

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

УДК 661.12:658.562:615.07

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1468>*С. В. Місюрьова, В. Є. Доброва, Н. О. Свід, І. А. Отришко, Т. С. Сахарова*

Національний фармацевтичний університет

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

Основними принципами створення системи якості у сучасній лабораторній діагностиці є наступні: стандартизація лабораторних процесів через розробку стандартних операційних процедур; загальне управління якістю клінічних лабораторних досліджень на основі розробки та виконання вимог міжнародних стандартів; контроль за якістю всіх етапів лабораторного процесу через впровадження процедури валідації.

Мета. Дослідження аспектів забезпечення якості у лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ шляхом проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічних методик.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали стандартизовані біохімічні методики визначення рівнів загального та прямого білірубину у зразках біологічних рідин. У якості контрольної сироватки був обраний «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1» виробництва High Technology, Inc. (США) з відомою концентрацією аналітів. Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus фірми Bayer (Німеччина). При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок.

Результати. Процедура валідації методик складається з кількох етапів. Спочатку був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості методик визначення загального та прямого білірубину в біологічних рідинах; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати. Потім були розроблені протоколи для оцінки придатності даних методик та визначені валідаційні характеристики. Оцінка внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності методик визначення концентрації загального та прямого білірубину фотометричним методом при роботі на біохімічному аналізаторі Express Plus, яка була проведена двома операторами-лаборантами однакової кваліфікації, вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань. Оцінка правильності методик, проведених за допомогою контрольної сироватки, довела, що систематична похибка не значима (по заданому критерію прийнятності). Отже, дані методики, які були атестовані, забезпечують правильність вимірів у межах лабораторії. Розширена невизначеність, яка була розрахована як метрологічна оцінка придатності, показала, що отримані значення рівнів загального та прямого білірубину можна вважати точними та достовірними.

Висновки. Валідація методик визначення загального та прямого білірубину в крові людини фотометричним методом довела, що дані методики мають робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за їхньою допомогою параметри відповідають належним.

Ключові слова: валідація; методики визначення; загальний та прямий білірубін; збіжність та відтворюваність; правильність та невизначеність вимірювань

*S. V. Misiurova, V. Ye. Dobrova, N. O. Svid, I. A. Otrishko, T. S. Sakharova**National University of Pharmacy*

Quality assurance of the biochemical studies using validation procedures in the Laboratory of Clinical Diagnostics of the Clinical Diagnostic Center of the National University of Pharmacy on the example of the method for determining the level of total and direct bilirubin in biological fluids

The main principles for creation of the quality system in modern laboratory diagnostics are standardization of laboratory processes by developing standard operating procedures; general quality management of clinical laboratory research based on development and implementation of the requirements of international standards; the quality control at all stages of the laboratory process through introduction of the validation procedure.

Aim. To study the quality assurance aspects in the Laboratory of Clinical Diagnostics of the Clinical and Diagnostic Center of the National University of Pharmacy (NUPh) by carrying out the validation procedures for assessing the intra-laboratory reproducibility of biochemical methods.

Materials and methods. The objects of the study were the standardized biochemical methods for determining the levels of total and direct bilirubin in the samples of biological fluids. As a control serum "Chemical control. Reagent kit" manufactured by High Technology, Inc. (USA) with the known concentration of analytes was used. The measurements were performed on an Express Plus automatic biochemical analyzer (Bayer, Germany). When processing the results of the study the indicators of descriptive statistics were used, and a number of statistical estimates were made.

Results. The procedure for validating the method consists of several stages. First of all, the validation scenario was compiled: the peculiarities of the methods for determining total and direct bilirubin in biological fluids were determined; the parameters to be evaluated were analyzed. Secondly, protocols were developed for assessing the suitability of these methods, and the validation characteristics were determined. The intralaboratory convergence and reproducibility of the methods for determining the concentration of total and direct bilirubin by the photometric method when working with an Express Plus biochemical analyzer was assessed by two operators-technicians of the same qualification. It indicates the absence of gross errors in the analyzer operation and statistically significant differences in the measurement. The assessment of correctness of the methods performed using the control serum proved that the systematic error was insignificant (according to the acceptance criterion specified). Thus, these methods, which have been certified, provide the correctness of measurements within the laboratory. The increased uncertainty calculated as a metrological assessment of acceptability has shown that the values of total and direct bilirubin levels obtained can be considered to be accurate and reliable.

Conclusions. Validation of the methods for determination of total and direct bilirubin in the human blood by the photometric method has proven that these procedures have performance characteristics that correspond to the regulated ones, meet the criteria set, and the parameters measured with them correspond to the proper ones.

Key words: validation; methods of determination; total and direct bilirubin; convergence and reproducibility; accuracy and uncertainty of measurements

C. В. Мисюрева, В. Е. Доброва, Н. А. Свид, И. А. Отришко, Т. С. Сахарова

Национальный фармацевтический университет

Обеспечение качества биохимических исследований с помощью валидационных процедур в лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета на примере методики определения уровня общего и прямого билирубина в биологических жидкостях

Основными принципами создания системы качества в современной лабораторной диагностике являются: стандартизация лабораторных процессов путем разработки стандартных операционных процедур; общее управление качеством клинических лабораторных исследований на основе разработки и выполнения требований международных стандартов; контроль качества на всех этапах лабораторного процесса через внедрение процедуры валидации.

Цель. Исследование аспектов обеспечения качества в лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра НФаУ путем проведения валидационных процедур по оценке внутрिलाбораторной воспроизводимости биохимических методик.

Материалы и методы. Объектами исследования стали стандартизированные биохимические методики определения уровней общего и прямого билирубина в образцах биологических жидкостей. В качестве контрольной сыворотки был выбран «Химический контроль. Набор реагентов» производства High Technology, Inc. (США) с известной концентрацией аналитов. Измерения проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Express Plus фирмы Вауег (Германия). При обработке результатов исследований были использованы показатели описательной статистики и проведен ряд статистических оценок.

Результаты. Процедура валидации методик состоит из нескольких этапов. Прежде всего был составлен валидационный сценарий: установлены особенности методик определения общего и прямого билирубина в биологических жидкостях; проанализированы параметры, которые нужно оценивать. После этого были разработаны протоколы для оценки пригодности данных методик и определены валидационные характеристики. Оценка внутрिलाбораторной сходимости и воспроизводимости методик определения концентрации общего и прямого билирубина фотометрическим методом при работе на биохимическом анализаторе Express Plus, которая была проведена двумя операторами-лаборантами одинаковой квалификации, указывает на отсутствие грубых ошибок в работе анализатора и статистически важных различий при проведении измерений. Оценка правильности методик, проведенных с помощью контрольной сыворотки, доказала, что систематическая погрешность незначима (по заданному критерию приемлемости). Таким образом, данные методики, которые были аттестованы, обеспечивают правильность измерений в пределах лаборатории. Расширенная неопределенность, которая была рассчитана как метрологическая оценка приемлемости, показала, что полученные значения уровня общего и прямого билирубина можно считать точными и достоверными.

Выводы. Валидация методик определения общего и прямого билирубина в крови человека фотометрическим методом доказала, что данные методики имеют рабочие характеристики, которые соответствуют регламентированным, удовлетворяют установленным критериям, а измеренные с их помощью параметры соответствуют надлежащим.

Ключевые слова: валидация; методики определения; общий и прямой билирубин; сходимость и воспроизводимость; правильность и неопределенность измерений

Увсьому світі захворювання печінки посідають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності населення. В останні 10 років відзначається виражена тенденція до зростання захворюваності серед осіб працездатного віку, що визначає велику соціальну значимість хвороб гепатобілярної системи. В еко-

номічно розвинених країнах хронічні захворювання печінки посідають 3-4 місце в структурі загальної захворюваності населення, цироз печінки входить до числа шести основних причин смерті пацієнтів у віці 35-60 років і становлять від 17 до 30 випадків на 100 000 населення [1]. Різкому збільшенню числа хворих з хронічними

захворюваннями печінки сприяють збільшення рівня захворюваності на вірусні та токсичні (алкогольні та медикаментозні) гепатити, а також істотне зростання числа хворих з ожирінням і цукровим діабетом, які є основною причиною розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки [2].

Порушення функцій печінки виявляють за допомогою біохімічних досліджень сироватки крові, що проявляється рядом лабораторних синдромів.

Синдром цитолізу – це синдром порушення цілісності гепатоцитів. Характеризується підвищенням у плазмі крові активності індикаторних ферментів – аспарагінової (АсАТ) та аланінової (АлАТ) трансаміназ, лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментів – ЛДГ₄ і ЛДГ₃, а також концентрації білірубину основним чином за рахунок підвищення його прямої фракції. Синдром холестазу є ознакою порушення екскреторної функції печінки і супроводжується підвищенням рівня в сироватці крові лужної фосфатази (ЛФ), холестерину, альфа-ліпопротеїнів, кон'югованої фракції білірубину, жовчних кислот. Синдром печінково-клітинної недостатності проявляється зменшенням вмісту в сироватці крові загального білка і особливо альбуміну, трансферину, холестерину, II, V, VII факторів згортання крові, холінестерази, альфа-ліпопротеїнів з одночасним підвищенням білірубину за рахунок некон'югованої фракції [1, 3].

Таким чином, в усіх синдромах, які свідчать про порушення функції печінки, спостерігаються зміни концентрації білірубину та його фракцій. Тому визначення вмісту загального, кон'югованого (прямого) і некон'югованого (непрямого або вільного) білірубину в сироватці крові є необхідним для діагностики захворювань гепатобіліарного тракту [1].

Для того щоб лабораторні дослідження були виконані на достатньому аналітичному рівні, а результати цих досліджень дозволили забезпечити ефективне лікування, сприяли стабілізації стану пацієнта та ремісії, їх потрібно проводити відповідно до певних вимог [4]. Основною вимогою, яка закладена у Систему правил Належної Лабораторної Практики (GLP), є забезпечення гарантованої якості та достовірності результатів лабораторних вимірювань на всіх етапах дослідження [5]. Одним з етапів розробки і впровадження системи якості є проведення валідації, яка відповідно до вимог GLP трактується як «документована процедура, яка дає високий рівень впевненості в тому, що конкретний процес, метод або система будуть послідовно приводити до результатів, що відповідають встановленим критеріям прийнятності [6].

На разі у лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) активно проводяться валідаційні роботи з оцінки придатності ряду гематологічних та біохімічних методик: визначення рівнів гемоглобіну, АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ та ін.

Метою нашої роботи було дослідження аспектів забезпечення якості у лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ шляхом проведення валідаційних процедур з оцінки придатності методик визначення рівнів загального та прямого білірубину.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали стандартизовані біохімічні методики визначення рівнів загального та прямого білірубину у зразках біологічних рідин. Для дослідження у якості контрольної сироватки був обраний «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1» виробництва High Technology, Inc. (США) з відомою концентрацією аналітів, який містить загальний білірубін у концентрації (С_{сг}) – 16,4 мкмоль/л, допустимий діапазон відхилень – ±3,3 мкмоль/л та прямий білірубін у концентрації (С_{пр}) – 6,5 мкмоль/л, допустимий діапазон відхилень – ±1,3 мкмоль/л.

Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus фірми Bayer (Німеччина). Порівняння якості та вірогідності визначення концентрації загального та прямого білірубину в біологічних рідинах фотометричним методом було проведено з метою відсутності грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань двох операторів-лаборантів та при проведенні вимірювань за часовим фактором.

При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок. За методикою були визначені валідаційні характеристики: збіжність та відтворюваність, правильність, невизначеність, лінійність методики [7].

Результати та їх обговорення

Процедура валідації методик визначення концентрації загального та прямого білірубину при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus складається з кількох етапів.

Спочатку був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості даних методик; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати. Враховуючи технічні характеристики аналізатора, межі виявлення даних методик були обмежені лише характеристиками тест-наборів та становили 3,42 мкмоль/л для загального бі-

Таблиця

Оцінка збіжності вимірювань при перевірці впливу фактора «оператор-лаборант»

J	Загальний білірубін		Прямий білірубін	
	оператор 1	оператор 2	оператор 1	оператор 2
1	16,5	16,7	6,2	6,3
2	16,9	17,1	6,4	6,4
3	17,0	16,9	6,0	6,5
4	16,6	16,5	6,5	6,0
5	17,0	16,2	5,9	6,7
\bar{X}_j	16,8	16,68	6,20	6,38
S_j	0,2345	0,3493	0,2550	0,2588
\bar{X}	16,74		6,29	
σ_y	0,3		0,26	
S_B	0,08		0,13	
S_R	0,23		0,23	
r	0,83		0,72	
R	0,64		0,64	
U_p	3,3		1,3	

лірубину та 0,17 мкмоль/л для прямого білірубину.

По-друге, були складені валідаційні протоколи, в яких визначено персонал, що залучається до процедури валідації згідно з кваліфікацією; надано інформацію та документальне підтвердження щодо належної роботи приладів, які використовуються; обумовлено послідовність експериментів, їх кількість, форму і вигляд їх виконання, 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. Враховуючи те, що кількість потрібних даних може варіюватися, дотримувались рекомендацій ДФУ [8], у яких запропоновано для кожної серії роботи не менш ніж три виміри.

Перш ніж провести дослідження внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності нами був проведений аналіз можливих причин втрати точності при визначенні рівнів загального та прямого білірубину.

Основним джерелом втрати точності при роботі на приладах є оператор-лаборант, який виконує дослідження. Від його навичок та рівня кваліфікації залежить точність та достовірність проведених вимірювань [9]. Фактор впливу температури зовнішнього середовища під час проведення процедури валідації врахований не був, оскільки вона підтримується на референтному рівні шляхом кондиціонування повітря. Вплив

відповідального з контролю якості на роботу приладу і, відповідно, результат – опосередкований, тому ми не враховували його у подальшому дослідженні.

Для перевірки впливу фактора «оператор-лаборант» на збіжність та відтворюваність всередині лабораторії два оператори-лаборанти однакової кваліфікації провели по п'ять вимірів спостережень на контрольній сироватці загального білірубину $C_{ct} = 16,4$ мкмоль/л та прямого білірубину $C_{ct} = 6,5$ мкмоль/л [10]. Результати вимірювань представлені в таблиці.

Для оцінки збіжності вимірювань, проведених за допомогою даної методики всередині лабораторії, перевіряється гіпотеза про рівність дисперсій $H_0: \sigma^2_1 = \sigma^2_2$. У випадку, коли кількість серій становить дві, використовують критерій Фішера [11].

За критерієм Фішера було розраховано вибіркове значення при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus: $F_{0,975} = 2,218$ і $F_{0,975} = 1,031$. Розраховані значення цього критерію значно менші за критичне значення критерію Фішера $F_{0,975} (n_1 = 4, n_2 = 4) = 6,388$, що дозволяє зробити висновок про однорідність дисперсій і належність вибірок до однієї генеральної сукупності, а також вказує на відсутність грубих помилок у роботі приладу та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань обох операторів-лаборантів.

За результатами вимірювань у таблиці представлені розраховані оцінки дисперсій збіжності та відтворюваності при роботі на приладі, а також межі збіжності ($r = 2,77 \times \sigma_y$) та відтворюваності ($R = 2,77 \times S_B$).

Перевірка правильності методики проводилася на контрольній сироватці «Хімічний контроль, рівень 1» в умовах внутрішньолабораторної збіжності і відтворюваності. Кожна серія вимірювань перевірена на однорідність [12]. Для контрольної сироватки одним оператором-лаборантом проведено шість серій спостережень у різний час роботи автоматичного біохімічного аналізатора Express Plus.

Було зроблено оцінку систематичної похибки і перевірено її значимість у порівнянні з випадковою за критерієм прийнятності Стьюдента (t_B) [13]. Оцінка рівності середніх значень за допомогою даного критерію показала статистичну незначимість відмінностей у результатах вимірів, отриманих у різний час роботи приладу, що доводить правильність виконання методики і належність вибірок до однієї генеральної сукупності.

Також була розрахована розширена невизначеність вимірювань $U_p = t_S(p, v_{ef}) \times u_c(y_j)$ як метрологічна оцінка придатності. Результати розрахунків представлені в таблиці. Розширена невизначеність показала, що в діапазоні $16,4 \pm 3,3$ мкмоль/л

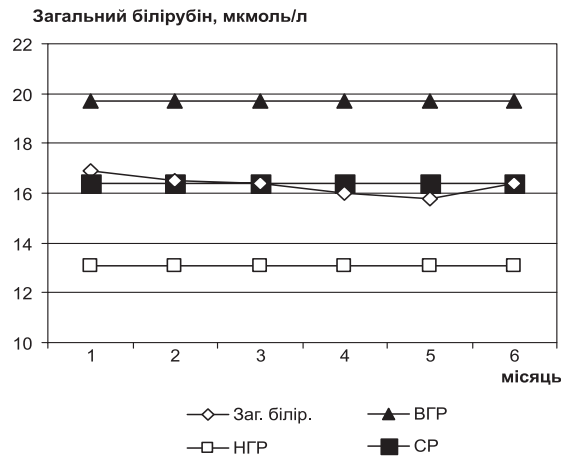


Рис. 1. Карта Шухарта вимірювання рівня загального білірубіну впродовж червня-листопада 2016 р.

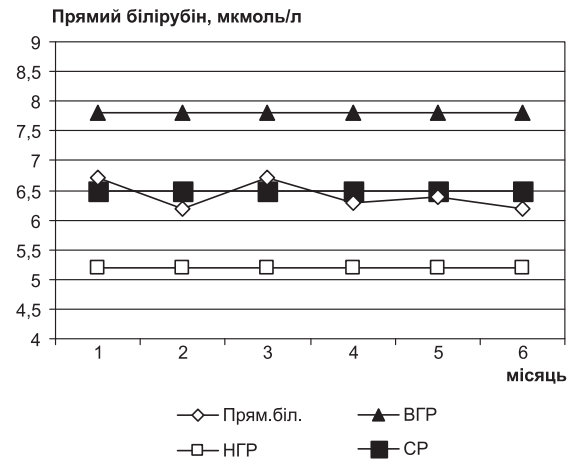


Рис. 2. Карта Шухарта вимірювання рівня прямого білірубіну впродовж червня-листопада 2016 р.

та $6,5 \pm 1,3$ мкмоль/л відповідно отримані значення рівня загального та прямого білірубіну можна вважати точними та достовірними.

Для контрольної сироватки «Хімічний контроль, рівень 1» загального та прямого білірубіну одним оператором-лаборантом у різний час впродовж червня-листопада 2016 року було проведено ряд вимірювань роботи аналізатора біохімічного Express Plus, показники яких були нанесені на побудовану нами карту Шухарта (рис. 1, 2).

Оцінка правильності методики, проведеної за допомогою контрольної сироватки, довела, що систематична похибка незначима (по заданому критерію прийнятності). Отже, методика, яка була атестована, забезпечує правильність вимірів у межах лабораторії.

Проаналізувавши дані валідаційних заходів, ми прийшли до висновку, що впродовж червня-листопада 2016 р. вплив систематичної похибки на процес дослідження був незначущим, а вимірювання проводилися належним чином.

Валідація методик визначення загального білірубіну та прямого білірубіну в крові людини фотометричним методом за допомогою біохімічного аналізатора Express Plus довела, що ці методики мають робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за їхньою допомогою параметри відповідають належним.

Перелік використаних джерел інформації

1. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. – Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2013. – С. 434–441.
2. Ткач, С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // «Здоров'я України» Гастроентерология. Гепатология. Колопроктология. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
3. Передерий, В. Г. Основы внутренней медицины. Т. 1. Заболевания органов дыхания. Заболевания органов пищеварения. Заболевания системы крови и кроветворных органов. Заболевания эндокринной системы : учебник / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. – Винница : Нова Книга. – 2009. – С. 164–167.
4. Стандартизованная процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / А. І. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, Н. В. Денисенко, Ю. В. Подпружников // Фармакол. – 2004. – № 3. – С. 1–15.
5. Чудутова, Д. Международные стандарты работы лабораторий / Д. Чудутова // Аптека Online.UA. – 2010. – Вып. 746 (25).
6. Добрава, В. Є. Теоретичні аспекти планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів / В. Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – Вып. 3 (11). – С. 6–11.

ВИСНОВКИ

1. Проведені валідаційні роботи дають можливість лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ гарантувати надійність та достовірність результатів лабораторних вимірювань концентрації загального та прямого білірубіну.

2. Доведено, що валідація методики «Визначення рівня загального білірубіну в біологічних рідинах фотометричним методом при роботі на аналізаторі біохімічному Express Plus» має робочі характеристики, які відповідають регламентованим та задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за їхньою допомогою параметри відповідають належним.

3. Доведено, що валідація методики «Визначення рівня прямого білірубіну в біологічних рідинах фотометричним методом при роботі на аналізаторі біохімічному Express Plus» має робочі характеристики, які відповідають регламентованим та задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за їхньою допомогою параметри відповідають належним.

4. Оцінка внутрішньолaborаторної збіжності та відтворюваності методик визначення концентрації загального та прямого білірубіну вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

7. Забезпечення якості біохімічних досліджень в системі управління даними при клінічних випробуваннях / К. Л. Ратушна, Н. С. Мазур, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Укр. біофармац. журн. – 2013. – Вип. 4 (27). – 17 с.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEG, 2001. – 556 с.
9. Валідація біоаналітичних методів для фармакологічних досліджень лікарських засобів згідно вимог стандарту ДСТУ ISO/IEC 17025:2005/ В. Є. Добрава, С. М. Коваленко, Л. М. Малоштан, К. О. Степанова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – Вип. 4 (6). – С. 9–13.
10. Забезпечення якості гематологічних досліджень на прикладі валідації методики визначення концентрації гемоглобіну в біологічних рідинах гемоглобінцидним методом / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, С. В. Місюрьова, Н. С. Мазур // Система обробки інформації. – 2015. – Вип. 2 (127). – С. 104–107.
11. Лабораторії медичні. Окремі вимоги до якості та компетентності : ISO 15189–2009 – 40.
12. Добрава, В. Є. Теоретичні підходи до оцінки та розрахунку невизначеностей результатів клінічних випробувань / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 18 – 20.
13. Добрава, В. Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств / В. Е. Добрава // Системы обработки информации. – 2010. – Вип. 4 (85). – Х. : ХУПС. – С. 145–147.

References

1. Chernykh, V. P., Zupanets, I. A., Kupnovitska, I. H. (2013). *Klinichna farmatsiia*. Kharkiv: NUPh: Zoloti storinky, 434–441.
2. Tkach, S. M. (2009). «Zdorovia Ukrainy» *Gastroenterologiya. Gepatologiya. Koloproktologiya*, 6/1, 7–10.
3. Perederii, V. G., Tkach, S. M. (2009). *Osnovy vnutrennei meditsiny*, 1. Vinnitca: Nova Knyga, 164–167.
4. Grizodub, A. I., Leontev, D. A., Denisenko, N. V., Podpruzhnikov, Yu. V. (2004). *Farmakologiya*, 3, 1–15.
5. Chudutova, D. (2010). *Apteka Online.UA*, 746 (25).
6. Dobrava, V. Ye. (2010). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3 (11), 6–11.
7. Ratushna, K. L., Mazur, N. S., Zupanets, K. O., Dobrava, V. Ye. (2013). *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 4 (27), 17.
8. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*, 1–e vyd. (2001). Kharkiv: RIREH, 556.
9. Dobrava, V. Ye., Kovalenko, S. M., Maloshtan, L.M., Stepanova, K. O. (2009). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 4 (6), 9 – 13.
10. Dobrava, V. Ye., Zupanets, K. O., Misiurova, S. V., Mazur, N. S. (2015). *Systema obrobky informatsii*, 2 (127), 104–107.
11. ISO 15189–2009–40 (2009). *Laboratorii medychni. Okremi vymohy do yakosti ta kompetentnosti*.
12. Dobrava, V. Ye., Zupanets, I. A. (2011). *Klinichna farmasiia*, 15 (4), 18 – 20.
13. Dobrava, V. Ye. (2010). *Systemy obrobki informatsii*, 4 (85). Kharkiv: KhUPS, 145 – 147.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Місюрьова С. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Місиурова С. В., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Мисюрєва С. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

Добрава В. Є., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

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

Добрава В. Е., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

Свід Н. О., фельдшер-лаборант лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру, Національний фармацевтичний університет

Svid N. O., Paramedicine assistant of the Clinical Diagnostics Laboratory of Clinical and Diagnostics Center, National University of Pharmacy

Свід Н. А., фельдшер-лаборант лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру, Національний фармацевтичний університет

Отришко І. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<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 (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Отришко Н. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Сахарова Т. С., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Sakharova T. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Сахарова Т. С., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

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

Mailing 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