під час схуднення тощо). Цей симптомокомплекс майже не піддається керуванню [28].

Патоморфологічні зміни щитоподібної залози які спостерігаються при гіпертиреозі: змінена щитоподібна залоза побудована з гіперплазованих фолікулів, епітелій яких перетворюється з одношарового в багат шаровий

циліндричний. Сполучнотканинна строма залози надмірно васкуляризована, інфільтрована лімфоїдними клітинами [14].

На електронограмі відзначаються певні зміни в клітинах епітелію: збільшення розміру мітохондрій і комплексу Гольджі, збільшення числа колоїдних краплин, поширення каналців ендоплазматичної сітки [16].

Паренхіматозні органи піддаються дистрофічним змінам, в них утворюються ділянки склерозу та некрозу. Це стосується скелетної мускулатури та печінки (жирова дегенерація з клінікою токсичного гепатиту) та серцевого м'язу (міокардіодистрофія, міокардіосклероз). Зазнають також змін кора наднирникових залоз, центральна нервова система, статеві залози [20].

1.6 Класифікація гіпертиреозу

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, розрізняють три ступені збільшення щитоподібної залози:

0 – щитоподібна залоза не пальпується або пальпується, але об'єм часточок не перевищує розмірів кінцевої фаланги великого пальця пацієнта;

Ia ступінь – щитоподібна залоза збільшена (пальпується), розмір часточок більший за розміри кінцевих фаланг, але не візуалізується;

Iб ступінь – щитоподібна залоза візуалізується при відхиленні голови назад;

II ступінь – щитоподібна залоза візуалізується при звичайному положенні голови;

III ступінь – щитоподібна залоза візуалізується на відстані 5 м і більше [30, 32, 33].

Класифікація дифузного токсичного зобу за ступенем важкості:

При легкій формі тиреотоксикозу основні симптоми хвороби виражені нерізно. Частота пульсу не перевищує 85-100 ударів на хвилину, величина зоба

може бути різною – від I до III ступеня. Недостатність кровообігу відсутня, артеріальний тиск не змінений [34–36].

Зміни нервово-психічної сфери характеризуються явищами астенизації, вольовими порушеннями і вегетативно-судинною дисфункцією, вегетативні розлади проявляються, передусім, порушенням регуляції серцево-судинної діяльності, вираженим дермографізмом, підвищеною пітливістю [37, 38].

Хворі на тиреотоксикоз погано переносять спеку, у них виникає дрібний тремор пальців витягнутих рук, язика, повік. Відзначається помірне підвищення рівнів T_3 , T_4 у сироватці крові. Втрата маси тіла становить не більше 10–15% від початкової [39, 40].

При тиреотоксикозі середньої важкості основні симптоми захворювання більш виражені. Величина зоба може бути різною – від I до III ступеня. Частота серцевих скорочень перебуває у межах від 100 до 120 ударів на хвилину; систолічний артеріальний тиск підвищений, діастолічний – знижений. Міокардіодистрофія помірно виражена. Спостерігається недостатність кровообігу I ступеня [36, 41].

З боку психічної сфери відмічається, в основному, астено-депресивний та астено-невротичний синдроми, що характеризуються помірно вираженою астенизацією психіки, сльозливістю, тривожністю і депресивними реакціями, стійко зниженим настроєм з постійною вразливістю. Рівні T_3 , T_4 у сироватці крові підвищені. Втрата маси тіла становить 15–30% від початкової [39, 42].

При тяжкій формі тиреотоксикозу яскраво виражені зміни серцево-судинної (розвиток тиреотоксичного серця) та інших систем (нервової, м'язової, шлунково-кишкової). Частота пульсу складає понад 120 ударів на хвилину. Величина зоба може бути різною – від I до III ступенів [36].

Спостерігаються різні порушення серцевого ритму з недостатністю кровообігу II і III ступеня. На електрокардіограмі реєструється виражені зміни міокарда та мерехтіння передсердь [39, 43].

З боку психічної сфери відмічається, як правило, астено-невротичний і астено-депресивний синдроми, що проявляються стійкими емоційно-вольовими

порушеннями, мінливістю настрою, вираженою астенізацією психіки, тужливістю, нервозністю, страхом і тривогою за своє здоров'я, іпохондричною фіксацією на своїх скаргах і тяжкості соматичного стану, песимізмом стосовно лікування і прогнозу захворювання, а також уповільненим темпом виробничої діяльності [31, 36].

Відзначається значне підвищення рівнів T_3 і T_4 у сироватці крові. Втрата маси тіла – понад 30% від початкової [39, 42].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Дослідження показників крові при гіпертиреозах проводили за аналізом біохімічних та загальноклінічних показників крові 60 чоловік, яких було розподілено на 4 групи (по 15 осіб у кожній). До першої групи входили практично здорові люди (9 чоловіків і 6 жінок) віком $54,2 \pm 4,1$ років, що слугували контролем. Другу групу склали хворі з гіпертиреозом легкого ступеня тяжкості (8 чоловіків і 7 жінок) віком $53,7 \pm 3,5$ років, а третю групу – хворі з гіпертиреозом середнього ступеня тяжкості (6 чоловіків і 9 жінок) віком $55,6 \pm 2,4$ років. До четвертої групи були віднесені хворі з гіпертиреозом важкого ступеня тяжкості (7 чоловіків і 8 жінок) віком $56,4 \pm 3,9$ років.

2.2 Методика забору крові для досліджень

Забір крові для лабораторного дослідження здійснювався перед ранковим прийомом ліків, інфузійною терапією та до проведення діагностичних або лікувальних процедур.

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

2.3 Гормональні методи досліджень

2.3.1 Визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці крові

Визначення сироваткових або плазмових рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) визнано як чутливий метод в діагностиці первинного та вторинного гіпертиреозу [44].

ТТГ виробляється передньою долею гіпофіза і стимулює утворення і випуск тироксину і трийодтироніну щитоподібної залози. Хоча концентрація ТТГ в крові надзвичайно низька, цього достатньо для роботи нормальної функції щитоподібної залози.

Вироблення ТТГ регулюється гіпоталамусом. Рівні ТРГ і ТТГ обернено пропорційно пов'язані з рівнем гормонів щитоподібної залози. Коли є високий рівень гормонів щитоподібної залози, менша кількість ТРГ продукується гіпоталамусом, та ще менша кількість ТТГ виділяється гіпофізом. Протилежна реакція відбудеться, коли є зменшення гормонів щитоподібної залози в крові. Цей процес має назву – механізм негативного зворотного зв'язку і відповідальний за підтримку рівня цих гормонів в крові [45].

Принцип. Цей ТТГ набір заснований на принципі імуноферментного аналізу. У ньому застосовуються унікальні моноклональні антитіла, спрямовані проти антигенної детермінації на неушкодженій ТТГ молекулі. Моноклональне анти-ТТГ антитіло використовується для іммобілізації твердої фази. Анти-ТТГ антитіло перебуває в розчині ферментного кон'югату. Зразок для випробувань реагує одночасно з цими двома антитілами, в наслідку чого молекули ТТГ розміщуються в «сендвічі» між твердою фазою і фермент-пов'язаними антитілами. Після 60 хвилин інкубації при кімнатній температурі лунки промиваються водою, для видалення незв'язаних мічених антитіл. Додається розчин ТМБ і інкубується протягом 20 хвилин, що призводить до появи синього кольору. Посиніння гальмується додаванням стоп-розчину з утворенням жовтого кольору і відбувається вимір на спектрофотометрі при

довжині хвилі 450 нм. Концентрація ТТГ прямо пропорційна кольоровій інтенсивності зразка [46].

Необхідні матеріали та обладнання. 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) ТМБ субстрат, 12 мл;

4) ферментний кон'югат, 12 мл

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

6) стоп розчин, 12 мл.

Збір і підготовка зразків. Сироватку одержують з зразків цільної крові, взятих відповідним способом. Набір використовується для роботи зі зразками сироватки без домішок.

Підготовка реагентів.

1. Перед застосуванням доводять реагенти до кімнатної температури (18-22⁰ С).

2. Розводять 1 частину промивного буфера (50×) 49 частинами дистильованої води. Наприклад, розбавляють 15 мл концентрату промивного буфера (50×) в дистильованій воді, щоб приготувати 750 мл промивного буфера (1×). Перед використанням добре перемішують.

Проведення аналізу.

1. Занурюють потрібну кількість лунок в рамку для стрипів.

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

3. Вносять 100 мкл розчину ферментного кон'югату в кожен лунку.

4. Ретельно перемішують вміст лунок протягом 30 секунд. Важливо домогтися повного перемішування.

5. Інкують при кімнатній температурі (18-25 °С) протягом 60 хв.

6. Видаляють вміст лунок.

7. Промивають лунки 5 разів промивним буфером (1×) [46].

8. Перевертають планшет і легко стукають ним по розстеленому листу фільтрувального паперу або паперового рушника для видалення залишків рідини.

9. Вносять 100 мкл розчину ТМБ в кожную лунку, старанно перемішують протягом 5 секунд.

10. Інкують при кімнатній температурі на протязі 20 хвилин.

11. Припиняють реакцію додаванням 100 мкл стоп розчину в кожную лунку.

12. Акуратно перемішують протягом 30 секунд. Переконаються в повній зміні синього забарвлення на жовте.

13. Вимірюють оптичну щільність вмісту лунок при 450 нм. Важливе зауваження: процедура промивання критична, результатом недостатнього промивання буде завищення абсорбції і поява неточних результатів [46].

Обчислення результатів. Визначають значення середньої абсорбції для кожного набору стандартів, зразків і контролю. Використовуючи напівлогарифмічний або лінійний папір, відзначають точки значень поглинання стандартів в мкМО/мл на вертикальну вісь Y, а відповідні концентрації на горизонтальну вісь X. Використовують середнє значення поглинання для кожного зразка, щоб визначити відповідне значення концентрації ТТГ в мкМО/мл з стандартної кривої.

Значення і чутливість. 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 [45].

2.3.2 Визначення концентрації трийодтироніну в сироватці крові

У нормальних фізіологічних умовах трийодтиронін (T_3) дорівнює приблизно 5% від усіх тиреоїдних гормонів у плазмі. Хоча він представлений у меншій концентрації, ніж тироксин (T_4), T_3 має більшу метаболічну активність,

більший обсяг розподілу і швидше виводиться. В основному він має позатиреоїдне походження й утворюється шляхом конверсії з T_4 . Як і T_4 , у циркуляційному руслі T_3 майже цілком зв'язаний з білками-переносниками: альбуміном, преальбуміном і ТЗГ. Вільний T_3 становить тільки близько 0,25 % від загального T_3 у циркуляції [44].

Імунохімічне визначення загального T_3 знайшло широке використання в лабораторній практиці. При підвищеному загальному чи вільному T_4 , визначення загального T_3 дозволяє підтвердити діагноз гіпертиреозу. Зростання вище норми загального T_3 може також спостерігатися, коли концентрація загального T_4 залишається нормальною – така ситуація відома як « T_3 -токсикоз» [44, 45].

Найчастіше рівень вільного T_3 чітко корелює з рівнем загального T_3 . Втім рівень загального T_3 залежить не тільки від периферичної конверсії T_4 у T_3 , і тиреоїдного статусу, але також від концентрації білків, що зв'язують тиреоїдні гормони. З другого боку, рівень T_3 менше залежить від концентрації білків-переносників. Отже, підвищення концентрації ТЗГ, що зазвичай спостерігається при прийомі оральних контрацептивів, терапії естрогенами і вагітності, спричиняє збільшення рівня загального T_3 , тоді як концентрація вільного T_3 залишається практично незмінною. Концентрація вільного T_3 більш чітко відображає справжній тиреоїдний стан пацієнта, ніж концентрація загального T_3 [47].

Трийодтиронин (T_3) – тиреоїдний гормон, циркулює в крові, в основному зі зв'язаним протеїном-носієм (>99,5%). Головним носієм транспортним білком є тироксин-зв'язуючий глобулін (ТЗГ). Тільки вільна (незв'язана) частина T_3 відповідальна за біологічну активність. Коли концентрація протеїну-носія починає зростати при різних клінічних станах, наприклад, при вагітності, загальний рівень T_3 змінюється, тоді як концентрація вільного T_3 залишається незмінною. Тому вимірювання концентрації вільного T_3 більше пов'язано з клінічним статусом, ніж рівень загального T_3 . Наприклад, зростання загального T_3 пов'язане з прийомом контрацептивів, вагітністю, і естрогенної терапією, іноді

результат рівня загального T_3 знаходиться за нормальними межами, тоді як концентрація вільного T_3 залишається незмінною [46].

Даний мікропланшетний імуноферментний набір має оптимальну чутливість, як того вимагає технічна маніпуляція для прямого визначення вільного T_3 . Зразок пацієнта, стандарт сироватки або контроль спочатку додається в лунку мікропланшетів. Додається кон'югат ензим- T_3 , вслід за цим реактиви змішуються. Здійснюється реакція конкурування між зразком вільного T_3 та ензимним кон'югатом за обмежене число пов'язаних антитіл, іммобілізованих на сторонах осередків.

Після відділення пов'язаного антитіла ензимним кон'югатом T_3 від незв'язаного ензимним кон'югатом T_3 , активність ензиму, присутнього на поверхні лунки кількісно визначається реакцією з субстратом для утворення кольору. Обслуговування декількох стандартних сироваток з відомою концентрацією вільного T_3 створює можливість побудувати графік концентрації та активності. При порівнянні даних відповідної кривої, активність невідомих зразків може змінюватися відповідно до концентрації вільного трийодтироніну [44].

Принцип. Конкурентний імуноферментний аналіз – аналогічний метод для вільного T_3 . Необхідні точні реагенти для солідної фази імуноферментного аналізу, включаючи антитіло T_3 , кон'югат ферментного антигену T_3 і вільний T_3 антиген. Кон'югат ферментного антигену T_3 не повинен мати ніяких вимірюваних зв'язків з альбуміном і протеїнами сироватки ТВГ. Після змішування кон'югату ферментного антигену, сироватки та антитіла, 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 [45].

Після того, як рівновага встановлена, фракція пов'язаного антитіла відділяється від незв'язаного антигену аспірацією або декантацією. Активність ензиму в фракції пов'язаного антитіла обернено пропорційна концентрації природного вільного антигену. При використанні декількох різних встановлених

сироваток з відомою концентрацією антигену для побудови кривої, можна отримати концентрацію антигенів в невідомих зразках [46].

Збір і підготовка зразків. Отримують зразки крові звичайної венепункцією при дотриманні необхідних правил безпеки. Кров потрібно зібрати в звичайну пробірку з червоною смужкою для венепункції, не застосовуючі ніяких добавок. Надати крові можливість згуститися. Центрифугують зразок для відділення сироватки від клітин. Зразки можуть зберігатися до 48 годин. Для тестуванні в дублікаті необхідно 0,10 мл зразка.

Підготовка реагентів.

1. Промивний буфер.

Розбавити вміст промивного концентрату до обсягу 1000 мл дистильованої водою в придатному для зберігання контейнері. Зберігати при кімнатній температурі (20-27 °C) максимально до 60 днів.

2. Розчин робочого субстрату.

Вилити вміст бурштинової пляшки з позначкою як розчин А в чистий флакон, позначений як розчин В. Чистий флакон накрити жовтим ковпачком, щоб легко розрізняти. Перемішати і позначити відповідно. Зберігати при 2-8 °C.

Процедура аналізу. Перед початком аналізу доводять всі реагенти, стандарти і контролі, сироватку до кімнатної температури.

1. Приготувати лунки мікропланшетів для кожного стандарту сироватки, контролю та зразка для аналізу в дублікаті.

2. Піпетувати 0,050 мл (50 мкл) відповідної референтної сироватки, контролю або зразка в помічені лунки [48].

3. Додати розчин Т3 ферментного кон'югату в усі лунки в кількості 0,100 мл (100 мкл).

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

5. Інкубувати 60 хв. при кімнатній температурі.

6. Видалити вміст мікропланшетів аспірацією або декантацією.

Промокнути планшет промокальним папером.

7. Додати промивний буфер в кількості 300 мкл .

Повторити процедуру ще два рази, щоб разом вийшло три промивання. Можна використовувати автоматичний або ручний пристрій для промивання. При цьому слід дотримуватись інструкції з експлуатації виробника для точної процедури промивання. При використанні пляшки, наповнити кожен лунку при стисненні контейнера (уникати повітряних бульбашок).

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

9. Інкубувати при кімнатній температурі 15 хв.

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

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

Обчислення результатів. Для отримання концентрації вільного трийодтироніну в невідомих зразках використовується крива відповідної дози.

1. Позначити абсорбцію, отриману з роздруківки мікропланшетного зчитувача.

2. Відзначити абсорбцію для кожного дублікату стандартної сироватки проти відповідної концентрації вільного T_3 у $\mu\text{г}/\text{мл}$ на лінійній графічній папері.

3. Провести оптимальну криву через відмічені точки [48].

4. Для визначення концентрації вільного T_3 в невідомих зразках, відзначити середню абсорбцію дублікатів кожного невідомого на вертикальній осі графіка. В цьому прикладі середня абсорбція становить 1,855 [45].

2.3.3 Визначення концентрації тироксину сироватці крові

Вільний тироксин (vT_4) є фракцією циркулюючого в крові тироксину, не зв'язаного з білками крові. Дорівнює 0,03% загального T_4 . При нормальній роботі ЩЗ механізми, що забезпечують регуляцію її функції, працюють таким чином, що вміст vT_4 не залежить від концентрації ТЗГ. Саме цей аспект дозволяє використовувати vT_4 у якості найбільш прямого і адекватного маркера в оцінці гормональної функції ЩЗ [44].

При гіпотиреозі рівень vT_4 знижується, а при гіпертиреозі – підвищується. Незалежність рівня vT_4 від вмісту ТЗГ дозволяє використовувати його в якості надійного діагностичного критерія при всіх станах, що супроводжуються зміною концентрації ТЗГ. У зв'язку з цим аналіз vT_4 незамінний в осіб зі спадково обумовленим підвищенням чи зниженням концентрації ТЗГ, у жінок, що приймають пероральні контрацептиви або одержують естрогени чи андрогени, а також при вагітності. Лікарські препарати (саліцилати, фенітін), що впливають на результати визначення T_4 , не впливають на справжній вміст vT_4 . У цьому принципова перевага vT_4 у порівнянні з T_4 . В ряді випадків тест vT_4 слід доповнювати іншими маркерами: вільний та загальний T_3 , ТТГ. Вміст vT_4 у сироватці в нормі – 12-22 пмоль/мл [45].

Тироксин (T_4) – гормон, що циркулює в крові, передусім в комплексній формі з протеїном-носієм, головним чином ТЗГ. Лише вільна (незв'язана) частина T_4 відповідальна за біологічну активність. Коли концентрація протеїну-носія збільшується (при вагітності), загальний рівень T_4 змінюється, тоді як концентрація вільного T_4 залишається в нормальних межах. З огляду на те вимірювання рівню вільного T_4 більше пов'язано з клінічним статусом, ніж рівень загального T_4 . Наприклад, збільшення загального T_4 обумовлене вагітністю, прийомом контрацептивів і естрогенною терапією, іноді результат рівня загального T_4 знаходиться за нормальними межами, тоді як концентрація vT_4 залишається в нормальних встановлених межах. Маскування патології тироїдної функції може також проявлятися при гіпер- і гіпотироїдних умовах збільшенням концентрації ТЗГ. Загальний T_4 може бути знижений і збільшений змінами ТЗГ, що є наслідком нормальних встановлених рівнів [45].

Концентрація в T_4 розкриває актуальний клінічний стан хворих. Методологічно цей набір є найбільш чутливим. Спочатку стандарт сироватки, зразок пацієнта або контроль вносяться в лунку мікропланшету. Після відокремлення зв'язаного антитіла ензимним кон'югатом T_4 від незв'язаного ензимним кон'югатом T_4 , активність ензиму, розміщеного на поверхні лунки кількісно визначається реакцією з субстратом для утворення кольору. Експлуатація декількох стандартних сироваток з відомою концентрацією вільного тироксину дає змогу побудувати графік концентрації та активності. Під час порівняння даних відповідної кривої, активність невідомих зразків може змінюватися відповідно до концентрації вільного тироксину.

Принцип. Порівняльний імуноферментний аналіз – аналогічний метод для в T_4 . Необхідні точні реагенти для солідної фази імуноферментного аналізу, включаючи кон'югат ензимного антигену, природний антиген і антитіло. Після змішування кон'югату ензимного антигену, антитіла та сироватки, що містить природний вільний антиген, здійснюється реакція конкурування між кон'югатом ензимного антигену та природним вільним антигеном і за обмежене число переведених в нерозчинну форму пов'язаних сторін [44].

Забір і підготовка зразків. Забирають зразки крові звичайною венепункцією при дотриманні належних правил безпеки. Для отримання точних результатів, необхідна ранкова сироватка хворого, взята натщесердце. Кров треба зібрати в звичайну пробірку з червоною смужкою для венепункції, не використовуючи ніяких гелієвих бар'єрів або добавок. Дати крові змогу згуститися. Далі зразок центрифугують для відшарування сироватки від клітин. Зразки можуть бути охолоджені при 2-8 °C максимум до 48 годин. Якщо можливість аналізувати зразки протягом 48 годин відсутня, вони можуть зберігатися замороженими до 30 днів при -20 °C. Потрібно намагатися уникати повторного розморожування і заморожування. При аналізі в дублях потрібно 0,100 мл зразка.

Підготовка реагентів.

1. Промивний буфер.

Розводять вміст промивного концентрату до обсягу 1000 мл дистильованою водою в придатному для зберігання контейнері. Зберігають при кімнатній температурі 20-27°C до 60 днів.

2. Розчин робочого субстрату. Переливають вміст бурштинового флакона «субстрат А» в чистий флакон «субстрат В». Накривають чистий флакон жовтою кришечкою, щоб було просто розпізнати.

Процедура аналізу. Перед початком аналізу доводять всі контролі, реагенти та референтні сироватки до кімнатної температури.

1. Готують лунки мікропланшетів для кожного контролю, стандарту сироватки та зразка для аналізу в дублікаті.

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

3. Вносять 0,100 мл (100 мкл) розчину T4 ферментного кон'югату в усі лунки.

4. Акуратно крутять мікропланшет 20-30 сек. для змішування і накривають.

5. Інкубують 60 хв. при кімнатній температурі.

6. Видаляють вміст мікропланшетів аспірацією або декантацією. Промокають планшетку абсорбуючим папером [49].

7. Додають 300 мкл промивного буфера, декатують. Повторюють ще два рази, щоб разом вийшло три промивання. Для промивання може застосовуватися ручний або автоматичний пристрій. При цьому необхідно додержуватись керівництва по експлуатації виробника для точної процедури промивання. При використанні пляшки з тиском, наповнюють кожну лунку при стисненні контейнера (уникаючи утворення повітряних бульбашок).

8. Вносять 0,100 мл (100 мкл) робочого субстрату в усі лунки. Реагенти завжди вносять в одному порядку задля мінімізації розбіжності часу реакції між лунками.

9. Інкубують при кімнатній температурі 15 хв.

10. Додають 0,050 мл (50 мкл) стоп-розчину в кожен лунку і акуратно перемішують 15-20 сек. Реагенти завжди вносять в одному порядку задля мінімізації розбіжності часу реакції між лунками.

11. Вимірюють абсорбцію кожної лунки при 450 нм мікропланшетним зчитувачем (використовуючи встановлену довжину хвилі 620-630 нм для мінімізації коливань) [49].

Контроль якості. Ці контролю необхідно опрацьовувати як невідомі і з'ясувати значення в кожній процедурі тесту. Варто побудувати таблицю контролю якості для характеристик поставлених реагентів. Для встановлених тенденцій, потрібно використовувати статистичні методи вивчення хворих. Кожна лабораторія повинна встановити межі аналізу. Решта параметрів, що аналізуються при дослідженні відрізка 80, 50 і 20% стандартної кривої вказують на відтворюваність між тестами. До того ж, максимальна абсорбція не повинна суперечити попереднім результатам. Істотна девіація з встановлених характеристик може демонструвати зміни при деградації реагентів набору або експериментальних умовах. Свіжі реагенти повинні бути застосовані для визначення причини варіацій [45].

2.4 Клінічні методи досліджень

2.4.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові

Підрахунок еритроцитів здійснюється під мікроскопом у певній кількості квадратів лічильної камери та відбувається перерахунок на 1 мкл крові, виходячи із розведення крові та об'єму квадратів [50].

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

Сітка Горяєва утворена з 225 великих квадратів. Частину з них розділено горизонтально і вертикально на 16 не великих квадратів, які чергуються з квадратами, що поділені тільки вертикальними або горизонтальними лініями, і з чистими квадратами, без ліній. Бік малого квадрата становить – 1/20 мм, глибина камери дорівнює 1/10 мм, таким чином, об'єм одного малого квадрата відповідає 1/4000 мм³.

Проведення аналізу. У чисту суху пробірку вносять піпеткою 4 мл 3%-го розчину хлориду натрію. Проколюють скарифікатором палець і в піпетку від гемометра Салі відсмоктують 20 мкл крові (до позначки на піпетці) і вкладають її в розчин у пробірці. Потім де-кілька разів промивають піпетку розчином (втягуючи розчин у піпетку і видуваючи його у пробірку). Перемішують рідину в пробірці, стукаючи пальцем по її дну, для того щоб еритроцити рівномірно розподілилися в рідині. Кров розведена у 200 разів.

Далі заповнюють камеру суспензією еритроцитів. Для цього скляною паличкою або піпеткою наносять краплю розведеної крові на середню пластинку біля краю накривного скельця. Після заповнення камери чекають 1-2 хв (доки осядуть формені елементи) і починають підрахунок при малому збільшенні мікроскопу в затемненому полі зору (з трохи опущеним конденсором і прикритою діафрагмою). Рахують еритроцити у 80 малих або 5 великих квадратах ($5 \times 16 = 80$ малих квадратів), розташованих по діагоналі, оскільки розподіл клітин у камері може бути не рівномірним. 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.

Всі еритроцити в межах маленького квадрата підлягають підрахунку, а також ті, що знаходяться на верхній і лівій 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 [50].

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

$$E = \frac{A \times 4000 \times B}{B} \quad (2.1),$$

де E – кількість еритроцитів у 1 мкл крові;

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

B – кількість малих квадратів, у яких пораховано еритроцити;

B – 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 [50].

2.4.2 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові

Підрахунок лейкоцитів відбувається під мікроскопом в певній кількості квадратів у лічильній камері та робиться перерахунок на 1 мкл крові, виходячи із розведення крові та об'єму квадратів [51].

У пробірку вносять 0,4 мл 4 % розчину оцтової кислоти, підфарбованого метиленовим синім. Додають (піпеткою від гемометра Салі) 20 мкл крові і добре перемішують. Одержують розведення крові у 20 разів. Заповнюють камеру, як це робили при підрахунку еритроцитів. 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]:

$$L = \frac{A \times 4000 \times B}{B} \quad (2.2),$$

де L – кількість лейкоцитів в 1 мкл крові; A – полічена кількість лейкоцитів;

B – кількість малих квадратів, у яких підраховували лейкоцити;

B – ступінь розведення крові;

4000 – множник для перерахунку кількості еритроцитів на 1 мкл.

Нормальні величини: $4-9 \times 10^9/\text{л}$ [51].

2.4.3 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом

Гемоглобін при наявності окислювача та ціанід-аніонів формує у водному розчині ціанметгемоглобін, забарвлення якого відповідне концентрації гемоглобіну у крові та визначає всі похідні гемоглобіну за винятком сульфогемоглобіну [50].

Зразок для аналізу. Цільна кров (можливо застосовувати гепарин). Стабільність – 48 годин.

Досліджувана проба: 0,02 мл крові акуратно перемішують, не допускаючи формування піни, з 5 мл трансформуючого розчину, додержують 15 хв і фотометрують проти трансформуючого розчину, довжина кювета 10,02 мм, хвилі 540. АР-101, фактор перерахунку – 790, довжина кювета 10,00 мм, хвилі 540. КФК -2, довжина кювета 10,02 мм, хвилі 540.

Діапазон концентрацій, які встановлюються – від 30 г/л до 200 г/л. Коефіцієнт варіації визначення – не більше 2%.

Нормальні величини рівня гемоглобіну: 115-145 г/л – у жінок, 130-160 г/л – у чоловіків [50].

2.4.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова

Кров є водночас суспензією та справжнім колоїдним розчином. Частки речовин, суспензовані у рідкому середовищі, випробовують на дію протилежно спрямованих сил: дифузії та сили тяжіння, що забезпечує осідання часток, за допомогою якої частки колоїдів переміщуються [51].

Доведено, що швидкість осідання частки зворотно пропорційна в'язкості розчинника, а також прямо пропорційна квадрату її радіуса та різниці щільності суспендованої речовини й розчинника. Чимале значення мають і заряди часток, що знаходяться в розчині.

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

Проведення аналізу. У градуйований на 100 ділень капіляр Панченкова набирають до мітки «Р» 5 % розчин цитрату натрію і переміщують його на годинне скло. Далі у тому ж капілярі набирають двічі кров до мітки «К» і обидва рази переносять її на годинне скло. Кров, старанно перемішану з цитратом натрію, повторно набирають у капіляр до мітки «К». Капіляр становлять в штатив строго вертикально. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначають через 1 годину і відображають у міліметрах.

У методі Панченкова в якості антикоагулянту застосовують цитрат натрію. У капіляр набирають 2,5 мкл цитрату і в той самий 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, повторно набирають у капіляр і

ставлять у спеціальний штатив на 1 годину. Нормальні величини: для для жінок – 2-15 мм /год; чоловіків – 2-10 мм /год [51].

2.5 Біохімічні методи досліджень стану обміну речовин

2.5.1 Визначення концентрації загального білка в сироватці крові біуретовим методом.

Принцип методу. Білки реагують з сірчаною кислотою міддю в лужному середовищі з формуванням сполук фіолетового кольору (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна концентрації білків у сироватці, яку аналізували. Розчин зберігає стійке забарвлення протягом 1 години.

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

Коефіцієнт варіації визначення – не більше 5%.

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

Нормальні величини: 65 – 85 г/л [52].

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	Дослідний розчин	0,10	–	–
2	Фізіологічний розчин	–	–	0,10
3	Калібрувальний розчин	–	0,10	–
4	Біуретовий реактив	5,00	5,00	5,00
Експозиція 30 хвилин при кімнатній температурі				

2.5.2 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом

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

Принцип методу: глюкоза при наявності глюкозооксидази окислюється киснем повітря до глюконової кислоти та перекису водню, який у присутності пероксидази вступає в реакцію з фенолом та 4-амінофеназоном з формуванням хіноніміна червоно-фіолетового забарвлення, який визначається фотометрично [52].

Складу набору містить:

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

- 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;

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

- антикоагулянт;

Обладнання:

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

- водяний термостат або автоматична водяна баня, які можуть підтримувати температуру (плюс 37 ± 1) °C (у випадку проведення аналізу при цій температурі) (можливо використання сухоповітряного термостата з механічною циркуляцією повітря);

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

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

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

Концентрація глюкози є стабільною на протязі 24 годин при температурі від плюс 2°C до плюс 8 °C, за умови, що плазма або сироватка приготовлені не пізніше 30хв після забору крові. Якщо вміст глюкози в плазмі абосироватці крові більше 25 ммоль/л, її потрібно розвести фізіологічним розчином у 5 разів і повторити дослідження. У випадку коли вміст глюкози у сечі дуже високий її (сечу) необхідно розвести в 50 разів. Сироватку з високим вмістом білірубіну потрібно завчасно депротейнізувати (ТХО, із постановкою відповідного холостого досліду). У венозній крові концентрація глюкози нижче, ніж в артеріальній [52].

Приготування робочих розчинів:

Розчин антикоагулянту. Вміст пакету чи флакону з антикоагулянтом кількісно переміщують до мірної колби на 200 мл, дистильованою водою доводять розчин до мітки. Одержаний розчин переміщують у поліетиленову ємність місткістю 500 мл. У ту ж саму мірну колбу на 200 мл наливають дистильованої води до мітки. Змішують цей розчин з розчином у ємності місткістю 500мл. Старанно перемішують. Готовий розчин зберігає стійкість не менше 30 діб при температурі від 0°C до плюс 8 °C.

Для приготування монореагенту на глюкозу поєднують буферний розчин і ензими в співвідношенні 1:1 (потрібно дотримуватися наведеного порядку змішування розчинів). Здобутий розчин зберігає стійкість не менше 2 тижнів при утриманні 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 кольору до слабо-рожевого, що на результатах аналізів не позначається.

Для використання набору у варіанті біреагенту розчини готові до застосування і зберігають свою стабільність до закінчення гарантійного строку придатності (при дотриманні умов зберігання, вказаних на упаковці).

Для контролю процедури вимірювання та ходу реакції пропонується застосовувати контрольні сироватки із значеннями, встановлених даним методом. Наприклад: «Біоконт С» (Росія), «ФілоПат» (Україна), «Ліонорм» (Чехія), або «ФілоНорм». Кожна лабораторія зобов'язана визначити власну внутрішню систему контролю якості.

Інтерференція: гемоліз (гемоглобін вище 5 г/л), ліпемія (тригліцериди вище 1,25 г/л), білірубін вище 100 мг/л чинять вплив на результат визначення. На хід визначення також можуть чинити вплив деякі речовини та ліки (наприклад, левдопа, ацетамінофен) [52].

Для проб натщесерце потрібно не приймати їжу протягом 6-8 годин.

Застережні заходи: при роботі необхідно користуватися гумовими рукавичками, заборонено пити, їсти, палити. Буферний розчин включає фенол (отруйна речовина). Усі зразки для аналізу вважають потенційно інфікованим матеріалом, і спільно з можливими залишками реактивів підлягає утилізації відповідно до закону України про медичні відходи. Паперову упаковку здайте в макулатуру, виполоскану тару в сортоване сміття [52].

Проведення аналізу:

А. Сироватка або плазма крові, сеча.

Аналіз проводиться у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – 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
Монореагент	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,04	0,02	0,01
Калібр. або аналіз. Розчин	0,04	0,02	0,01	-	-	-
Використання біреагенту						
Ензими	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,04	0,02	0,01
Буферний розчин	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Калібр. або аналіз. Розчин	0,04	0,02	0,01	-	-	-
В обох випадках змішати, витримати 20 хв при кімнатній температурі (від плюс 18 °С до плюс 25 °С), або 12 хв при температурі плюс 37 °С. Вимірюють оптичну щільність калібрувальної ($E_{\text{кал}}$) та дослідної ($E_{\text{досл}}$) проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (60 +/- 2)хв. Далі фотометрування.						

Б. Цільна кров з використанням стабілізатора.

Аналіз проводиться у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Аналіз цільної крові з використанням монореагенту і біреагенту [52]

Використання монореагенту		
Відміряти у пробірку, мл	Калібрувальна або	Холоста проба

	дослідна проба					
	макро	Напів- мікро	мікро	макро	Напів- мікро	мікро
Монореагент	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00
Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина	0,40	0,20	0,10	-	-	-
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,40	0,20	0,10
Використання біреагенту						
Буферний розчин						
Фізіологічний розчин						
Ензими	-	-	-	0,40	0,20	0,10
Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина	0,40	0,20	0,10	-	-	-
В обох випадках з'єднати, видержати 20хв при кімнатній температурі (від плюс 18 °С до плюс 25 °С), або 12 хв при температурі плюс 37 °С. Вимірюють оптичну щільність дослідної ($E_{\text{досл}}$) та калібрувальної ($E_{\text{кал}}$) проти холостої проби.	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50

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

При серійних визначеннях сечі на глюкозу можна здійснити якісний скринінг. Для цього до лунки імунологічного планшету додають по 0,002 мл сечі та 0,1 мл монореагенту. Відсутність появи забарвлення протягом однієї хвилини підтверджує відсутність глюкози у даному зразку сечі. Зразки сечі, що показали

позитивну реакцію на глюкозу, повинні перевірятись кількісним аналізом при розведенні в 50 разів.

Розрахунок концентрації глюкози проводять за формулою [2.3]:

$$C = (E_{\text{досл}} / E_{\text{кал}}) \times K \times 10 \quad (180), \quad (2.3),$$

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

$E_{\text{досл}}$ – оптична щільність дослідної проби, од. опт. щільності;

$E_{\text{кал}}$ – оптична щільність калібрувальної проби, од. опт. щільності;

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

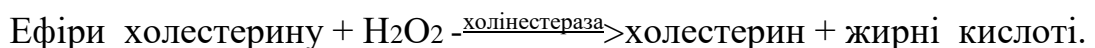
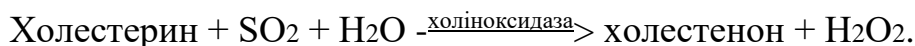
K – коефіцієнт розведення.

Нормальні величини: концентрація глюкози в крові – 3,3-5,5 ммоль/л [52].

2.5.3 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові

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

Принцип метода: етерифікований і вільний холестерин зразка формують в наслідку ряду реакцій, відтворених нижче, кольоровий комплекс, який вимірюється фотометрично [46]:



Склад набору містить:

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

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

Обладнання:

- зразки: сироватка або плазма.
- загальне лабораторне обладнання.
- фотометричне обладнання, яке може вимірювати оптичну щільність розчинів при довжині хвилі 500 нм в діапазоні (0-1,0) од. опт. щільності та довжині оптичного шляху 5 мм або 10 мм; відповідні кювети;

Хід визначення:

1. Надати робочому реагенту кімнатну температуру.
2. Розмістити реактив у промаркіровані пробірки як наведено у таблиці 2.4.
3. Перемішати та інкубувати суміш 10 хв. при температурі 16-25 °С.
4. Визначити абсорбцію зразка і стандарту при 500 нм проти холостої проби.

Колір стабільний на протязі 2 годин. Розрахунок концентрації холестерину здійснюють за формулою 2.3, де Сст – концентрація холестерину в калібрувальному розчині, 5,17 ммоль/л [46].

Таблиця 2.4 – Визначення концентрації холестерину в сироватці крові.

	Холоста проба	Стандарт	Зразок
Зразок	–	–	10 мкл
Робочий реагент	1,0 см ³	1,0 см ³	1,0 см ³
Стандарт холестерину	–	10 мкл	–

Розраховували за формулою [2.4]:

$$C = (E_{\text{досл.}} : E_{\text{кал.}}) \times 5,17 \text{ ммоль/л}, \quad (2.4),$$

де $E_{\text{кал.}}$ – оптична щільність калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

$E_{\text{досл.}}$ – оптична щільність дослідної проби, од. оптичної щільності;

C – концентрація холестерину в дослідній пробі, ммоль/л;

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

Нормальні величини: концентрація загального холестерину в сироватці крові дорівнює – 4,1-8,5 ммоль/л [46].

2.5.4 Визначення концентрації β -ліпопротеїдів у сироватці крові

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

Зберігання набору повинно відбуватись при температурі від плюс 2 °С до плюс 8 °С [46].

Маскуючий реагент оберігає холестерин з ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (LDL) від дії холестериноксидази і холестеринестерази. Коли відбудуться реакції інших форм ліпопротеїдів, перекис водню руйнується каталазою. Друга стадія звільняє холестерин з ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (LDL) та за допомогою реакцій, наведених нижче, формує забарвлений комплекс. Абсорбція, виміряна при довжині хвилі 600 нм, пропорційна концентрації холестерину LDL [46].

Склад набору:

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

- каталаза (10,0 ± 0,5) КЕ/л;
- холестериноксидаза (5000 ± 10) Е/л;

- ТРІС ($25,0 \pm 1,2$) ммоль/л;
 - стабілізатори, хромоген, активатори;
 - холестеринестераза (5000 ± 15) Е/л.
2. Реагент на холестерин LDL – 1 флакон з ($10,0 \pm 0,5$) мл.
- 4-амінофеназон ($3,40 \pm 0,17$) ммоль/л;
 - ТРІС ($25,0 \pm 1,2$) ммоль/л;
 - стабілізатори, активатори;
 - пероксидаза ($10,0 \pm 0,5$) КЕ/л;
3. Калібрувальний розчин холестерину – 1 ампула або флакон з ($1,5 \pm 0,1$) мл. з концентрацією ($5,17 \pm 0,20$) ммоль/л.

Обладнання.

1. Піпетки місткістю 1; 2; 5 і 0,05 мл (ГОСТ 29227-91).
2. Пробірки місткістю 10 мл (ГОСТ 1770-74).
3. Автоматична водяна баня або термостат, що підтримують температуру плюс (37 ± 1) °С.
4. Фотометричне обладнання, що вимірює оптичну щільність 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.

Зразок для аналізу. Свіжа сироватка або гепаринізована плазма крові. Гемоліз не допускається. Зразки стабільні при температурі від плюс 2 °С до плюс 8 °С на протязі 2 діб [46].

Приготування робочих розчинів.

Усі розчини готові для роботи. Розчини придатні для роботи до закінчення строку, вказаного на упаковці, у випадку зберігання при температурі від плюс 2 °С до плюс 8 °С у темному місці (світлочутливі). Щоб уникнути контамінації чи випарювання реактиву, після використання реактивів для аналізу негайно закрийте флакон [46].

Проведення аналізу.

Аналіз здійснюють відповідно до схеми, яка наведена в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Визначення концентрації ліпопротеїдів у крові з використанням моно реагенту

Відміряти в кювету, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
1	2	3	4
Аналізуемий розчин	0,024	–	–
Маскуючий реагент LDL	2,400	2,400	2,400
Перемішати, видержати 5 хв при температурі плюс 37°C, вимірювати E _{досл1} і E _{кал1} проб проти холостої проби, додати			
Реагент на холестерин LDL	0,600	0,600	0,600
Калібрувальний розчин холестерину	–	0,024	–
Розчин ретельно перемішують і видержують у термостаті при температурі плюс 37 °C на протязі 5 хв. Визначають оптичну щільність калібрувальної (E _{кал2}) та дослідної проби (E _{дос2}) проти холостої проби. Остаточне забарвлення стабільне на протязі 5 хв після закінчення інкубації за умови попередження потрапляння під пряме сонячне світло.			

Розраховували за формулами (2.5) і (2.6):

$$\Delta E = (E_2 - E_1), \quad (2.5).$$

$$C = (\Delta E_{\text{досл.}} : \Delta E_{\text{кал.}}) \times 5,17 \text{ ммоль/л}, \quad (2.6),$$

де 5,17 – концентрація калібратора, ммоль/л;

$\Delta E_{\text{кал}}$ – різниця оптичних щільностей калібрувальної проби,
од. оптичної щільності;

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

$\Delta E_{\text{дос}}$ – різниця оптичних щільностей дослідної проби, од. оптичної щільності.

Перерахунок одиниць: $\text{мг}/100 \text{ мл} \times 0,02585 = \text{ммоль}/\text{л}$.

Нормальні величини: концентрація β -ліпопротеїдів у сироватці крові – 0-3,9 ммоль/л [46].

2.6 Статистична обробка даних

Статистичну обробку проводили параметричним методом (t-критерій Стьюдента) [53, 54].

Середнє арифметичне значення визначається за формулою :

$$\bar{X} = \sum \frac{Xi}{n} \quad (2.7),$$

де n – кількість випадків;

Σ – сума варіантів.

Середнє квадратичне відхилення розраховується за формулою :

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad (2.8).$$

Похибка середнього арифметичного значення обчислюється за формулою :

$$m_x = \frac{\sigma}{\sqrt{(n - 1)}} \quad (2.9).$$

Достовірність різниці визначається за формулою :

$$t_d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{m_{\bar{X}_1}^2 + m_{\bar{X}_2}^2}} \quad (2.10).$$

Показник вірогідності (Р) відшукується по таблиці Ст'юдента на підставі даних (t_d) [53, 54].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У таблиці 3.1 наведені результати визначення тиреотропного гормону в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреози.

Таблиця 3.1 – Концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз 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	0,49	0,28	0,25
2	1,22	0,33	0,39	0,31
3	2,63	0,21	0,16	0,10
4	0,78	0,45	0,38	0,29
5	1,12	0,37	0,32	0,25
6	1,57	0,46	0,21	0,11
7	1,25	0,28	0,15	0,10
8	1,42	0,39	0,34	0,27
9	1,73	0,26	0,21	0,13
10	0,90	0,31	0,26	0,18
11	2,12	0,34	0,17	0,10
12	0,53	0,38	0,30	0,23
13	0,84	0,29	0,18	0,10
14	1,72	0,27	0,22	0,12
15	1,49	0,38	0,31	0,23
\bar{X}	1,33	0,35	0,26	0,18

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
σ	$\pm 0,605$	$\pm 0,080$	$\pm 0,069$	$\pm 0,061$
m	0,162	0,022	0,018	0,017
t_d		5,976	6,597	7,066
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Отримані результати свідчать про те, що в осіб контрольної групи концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові в середньому дорівнювала $1,33 \pm 0,162$ мкМО/мл. Концентрація тиреотропного гормону при легкому ступені хвороби становила в середньому $0,35 \pm 0,080$ мкМО/мл, що не перевищує референтних значень, але в 3,8 разів менше в порівнянні з контрольними величинами. Різниця з контролем мала високо вірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеню тяжкості рівень досліджуваного гормону знижувався в 5,12 рази, що в середньому відповідало $0,26 \pm 0,018$ мкМО/мл. Різниця з контролем високо достовірна ($p < 0,001$). Отримані результати також нижче референтних значень.

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація тиреотропного гормону виходила за нижню межу референтних значень та в середньому складала $0,18 \pm 0,017$ мкМО/мл. Отримані цифри в 7,38 рази нижче в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високо вірогідний характер ($p < 0,001$).

Зниження рівня тиреотропного гормону в крові осіб, хворих на гіпертиреоз, усіх обстежених груп свідчить про пригнічення секреторної активності передньої частки гіпофіза, відповідальної за виробку цього гормону. Отримані наші результати узгоджуються з дослідженнями інших вчених, українських та іноземних [35, 45, 55].

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові зворотно пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: чим важче захворювання, тим нижче був рівень досліджуваного гормону в крові.

Про зміни концентрації вільного трийодтироніну в сироватці крові осіб хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості свідчать дані таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз 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	6,43	8,84	11,75
2	4,16	7,16	9,27	13,14
3	3,25	5,92	8,65	12,87
4	3,79	7,49	9,71	10,26
5	5,26	6,38	9,34	13,98
6	4,85	7,44	10,12	11,43
7	5,47	6,81	7,28	10,71
8	3,92	7,05	8,13	13,65
9	4,24	6,11	9,63	12,48
10	4,79	7,24	11,45	13,75
11	3,96	5,89	10,72	11,54
12	5,13	6,97	9,51	13,37
13	4,65	7,13	10,26	12,85
14	3,98	6,42	9,31	11,62
15	5,52	7,34	8,49	13,94

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
\bar{X}	4,43	6,79	9,38	12,49
σ	$\pm 0,654$	$\pm 0,461$	$\pm 1,202$	$\pm 1,072$
m	0,184	0,123	0,321	0,286
t_d		10,631	13,378	23,706
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Отримані результати вказують на те, що в осіб контрольної групи концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові складала в середньому $4,43 \pm 0,184$ пмоль/л. Концентрація вільного трийодтироніну при легкому ступені хвороби становила в середньому $6,79 \pm 0,123$ пмоль/л, що в 1,53 рази більше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має високовірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпетиреозі середнього ступеню тяжкості рівень дослідженого гормону підвищувався в 2,12 рази, що в середньому відповідало $9,38 \pm 0,321$ пмоль/л. Різниця з контролем високо вірогідна ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація вільного трийодтироніну в середньому складала $12,49 \pm 0,286$ пмоль/л. Отримані цифри в 2,81 рази вище в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер. У всіх обстежених групах отримані результати виходила за верхню межу референтних значень.

Підвищення рівня вільного трийодтироніну в крові осіб, хворих на гіпертиреоз, усіх обстежених груп свідчить про активацію секреторної активності клітин щитоподібної залози, відповідальних за виробку цього гормону.

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація вільного трийодтироніну в сироватці крові прямо пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: рівень дослідженого гормону в крові зростав зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби.

У таблиці 3.3 зведені результати визначень вільного тироксину в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості.

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	13,1	25,3	31,1	43,2
2	14,2	24,1	27,5	39,5
3	15,6	26,4	25,4	36,1
4	16,7	22,8	21,7	41,5
5	13,9	23,6	34,6	42,9
6	16,0	24,5	30,2	37,6
7	12,3	23,9	28,1	38,4
8	12,7	26,2	31,7	42,1
9	15,4	27,4	32,9	41,6
10	13,9	24,3	28,5	40,3
11	15,8	23,1	29,4	36,7
12	13,5	22,6	31,1	38,5
13	14,2	23,8	32,6	37,9
14	17,6	24,4	25,7	38,8
15	12,5	23,9	26,9	37,2
\bar{X}	14,5	24,4	29,2	39,5
σ	$\pm 1,527$	$\pm 1,383$	$\pm 3,717$	$\pm 2,046$
m	0,41	0,37	0,99	0,55
t_d		17,926	26,143	36,443
p		<0,001	<0,001	<0,001

Отримані результати вказують на те, що в осіб контрольної групи концентрація вільного тироксину в сироватці крові складала в середньому $14,5 \pm 0,41$ пмоль/л. Концентрація вільного тироксину при легкому ступеню хвороби становила в середньому $24,4 \pm 0,37$ пмоль/л, що в середньому в 1,68 рази більше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має високовірогінний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості рівень дослідженого гормону підвищувався в 2,01 рази, що в середньому відповідало $29,2 \pm 0,99$ пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація вільного тироксину в середньому складала $39,5 \pm 0,55$ пмоль/л. Отримані цифри в 2,72 рази вище в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має вищевірогінний характер ($p < 0,001$). У всіх групах хворих осіб отримані результати виходили за верхню межу референтних значень.

Підвищення рівня вільного тироксину в крові осіб, хворих на гіпертиреоз, усіх обстежених груп свідчить про активацію секреції клітин щитоподібної залози, відповідальних за виробку цього гормону.

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація вільного тироксину в сироватці крові, подібно до вільного трийотироніну, прямо пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: рівень дослідженого гормону в крові зростав зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби.

Про вплив гіпертиреозу різного ступеня тяжкості на загальну кількість еритроцитів у крові людей можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.4. У результаті проведених досліджень було встановлено, що загальна кількість еритроцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $4,2 \pm 0,07 \times 10^{12}$ /л. У хворих з легким і важким ступенем тяжкості гіпертиреозу загальна кількість еритроцитів у крові була більша за контроль лише на 2 % та в середньому дорівнювала $4,3 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /л. Відмінність від контрольних величин носить несуттєвий характер ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4 – Загальна кількість еритроцитів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості ($\times 10^{12}/\text{л}$)

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	3,8	3,6	4,0	4,5
2	4,4	4,2	3,9	4,4
3	4,1	4,0	4,2	3,8
4	4,3	4,5	4,1	4,2
5	4,5	4,3	4,6	4,5
6	4,0	4,2	4,4	4,1
7	4,4	4,1	3,9	4,4
8	4,3	4,5	4,1	3,9
9	4,1	4,2	3,6	4,3
10	4,3	4,4	4,1	4,5
11	4,7	4,8	4,2	4,4
12	4,2	4,3	4,6	4,6
13	4,1	4,4	3,8	4,2
14	3,9	4,7	4,2	4,4
15	4,4	4,2	3,9	4,5
\bar{X}	4,2	4,3	4,1	4,3
σ	$\pm 0,259$	$\pm 0,317$	$\pm 0,288$	$\pm 0,231$
m	0,07	0,08	0,08	0,06
t_d		0,941	1,881	1,085
p		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості досліджений показник практично не знижувався: лише на 2 %, що в середньому відповідало

$4,1 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$. Різниця з контролем недостовірна ($p > 0,05$). У всіх групах хворих осіб отримані результати не виходили за межі референтних значень.

Таким чином, розвиток гіпертиреозу різного ступеня тяжкості не впливає на загальну кількість еритроцитів у крові хворих осіб.

Про вплив гіпертиреозу різного ступеня тяжкості на рівень гемоглобіну в крові людей можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.5.

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	2	3	4	5
1	129	137	126	131
2	140	138	137	129
3	127	139	124	141
4	128	129	125	130
5	123	132	121	126
6	137	136	133	129
7	132	139	126	124
8	147	131	138	139
9	121	137	129	133
10	125	133	122	137
11	140	128	136	129
12	126	140	128	135
13	137	124	123	131
14	133	132	126	136

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
15	128	139	132	142
\bar{X}	131,5	134,3	128,4	132,8
σ	$\pm 5,476$	$\pm 4,611$	$\pm 4,899$	$\pm 4,323$
m	1,46	1,23	1,31	1,16
t_d		1,299	0,808	0,697
p		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Отримані результати свідчать про те, що в осіб контрольної групи рівень гемоглобіну в сироватці крові в середньому дорівнював $131,5 \pm 1,46$ г/л. У хворих з легким і важким ступенем тяжкості гіпертиреозу рівень гемоглобіну був більший за контроль лише на 2 % та в середньому дорівнював $134,3 \pm 1,23$ г/л і $132,8 \pm 1,16$ г/л. Відмінність від контрольних величин має несуттєвий характер ($p > 0,05$). При гіпертиреозі середнього ступеня важкості досліджувальний показник майже не знижувався: лише на 0,97 %, що в середньому відповідало $128,4 \pm 1,31$ г/л. Різниця з контролем недостовірна ($p > 0,05$). У всіх групах хворих осіб отримані результати не виходили за межі референтних значень.

Таким чином, при гіпертиреозі різного ступеня тяжкості не спостерігалось суттєвих змін рівня гемоглобіну у крові хворих осіб.

Про зміни загальної кількості лейкоцитів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості, можна судити на підставі даних таблиці 3.6. У результаті проведених досліджень встановлено, що загальна кількість лейкоцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $4,7 \pm 0,08 \times 10^9$ /л. У хворих з легким і важким ступенем тяжкості гіпертиреозу загальна кількість лейкоцитів у крові була менша за контроль лише на 2 % та в середньому дорівнювала $4,6 \pm 0,08 \times 10^9$ /л. Відмінність від контрольних величин носить несуттєвий характер ($p > 0,05$).

Таблиця 3.6 – Загальна кількість лейкоцитів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості ($\times 10^9/\text{л}$)

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	4,4	3,8	5,2	3,8
2	5,1	4,5	5,0	4,5
3	4,6	4,8	4,9	4,8
4	4,3	4,7	4,5	4,2
5	5,0	4,6	5,1	4,6
6	4,7	4,9	4,6	4,5
7	4,2	4,5	4,8	4,9
8	4,0	4,6	4,4	4,7
9	4,5	4,8	4,3	5,3
10	5,2	4,7	5,1	4,3
11	4,7	4,9	4,6	5,1
12	4,8	4,6	5,0	4,7
13	5,0	4,5	4,9	4,6
14	5,1	4,7	5,3	4,1
15	4,6	4,4	4,2	4,7
\bar{X}	4,7	4,6	4,8	4,6
σ	$\pm 0,288$	$\pm 0,317$	$\pm 0,345$	$\pm 0,432$
m	0,08	0,08	0,06	0,12
t_d		0,884	0,092	0,693
p		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

При гіпертиреозі середнього ступеню тяжкості досліджуваний показник значно не підвищувався: лише на 1 %, що в середньому відповідало

$4,8 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$. Різниця з контролем недостовірна ($p > 0,05$). У всіх групах хворих осіб отримані результати не виходили за межі референтних значень.

Таким чином, при гіпертиреозі різного ступеня тяжкості не спостерігалось суттєвих змін загальної кількості лейкоцитів у крові хворих осіб.

Про зміни швидкості осідання еритроцитів у крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості, можна судити на підставі даних таблиці 3.7.

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	2	3	4	5
1	4,9	6,5	8,4	18,5
2	5,4	7,3	9,1	17,2
3	5,6	6,7	8,9	16,8
4	4,7	5,8	8,6	17,4
5	3,8	7,6	9,2	15,6
6	5,2	6,9	9,8	17,7
7	3,9	7,0	9,1	16,2
8	6,1	5,6	9,9	17,8
9	4,6	7,8	9,3	17,4
10	5,0	6,2	8,1	16,6
11	5,3	5,9	9,6	17,3
12	5,7	7,7	9,1	16,2
13	5,1	6,4	9,9	16,5

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
14	6,2	6,8	8,3	15,9
15	5,9	7,4	9,5	17,1
\bar{X}	4,7	6,8	9,1	16,9
σ	$\pm 0,288$	$\pm 0,634$	$\pm 0,519$	$\pm 0,834$
m	0,08	0,17	0,14	0,22
t_d		11,178	27,287	52,115
p		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

У результаті проведених досліджень встановлено, що швидкість осідання еритроцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $4,7 \pm 0,08$ мм/год.

Швидкість осідання еритроцитів при легкому ступеню хвороби становила в середньому $6,8 \pm 0,17$ мм/год, що в середньому в 1,45 рази більше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має суттєвий характер ($p < 0,001$). Отримані результати не виходили за межі референтних значень.

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості рівень швидкості осідання еритроцитів підвищувався в 1,94 рази, що в середньому відповідало $9,1 \pm 0,14$ мм/год. Різниця з контролем високодостовірна ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби швидкість осідання еритроцитів в середньому складала $16,9 \pm 0,22$ мм/год. Отримані цифри в 3,59 рази вище в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер ($p < 0,001$). Отримані результати в двох останніх групах виходили за межі референтних значень.

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз швидкість осідання еритроцитів, прямо пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: рівень швидкості осідання еритроцитів в крові зростав зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби.

Про зміни концентрації загального білка в сироватці крові хворих осіб можна судити на підставі даних таблиці 3.8.

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	81	61	57	52
2	65	58	50	54
3	74	66	54	49
4	83	65	58	51
5	70	59	62	47
6	73	60	55	59
7	69	71	61	52
8	66	64	59	50
9	71	57	54	55
10	84	75	63	53
11	68	59	57	52
12	79	60	59	49
13	76	68	64	54
14	82	70	58	52
15	77	62	62	45
\bar{X}	74,5	63,7	58,2	51,6
σ	$\pm 5,382$	$\pm 5,187$	$\pm 4,035$	$\pm 3,458$
m	1,44	1,38	1,08	0,92
t _d		5,415	9,056	13,401
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

У результаті проведених досліджень встановлено, що концентрація загального білка в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $74,5 \pm 1,44$ г/л.

Концентрація загального білка при легкому ступеню хвороби становила в середньому $63,7 \pm 1,38$ г/л, що в середньому в 1,17 рази менше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має високовірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості концентрація загального білка знижувалася в 1,28 рази, що в середньому відповідало $58,2 \pm 1,08$ г/л. Різниця з контролем високодостовірна ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація загального білка в середньому складала $51,6 \pm 0,92$ г/л. Отримані цифри в 1,44 рази менше в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер ($p < 0,001$). Отримані результати в усіх групах хворих осіб виходили за нижню межу референтних значень.

Зниження концентрації загального білка в сироватці крові осіб при гіпертиреозі можна пояснити активацією катаболізму білків внаслідок надлишкової продукції тиреоїдних гормонів або підвищеної чутливості до них периферичних тканин. Доведено, що такі патологічні зміни призводять до розвитку негативного азотистого балансу. У крові при цьому збільшується вміст залишкового азоту та азоту амінокислот. При виражених ступенях тяжкості дефіцит загального білка в крові пов'язують з порушенням білок-синтетичної функції печінки [6, 45, 55].

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація загального білка в крові зворотно пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: чим важче захворювання, тим нижче концентрація загального білка в сироватці крові.

Про зміни рівня глюкози в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості, можна судити на підставі даних таблиці 3.9. У результаті проведених досліджень встановлено, що рівень глюкози в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $4,8 \pm 0,10$ ммоль/л.

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	4,1	5,9	6,7	7,4
2	5,0	6,2	5,8	6,9
3	4,2	5,6	6,1	7,3
4	5,4	5,7	6,4	7,2
5	4,6	6,1	7,2	6,8
6	5,0	5,8	6,3	7,4
7	5,1	6,0	6,5	7,1
8	4,7	6,2	6,8	6,9
9	5,2	5,7	5,9	7,2
10	4,8	6,3	6,7	6,3
11	4,1	5,8	6,6	7,4
12	4,7	6,1	6,4	6,9
13	5,2	5,9	6,1	7,1
14	4,9	5,6	7,2	7,3
15	4,3	6,0	6,8	6,6
\bar{X}	4,8	5,9	6,5	7,1
σ	$\pm 0,375$	$\pm 0,201$	$\pm 0,403$	$\pm 0,317$
m	0,10	0,05	0,11	0,08
t_d		9,839	11,435	17,959
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Рівень глюкози при легкому ступеню хвороби становив в середньому $5,9 \pm 0,05$ ммоль/л, що в середньому в 1,23 рази більше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має високовірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості рівень глюкози зростав у 1,35 рази, що в середньому відповідало $6,5 \pm 0,11$ ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби рівень глюкози в середньому складав $7,1 \pm 0,08$ ммоль/л. Отримані цифри в 1,48 рази більше порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер ($p < 0,001$). Отримані результати в усіх групах хворих осіб виходили за нижню межу референтних значень.

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація рівня глюкози в крові прямо пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: рівень глюкози в крові зростав зі збільшенням ступеня важкості хвороби. Порушення вуглеводного обміну обумовлені надлишковим надходженням у кров тиреоїдних гормонів. Відомо, що під впливом надлишкової продукції тиреоїдних гормонів відбувається гальмування переходу вуглеводів у жири. Це також може бути пов'язано з пониженою толерантністю глюкози до тканин [27, 29, 55].

Про зміни концентрації загального холестерину в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості, можна робити висновки на підставі даних таблиці 3.10.

Отримані результати свідчать про те, що в осіб контрольної групи концентрація загального холестерину в сироватці крові в середньому дорівнювала $4,8 \pm 0,11$ ммоль/л. Концентрація загального холестерину при легкому ступені хвороби становила в середньому $4,0 \pm 0,05$ ммоль/л, що в 1,2 рази менше в порівнянні з контрольними величинами. Різниця з контролем має високовірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеню тяжкості концентрація загального холестерину знижувалась в 1,41 рази, що в середньому відповідало $3,4 \pm 0,07$ ммоль/л. Різниця з контролем високодостовірна ($p < 0,001$).

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

Реєстраційний номер	Контроль	Легкий ступінь тяжкості	Середній ступінь тяжкості	Важкий ступінь тяжкості
1	4,9	4,2	3,7	2,4
2	5,6	3,9	3,3	2,8
3	4,3	3,6	3,8	3,0
4	4,7	4,0	3,2	2,5
5	4,2	3,5	3,4	3,2
6	5,3	4,1	3,2	2,7
7	4,4	3,7	3,0	2,5
8	4,8	4,1	3,5	2,9
9	5,4	4,7	3,4	2,8
10	4,2	3,6	3,7	2,6
11	5,0	4,8	3,1	3,1
12	4,9	4,0	3,9	2,8
13	5,2	4,4	3,5	2,4
14	5,0	4,1	3,2	2,6
15	4,4	3,9	3,1	3,1
\bar{X}	4,8	4,0	3,4	2,8
σ	$\pm 0,403$	$\pm 0,201$	$\pm 0,259$	$\pm 0,231$
m	0,11	0,05	0,07	0,06
t_d		9,839	10,738	15,962
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація загального холестерину в середньому складала $2,8 \pm 0,06$ ммоль/л. Отримані цифри в

1,71 рази нижче в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер ($p < 0,001$). Отримані результати в усіх групах хворих осіб виходили за нижню межу референтних значень.

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація загального холестерину в сироватці крові зворотно пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: чим важче захворювання, тим нижче був рівень загального холестерину в крові. Розвиток гіпохолестеринемії обумовлений підвищеною чутливістю симпатичних нервових закінчень у жировій тканині до дії адреналіну на тлі гіперпродукції тиреоїдних гормонів. Згідно літературних джерел остання обставина нарівні з пониженим вмістом глікогену в печінці призводить до мобілізації жиру з його дено та схуднення хворого [2, 6, 45]. Причиною порушення жирового обміну, як було зазначено вище, також є гальмування переходу вуглеводів у жири під впливом надлишкової продукції тиреоїдних гормонів [27, 29, 55].

Про зміни концентрації β -ліпопротеїдів в сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості, можна судити на підставі даних таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Концентрація β -ліпопротеїдів у сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз 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	1,3	1,5	1,0
2	2,4	2,0	1,3	0,8
3	2,6	2,1	1,8	1,2
4	2,9	1,4	1,2	0,7
5	2,3	1,9	1,4	1,0

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
6	2,9	2,2	1,6	1,3
7	2,5	1,7	2,0	1,5
8	1,8	2,1	1,3	0,9
9	2,7	1,6	1,4	1,2
10	2,1	1,8	1,0	1,4
11	2,4	2,0	1,2	1,1
12	1,6	1,5	1,9	0,8
13	2,5	1,7	1,5	1,0
14	2,2	2,1	1,4	1,4
15	1,8	1,6	1,8	0,9
\bar{X}	2,3	1,8	1,5	1,1
σ	$\pm 0,317$	$\pm 0,259$	$\pm 0,288$	$\pm 0,231$
m	0,08	0,07	0,08	0,06
t_d		4,704	7,071	12
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

У результаті проведених досліджень встановлено, що концентрація β -ліпопротеїдів в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $2,3 \pm 0,08$ ммоль/л.

Концентрація β -ліпопротеїдів при легкому ступеню хвороби становила в середньому $1,8 \pm 0,07$ ммоль/л, що в середньому в 1,28 рази менше порівняно з контрольними величинами. Різниця з контролем має високо вірогідний характер ($p < 0,001$).

При гіпертиреозі середнього ступеня тяжкості рівень концентрація β -ліпопротеїдів знижувалася в 1,53 рази, що в середньому відповідало $1,5 \pm 0,08$ ммоль/л. Різниця з контролем високо достовірною ($p < 0,001$).

У випадку розвитку важкої форми хвороби концентрація β -ліпопротеїдів в середньому складала $1,1 \pm 0,06$ ммоль/л. Отримані цифри в 2,09 рази менше в порівнянні з контролем. Відмінність від контрольних величин має високовірогідний характер ($p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на гіпертиреоз концентрація β -ліпопротеїдів у крові зворотно пропорційно залежала від ступеня тяжкості хвороби: чим важче захворювання, тим нижче концентрація β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Тема моєї кваліфікаційної роботи «Особливості фізіолого-біохімічних показників крові при гіпертиреозі різного ступеня тяжкості у людей II періоду зрілого віку». Охорона праці займає одне з провідних місць при проведенні наукових досліджень, організації виробництва. Правила з охорони праці спрямовані на попередження виникнення професійних захворювань, смерті у наслідок нещасних випадків травм [56].

Перед початком роботи зі мною був проведений інструктаж моїм науковим керівником Григоровою Н.В. за інструкцією № 276 з Охорони праці та № 2, 62 з пожежної безпеки. Недостатньо ретельне ознайомлення з приладами, властивостями речовин і правилами безпеки при проведенні робіт може призвести до нещасного випадку. Тому слід старанно ознайомлюватися з правилами техніки безпеки.

Головні небезпечні виробничі фактори при проведенні робіт – це хімічні і біологічні матеріали, легкозаймисті й пожежонебезпечні реактиви та матеріали, а також електроприлади. За правилами техніки безпеки не можна виконувати роботи в лабораторії самій, тому всі досліди здійснювались в присутності лаборанта або викладача [56, 57].

На всі види робіт, що мають потенційну небезпеку повинна бути підготовлена документація, що узгоджується з керівником робіт. Щоб попередити виникнення пожеж і вибухів, нещасних випадків, студентам необхідно вивчити і чітко дотримуватись правил з техніки безпеки, пожежної профілактики й виробничої санітарії. З ціллю попередження нещасних випадків в навчальній лабораторії, експерименти слід виконувати обережно, акуратно та уважно й з достатнім знайомством із інструментами, властивостями речовин, приладами, і правилами безпеки робіт. Допуск до самостійної роботи студентів

відбувається після проходження відповідного інструктажу з охорони праці з документальним оформленням у журналі. Лаборанти, викладачі та студенти, повинні бути в спеціальному одязі (маска, окуляри, рукавички, халат) в залежності від типу роботи, яка безпосередньо здійснюється протягом лабораторної роботи [57].

Під час проведення експериментальних робіт, що пов'язані з використанням хімічних реактивів, газів, лабораторних тварин треба проводити спеціальний інструктаж з охорони праці для студентів що задіяні в досліді та обов'язково реєструвати інструктаж у відповідних журналах.

Студенти повинні надягти спеціальний одяг і отримати дозвіл на проведення роботи. Не можна знаходитись в лабораторії у верхньому одязі. Перевірити захисне заземлення (занулення) на приладах, котрі будуть приймати участь у досліді. Упевнитись в наявності засобів надання першої долікарської допомоги і гасіння вогню. Перед початком досліду ретельно ознайомитись із правилами безпеки робіт, обладнанням та одержати дозвіл викладача розпочати роботу [56, 57].

Всі прилади, що задіяні в лабораторії повинні мати заземлення. Використання та утримання в лабораторії для навчально-наукових цілей горючих рідин, газів, кислот та інших матеріалів, що чинять небезпеку не повинно перевищувати добових норм. Палити в лабораторії заборонено. Студент має право відмовитись від дорученої роботи, якщо виникла виробнича ситуація, що є небезпечною для його життя чи здоров'я, або оточуючих його товаришів [58].

Освітлення – використання штучного освітлення та світлової енергії сонця для забезпечення здорового нормального сприйняття. Світло є необхідним для підтримки високої продуктивності роботи та збереження здоров'я. При виконанні своєї роботи використовують штучне та природне освітлення. Природне – формується природними джерелами – світлом небозводу і сонячними променями. Штучне – створюється за допомогою електроприладів. Відповідно до норм встановлених діючим законодавством, освітлення повинно

бути 400 Лк, але можуть бути коливання цього показника в залежності від роботи. Гранично-допустимі мікрокліматичні умови не повинні порушувати стан здоров'я людини [57].

Правила роботи з електроприладами повинні бути розміщені на належному місці. Згідно з цими правилами не можна розкривати електрообладнання та робити в ньому ремонт без зняття напруги, забороняється використовувати електроприлади з ушкодженою ізоляцією, а також не можна працювати на незаземленому обладнанні.

Перед початком роботи, прилади перевіряються на справність, перевіряється цілісність дротів та електроприладів, проводиться перевірка заземлення (занулення) приладів, для яких це передбачене інструкцією. З усіма приладами працювала у присутності лаборанта та чітко дотримувалась їх інструкцій та паспортів заводу виробника. Після закінчення дослідів, а також коли прилад був тимчасово не потрібен він був вимкнений з електромережі. У дослідях застосовувались лише діючі прилади, що пройшли перевірку та обов'язковий профілактичний огляд [58].

Електричні світильники повинні бути обладнані захисними прозорими розсіювачами світла в деяких приміщеннях з захисною решіткою. Радіоприймачі, настільні лампи, обчислювальні машини і т.п. дозволяється включати в мережу за допомогою штепсельних з'єднань промислового виробництва з заземленням. Всі електроустановки повинні мати захист від струму короткого замикання, перевантаження та інших відхилень від нормальних режимів роботи, що можуть зчинити виникнення пожежі. Переносні електросвітильники повинні мати напругу не вище 36 В з захисними решітками, виконані з дотриманням правил електробезпеки [57, 58].

У випадку виявлення напруги на корпусах обладнання, яке використовується, треба вимкнути прилад чи мережу. При попаданні під дію електричного струму студента який виконує дослід, треба негайно вимкнути напругу, звільнити його з-під дії струму та надати першу медичну допомогу. При виникненні пожежі, вміти використовувати вуглекислотний або порошковий

вогнегасник та різні підручні засоби, знати місце знаходження засобів пожежогасіння. У всіх випадках виникнення екстремальних ситуацій треба викликати необхідні рятувальні служби та вміти надати першу медичну допомогу [56–58].

Під час роботи дотримувалась правил протипожежної безпеки. При зчиненні пожежі, передусім, дії повинні бути спрямовані на забезпечення безпеки та евакуації людей. При виявленні пожежі необхідно негайно викликати пожежну охорону; вимкнути від енергопостачання прилади та обладнання; приступити до гасіння пожежі первинними засобами пожежогасіння, а при можливості здійснення даних дій, вийти з приміщення, щільно зачинити за собою двері та вікна щоб запобігти приливу свіжого повітря, що може сприяти швидкому поширенню пожежі. [59].

В навчальних лабораторіях та кабінетах, аудиторіях треба розміщати тільки необхідні для забезпечення навчального процесу меблі, а також обладнання, речі, прилади, та інше, які повинні зберігатись на стаціонарно установлених стійках. Після закінчення занять всі пожежо та вибухонебезпечні матеріали і обладнання повинні бути прибрані із навчальних приміщень в спеціально обладнані та призначені для цього приміщення. Число робочих (парт) місць в учбових приміщеннях не повинно перевищувати граничної допустимої норми наповнюваності груп, яка встановлена нормами проектування вищих навчальних закладів. Приміщення повинні утримуватись в чистоті [59].

Співробітники повинні дотримуватись правил безпеки при роботі з хімічними речовинами та матеріалами, які використовуються в навчальному та науковому процесах, способи їх гасіння, і знати пожежну безпеку. Не можна використовувати відкрите полум'я та легкозаймисті матеріали. Всі роботи, пов'язані з можливістю виділення токсичних і пожежовибухонебезпечних парів і газу, повинні проводитись тільки в витяжних шафах, обладнаних справною вентиляцією. Відпрацьовані ЛЗР і ГР необхідно збирати в спеціальну герметичну тару, яка в кінці роботи виноситься з приміщення для подальшої утилізації. Після закінчення дослідів, посуд з під ЛЗР і ГР, повинен терміново промиватися

пожежобезпечними розчинами. Виходячи з приміщення обов'язково вимикайте освітлення, електроприлади і електроустаткування, перевіряйте відсутність диму чи запаху горілого, закривайте приміщення на замок [59].

Лабораторія – це відокремлене приміщення, в ньому формується свій мікроклімат, який впливає на здоров'я людини. Під оптимальними мікрокліматичними умовами розуміють такі сполучення характеристик мікроклімату, які створюють при систематичній дії нормальне функціонування організму не напружуючи механізм терморегуляції. Показники, які характеризують мікроклімат: атмосферний тиск, швидкість руху повітря, відносна вологість повітря, температура повітря.

Температура повітря була оптимальною (18-20 °С). Відхилення температури від норми може сприяти порушенню роботи організму людини. Відносна вологість повітря була така як в навколишньому середовищі. При підвищенні відносної вологості виникає ймовірність порушення тепловіддачі і зниження працездатності людини. Оптимальна швидкість руху повітря у приміщенні дорівнює 0,25-0,3 м/с.

Атмосферний тиск в лабораторії такий, як і в навколишньому середовищі. Оптимальним вважається атмосферний тиск – 760 мм рт. ст. Людина може виконувати роботу в інтервалі 550-950 мм рт. ст.

Велику роль при роботі в лабораторії має провітрювання. Склад повітря: вуглекислий газ – 0,04%; азот – 78%; кисень – 20,93%; інертні гази – 0,94%. Провітрювання грає важливу роль у відновленні концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу. Щоб попередити переохолодження та пов'язані з цим захворювання слід уникати надмірних протягів [57].

У разі виникнення непередбаченої ситуації змогла б застосувати знання, отримані при вивченні охорони праці; надати медичну допомогу у разі необхідності, знаючи, що перша медична допомога потерпілим повинна надаватись правильно та негайно. У всіх випадках потерпілому забезпечується

спокій, приток свіжого повітря. При роботі в лабораторії можуть виникати травми різного характеру внаслідок невмілого використання приладів та ін.

Будь-яку рану очищують від забруднення, змазують краї настійкою йоду (рану промивати водою не можна), її дезінфікують 3% розчином перекису водню, накладають стерильну пов'язку. При роботі в лабораторії можуть виникати термічні опіки 1-го, 2-го і навіть 3-го та 4-го ступенів. Допомога при термічних опіках 1-го, 2-го ступеня: охолодити місце опіку водою, накрити пошкоджену ділянку чистою вологою серветкою, якщо пухирі розірвалися, накласти чисту, стерильну пов'язку [60].

При роботі з хімічними реактивами обов'язковий спецодяг (халат з бавовняної тканини та прорезиновий фартук). У тканині не повинно бути добавок синтетичних волокон, тому що у випадку займання оплавлені частини халату важко видалити з одягу.

При проведенні дослідів у лабораторії використовується хімічний посуд: спеціального і загального призначення, та мірний. Найчастіше використовуються пробірки та чашки Петрі. Не можна наповнювати пробірку до країв, це може призвести до розхлюпування і попадання рідин на шкіру експериментатора. Заборонено закривати пробірку пальцем і струшувати її в такому виді, тому що можна пошкодити шкіру пальця чи одержати опік. При нагріванні відкритий кінець пробірки повинен бути звернений убік від працюючого і від сусідів по столу, щоб уникнути попадання в очі чи на шкіру випадково виплеснутої рідини.

Миючи посуд необхідно стежити за тим, щоб йорж не вдарявся об дно і стінки посуду, тому що так можна проломити стінку чи вибити дно і поранитися. Інструменти, які застосовувалися в процесі роботи з тваринами після використання обробляла 1% розчином дезаквату.

Не можна виливати у раковини концентровані розчини кислот і лугів, що дурно пахнуть, та отруйні речовини і т.п. При виливанні в раковини таких речовин можливе їхнє випаровування й отруєння повітря лабораторії. Концентровані

луги і кислоти треба попередньо сильно розбавити чи нейтралізувати, щоб попередити руйнування каналізаційної мережі.

Всі легкозаймисті й пожежонебезпечні реактиви та матеріали зберігаються у герметичній шафі; луги й кислоти знаходяться окремо одне від одного. Легкі рідини містяться у хімічному посуді, що щільно закривається. При проведенні експерименту слід працювати у гумових рукавичках, мити руки після проведення досліду [56].

При проведенні досліджень застосовували світловий мікроскоп. З ціллю уникнення надмірного навантаження на очі, що може спричинити погіршення гостроти зору, уникали тривалого контакту з мікроскопом. Після підрахунку кожної проби робили короточасні перерви для зорової гімнастики та відпочинку.

У разі виникнення екстремальної ситуації треба негайно повідомити керівника робіт. При попаданні їдких та отруйних речовин на обличчя, шкіру, в очі треба мати в лабораторії в постійній готовності речовини для нейтралізації речовин, що потрапили на частини тіла, уражену ділянку слід промити великою кількістю проточної води. При цьому слід пам'ятати, що речовини які мають у своєму складі алюміній органічні речовини при з'єднанні з водою запалюються. В зв'язку з цим їх змивати водою заборонено. Після того як промили уражену ділянку приступаємо до нейтралізації: при опіках кислотою використовують 4 %-ий розчин соди, а при опіках лугом – слабким розчином оцтової або лимонної кислоти, котрими змочують серветки, які накладають на опікову поверхню [60].

Враховуючи те, що для оформлення даної роботи неможливо обійтись без комп'ютерної техніки, дотримувалась при роботі певних правил. До роботи на комп'ютері допускаються особи, що пройшли навчання та інструктаж з охорони праці. Усі особи, що працюють на комп'ютері, повинні знати міри захисту та прийоми надання першої домедичної допомоги при ураженні електричним струмом.

Вмикання комп'ютерів до електричної мережі здійснюється тільки через спеціально встановлені електричні розетки або вилки із заземленням.

Площа, що припадає на працюючого з дисплеєм, повинна дорівнювати не менше $6,0 \text{ м}^2$, відстань між робочими місцями повинна бути не менше $1,50 \text{ м}$ в ряду, і не менше $1,25 \text{ м}$ між рядками. У приміщеннях, де є відеотермінал, стіни слід фарбувати фарбами пастельних тонів. Фарбованим поверхням слід надавати матову фактуру. Допустимі рівні температури повітря в дисплейних залах $+22 \text{ }^\circ\text{C}$ – $+24 \text{ }^\circ\text{C}$ і швидкості руху повітря не менше $0,2 \text{ м/с}$.

Щоб запобігти шкідливого впливу іонізуючого випромінювання не треба сидати ближче до екрану ніж $50\text{-}70 \text{ см}$, це високочастотні електромагнітні випромінювання, що виникають в процесі одержання зображення на екрані монітору [61].

Враховуючи, що тривала робота з комп'ютером призводить до іонізації приміщення позитивними та негативними іонами, то через кожен годину 20 хвилин слід робити перерви з провітрюванням приміщення. В зв'язку з тим, що робота з комп'ютером є роботою з тривалим перебуванням в фіксованій позі, рекомендується виконувати під час перерви вправи для очей та фізичні вправи.

При виникненні аварійної ситуації металоконструкції ЕОМ опиняється під напругою. При торканні до неї відчувається проходження струму. При займанні проводки всередині апаратури треба вимкнути електроспоживання ЕОМ, вимкнувши вилку. При необхідності гасіння пожежі використати вуглекислотний вогнегасник. При виникненні аварійної ситуації повідомити підрозділ відповідної аварійної служби. Після закінчення робіт необхідно від'єднати апаратуру від електромережі [61].

Отже, знання правил техніки безпеки допомогли мені уникнути травмувань під час виконання дипломної роботи.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація тиреотропного гормону в крові хворих на гіпертиреоз знижувалася зі зростанням ступеня його тяжкості: в 3,8 рази – при легкій, 5,12 рази – середній, 7,38 рази ($p < 0,001$) – важкій формі перебігу хвороби.

2. У крові хворих на гіпертиреоз зі зростанням ступеня його тяжкості високовірогідно підвищувалися концентрації вільних трийодтироніну та тироксину: відповідно в 1,53 і 1,68 рази – при легкій, 2,12 і 2,01 рази – середній, 2,81 і 2,72 рази – важкій хворобі.

3. Показники загальної кількості еритроцитів і лейкоцитів, а також рівня гемоглобіну в крові хворих на гіпертиреоз різного ступеня тяжкості суттєво не відрізнялися від контрольних величин.

4. Швидкість осідання еритроцитів у крові хворих на гіпертиреоз при легкому ступеню хвороби високодостовірно зростала зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби: в 1,45 рази – при легкій, 1,94 рази – середній, 3,59 рази ($p < 0,001$) – важкій формі перебігу хвороби.

5. Концентрація загального білка в сироватці крові осіб хворих на гіпертиреоз знижувалася зі зростанням його важкості: в 1,17 рази – при легкій, 1,28 рази – середній, 1,44 рази ($p < 0,001$) – важкій формі перебігу хвороби.

6. Рівень глюкози в крові хворих на гіпертиреоз високодостовірно зростав зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби: в 1,23 рази – при легкій, 1,35 рази – середній, 1,47 рази – важкій формі перебігу хвороби.

7. Концентрації загального холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові осіб, хворих на гіпертиреоз, знижувалися зі зростанням ступеня його тяжкості: відповідно в 1,2 і 1,28 рази – при легкій, 1,41 і 1,53 рази – середній, 1,71 і 2,09 рази ($p < 0,001$) – важкій формі перебігу хвороби.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

Використані в роботі методи можуть бути впроваджені в навчальний процес вищих навчальних закладів. А саме в такі дисципліни, як «Біохімія», «Гематологія» та «Фізіологія людини та тварини». Студенти з цікавістю засвоять методики, представлені в проведених дослідженнях.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Бобирьова Л. Е., Дворник І. Л., Муравльова О. В. Діагностика та лікування йододефіцитних захворювань : навч. посіб. Полтава : Світоч, 2019. 421с.
2. Морфофункціональні особливості та пропедевтичні основи діагностики захворювань щитоподібної залози в різному віці : навч. посіб. / за ред. А. С. Мелентьєєва, Г. Ю. Голубової. Київ : ТОВ фірма Стром, 2019. 211с.
3. Котлюба О. В. Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози : навч.-метод. посіб. Одеса : Фоліо, 2020. 152 с.
4. Гайворонський І. В., Нічипорук А. І., Гайворонський Г. В. Анатомія та фізіологія людини : навч. посіб. Київ : Вища школа, 2019. 500 с.
5. Гайворонський І. В., Нічипорук Г. І. Функціональна анатомія ендокринної системи : навч. посіб. Київ : Вища школа, 2019. 209 с.
6. Мелентьєєв А. С. Функціональні особливості діагностики захворювань щитоподібної залози : навч. посіб. 2-е вид., перероб. та доп. Київ : Вища школа, 2019. 285 с.
7. Clinical Management of Thyroid Disease / ed. by F. E. Won, S. Radovick. Baltimore : John Hopkins University School of Medicine, 2020. 860 p.
8. Швед М. І., Пасечко Н. В., Мартинюк Л. П. Клінічна ендокринологія в схемах та таблицях : монографія. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. 132 с.
9. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія : монографія. Луцьк : Видавець Заславський О. Ю., 2019. 225 с.
10. Alexander E. K., Pearce E. N., Brent G. A. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. 2019. URL : <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2016.0457>
11. Iodine Global Network (formerly ICCIDD Global Network). Global iodine scorecard and map, 2022. URL : <http://www.ign.org/scorecard.htm>

12. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля / за заг. ред. О. В. Камінського. Київ : Старт, 2021. 224 с.
13. Боднар П. Н. Ендокринологія : монографія. Львів : Ранок, 2019. 333 с.
14. Атаман О. В. Патофізіологія : підручник : в 2-х т. 2-ге вид. Вінниця : Нова книга, 2019. Т. 2 : Патофізіологія органів і систем. 448 с.
15. Передерий Т. І., Ткач О. М. Основи внутришньої медицини : навч. посіб. Чернівці : Мередіан, 2021. 317с.
16. Чайковський Ю. Б. Гістологія. Короткий курс : навч. посіб. Київ : Навчальна книга, 2019. 280 с.
17. Боднар П. М., Баль І. І. Анатомія людини : навч. посіб. 4-те вид., доп. Київ : Наукова думка, 2021. 301с.
18. Боднар П. Н. Ендокринологія : навч. посіб. 4-те вид., перероб. та доп. Київ : Навчальна книга, 2021. 389 с.
19. Кравчук С. Ю., Черкасов В. Г. Анатомія людини : навч. посіб. 2-ге вид., доп. Київ : КМ-Академія, 2019. 200 с.
20. Морозов В. М., Шандар О. Ф. Фізіологія : навч. посіб. 3-те вид., доп. Київ : Освіта, 2020. 311с.
21. Lakatos P., Szili B., Bakos B. Thyroid hormones, glucocorticoids, insulin, and bone. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2020. Vol. 262. P. 93–120.
22. Gauthier B. R., Sola-Garcia A., Cáliz-Molina M. A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell.* 2020. Vol.19, No 11. P.132–136.
23. Fadime D. Cut off value of technetium uptake in the differential diagnosis of Graves, disease and subacute thyroiditis. *Asia Ocean journal nuclear medical biology.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 54–57.
24. Касаткіна Є. П. Актуальні питання тиреоїдології. *Українські медичні новини.* 2022. № 1. С. 46–51.
25. Seker S., Tas I. Detersnation of Thyroid Volum and its Reation with Isthmus Thickness. *Eur. J. Gtn. Med.* 2015. Vol. 7, No 2. P. 125–129.

26. Паламарчук В. О., Войтенко В. В. Профілактика та лікування тиреоїдної патології : монографія. Київ : КВІЦ, 2018. 300 с.
27. Ljungberg B. Diseases of the thyroid gland (surgical aspects) : monograph. EAU guideline, 2018. 70 p.
28. Болмаш Н. Ю. Морфологічна діагностика захворювань щитоподібної залози : монографія. Київ : Медицина, 2019. 176 с.
29. Кузьмін В. Д. Діагностика захворювань щитоподібної та паращитоподібної залоз : монографія. Чернівці: Золоті літаври, 2021. 256 с.
30. Nussey S. S., Whitehead S. A. Endocrinology. An integrated approach. BIOS Scientific Publishers Limited, 2021. 358 p.
31. Weetman A. P. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 343. P. 1236–1248.
32. Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hiperthyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2018. No 1. P. 10–19.
33. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2019. Vol. 26, No 10. P. 1343–1421.
34. Ушаков А. В. Класифікація доброякісних станів щитоподібної залози. Клінічний діагноз : монографія. Київ : Медицина, 2019. 250 с.
35. Фадєєв В. В. Нормативи рівня ТТГ: чи потрібні зміни? *Новини медицини та фармації.* 2022. № 11. С. 18–20.
36. Сандриков В. А., Фисенко Л. С., Стручкова Т. Я. Комплексне дослідження щитоподібної залози : монографія. Одеса : Юніверс, 2019. 96 с.
37. Семененя І. Г. Функціональне значення щитоподібної залози. *Українські медичні новини.* 2021. № 14. С. 41–50.
38. Hansen J. M., Skovsted L., Sierbaek Nielsen K. Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 2023. No 2. P. 276 –284.
39. Herold G. *Internal Medicine.* 2022. 428 p.

40. Dinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid*. 2021. Vol. 9, No 7. P. 15–31.
41. Sawiska N., Sowinski J. Correlation between thyroid volum and humoral thyroid autoimmunity after radioiodine therape in Graves disease. *Endokrynol. Pol.* 2020. Vol. 63 , No 1. P. 10–13.
42. Cohen S., Janicki-Deverts D., Doyle W. J. Diagnosis and treatment in endocrinology. A problematic approach. *Proceedings of the national academy of sciences of the united state of America*. 2012. Vol. 109, No 16. P. 5995–5999.
43. Douglass R. S., Kahaly G. J., Patel A. Teprotumumab for the treatment of active thyroid organism disease. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No 4. P. 341–352.
44. Walter F., Boron P. Clinical interpretation and diagnostic value of laboratory indicators in the clinic of internal medicine: a study guid. Elsevier; Saunders, 2019. 1300 p.
45. Сиволап В. Д., Каджарян В. Г., Солов'юк О. О. Оцінювання результатів лабораторних та інструментальних досліджень в ендокринології : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 90 с.
46. Методи клінічних лабораторних досліджень / під ред. В. С. Камишнікова. 8-е вид. Харків : МЕДпресс-інформ, 2020. 736 с.
47. Ушаков А. В. Аналіз крові при захворюваннях щитоподібної залози: Керівництво для пацієнтів. Київ : Клініка лікаря А. В. Ушакова, 2018. 272 с.
48. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження. Київ : Медицина, 2021. 352 с.
49. Долгов В. В. Клінічна лабораторна діагностика. Харків : МЕДпресс-інформ, 2019. 1088 с.
50. Іванов А. А. Клінічна лабораторна діагностика / під. ред. У. А. Косякової. Вінниця : Нова Книга, 2019. 432 с.
51. Кишкун А. А. Клінічна лабораторна діагностика. Черкаси : ДЮ-Медіа, 2019. 976 с.
52. Купновицька І. Г., Ерстенюк А. М. Лабораторна діагностика : навч. посіб. Вінниця : Нова Книга, 2020. 320 с.

53. Горошко М. П., Миклуш С. І., Хомюк П. Г. Біометрія. Львів : Камула, 2004. 236 с.
54. Калінін М. І., Єлісєєв В. В. Біометрія : підручник для студ. ВНЗ біол. і екол. напрям. Миколаїв : Вид-во МФ НаУКМА, 2000. 204 с.
55. Bahn Chair R. S., Burch H. B., Cooper D. S., Garber J. R. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2021. No 6. P. 51–63.
56. Зеркалов Д. В. Охорона праці в галузі: загальні вимоги : навч. посіб. Київ : Основа, 2018. 551 с.
57. Шевченко А. М., Яворівський О. П. Гігієна праці. Вінниця : Нова книга, 2016. 840 с.
58. Чекулаєв В. Є., Горожанкіна Є. Н., Лепеха В. В. Охорона праці та електробезпека : підручник. Луцьк : ФГБОУ, 2019. 304 с.
59. Правила пожежної безпеки в Україні. Державний реєстр нормативних актів з питань пожежної безпеки (Реєстр НАПБ). Київ : Пожежінформтехніка, 2001. 238 с.
60. Григус І. М., Романишин М. Я. Перша медична допомога. Львів : Новий Світ-2000, 2020. 176 с.
61. Бедрій Я.-Я. І. Основи охорони праці користувачів персональних комп'ютерів : навч. посіб. для студ. ВНЗ та інженерів-практиків. Тернопіль : Навчальна книга-Богдан, 2014. 144 с.