

УДК 661.12:658.562:615.07

<https://doi.org/10.24959/cphj.21.1546>**С. В. Місюрьова, Н. О. Свід, В. Є. Доброва, І. А. Отрішко, В. В. Пропіснова**

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ВАЛІДАЦІЯ БІОХІМІЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ У ЗРАЗКАХ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ЯК ОСНОВА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ДІАГНОСТИКИ ДИСЛІПІДЕМІЙ

Основними принципами створення системи якості у сучасній лабораторній діагностиці є стандартизація лабораторних процесів через розробку стандартних операційних процедур; загальне управління якістю лабораторних досліджень на основі розробки та виконання вимог міжнародних стандартів (згідно з ISO 15189:2015 «Лабораторії медичні. Основні вимоги до якості і компетентності»); контроль за якістю всіх етапів лабораторного процесу через впровадження процедури валідації.

Мета. Розробка методики проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічної методики визначення рівня загального холестерину у біологічних рідинах у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була стандартизована методика визначення концентрації загального холестерину. Валідацію методики проведено при використанні тест-набору «Cholesterol Reagent Set» та за стандартним зразком «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1», виробництва High Technology, Inc. (США) з відомою концентрацією. Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus виробництва фірми «Bayer Corporation», Німеччина. При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок.

Результати. У Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ були розроблені протокол та валідаційний звіт для оцінки придатності методики визначення концентрації холестерину в біологічних рідинах фотометричним ферментативним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus (за допомогою реагентів та контрольного матеріалу виробництва High Technology, Inc., США). Були визначені валідаційні характеристики методики: збіжність і відтворюваність, правильність та невизначеність вимірювань. Оцінка внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності даної методики вказує на відсутність грубих помилок у роботі приладу та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань. Оцінка правильності методики (проводилась за допомогою контрольного матеріалу) довела, що систематична похибка не значима (по заданому критерію прийнятності). Розрахунок розширеної невизначеності показав, що отримані значення рівня загального холестерину можна вважати точними та достовірними.

Висновки. Валідація методики визначення загального холестерину в крові людини фотометричним ферментативним методом довела, що дана методика має робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняє встановленим критеріям, а вимірювані за її допомогою параметри відповідають належним.

Ключові слова: валідація; методика визначення; загальний холестерин; збіжність та відтворюваність; правильність та невизначеність вимірювань

S. V. Misiurova, N. O. Svid, V. Ye. Dobrova, I. A. Otrishko, V. V. Propisnova*National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

Validation of the biochemical method for determining the total cholesterol level in the samples of biological fluids as a base for providing the quality of dyslipidemia diagnostics

The main principles of creating a quality system in modern laboratory diagnostics are standardization of laboratory processes by developing standard operating procedures, general quality management of laboratory research based on the development and implementation of the requirements of international standards (according to ISO 15189: 2015 "Medical laboratories. Basic requirements for quality and competence"), the quality control of all stages of the laboratory process through the implementation of the validation procedure.

Aim. To develop a methodology for conducting validation procedures to assess the suitability of the biochemical method for determining the level of total cholesterol in biological fluids in the Clinical Diagnostic Laboratory (CDC) of the Clinical Diagnostic Center of the National University of Pharmacy (NUPh).

Materials and methods. The study object was a standardized method for determining the concentration of total cholesterol. The method was validated using the "Cholesterol Reagent Set" test kit and the standard sample "Chemical control. Reagent kit. Level 1" manufactured by High Technology, Inc. (USA) with the known concentration. The measurements were performed on an Express Plus automatic biochemical analyzer manufactured by Bayer Corporation, Germany. When processing the research results the indicators of descriptive statistics were used, and a number of statistical evaluations were performed.

Results. A protocol and a validation report were developed at the Clinical Diagnostic Laboratory of the CDC of the NUPh to assess the suitability of the method for determining the concentration of cholesterol in biological fluids by the photometric enzymatic method on an Express Plus automatic biochemical analyzer (using reagents and the control material manufactured by High Technology, Inc., USA). The following validation characteristics of the method were determined:

repeatability and reproducibility, correctness and uncertainty of measurements. The assessment of the intralaboratory reproducibility and intermediate precision of this method indicates the absence of gross errors in the operation of the instrument and statistically important differences in measurements. The assessment of the correctness of the method (carried out using the control material) proved that the systematic error was insignificant (by the specified acceptance criterion). The expanded uncertainty calculation showed that the values of the total cholesterol level obtained can be considered accurate and reliable.

Conclusions. Validation of the method for determining total cholesterol in the human blood by the photometric enzymatic method has proven that this method has performance characteristics corresponding to the regulated ones, meets the specified criteria, and the parameters measured with it correspond to the proper ones.

Key words: validation; determination method; total cholesterol; precision and reproducibility; correctness and uncertainty of measurements

С. В. Мисюрева, Н. А. Свид, В. Е. Добрава, И. А. Отришко, В. В. Прописнова

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Валидация биохимической методики определения уровня общего холестерина в образцах биологических жидкостей как основа обеспечения качества диагностики дислипидемий

Основными принципами создания системы качества в современной лабораторной диагностике являются: стандартизация лабораторных процессов путем разработки стандартных операционных процедур; общее управление качеством лабораторных исследований на основе разработки и выполнения требований международных стандартов (согласно ISO 15189:2015 «Лаборатории медицинские. Основные требования к качеству и компетентности»); контроль за качеством всех этапов лабораторного процесса через внедрение процедуры валидации.

Цель. Разработка методики проведения валидационных процедур по оценке пригодности биохимической методики определения уровня общего холестерина в биологических жидкостях в Лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра НФАУ.

Материалы и методы. Объектом исследования была стандартизированная методика определения концентрации общего холестерина. Валидацию методики проведено при использовании тест-набора «Cholesterol Reagent Set» и по стандартному образцу «Химический контроль. Набор реагентов. Уровень 1» производства High Technology, Inc. (США) с известной концентрацией. Измерения проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Express Plus производства фирмы «Bayer Corporation», Германия. При обработке результатов исследования были использованы показатели описательной статистики и проведен ряд статистических оценок.

Результаты. В Лаборатории клинической диагностики КДЦ НФАУ были разработаны протокол и валидационный отчет для оценки пригодности методики определения концентрации холестерина в биологических жидкостях фотометрическим ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Express Plus (с помощью реагентов и контрольного материала производства High Technology, Inc., США). Были определены валидационные характеристики методики: сходимости и воспроизводимости, правильности и неопределенности измерений. Оценка внутренилабораторной сходимости и воспроизводимости данной методики указывает на отсутствие грубых ошибок в работе прибора и статистически важных различий при проведении измерений. Оценка правильности методики (проводилась с помощью контрольного материала) доказала, что систематическая погрешность не значима (по заданному критерию приемлемости). Расчет расширенной неопределенности показал, что полученные значения уровня общего холестерина можно считать точными и достоверными.

Выводы. Валидация методики определения общего холестерина в крови человека фотометрическим ферментативным методом доказала, что данная методика имеет рабочие характеристики, которые соответствуют регламентированным, удовлетворяет установленным критериям, а измеренные с ее помощью параметры соответствуют должным.

Ключевые слова: валидация; методика определения; общий холестерин; сходимости и воспроизводимости; правильности и неопределенности измерений

Висока поширеність серцево-судинних захворювань у всьому світі змусила говорити про «епідемію» цих хвороб у другій половині ХХ століття. Істотно ситуація не змінилася і в ХХІ столітті [1]. Серцево-судинні захворювання, більш ніж 2/3 яких складають ішемічна хвороба серця, зокрема інфаркт міокарда, інсульт і хвороби периферичних артерій, пов'язані з атеросклерозом і залишаються провідною причиною смертності у всьому світі [2].

Одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань є порушення обміну холестерину (ХС) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – гіперхолестеринемія. На теперішній час показники вмісту ХС і ліпопротеїдів

розглядаються в рамках комплексної оцінки кардіоваскулярного ризику. Відповідно до рекомендацій ESC/EAS 2016 г. (European Society of Cardiology – Європейського товариства кардіологів/ European Atherosclerosis Society – Європейського товариства атеросклерозу) щодо діагностики та лікування дисліпідемій рівень загального холестерину необхідно досліджувати для оцінки загального ризику розвитку серцево-судинних захворювань при використанні шкали SCORE (шкали для визначення сумарного серцево-судинного ризику) [3].

Ефективна діагностика атеросклеротичного процесу і особливо на стадії відсутності клінічних проявів і, як наслідок, своєчасно вжиті

заходи профілактики і терапії є основою в боротьбі з атеросклерозом і зумовленими ним захворюваннями [4].

Тому діагностика дисліпідемій повинна бути заснована на надійному методі та якісному виконанні дослідження, що дозволить отримати достовірні лабораторні дані [1]. При цьому під якістю розуміють наявність упевненості в тому, що правильно і своєчасно призначений діагностичний тест виконано на достатньому аналітичному рівні та супроводжується необхідною інформацією для його інтерпретації [5].

Зусиллями фахівців лабораторної діагностики та медичної метрології розроблені методичні підходи (у форматі нормативного документа) для виконання методик вимірювань у клініко-діагностичних лабораторіях з орієнтацією на систему ISO 15189: 2015 «Лабораторії медичні. Основні вимоги до якості і компетентності». Згідно з цими підходами для проведення біохімічних вимірів, крім засобів вимірювальної техніки, необхідна наявність складного валідованого біохімічного аналітичного процесу та аналітичної системи [6].

Метою нашої роботи було дослідження методики проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічної методики визначення рівня загального холестерину у зразках біологічних рідин у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стала стандартизована методика визначення рівня загального холестерину. Валідацію методики проведено при використанні тест-набору «Cholesterol Reagent Set» та за стандартним зразком «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1» виробництва High Technology, Inc. (США) з відомою концентрацією ($C_{\text{ст}}$) загального холестерину 7,55 ммоль/л, допустимий діапазон відхилень складав $\pm 1,14$ ммоль/л.

При порівнянні якості та вірогідності визначення холестерину в біологічних рідинах фотометричним ферментативним методом при роботі був використаний автоматичний біохімічний аналізатор Express Plus виробництва фірми «Bayer Corporation», Німеччина. Порівняння було проведено з метою відсутності грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань двох операторів-лаборантів і при проведенні вимірювань за часовим фактором [7].

При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок. За методикою були визначені валідаційні характеристики: збіжність і відтворюваність, правильність та невідзначеність [8].

Результати та їх обговорення

Процедура валідації методики визначення концентрації загального холестерину при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus складається з кількох етапів.

Спочатку був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості даної методики; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати. Враховуючи те, що при відтворенні даної методики використовується прилад з широким робочим діапазоном довжин хвиль $\lambda = 340\text{--}570$ нм, межа виявлення буде обумовлюватися характеристиками тест-набору. Тест-набір, що використовується для визначення холестерину, має діапазон визначуваних концентрацій від 0,08 до 19,4 ммоль/л. Отже, надалі будемо вважати, що межа виявлення даної методики складає 0,08 ммоль/л, виключимо цей пункт із подальших валідаційних процедур [9].

Далі у Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ був розроблений валідаційний протокол, у якому визначено персонал, який залучається до процедури валідації; надано інформацію та документальне підтвердження щодо належної роботи приладу, який використовується; обумовлено послідовність експериментів, їх кількість, форми і спосіб їх надання, а також зроблено вибір прийнятних для оцінки статистичних методів обробки результатів вимірювань. Планування експерименту було проведено з метою максимально спростити роботу, враховуючи розумне використання результатів для здійснення оцінок декількох параметрів [7]. Враховуючи те, що кількість потрібних даних може варіюватися, дотримувались рекомендацій ДФУ, в яких запропоновано для кожної серії робити не менше трьох вимірів [10].

У процесі оцінки внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності за допомогою діаграми Ішикави був проведений аналіз можливих причин втрати точності при визначенні рівня концентрації холестерину на біохімічному аналізаторі Express Plus.

Основним джерелом втрати точності при роботі на приладі є оператор-лаборант, який виконує дослідження. Від рівня його кваліфікації та навичок залежить достовірність і точність проведених вимірювань. Також на правильність проведення методики впливає часовий фактор, який підлягає перевірці [11]. Вплив температури зовнішнього середовища при проведенні процедури валідації враховано не було, оскільки температура підтримується на постійному рівні (за допомогою кондиціонерів, які встановлені в приміщеннях лабораторії). Так як біохімічний аналізатор робить забір біологічних рідин, вимірювання оптичної щільності та додавання реагентів

здійснювались автоматично, і ці фактори не враховувались. Вплив відповідального з контролю якості на роботу приладу і, відповідно, результат – опосередкований, тому ми не враховували його у подальшому дослідженні [12].

Для перевірки впливу фактора «оператор-лаборант» на показники збіжності та відтворюваності всередині лабораторії два оператори-лаборанти однакової кваліфікації провели по п'ять вимірів спостережень на стандартному зразку холестерину ($C_{\text{ст}} = 7,55$ ммоль/л) на біохімічному аналізаторі (таблиця).

Для оцінки збіжності проведених за допомогою даної методики всередині лабораторії вимірювань перевіряється гіпотеза про рівність дисперсій $H_0: s^2_1 = s^2_2$. У випадку, коли кількість серій становить дві, використовують критерій Фішера [13].

За критерієм Фішера було розраховано вибіркове значення при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus: $F_{0,975} = 1,349$ для холестерину. Розраховане значення цього критерію значно менше за критичне значення критерію Фішера $F_{0,975} (n = 4, f = 4) = 6,388$. Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що дисперсії в даних серіях є рівними і такими, які належать до однієї генеральної сукупності, що вказує на відсутність грубих помилок у роботі приладу та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань обох операторів-лаборантів [7].

За результатами вимірювань, наведених у таблиці, можна оцінити представлені розраховані оцінки дисперсій збіжності та відтворюваності при роботі на приладі, а також межі збіжності ($r = 2,77 \times \sigma_r$) та відтворюваності ($R = 2,77 \times S_R$). Отже, дану методику слід вважати такою, що має внутрішньолабораторну збіжність по досліджуваному фактору [14].

Наступним етапом була досліджена правильність методики за часовим фактором. Правильність у межах лабораторії оцінювалася за допомогою того ж самого стандартного зразка в умовах внутрішньолабораторної збіжності і відтворюваності. Кожна серія вимірювань перевірена на однорідність. Для перевірки впливу цього фактора одним оператором-лаборантом були проведені шість серій, в кожній з яких проведено по п'ять вимірів у різний час роботи аналізатора [15].

Була розрахована імовірність того, що середні значення для всіх вимірів у кожній з наведених серій є рівними і відносяться до однієї генеральної сукупності за критерієм Стьюдента [16]. Ця імовірність склала: $T_B = 0,165$, що не перевищує рівень значимості $T_{\text{кр}} = 2,571$ і доводить правильність виконання методики в різний час роботи біохімічного аналізатора Express Plus.

Таблиця

Результати вимірювань внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності при перевірці впливу фактора «оператор-лаборант»

J	Загальний холестерин	
	Оператор 1	Оператор 2
1	7,2	6,9
2	7,6	7,1
3	7,5	7,4
4	7,3	7,3
5	7,1	7,5
\bar{X}_j	7,34	7,24
S_j	0,207	0,241
$\bar{\bar{X}}$	7,29	
σ_r	0,225	
S_B	0,071	
S_R	0,174	
r	0,622	
R	0,482	
U_p	1,14	

Крім того, була розрахована розширена невизначеність вимірювань загального холестерину $U_p = t_s(p, v_{\text{эф}}) \cdot u_c(y)$ в умовах збіжності, відтворюваності та правильності даної методики з метою метрологічної оцінки придатності методики [17]. Результати розрахунків представлені в таблиці. Вона склала $U_p = 1,14$, яка свідчить, що в діапазоні $7,55 \pm 1,14$ ммоль/л отримані значення рівня холестерину можна вважати точними та достовірними.

Лабораторія клінічної діагностики КДЦ НФаУ щорічно бере участь у програмі зовнішнього міжлабораторного порівняння результатів вимірювань та проводить внутрішньолабораторний контроль якості, тому з метою визначення основних можливих причин втрати точності при проведенні вимірювань було вирішено провести аналіз роботи Лабораторії за допомогою карти Шухарта (рис.). Вона розраховувалась та будувалась на базі вищепроведених валідаційних оцінок даної методики визначення холестерину [7].

На підставі даних валідаційних заходів ми можемо зробити висновок, що впродовж жовтня 2019 року – березня 2020 року вплив систематичної похибки на процес вимірювання рівня холестерину був незначущим.

Таким чином, валідація біохімічної методики визначення рівня загального холестерину в

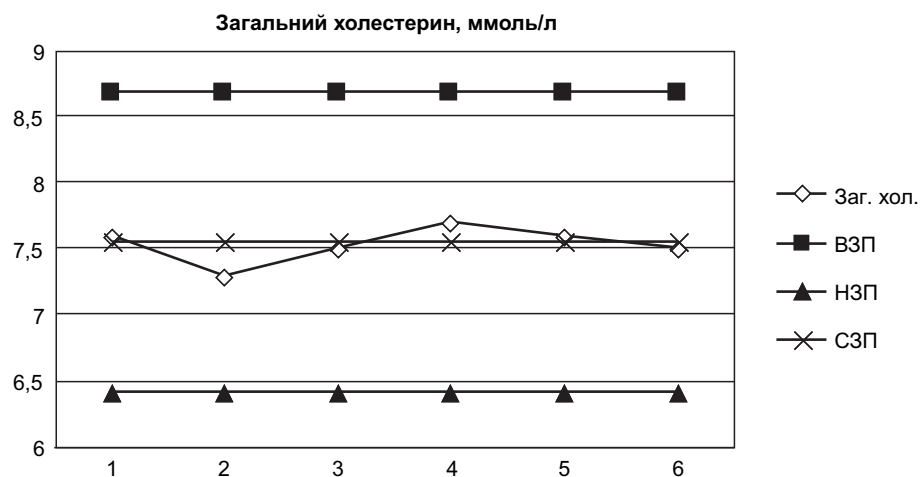


Рис. Карта Шухарта вимірювання рівня загального холестерину впродовж жовтня 2019 р. – березня 2020 р.
Примітка. ВЗП – верхнє значення показника; НЗП – нижнє значення показника; СЗП – середнє значення показника.

сироватці людини за допомогою біохімічного аналізатора Express Plus довела, що дана методика має робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняє встановленим критеріям, а вимірювані за її допомогою параметри відповідають належним.

ВИСНОВКИ

1. У ході нашої роботи були визначені особливості, підходи та вимоги до оцінки валідації біохімічної методики визначення рівня загального холестерину в біологічних рідинах та ключові моменти виникнення невизначеностей при проведенні вимірювання у Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ.

2. Доведено, що валідація методики «Порівняння якості та вірогідності визначення загального холестерину в біологічних рідинах при роботі на біохімічному аналізаторі Express Plus» має робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за її допомогою параметри відповідають належним.

3. Оцінка внутрішньолaboratorної збіжності та відтворюваності методики визначення концентрації холестерину вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. PCSK9 R46L lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study / Y. G. L. Saavedra et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014. Vol. 34, Iss. 12. P. 2700–2705. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304406>.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК III пересмотра 2007 г. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007. № 6 (6), прилож. 2. С. 1–26. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0>.
3. Недуг под грозным названием атеросклероз / Медицинский центр Юнимед. URL: <http://unimed.zp.ua/nedug-pod-groznym-nazvaniem-ateroskleroz>.
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham et al. *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 194, Iss. 1. P. 1–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.024>.
5. Про затвердження Концепції системи менеджменту якості в медичних лабораторіях України у відповідності до вимог міжнародних стандартів та Плану заходів щодо її реалізації : Наказ МОЗ України від 01.10.2015 р. № 644. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25118>.
6. Анализы для диагностики и контроля заболеваний печени: типы, показатели и расшифровка результатов. URL: <https://www.kp.ru/guide/analizy-pri-zabolevanijakh-pecheni.html>.
7. Валідація біохімічної методики визначення рівня аміаку у зразках біологічних рідин як інструмент забезпечення якості діагностики гіперамонемій / С. В. Місюрьова та ін. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24, № 1. С. 56–62. DOI: 10.24959/cphj.20.1518.
8. Забезпечення якості біохімічних досліджень в системі управління даними при клінічних випробуваннях / К. Л. Ратушна та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 4 (27). С. 17.
9. Впровадження системи якості згідно з державним стандартом ISO 15189:2015 у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету: прикладні аспекти / С. В. Місюрьова та ін. *Клінічна фармація*. 2018. Т. 22, № 1. С. 28–33. DOI: 10.24959/cphj.18.1449.
10. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: РЕПІГ, 2001. 556 с.
11. Контроль качества лабораторных исследований / подгот. А. Яковец. *Здоров'я України*. 2008. № 15-16 (Общетеραπεvтический номер). URL: <https://health-ua.com/article/16468-kontrol-kachestva-laboratornyh-issledovanij>.

12. Добрава В. Є. Теоретичні аспекти планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2010. № 3 (11). С. 6 – 11.
13. ГОСТ Р ИСО 15189–2009. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности (ISO 15189:2007). Офиц изд. Взамен ГОСТ Р ИСО 15189–2006. Москва : Стандартиформ. 2010. 38 с. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data/491/49107.pdf>.
14. Забезпечення якості біохімічних досліджень за допомогою валідаційних процедур у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету на прикладі методик визначення рівнів загального та прямого білірубіну у біологічних рідинах / С. В. Місюрьова та ін. *Клінічна фармація*. 2018. Т. 22, № 3. С. 52–57. DOI: 10.24959/cphj.18.1468.
15. Валідація біоаналітичних методів для фармакологічних досліджень лікарських засобів згідно вимог стандарту ДСТУ ISO/IEC 17025:2005 / В. Є. Добрава та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2009. Вип. 4 (6). С. 9–13.
16. Підходи до впровадження системи якості згідно з ISO 15189:2015 у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету на прикладі методик визначення рівнів лактат-дегідрогенази та глюкози у біологічних рідинах / С. В. Місюрьова та ін. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 3. С. 12–18. DOI: 10.24959/cphj.19.1486.
17. Добрава В. Є., Зупанець І. А. Теоретичні підходи до оцінки та розрахунку невизначеностей результатів клінічних випробувань. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 4. С. 18–20.

References

1. Saavedra, Y. G., Dufour, R., Davignon, J., Baass, A. (2014). PCSK9 R46L lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 34, 2700-2705. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304406>.
2. Діагностика і корекції порушень ліпідного обміну з тsel'iu профілактики і лічення атеросклероза. Рекомендації VНОK III пересмотра. (2007). *Кардіоваскулярна терапія і профілактика*, 6 (6 (приложеніє 2)), 1-26. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0>.
3. Nedug pod groznym nazvaniem ateroskleroz. *Meditsinskii tcentr Yunimed*. Available at: <http://unimed.zp.ua/nedug-pod-groznym-nazvaniem-ateroskleroz/>.
4. Graham, I. et al. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*, 147, 1-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.024>.
5. MOZ Ukrainy. (2015). Nakaz vid 01.10.2015 r. № 644 «Pro zatverdzhennia Kontseptsii systemy menedzhmentu yakosti v medychnykh laboratoriiakh Ukrainy u vidpovidnosti do vymoh mizhnarodnykh standartiv ta Planu zakhodiv shchodo yii realizatsii». *ips.ligazakon.net*. Available at: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25118>.
6. Analizy dlia diagnostiki i kontroliia zabolevanii pecheni: tipy, pokazateli i rasshifrovka rezultatov. Available at: <https://www.kp.ru/guide/analizy-pri-zabolevaniyakh-pecheni.html>.
7. Misiurova, S. V., Svid, N. O., Dobrava, V. Ye., Otrishko, I. A., Propisnova, V. V. (2020). *Klinichna farmatsiia*, 24 (1), 56-62. doi : 10.24959/cphj.20.1518.
8. Ratushna, K. L., Mazur, N. S., Zupanets, K. O., Dobrava, V. Ye. (2013). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4 (27), 17.
9. Misiurova, S. V., Dobrava, V. Ye., Svid, N. O., Otrishko, I. A. (2018). *Klinichna farmatsiia*, 22 (1), 28-33. doi: 10.24959/cphj.18.1449.
10. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2001). 1st ed. Kharkiv: RIREH, 556.
11. Yakovets, A. (2008). Zdorov'ia Ukrainy, 15-16 (Obshcheterapevticheskii nomer). Available at: <https://health-ua.com/article/16468-kontrol-kachestva-laboratornyh-issledovanij>.
12. Dobrava, V. Ye. (2010). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3 (11), 6 – 11.
13. Laboratorii meditsinskie. Chastnye trebovaniia k kachestvu i kompetentnosti (ISO 15189:2007). (2010). *GOST R ISO 15189–2009*. Moscow: Standartiform, 38. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Data/491/49107.pdf>.
14. Misiurova, S. V., Dobrava, V. Ye., Svid, N. O., Otrishko, I. A., Saharova, T. S. (2018). *Klinichna farmatsiia*, 22 (3), 52-57. doi: 10.24959/cphj.18.1468.
15. Dobrava, V. Ye., Kovalenko, S. M., Maloshtan, L. M., Stepanova, K. O. (2009). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 4 (6), 9 – 13.
16. Misiurova, S. V., Dobrava, V. Ye., Svid, N. O., Otrishko, I. A., Propisnova, V. V. (2019). *Klinichna farmatsiia*, 23 (3), 12-18. doi: 10.24959/cphj.19.1486.
17. Dobrava, V. Ye., Zupanets, I. A. (2011). *Klinichna farmasiia*, 15 (4), 18-20.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Місюрьова С. В., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Misiurova S. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Мисюрєва С. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Свід Н. О., лікарка-лаборантка Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-6473-8886>)

Svid N. O., medical laboratory scientist of the Clinical Diagnostics Laboratory of Clinical and Diagnostics Center, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-6473-8886>)

Свід Н. А., врач-лаборант Лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-6473-8886>)

Доброва В. Є., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

Dobrova V. Ye., Doctor of Pharmacy (Dr.habil.), professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

Доброва В. Е., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

Отришко І. А., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Otrishko I. A., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Отришко И. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Прописнова В. В., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>)

Propisnova V. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>)

Прописнова В. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailling address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.

+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 20.10.2020 р.