

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА
МАРКЕРІВ УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПОТИРЕОЗОМ
ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка 2 курсу 211 М групи
заочної форми навчання
Любов САЛАМАНДИК

Керівник:

к.б.н., доцент Оксана КЕЦА

До захисту допущено:

Протокол засідання кафедри

протокол № ____ від „____” _____ 2025 р.

зав. кафедри _____ доц. Оксана ВОЛОЩУК

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена вивченню біохімічних маркерів функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) – тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (T_4), вільного трийодтироніну (T_3), маркерів ліпідного обміну (ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), індекса атерогенності (ІА) та маркера ушкодження міокарда (тропонін) у плазмі крові хворих із первинним гіпотиреозом, ішемічною хворобою серця (ІХС) та їх поєднанням.

Встановлено, що у пацієнтів із первинним гіпотиреозом та особливо з поєднанням гіпотиреозу та ІХС відзначається підвищення рівня ТТГ та зниження концентрації вільних T_3 та T_4 , що свідчить про зниження секреторної активності ЩЗ та порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів.

Показано зниження ЛПВГ та підвищення ЛПНГ із відповідним підвищенням ІА, що особливо виражено у пацієнтів із комбінованою патологією та свідчить про підвищений ризик атеросклерозу. Рівень тропоніну у пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС був підвищений найбільше, відображаючи синергічний ефект гормональної недостатності та ішемічного ушкодження міокарда.

Ключові слова: тиреотропний гормон, тироксин, трийодтиронін, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, коефіцієнт атерогенності, тропонін, гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця.

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л. І. Саламандик

ABSTRACT

The master's thesis is devoted to the study of biochemical markers of thyroid gland (TG) functional status – thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T₄), free triiodothyronine (T₃), markers of lipid metabolism (high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), atherogenic index (AI)) and a marker of myocardial injury (troponin) in the plasma of patients with primary hypothyroidism, ischemic heart disease (IHD), and their combination.

It was found that patients with primary hypothyroidism, and especially those with combined hypothyroidism and IHD, exhibited elevated TSH levels and decreased concentrations of free T₃ and T₄, indicating reduced secretory activity of the thyroid gland and impaired peripheral conversion of thyroid hormones.

A decrease in HDL and an increase in LDL, with a corresponding rise in AI, were observed, particularly in patients with combined pathology, indicating an increased risk of atherosclerosis. Troponin levels were highest in patients with combined hypothyroidism and IHD, reflecting the synergistic effect of hormonal deficiency and ischemic myocardial injury.

Keywords: thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, atherogenic index, troponin, hypothyroidism, ischemic heart disease.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Функціональна активність щитоподібної залози та діяльність серцево-судинної системи	8
1.2. Структурно-функціональні особливості тиреотропного гормону та його взаємодія з тиреоїдними гормонами	10
1.3. Ліпопротеїни як біохімічні маркери функції серцево-судинної системи	13
1.4. Тропонін як біохімічний маркер ушкодження міокарда	19
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	22
2.1. Об'єкт та методи досліджень	22
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	30
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
ДОДАТКИ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

ІА – індекс атерогенності

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини

ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини

ССС – серцево-судинна система

T₃ – трийодтиронін

T₄ – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза

ВСТУП

З кожним роком у кардіологічній та кардіохірургічній практиці зростає кількість пацієнтів із високим індексом коморбідності, що зумовлює необхідність комплексної оцінки не лише серцево-судинної, а й ендокринної системи. Особливе місце серед ендокринних порушень займають дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ), які можуть істотно впливати на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) та визначати віддалений прогноз пацієнтів [1].

Функціональний стан ЩЗ безпосередньо впливає на серцево-судинну систему. Тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції обміну речовин, скоротливості міокарда, частоти серцевих скорочень, судинного тону та ліпідного профілю крові. Навіть субклінічні порушення тиреоїдної функції (гіпо- або гіпертиреоз) можуть призводити до змін у гемодинаміці, артеріальному тиску, підвищення рівня холестеролу та триацилгліцеролів, що створює умови для прогресування атеросклерозу й розвитку ІХС [2].

За даними сучасних досліджень [3], у структурі коморбідності пацієнтів з ІХС дедалі частіше виявляються порушення вуглеводного та ліпідного обміну, зокрема метаболічний синдром і цукровий діабет 2-го типу, які тісно пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози. Експерти прогнозують, що до 2045 року понад 600 мільйонів людей у світі матимуть цукровий діабет 2-го типу. Ця «метаболічна епідемія» вже сьогодні є ключовим фактором розвитку серцево-судинних ускладнень, включно з гострим інфарктом міокарда та серцевою недостатністю.

У пацієнтів з ІХС наявність гіпотиреозу або навіть субклінічного зниження рівня тиреоїдних гормонів асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних подій, порушенням ліпідного обміну, підвищенням жорсткості судин і зниженням ефективності хірургічної реваскуляризації міокарда [4].

Вивчення біохімічних показників функціонального стану щитоподібної залози (рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільних трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) у поєднанні з метаболічними маркерами (ліпідний спектр

крові) дають змогу не лише краще розуміти патогенетичні механізми прогресування ІХС, а й удосконалити підхід до стратифікації ризику та прогнозування ускладнень.

Оцінка ендокринного статусу щитоподібної залози за умов ІХС є надзвичайно актуальною з точки зору сучасної біохімії, оскільки дозволяє оптимізувати ведення пацієнтів із коморбідними станами.

Враховуючи вище вказане, метою роботи було оцінити біохімічні показники ліпідного профілю крові та маркери ушкодження міокарда за умов гіпотиреозу та ішемічної хвороби серця.

У зв'язку з цим поставлені наступні **завдання**:

1. Оцінити рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ІХС.

2. Визначити концентрацію вільного тироксину (вТ_4) та вільного трийодтироніну (вТ_3) у плазмі крові пацієнтів з гіпотиреозом і ІХС для оцінки функціонального стану щитоподібної залози.

3. Дослідити зміни рівня ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та рівня ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та визначити індекс атерогенності у хворих з поєднанням гіпотиреозу й ІХС.

4. Оцінити біохімічний маркер ушкодження міокарда – рівень тропоніну в плазмі крові хворих з поєднанням гіпотиреозу й ІХС.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Функціональна активність щитоподібної залози та діяльність серцево-судинної системи

Щитоподібна залоза (ЩЗ) є одним із ключових органів ендокринної системи, який забезпечує регуляцію енергетичного обміну, росту та розвитку організму, а також підтримання гомеостазу в умовах змін зовнішнього і внутрішнього середовища. Основними гормонами ЩЗ є тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3), біологічна дія яких реалізується через вплив на швидкість метаболічних процесів, споживання кисню клітинами, синтез білка, ліпідний і вуглеводний обмін [5].

Активність ЩЗ контролюється тиреотропним гормоном ТТГ, який синтезується передньою долею гіпофіза під впливом тиреотропін-рилізінг-гормону (ТРГ) гіпоталамуса. Ця система функціонує за принципом негативного зворотного зв'язку: зниження рівня тиреоїдних гормонів стимулює секрецію ТТГ, тоді як підвищення їх концентрації гальмує його утворення [6].

ЩЗ має багатогранний вплив на серцево-судинну систему. Тиреоїдні гормони регулюють експресію β -адренорецепторів у кардіоміоцитах, підвищують їх чутливість до катехоламінів і тим самим модулюють скоротливу функцію міокарда, частоту серцевих скорочень та хвилинний об'єм крові. Під впливом T_3 і T_4 підвищується споживання кисню тканинами, активується обмін енергії в клітинах серця, посилюється синтез білка, зокрема скоротливих структур кардіоміоцитів [7].

Фізіологічна дія тиреоїдних гормонів на серце проявляється у позитивному хроно-, іно- та батмотропному ефектах: збільшенні частоти серцевих скорочень, підсиленні скоротливості міокарда і підвищенні його збудливості. Крім того, вони сприяють розширенню периферичних судин і зниженню системного судинного опору, що забезпечує адекватний серцевий викид і покращує тканинну перфузію [8].

При гіпертиреозі надлишок тиреоїдних гормонів призводить до гіперметаболічного синдрому, який супроводжується тахікардією, посиленням серцевого викиду, зменшенням периферичного опору судин і підвищенням систолічного артеріального тиску. У таких пацієнтів нерідко розвиваються порушення серцевого ритму, зокрема фібриляція передсердь, а при тривалому перебігу – тиреотоксична кардіоміопатія, що проявляється дилатацією камер серця та зниженням фракції викиду [9].

У разі гіпотиреозу спостерігається протилежна тенденція: зменшується частота серцевих скорочень, знижується серцевий викид і ударний об'єм, підвищується периферичний судинний опір і діастолічний тиск. Гіпотиреоїдний стан супроводжується зниженням коронарного кровотоку, уповільненням електричної провідності, розвитком брадикардії та ризиком діастолічної дисфункції. Унаслідок зниження активності ферментів енергетичного обміну в кардіоміоцитах формується зменшення скоротливої здатності міокарда і підвищується ризик серцевої недостатності [10].

Порушення тиреоїдного статусу відіграє істотну роль у розвитку та прогресуванні ІХС. Навіть незначні зміни рівня тиреоїдних гормонів у межах референсних значень можуть впливати на ліпідний профіль і ендотеліальну функцію. Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з змінами рівня холестеролу ЛПНГ, тригліцеридів і ЛПВГ, що сприяє атерогенезу та прискорює розвиток коронарного атеросклерозу [11].

У той час як помірне підвищення тиреоїдних гормонів може призводити до зниження концентрації загального холестеролу, надмірна тиреоїдна стимуляція провокує гіперкатехоламінемію та аритмії, що негативно впливають на гемодинаміку та сприяють розвитку ішемії міокарда [4].

Взаємозв'язок між функціональною активністю ЩЗ і серцево-судинною системою має двонапрямний характер. Серце реагує на зміни тиреоїдного статусу, але й патологія серцево-судинної системи (зокрема ІХС, серцева недостатність) може впливати на обмін тиреоїдних гормонів. При

гострій або хронічній ішемії серця часто розвивається так званий "синдром еутиреоїдної патології" або "low T_3 syndrome", що характеризується зниженням рівня T_3 за нормального або злегка зниженого T_4 і ТТГ. Це відображає адаптаційну реакцію організму на стрес і гіпоксію [12].

Отже, тиреоїдні гормони виступають важливими модуляторами серцевої діяльності та судинного тону. Вони забезпечують оптимальний рівень метаболізму, контролюють серцевий ритм і скоротливість, регулюють судинну реактивність і впливають на ліпідний обмін. Зміна тиреоїдного статусу навіть у субклінічній формі може сприяти розвитку серцево-судинних ускладнень, що підкреслює доцільність комплексної оцінки функції ЩЗ у пацієнтів з ІХС та іншими кардіологічними патологіями.

1.2. Структурно-функціональні особливості тиреотропного гормону та його взаємодія з тиреоїдними гормонами

Тиреоїдні гормони – тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3) – синтезуються фолікулярними клітинами щитоподібної залози (ЩЗ) та характеризуються наявністю атомів йоду у своїй структурі. Вони є ключовими регуляторами росту, розвитку та метаболічного гомеостазу організму. Ці гормони визначають інтенсивність термогенезу, швидкість споживання кисню, модулюють роботу дихального центру, здійснюють позитивні іно- та хронотропні впливи на серце, збільшують щільність β -адренергічних рецепторів у міокарді, скелетних м'язах, жировій тканині та лімфоцитах. Крім того, тиреоїдні гормони стимулюють еритропоез, прискорюють моторику шлунково-кишкового тракту та посилюють синтез численних структурних білків. Недостатність T_3 і T_4 у дітей спричиняє затримку фізичного та психічного розвитку, порушення диференціювання скелетної та нервової систем [13].

Після всмоктування з травного каналу йод надходить до крові та активно транспортується у фолікулярні клітини ЩЗ, де за участі тиреоїдної

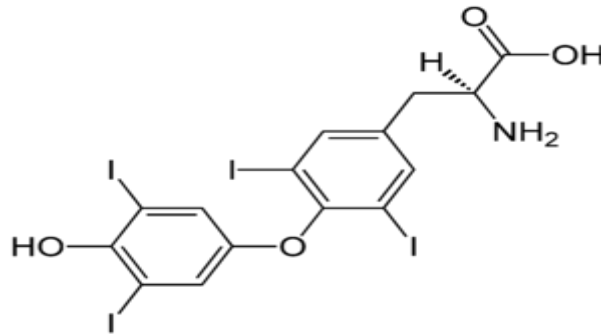
пероксидази проходять реакції йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну (ТГл). Спочатку утворюється монойодтирозин (MIT), який згодом перетворюється на дийодтирозин (DIT). Конденсація двох молекул DIT приводить до синтезу тироксину (T_4), тоді як поєднання MIT і DIT формує молекулу T_3 . Усі йодтирозини й тироніни накопичуються у фолікулах у складі тиреоглобуліну, який виконує роль матриці для синтезу T_3 і T_4 . ЩЗ секретує T_4 приблизно в десятикратно більшій кількості порівняно з T_3 [14].

У крові переважна частина T_4 (99,97%) і T_3 (99,7%) перебуває у зв'язаному стані з транспортними білками. Основними білками-транспортерами є тироксинзв'язуючий глобулін (ТЗГ), тироксинзв'язуючий преальбумін (ТЗПА, транстиретин) та альбумін, які зв'язують відповідно 70%, 20% і 10% тироксину. Рівень загальних фракцій T_3 і T_4 залежить від секреції гормонів ЩЗ та здатності білків плазми до їх зв'язування, що оцінюється за допомогою індексу зв'язування тиреоглобуліну [13].

Періоди напіввиведення гормонів істотно різняться: для T_4 він становить близько 7 діб, а для T_3 – 8–10 годин. Приблизно 40% циркулюючого T_4 метаболізується шляхом дейодування з утворенням активного T_3 або реверсивного (неактивного) T_3 . У клітинах-мішенях тиреоїдні гормони зв'язуються з ядерними рецепторами, активують транскрипцію та синтез білків [13]. Секреція T_3 і T_4 регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ) аденогіпофіза, продукція якого контролюється тиреоліберином (ТРЛ) гіпоталамуса. За принципом негативного зворотного зв'язку тиреоїдні гормони пригнічують секрецію ТТГ і ТРЛ [15].

Тироксин (T_4) має молекулярну масу 776,9 Да та містить чотири атоми йоду. Він становить основну форму органічного йоду в організмі людини. Концентрація T_4 у сироватці крові є одним із найінформативніших показників функціонального стану щитоподібної залози та широко використовується для диференціації гіпер-, гіпо- та еутиреозу. Рівень T_4

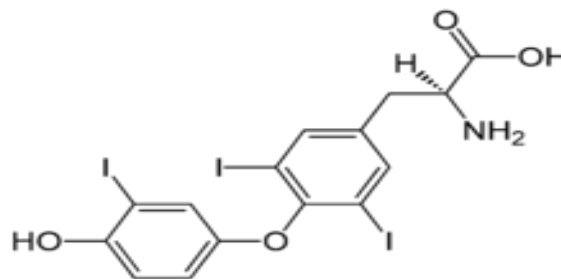
доцільно визначати при тиреотоксикозі, тиреоїдитах, автономних аденомах, неоплазіях ЩЗ, а також станах зі збільшенням кількості ТЗГ (вагітність, спадкові форми), при гострому ураженні печінки та ожирінні. Зниження T_4 характерне для гіпотиреозу, станів зі зменшеною концентрацією ТЗГ, після фізичних навантажень, при гемолізі зразка та під впливом низки лікарських препаратів (андрогени, саліцилати, кортикостероїди тощо) [13].



Тироксин

Концентрація T_4 залежить від швидкості секреції, метаболічного кліренсу й рівня транспортних білків, тому для коректної оцінки тиреоїдного статусу необхідно враховувати зміни концентрації ТЗГ, ТЗПА, альбуміну, а також можливу лікарську інтерференцію [16].

Трийодтиронін (T_3) – гормон з молекулярною масою 651 Да, що містить три атоми йоду та відзначається значно вищою біологічною активністю порівняно з T_4 [13].



Трийодтиронін

Хоча невелика частина T_3 утворюється безпосередньо в ЩЗ, основний його пул формується шляхом периферичного дейодування T_4 у печінці,

нирках, серці та інших тканинах. Найвища інтенсивність цього процесу спостерігається в аденогіпофізі. У крові лише 0,3% T_3 перебуває у вільній формі; зв'язування з білками є менш міцним, ніж для T_4 . На молярному рівні T_3 у чотири рази активніший за T_4 та має у десять разів швидший метаболізм, що зумовлює його ключову роль у реалізації більшості біологічних ефектів тиреоїдних гормонів [17].

Отже, тиреоїдні гормони T_3 і T_4 являють собою високоспеціалізовані регулятори метаболічної активності, росту та диференціювання тканин, біосинтез яких забезпечується складними процесами йодування та конденсації тирозинових залишків тиреоглобуліну в межах щитоподібної залози. Їхня біологічна дія реалізується через взаємодію з ядерними рецепторами клітин-мішеней, що зумовлює активацію транскрипції та синтезу білків. Стан тиреоїдного гомеостазу визначається тонко скоординованою взаємодією між ЩЗ, гіпофізом і гіпоталамусом за механізмом негативного зворотного зв'язку. З урахуванням значної залежності рівнів T_3 і T_4 від транспортних білків плазми, метаболічного кліренсу та можливих фармакологічних впливів, їхнє лабораторне визначення потребує комплексної інтерпретації. Сукупність цих особливостей підкреслює ключову роль тиреоїдних гормонів у забезпеченні системної метаболічної рівноваги та функціональної цілісності організму.

1.3. Ліпопротеїни як біохімічні маркери функції серцево-судинної системи

Ліпіди, що надходять до організму з їжею, транспортуються у вигляді складних комплексів – ліпопротеїнів (ЛП), які забезпечують розчинність гідрофобних молекул у плазмі крові та їх участь у метаболічних процесах. Після всмоктування в кишечнику хіломікрони потрапляють у кровотік і доставляються до печінки, де під дією печінкової триацилгліцеролліпази зазнають розщеплення. У жировій тканині гідроліз триацилгліцеролів

здійснюється ферментом ліпопротеїнліпазою, яка локалізована в ендотелії капілярів [11]. Невелика кількість цього ферменту також присутня в капілярах скелетних і серцевих м'язів.

У процесі ліполізу з хіломікронів утворюються жирні кислоти та гліцерол, які надходять у клітини та беруть участь у синтезі структурних і запасних ліпідів. Частина гліцеролу зазнає перетворення у фосфогліцериновий альдегід і може бути включена в енергетичний обмін – шляхом гліколізу, циклу трикарбонових кислот або глікогенезу [18]. Жирні кислоти, які не використовуються для синтезу, піддаються β -окисненню в мітохондріях з утворенням ацетил-КоА, що є ключовим субстратом циклу Кребса. Цей процес має високу енергетичну ефективність.

У плазмі крові містяться всі основні класи ліпідів, а також їх метаболіти — вільні жирні кислоти та кетонів тіла. Через нерозчинність триацилгліцеролів, холестеролу та фосфоліпідів у воді, вони перебувають у складі ліпопротеїнових комплексів, зв'язаних із білками – апопротеїнами [19]. Саме така форма забезпечує їх транспортування та участь у метаболізмі.

Ліпопротеїни (ЛП) є основними транспортними формами ліпідів у плазмі крові та виконують критичну роль у підтриманні гомеостазу ліпідів в організмі. Через їхню здатність переносити холестерол, триацилгліцероли та фосфоліпідів, ЛП безпосередньо впливають на функцію серцево-судинної системи та служать біохімічними маркерами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Ліпопротеїни відрізняються за розміром частинок, щільністю, зарядом апопротеїнів і білковим складом [18].

Залежно від методу розділення розрізняють кілька типів ЛП [20]:

Хіломікрони (ХМ);

Ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ, або пре- β -ЛП);

Ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ, або β -ЛП);

Ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ, або α -ЛП) [29–31].

Хіломікрони та ЛПДНГ переважно транспортують триацилгліцероли – екзогенного та ендogenous походження відповідно. ЛПНГ є основною транспортною формою холестеролу в крові, тоді як ЛПВГ містять переважно фосфоліпіди й відповідають за зворотний транспорт холестеролу до печінки [13].

У нормі плазма крові, взята натщесерце, містить лише ЛПВГ, ЛПНГ і ЛПДНГ, тоді як хіломікрони з'являються при порушеннях ліпідного обміну. Окрім чотирьох основних типів, іноді виявляють ліпопротеїни проміжної густини (ЛППГ), які є проміжними продуктами перетворення ЛПДНГ у ЛПНГ [11].

Ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ)

ЛПВГ (α -ліпопротеїни) синтезуються переважно в печінці та кишечнику. Вони містять фосфоліпіди, ефіри холестеролу та апопротеїни класу А (апо-АІ, апо-АІІ), що становлять понад 90% білкової частини (рис.1.1). Виділяють два підкласи ЛПВГ – ЛПВГ-2 і ЛПВГ-3, які різняться за вмістом білка та щільністю [20].

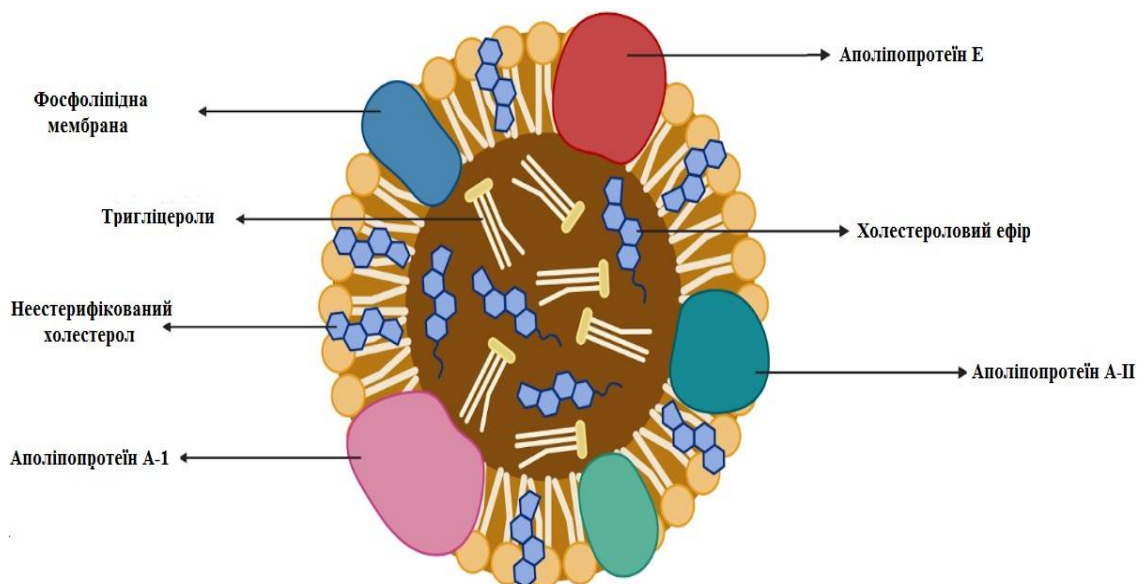


Рис.1.1. Схема структури ліпопротеїну високої густини

Головна функція ЛПВГ – антиатерогенна. Вони забезпечують зворотний транспорт холестеролу з периферичних тканин до печінки, де він утилізується. Зв'язування ЛПВГ із специфічними рецепторами на поверхні клітин (зокрема фібробластів і гладеньком'язових клітин судин) стимулює виведення надлишкового холестеролу [21]. Після поглинання у печінці ЛПВГ підлягають руйнуванню.

У разі гіперглікемії відбувається глікозилювання ліпопротеїнів, що знижує їх здатність до нормального метаболізму. Глікозильовані ЛПНГ не розпізнаються рецепторами печінки, що призводить до їх накопичення, тоді як глікозильовані ЛПВГ швидше елімінуються, зменшуючи антиатерогенний захист. Такі зміни сприяють розвитку макроангіопатій [20].

Ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ)

ЛПНГ (β -ліпопротеїни) є головними переносниками холестеролу в крові та вважаються найбільш атерогенними. Вони утворюються з ЛПДНГ у результаті послідовного гідролізу триацилгліцеролів під дією ліпопротеїнліпази та печінкової ліпази [21].

Кожна частинка ЛПНГ містить одну молекулу апопротеїну В-100 (рис.1.2), який стабілізує структуру частинки та є лігандом для ЛПНГ-рецептора.

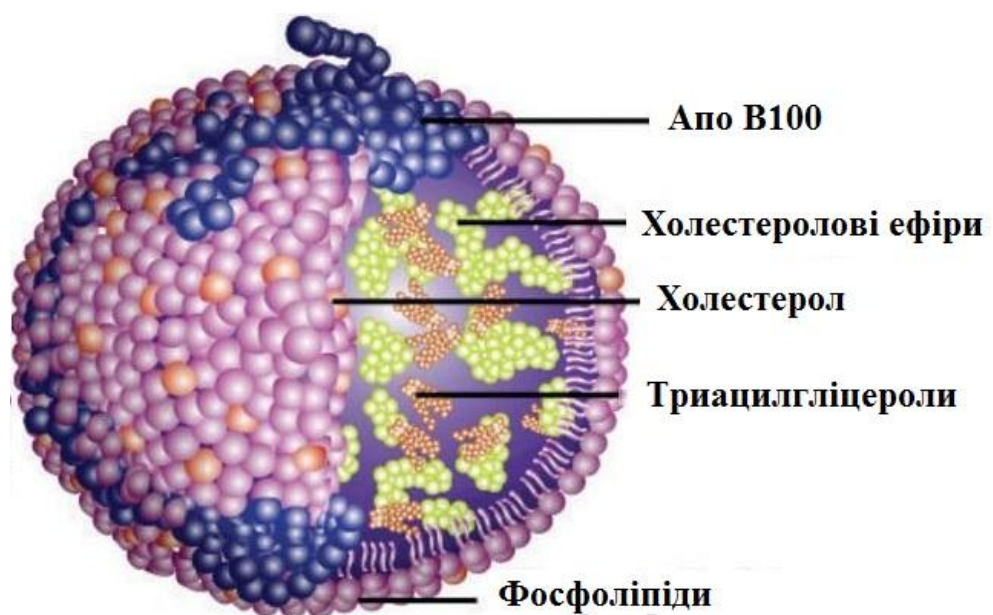


Рис.1.2. Схема структури ліпопротеїну низької густини

Підвищений рівень ЛПНГ у крові сприяє накопиченню холестеролу в стінках артерій і формуванню атеросклеротичних бляшок, що збільшує ризик інфаркту міокарда, інсульту та периферичних оклюзійних захворювань [11].

Особливо небезпечними вважаються дрібні щільні частинки ЛПНГ, які легше проникають у судинну стінку та піддаються окисненню. Після зв'язування з клітинними рецепторами ЛПНГ надходять до клітин шляхом ендоцитозу, де в лізосомах розщеплюються до вільного холестеролу [22].

Одним із важливих інтегральних показників оцінювання ризику розвитку атеросклерозу та пов'язаних серцево-судинних захворювань (ССЗ) є індекс атерогенності (ІА). Цей показник відображає баланс між атерогенними (ЛПНГ, ЛПДНГ та інші β -ліпопротеїни) та антиатерогенними (переважно ЛПВГ) фракціями ліпопротеїнів. Чим вище значення ІА, тим більшою є ймовірність утворення атеросклеротичних змін у судинах [21].

Низький ІА свідчить про високий рівень ЛПВГ та адекватний зворотний транспорт холестеролу, що забезпечує ефективний антиатерогенний захист.

Високий ІА є ознакою домінування атерогенних частинок (ЛПНГ, ЛПДНГ, ЛППГ), посиленого транспорту холестеролу до тканин та зростання ризику розвитку атеросклерозу [23].

Патологічне підвищення ІА характерне для: гіперліпідемій II та III типів; інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу; метаболічного синдрому; гіпотиреозу; хронічних запальних процесів; нефротичного синдрому [24].

Особливо значущим є той факт, що ІА чутливо реагує не лише на абсолютний рівень ЛПНГ, а й на зміни у складі ЛПВГ, включно з їх якісними властивостями. Наприклад, при хронічній гіперглікемії глікозилювання апо-АІ призводить до зниження функціональної активності ЛПВГ, що супроводжується зростанням ІА навіть за нормального рівня холестеролу ЛПВГ [25].

Визначення ІА має важливе діагностичне та прогностичне значення [26]:

1. Оцінка серцево-судинного ризику.

ІА є одним із найбільш інформативних показників дисліпідемії та незалежним предиктором ризику інфаркту міокарда, інсульту та атеросклеротичного ураження периферичних артерій.

2. Моніторинг ефективності терапії.

Під впливом гіполіпідемічних засобів (статици, фібрати, інгібітори PCSK9), зміни раціону та способу життя ІА зменшується швидше й чутливіше, ніж абсолютні концентрації окремих ліпідних фракцій.

3. Виявлення субклінічної дисліпідемії.

У частини пацієнтів загальний ліпідний профіль може залишатися у межах норми, але ІА буде підвищеним. Це характерно для: дрібних щільних частинок ЛПНГ, зниженого функціонального потенціалу ЛПВГ, початкових стадій метаболічного синдрому.

4. Стратифікація ризику у пацієнтів із нормальним холестерином.

Індекс дозволяє оцінити ризик у пацієнтів з нормальним рівнем загального холестеролу, але з підвищеною часткою атерогенних фракцій, що не завжди виявляється стандартними показниками.

Варто зазначити, що одним із ключових патогенетичних процесів атеросклерозу є окиснення ліпідів у складі ЛПНГ. Вільнорадикальні реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відбуваються у всіх клітинах організму, особливо в мембранах і ліпопротеїнах. У нормі вони забезпечують оновлення мембранних структур, але при зниженні активності антиоксидантного захисту розвивається оксидативний стрес, який ушкоджує клітинні компоненти [27].

Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що входять до складу мембран і ліпопротеїнів, є основною мішенню ПОЛ. Їх окиснення супроводжується утворенням гідропероксидів, альдегідів і токсичних сполук, які порушують проникність мембран, змінюють іонний обмін і викликають запальні та дегенеративні зміни в тканинах [28].

Пошкодження мембранних структур і підвищення гідрофільності ліпідів сприяють утворенню атерогенних форм ЛПНЩ, що інтенсивно поглинаються макрофагами з утворенням «пінистих клітин». Цей процес лежить в основі атерогенезу та прогресування гіпертонічної хвороби [24].

Таким чином, ліпопротеїни є центральною ланкою у метаболізмі ліпідів, визначають транспорт триацилгліцеролів і холестеролу, а також відіграють ключову роль у розвитку дисліпідемій та серцево-судинних патологій. Збалансоване співвідношення між атерогенними (ЛПНГ, ЛПДНГ) та антиатерогенними (ЛПВГ) фракціями ліпопротеїнів має вирішальне значення для підтримання ліпідного гомеостазу та профілактики атеросклерозу.

Моніторинг рівня ЛП у крові дозволяє оцінювати стан серцево-судинної системи, прогнозувати ризик ССЗ та ефективність терапії, спрямованої на нормалізацію ліпідного профілю. При цьому важливим є не лише загальний рівень ЛП, але й співвідношення між ЛПНГ і ЛПВГ, яке часто використовується як прогностичний маркер атерогенезу [21].

Отже, ліпопротеїни відіграють роль не тільки транспортних молекул ліпідів, а й біохімічних індикаторів стану серцево-судинної системи, що робить їх важливими як у клінічних дослідженнях, так і у профілактиці ССЗ.

1.4. Тропонін як біохімічний маркер ушкодження міокарда

Оцінка ушкодження серцевого м'яза у пацієнтів із серцево-судинними патологіями, включно з ішемічною хворобою серця (ІХС) на фоні гіпотиреозу, здійснюється шляхом визначення специфічних біохімічних маркерів, одним з яких є тропонін [29].

Тропоніни (Тn) – це група білків (тропонін І, тропонін Т, тропонін С), що виконують ключову регуляторну функцію у процесі скорочення міофібрил серцевого м'яза [30].

Tn належать до регуляторних білків скоротливого апарату та входять до складу тропонін-тропоміозинового комплексу, локалізованого в тонких (актинових) філаментах міофібрил як скелетних, так і серцевих м'язів. Цей комплекс забезпечує кальційзалежне регулювання процесів м'язового скорочення.

Класично виділяють три основні субодиниці тропоніну, кожна з яких виконує специфічну функцію [30]:

Тропонін С (TnC) – зв'язує іони Ca^{2+} , ініціюючи конформаційні зміни в комплексі та запуск скорочення;

Тропонін І (TnI) – інгібує взаємодію актину з міозином у стані спокою та зв'язується з актиновими філаментами;

Тропонін Т (TnT) – відповідає за прикріплення тропонінового комплексу до тропоміозину, забезпечуючи стабільність регуляторного механізму.

У серцевому м'язі присутні особливі кардіоспецифічні ізоформи тропонінів – cTnT (молекулярна маса приблизно 33 кДа) та cTnI (приблизно 23,5 кДа). Вони кодуються окремими генами та суттєво відрізняються від аналогічних білків скелетних м'язів за первинною структурою, амінокислотою послідовністю та біохімічними властивостями. Ці структурні відмінності забезпечують високу специфічність лабораторних тестів для виявлення ушкодження міокарда, оскільки серцеві ізоформи не перехрещуються з білками поперечно-смугастої мускулатури [29].

На відміну від TnT і TnI, тропонін С (TnC) має практично ідентичну структуру у скелетних і серцевих м'язах, тому не може слугувати специфічним біомаркером для діагностики ураження міокарда.

Завдяки своїй унікальній ізоформній специфічності cTnT та cTnI є “золотим стандартом” у лабораторній діагностиці гострого коронарного синдрому, оскільки їх підвищення у крові чітко відображає некротичне ушкодження кардіоміоцитів [31].

Серед них найбільше клінічне значення мають тропоніни I та T, які є високоспецифічними для серцевого м'яза. Пошкодження кардіоміоцитів, що відбувається при ішемії чи інфаркті міокарда, призводить до їх виходу у кров, де вони залишаються виявленими протягом тривалого часу (до 7–14 діб у разі інфаркту). Визначення рівня тропонінів дозволяє не лише підтвердити наявність ушкодження міокарда, але й оцінити його тяжкість та прогнозувати ризик ускладнень, таких як серцева недостатність або аритмії [29].

Отже, тропоніни є ключовими високоспецифічними біохімічними маркерами ушкодження серцевого м'яза, що забезпечують точну діагностику серцево-судинних патологій, зокрема ішемічної хвороби серця, у тому числі на тлі гіпотиреозу. Кардіоспецифічні ізоформи – cTnT та cTnI – завдяки своїй унікальній структурній відмінності від скелетном'язових аналогів, дозволяють достовірно ідентифікувати некротичні зміни в міокарді. Висока чутливість та специфічність цих маркерів роблять їх “золотим стандартом” лабораторної діагностики гострого коронарного синдрому та ефективним інструментом оцінки тяжкості ураження міокарда у пацієнтів із супутніми ендокринними порушеннями, включаючи гіпотиреоз.

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкт та методи досліджень

Дослідження проводилося на базі ОКНП "Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги", де було опрацьовано результати дослідження 22 пацієнта віком від 45 до 55 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні з приводу ІХС та/або стояли на обліку в ендокринолога. Формування вибірки здійснювали на основі клінічних проявів, лабораторних показників та результатів електрокардіографічного обстеження, що дозволило достовірно підтвердити діагноз гіпотиреозу та ІХС.

Для проведення аналізу пацієнтів розподілили на три дослідні групи:

I група – 8 осіб із первинним гіпотиреозом без ознак серцево-судинної патології;

II група – 8 хворих на ІХС при збереженій функції щитоподібної залози;

III група – 6 пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС.

Такий підхід забезпечував можливість простежити характер змін біохімічних показників у кожній категорії та оцінити взаємний вплив тиреоїдної дисфункції та ішемічного ураження міокарда.

Забір венозної крові проводили в ранкові години, натще, після нічного періоду голодування. Біохімічні дослідження виконували під час встановлення діагнозу до початку проведення лікування.

У плазмі крові визначали основні показники тиреоїдного профілю – рівень ТТГ, вільного тироксину та вільного трийодтироніну. Це забезпечувало комплексну оцінку функціонального стану щитоподібної залози і дозволило простежити характер порушень, а також їхню вираженість у пацієнтів із супутньою ІХС. Одночасно проводили визначення параметрів ліпідного спектра, включаючи рівень холестеролу ЛПВГ та ЛПНГ. На основі отриманих значень розраховували ІА, який є ключовим інтегральним

показником оцінки ризику розвитку атеросклеротичних уражень, що особливо важливо при поєднанні гіпотиреозу та ІХС.

Для оцінки ступеня ушкодження міокарда визначали рівень тропоніну в крові, який вважається високоспецифічним маркером некрозу кардіоміоцитів. Його концентрація дозволила встановити наявність або загрозу розвитку гострого ішемічного ураження та співвіднести отримані дані з показниками тиреоїдної функції та ліпідного обміну.

Методологія дослідження передбачала комплексний підхід до оцінки функціонального стану щитоподібної залози, ліпідного обміну та показників ушкодження міокарда, що дозволило визначити характер взаємозв'язку між гіпотиреозом та ІХС та оцінити їхній сумарний вплив на метаболічні та кардіологічні параметри організму.

Визначення тиреотропного гормону в плазмі крові

Принцип методу: метод визначення ТТГ ґрунтується на одностадійному твердофазному імуноферментному аналізі. Принцип полягає в тому, що у лунках планшета іммобілізовано стрептавідин, який забезпечує фіксацію біотинільованих антитіл. Після внесення до лунок зразка сироватки, суміші біотинільованих мишачих моноклональних антитіл до ТТГ та антитіл козячого походження, мічених пероксидазою хрому, відбувається формування специфічного «сендвіч»-комплексу.

Біотинільовані антитіла зв'язуються зі стрептавідином на твердій фазі та одночасно розпізнають ТТГ у зразку, тоді як мічені пероксидазою антитіла приєднуються до іншого епітопу молекули гормону. Після завершення інкубації надлишок реагентів видаляють шляхом промивання, а наявність сформованого комплексу реєструють за допомогою ферментативної реакції з субстратом, що призводить до утворення забарвленого продукту. Ступінь інтенсивності забарвлення прямо відображає концентрацію ТТГ у досліджуваному зразку [32].

Хід визначення

Аналіз виконували у стандартних планшетах для імуноферментних реакцій. У відповідні лунки вносили по 50 мкл колібованих розчинів із вмістом ТТГ у межах 0–20 мМО/л, контрольної сироватки з відомою концентрацією гормону та дослідних проб. Після цього до кожної лунки додавали по 100 мкл робочого кон'югату, що містив суміш антитіл до ТТГ: біотинільованих мишачих та антитіл козячого походження, мічених пероксидазою хрону. Планшет герметизували липкою плівкою, короткочасно струшували та інкубували впродовж однієї години при температурі 18–25 °С.

Після завершення інкубації рідину видаляли, а лунки промивали шість разів фосфатно-сольовим буфером із рН 7,4 в об'ємі 300 мкл у кожне заглиблення. Залишки промивного розчину видаляли фільтрувальним папером. До сухих лунок додавали по 100 мкл субстратного розчину з пероксидом водню та витримували 20–25 хвилин у темряві при кімнатній температурі. Реакцію припиняли додаванням 100 мкл стоп-розчину, що містив 1 М сірчану кислоту, після чого планшет повторно струшували для повного змішування компонентів.

Оптичну густина вимірювали на фотометрі при довжині хвилі 450 нм, не пізніше ніж через 15 хвилин після додавання стоп-реагенту. Концентрацію ТТГ визначали за калібрувальною кривою, побудованою на основі значень оптичної густини стандартних зразків. Результати виражали у мОд/л.

Референтні значення для ТТГ: 0,4–4,0 мОд/л відповідно до вказівок виробника використаної імуноферментної тест-системи.

Визначення вільного тироксину (вТ₄) у сироватці крові імуноферментним методом

Принцип методу. Метод визначення концентрації вільного тироксину базується на принципі конкурентного зв'язування. У лунках мікропланшета іммобілізовані антитіла, специфічні до Т₄. Після внесення зразка сироватки у реакційну суміш додають кон'югат тироксину з пероксидазою хрону.

Молекули ендогенного вільного тироксину та кон'югату конкурують за обмежену кількість центрів зв'язування антитіл на твердій фазі. Чим більше вільного тироксину міститься у пробі, тим менше кон'югату зв'язується у лунках. Після промивання незв'язаних компонентів кількість фіксованого кон'югату визначають за інтенсивністю продукту ферментативної реакції з субстратом: чим слабше забарвлення, тим вища концентрація вільного T_4 у пробі [33].

Хід визначення

Для проведення аналізу у лунки додають по 50 мкл калібрувальних розчинів із відомими концентраціями тироксину, контрольної сироватки та досліджуваних зразків. Далі в кожну лунку вносять по 100 мкл кон'югату тироксину з пероксидазою та змішують обертальними рухами. Планшет інкубують за кімнатної температури протягом однієї години.

Після інкубації реакційну суміш видаляють і проводять п'ятикратне промивання фосфатно-сольовим буфером у кількості 300 мкл на лунку. Рештки рідини видаляють фільтрувальним папером. У лунки додають по 100 мкл субстратного розчину й витримують 15–20 хвилин у темряві. Реакцію зупиняють внесенням стоп-реагенту, після чого планшет перемішують.

Оптичну густина вимірюють при довжині хвилі 450 нм не пізніше ніж через 15 хвилин після зупинки реакції. Концентрацію вільного T_4 визначають за калібрувальною кривою та виражають у пмоль/л.

Референтні значення для вільного T_4 : 10 – 23 пмоль/л або в альтернативних одиницях: 0,8 – 1,8 нг/дл.

Визначення концентрації трийодтироніну в сироватці крові

Принцип методу. Метод визначення вільного трийодтироніну ґрунтується на конкурентній взаємодії. Молекули T_3 з досліджуваного зразка та трийодтиронін, мічений пероксидазою хроноу, конкурують за зв'язування зі специфічними антитілами, іммобілізованими на полістиролових лунках.

Після промивання кількість зв'язаного ферментного кон'югату визначають за розвитком ферментативної реакції з хромогенним субстратом. Інтенсивність утвореного забарвлення обернено пропорційна концентрації трийодтироніну у зразку [34].

Хід визначення

Перед постановкою аналізу розмічають необхідну кількість лунок для калібрувальних розчинів, контрольної сироватки та дослідних проб, кожен у двох повторностях. У відповідні лунки додають по 0,02 мл калібраторів (у порядку зростання концентрації), 0,02 мл контрольної сироватки та досліджуваних зразків. Після цього у всі лунки швидко вносять по 0,1 мл кон'югату; загальний час внесення не повинен перевищувати 15 хвилин. Планшет струшують протягом кількох хвилин та інкубують 1 годину при 37 °С.

По завершенні інкубації реакційні суміші видаляють та двічі промивають робочим буферним розчином. Після висушування лунок додають по 0,1 мл субстрату та інкубують 10–15 хв у темряві при 37 °С. Реакцію зупиняють внесенням стоп-реагенту й перемішуванням.

Оптичну густина вимірюють при 450 нм. Концентрацію трийодтироніну визначають за калібрувальною кривою та виражають у нмоль/л.

Референтні значення для вільного T₃: 1,56 – 3,84 пмоль/л або 0,18 – 0,34 нг/мл.

Визначення холестеролу у плазмовій фракції α -ліпопротеїнів (ЛПВГ)

Принцип методу. Метод ґрунтується на тому, що після додавання гепарину та іонів марганцю до сироватки крові пре- β -ліпопротеїни (ЛПДНГ) та β -ліпопротеїни (ЛПНГ) утворюють осад, тоді як α -ліпопротеїни залишаються в надосадовій рідині. Саме в цій фракції вимірюють концентрацію холестеролу [35].

Хід визначення

Для проведення реакції у пробірку, охолоджену на льодяній бані, вносили 1 мл сироватки та 0,04 мл гепарину, після чого додавали розчин хлориду марганцю (1 М) і ретельно перемішували. Після помутніння суміші пробірки витримували на холоді 30 хв, а далі центрифугували 30 хв при 3000 об/хв за температури 4 °С.

До 0,1 мл отриманого центрифугату додавали 2,1 мл реактиву Ілька та інкубували 20 хв при 37 °С. Одразу після цього проводили фотометрію при довжині хвилі 590–690 нм у кюветі 5 мм, використовуючи дистильовану воду як контроль. Концентрацію холестеролу обчислювали, порівнюючи екстинцію дослідного зразка та стандартного розчину холестеролу.

$$C_{\text{ммоль/л}} = \frac{E_{\text{д}}}{E_{\text{ст}}} \cdot C_{\text{ст}} (6,5 \text{ ммоль/л}),$$

де $E_{\text{д}}$ та $E_{\text{ст}}$ позначають оптичну густину (екстинцію) дослідної та стандартної проб відповідно, а $C_{\text{ст}}$ відображає концентрацію холестеролу у стандартному розчині.

Референтні значення для ЛПВГ: 1-1,2 ммоль/л.

Розрахункове визначення холестеролу у пре- β -ліпопротеїнах (ЛПДНГ) та β -ліпопротеїнах (ЛПНГ)

1. Холестерол ЛПДНГ

Концентрацію холестеролу у фракції ЛПДНГ визначають розрахунковим шляхом, використовуючи рівень триацилгліцеролів. Формула базується на емпіричному співвідношенні між вмістом ТГ та холестеролом у цій фракції, що дозволяє перевести результат у ммоль/л [35].

$$\text{ХС пре-}\beta\text{-ЛП} = \frac{\text{ТГ}}{5} \cdot 2,29,$$

де ТГ позначає рівень триацилгліцеролів у зразку крові (ммоль/л); число 5 є емпіричним коефіцієнтом, визначеним експериментально, а значення 2,29 додано до формули для коректного переведення результатів у ммоль/л.

2. Холестерол у β -ліпопротеїнах (ЛПНГ)

Вміст холестеролу в ЛПНГ отримують шляхом віднімання з показника загального холестеролу суми холестеролу у фракціях ЛПДНЦ та ЛПВЩ.

$$\text{ХС } \beta\text{-ЛП} = \text{Загальний ХС} - (\text{ХС пре-}\beta\text{-ЛП} + \text{ХС } \alpha\text{-ЛП})$$

Референтні значення для ЛПНГ: нижче 3 ммоль/л.

Визначення індекса атерогенності

Показник атерогенності використовують для оцінювання балансу між “шкідливими” (β -ліпопротеїни) та “захисними” (α -ліпопротеїни) фракціями холестеролу в крові. Значення коефіцієнта визначають як відношення холестеролу β -ліпопротеїнів до холестеролу α -ліпопротеїнів. Цей показник відображає ступінь ризику розвитку атеросклеротичних уражень судин [35].

$$K = \frac{\text{ХС } \beta\text{-ЛП}}{\text{ХС } \alpha\text{-ЛП}}$$

де K – індекс атерогенності.

Референтні значення для ІА: 0,4-3.

Визначення рівня високочутливого тропоніну І в плазмі крові

Принцип методу. Визначення тропоніну проводиться за допомогою високочутливого імунохемилюмінесцентного аналізу (hs-cTnI або hs-cTnT). Принцип методу ґрунтується на специфічному зв’язуванні молекул тропоніну антитілами, міченими ферментом або люміногеном. Після

додавання субстрату фермент або люміноген спричиняє світловий сигнал, інтенсивність якого пропорційна концентрації тропоніну в плазмі. Цей метод забезпечує високу чутливість і дозволяє виявляти навіть мінімальні зміни рівня тропоніну, що характерні для субклінічного ушкодження міокарда [30].

Хід визначення

1. Забір венозної крові проводять у пробірки з антикоагулянтом.
2. Кров центрифугують при 1500–2000 g протягом 10–15 хв для отримання плазми.
3. Плазму додають у лунки або реакційні картриджі, покриті антитілами до тропоніну, і інкубують для забезпечення специфічного зв'язування.
4. Виконується промивка проб для видалення несв'язаних компонентів.
5. Додається субстрат для ферменту або люміноген, і вимірюється інтенсивність світлового сигналу за допомогою автоматичного імуноаналізатора.
6. Результати оцінюють шляхом порівняння сигналу проби з калібрувальною кривою, отриманою на стандартних зразках тропоніну.
7. Паралельно використовують контрольні зразки для підтвердження точності визначення.

Референтні значення для тропоніну: <0,04 нг/мл.

Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики із використанням пакету Microsoft Excel. Для перевірки достовірності різниць між незалежними вибірками застосовували t-критерій Стьюдента, що дає змогу оцінити статистично значущі відмінності між середніми показниками.

Показники наведено у форматі середнього значення (M) та стандартної похибки середнього (m). Рівень статистичної значущості приймався на рівні

$p \leq 0,05$. Значення p , що перевищували 0,05, інтерпретували як відсутність достовірних відмінностей між досліджуваними параметрами.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Функціональний стан ЩЗ – один із ключових чинників, що забезпечують стабільність метаболічних, гемодинамічних та адаптаційних процесів в організмі [36]. Тиреоїдні гормони – T_4 і T_3 регулюють інтенсивність окисно-відновних реакцій, активність ферментних систем, синтез білків та ліпідний гомеостаз, а також впливають на експресію генів, відповідальних за функціонування серцево-судинної системи (ССС). Щитоподібна залоза та серце тісно пов'язані між собою як анатомічно, так і функціонально, створюючи інтегровану ендокринно-кардіальну вісь, яка забезпечує адаптацію серцевого м'яза до змін внутрішнього середовища [37].

Гіпотиреоз призводить до зниження продукції тиреоїдних гормонів, що спричиняє уповільнення метаболічних процесів у тканинах та зменшення інтенсивності енергетичного обміну [38]. У ССС це проявляється зниженням частоти серцевих скорочень, зменшенням ударного об'єму та уповільненням діастолічного розслаблення міокарда. T_3 впливає на щільність β -адренорецепторів та чутливість міокарда до катехоламінів, тому його дефіцит супроводжується зниженням симпатичної реактивності та кардіальної контрактильності [39].

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози та виявлення характерних змін гормонального профілю у пацієнтів із різними клінічними станами було проведено визначення рівня ТТГ у трьох дослідних групах.

Результати проведених досліджень показали, що рівень ТТГ демонструє виразні міжгрупові відмінності, які відображають специфіку функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з різними патологічними процесами. Підвищення рівня ТТГ було характерним насамперед для пацієнтів із первинним гіпотиреозом, що відображає зниження секреторної активності ЩЗ та компенсаторну гіперстимуляцію тиреоцитів гіпофізом (рис.3.1). Аналогічна тенденція відзначалася і в групі хворих із поєднанням первинного гіпотиреозу та ішемічної хвороби серця, де

підвищені значення ТТГ, ймовірно, посилюються метаболічними розладами та кардіальною дисфункцією, що супроводжують ІХС.

Такі зміни підтверджують, що навіть помірна тиреоїдна недостатність може чинити значний вплив на ССС, а одночасна наявність ІХС додатково ускладнює гормональну регуляцію та сприяє більш вираженим порушенням тиреоїдного гомеостазу [39].

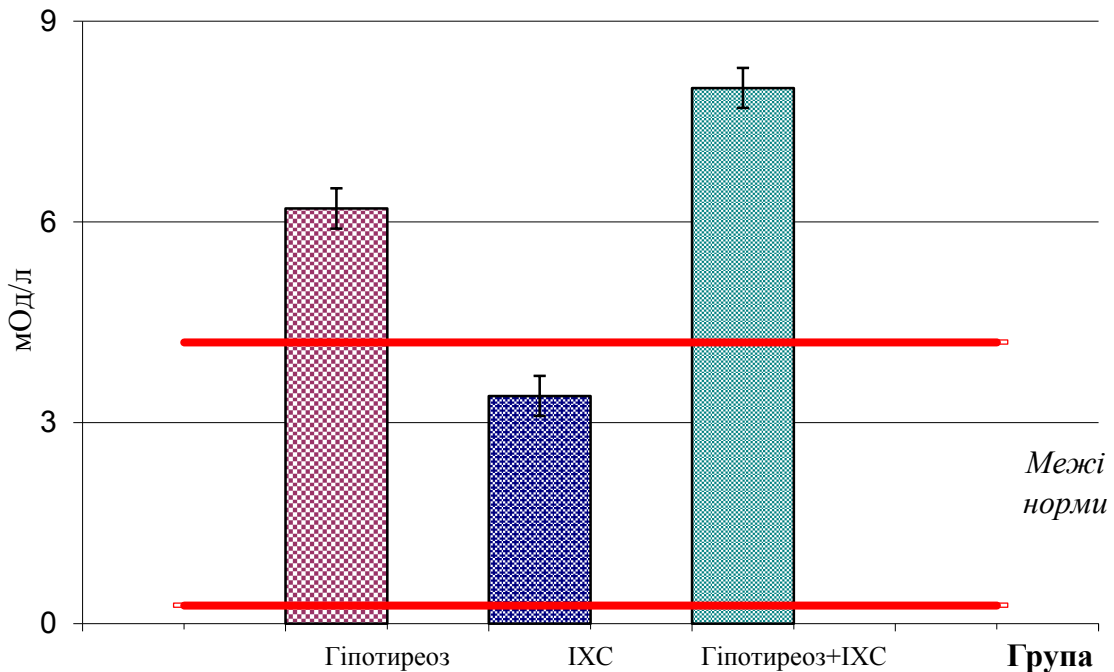


Рис.3.1. Вміст тиреотропного гормону в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

*Примітка (тут і надалі): ІХС – пацієнти, які мали ішемічну хворобу серця; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками норми, $p \leq 0,05$.*

Ураховуючи виявлені зміни рівня ТТГ, для більш комплексної оцінки функціонального стану ЩЗ та виявлення порушень периферичної конверсії тиреоїдних гормонів було проведено визначення концентрації вільного T_3 у плазмі крові пацієнтів усіх трьох груп. Оцінка рівня T_3 дозволяє уточнити характер тиреоїдних порушень, виявити ступінь зниження активності

гормонів у тканинах-мішенях і встановити взаємозв'язок між гормональним дисбалансом та станом ССС.

Результати дослідження показали, що концентрація вільного T_3 у плазмі крові хворих різних груп значно відрізнялася. У пацієнтів I групи з первинним гіпотиреозом рівень T_3 був знижений у середньому в 1,6 раза порівняно з нормальними значеннями (рис.3.2). У II групі, до якої входили хворі на ІХС з нормальною функцією ЩЗ, концентрація T_3 залишалася в межах референтних значень і статистично не відрізнялася від норми. У пацієнтів III групи з поєднанням гіпотиреозу та ІХС рівень T_3 був знижений найбільше – у середньому в 2,1 раза (рис.3.2), що свідчить про більш виражені порушення периферичної конверсії тироксину та зниження тканинної дії гормону на фоні кардіальної дисфункції.

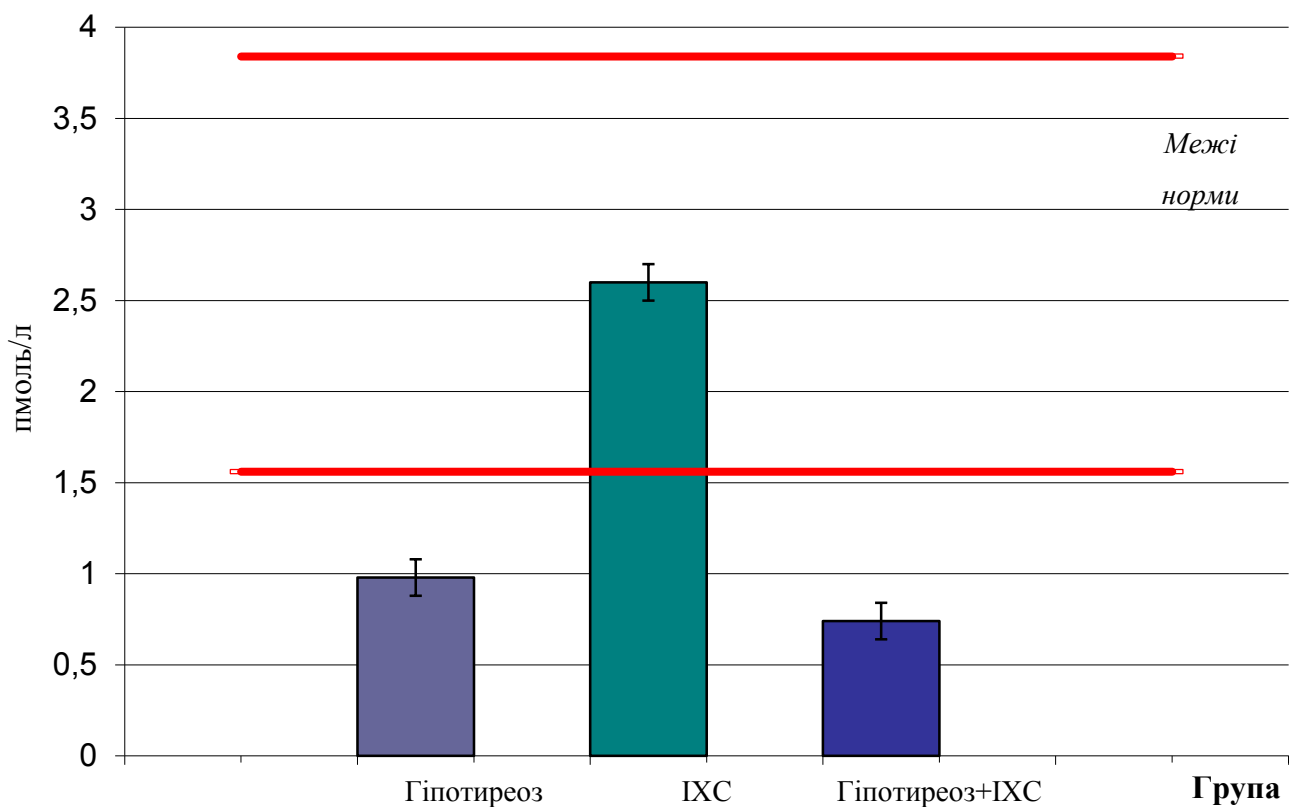


Рис.3.2. Вміст трийотироніну в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

Встановлене нами найбільше зниження рівня T_3 у пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС можна пояснити одночасною дією двох патогенетичних факторів. По-перше, первинний гіпотиреоз, ймовірно, супроводжується зниженням продукції тироксину і, відповідно, його периферичної конверсії до активного T_3 . По-друге, ішемічне ураження міокарда та порушення кровопостачання тканин призводять до зменшення активності ферменту 5'-дейодинази, який каталізує перетворення T_4 у T_3 , а також до накопичення інгібуючих метаболітів. У сукупності ці фактори спричиняють більш виражене зниження циркулюючого T_3 , що відображає тяжкість гормонально-метаболічних порушень у хворих з комбінованою патологією [40].

У зв'язку з цим для більш повної оцінки функціонального стану ЩЗ та визначення запасу тиреоїдних гормонів у крові пацієнтів було проведено визначення концентрації вільного тироксину (T_4). Аналіз рівня T_4 дозволяє оцінити продуктивну здатність ЩЗ та взаємозв'язок між запасом гормону та периферичною конверсією у T_3 .

Результати проведених досліджень показали, що рівень вільного T_4 у пацієнтів різних груп також демонстрував значні відмінності (рис.3.3).

Так, у хворих з первинним гіпотиреозом концентрація T_4 була знижена в середньому в 1,5 раза порівняно з нижньою межею норми, що свідчить про зниження продуктивності ЩЗ (рис.3.3).

У пацієнтів з ІХС при збереженій функції ЩЗ рівень T_4 залишався в межах референтних значень і не відрізнявся статистично значимо від норми. У хворих з поєднанням гіпотиреозу та ІХС вільний T_4 у плазмі крові був знижений найбільше – у середньому в 1,9 раза (рис.3.3), що відображає одночасну дію первинної тиреоїдної недостатності та метаболічних порушень, пов'язаних із серцево-судинною патологією.

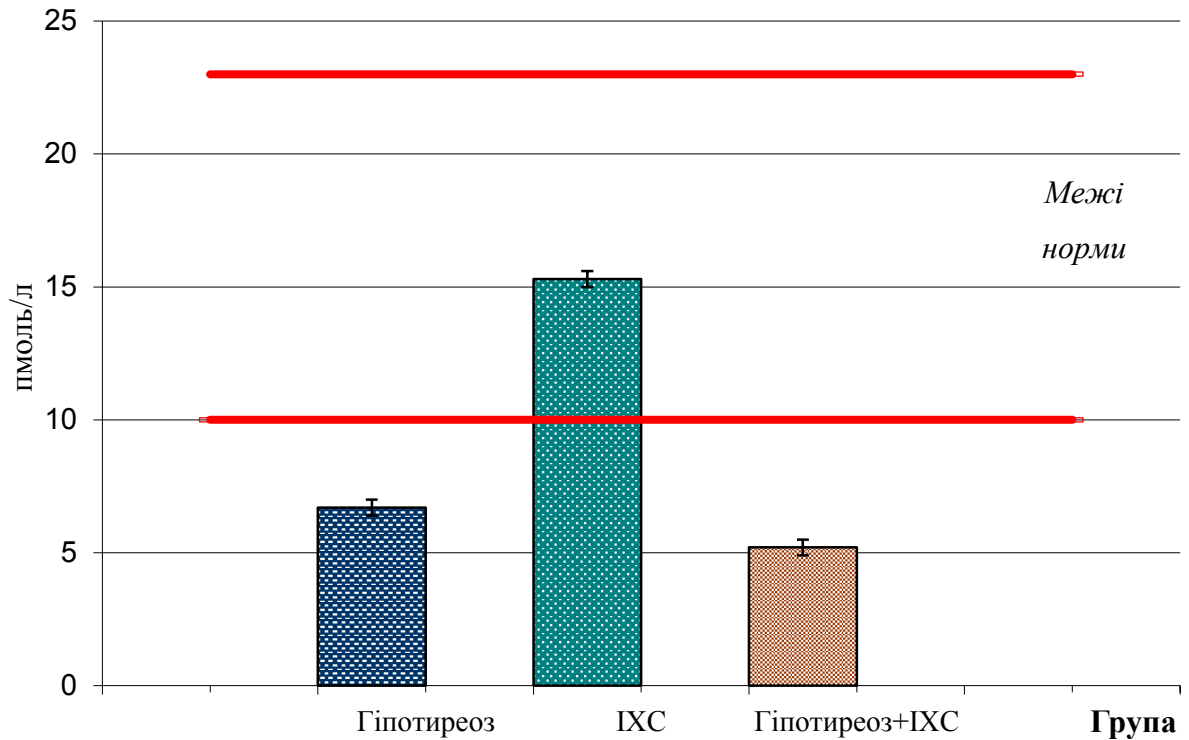


Рис.3.3. Вміст тироксину в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

Отже, проведені дослідження показали, що пацієнти з первинним гіпотиреозом і особливо ті, у кого поєднується гіпотиреоз та ІХС, демонструють виражені порушення гормонального профілю ЩЗ. Підвищений рівень ТТГ у цих групах свідчить про компенсаторну гіперстимуляцію ЩЗ, тоді як зниження концентрації вільних T_3 та T_4 вказує на зниження секреторної активності та периферичної конверсії тиреоїдних гормонів [40]. Це підтверджує, що наявність серцево-судинної патології поглиблює тиреоїдні порушення, що підкреслює важливість комплексного моніторингу функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із комбінованою патологією [41].

Виявлений гіпотиреоз може асоціюватися з атерогенними змінами ліпідного спектра. Так, урахувавши виявлені порушення тиреоїдного гомеостазу та їх вплив на метаболічні процеси, наступним етапом

дослідження стало вивчення ліпідного профілю крові пацієнтів. Оцінка рівня ЛПВГ та ЛПНГ, а також розрахунок ІА, що дозволяє визначити ризик розвитку атеросклеротичних уражень судин та встановити взаємозв'язок між гормональними порушеннями ЩЗ і станом ССС.

Результати визначення холестеролу ЛПВГ у досліджуваних групах показали виразні міжгрупові відмінності. Так, у пацієнтів з первинним гіпотиреозом рівень ЛПВГ був знижений у середньому на 25 % порівняно з нормою, що свідчить про зменшення кількості антиатерогенних ліпопротеїнів та підвищення ризику розвитку дисліпідемії (рис.3.4).

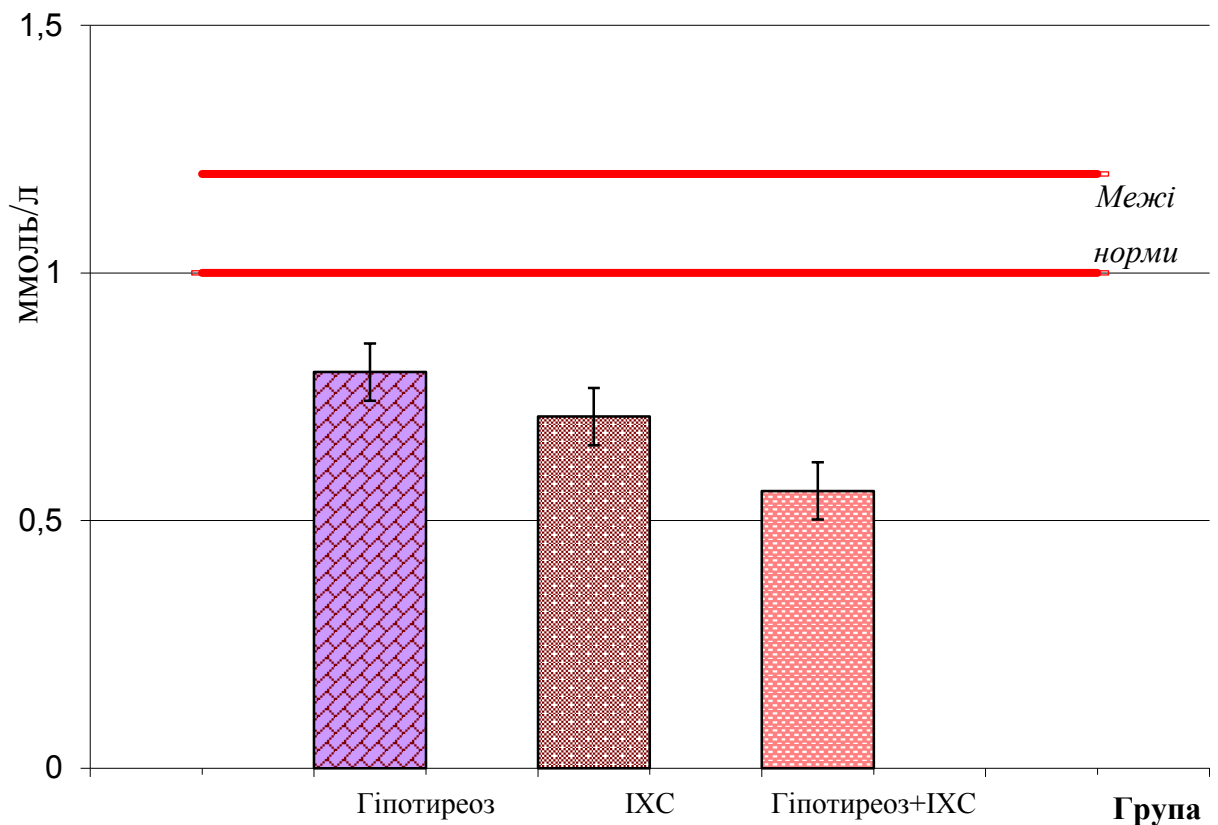


Рис.3.4. Вміст холестеролу ліпопротеїнів високої густини в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

У групі хворих з ІХС, навіть при збереженій функції щитоподібної залози, спостерігалось зниження ЛПВГ у 1,4 рази (40 %) порівняно з нижньою межею норми (рис.3.4), що вказує на вплив зниження

антиатерогенного компонента ліпідного профілю на розвиток серцево-судинної патології. У пацієнтів з поєднанням гіпотиреозу та ІХС рівень ЛПВГ був найнижчим – зменшення становило в середньому 1,8 рази (80 %) (рис.3.4), що відображає комбінований вплив тиреоїдної недостатності та серцево-судинних порушень.

Такі зміни підкреслюють, що зниження ЛПВГ у пацієнтів із ІХС, особливо при поєднанні з гіпотиреозом, сприяє підвищенню ризику атеросклерозу та ускладнює регуляцію ліпідного обміну [41].

На фоні зниження ЛПВГ особливу увагу привертає зміна рівня ЛПНГ, які є основними атерогенними компонентами ліпідного профілю. Оскільки ЛПНГ сприяють відкладенню холестеролу у судинній стінці та формуванню атеросклеротичних бляшок, підвищення їх концентрації поряд із зниженням ЛПВГ значно підвищує ризик прогресування атеросклерозу та ускладнень ІХС [42]. У зв'язку з цим наступним етапом нашого дослідження стало визначення рівня ЛПНГ у плазмі крові пацієнтів усіх трьох груп для комплексної оцінки ліпідного обміну та атерогенності.

Результати проведених досліджень показали, що рівень ЛПНЩ у пацієнтів різних груп суттєво відрізнявся і відображав виразність атерогенних змін ліпідного профілю (рис.3.5). У пацієнтів з первинним гіпотиреозом концентрація ЛПНГ була підвищена в середньому в 1,4 раза порівняно з верхньою межею норми (рис.3.5), що свідчить про схильність до накопичення атерогенних ліпідів навіть за відсутності серцево-судинної патології. У групі пацієнтів, до якої входили хворі на ІХС з нормальною функцією ЩЗ, рівень ЛПНГ був підвищений у середньому в 1,8 рази (рис.3.5), що вказує на негативний вплив ішемічної хвороби серця на ліпідний обмін. Найбільше збільшення ЛПНЩ спостерігалось у пацієнтів з поєднанням гіпотиреозу та ІХС – рівень ЛПНЩ перевищував верхню межу норми в 2,4 рази (рис.3.5), що підкреслює посилений атерогенний ризик при комбінованій патології та взаємодію гормонально-метаболічних і серцево-судинних факторів.

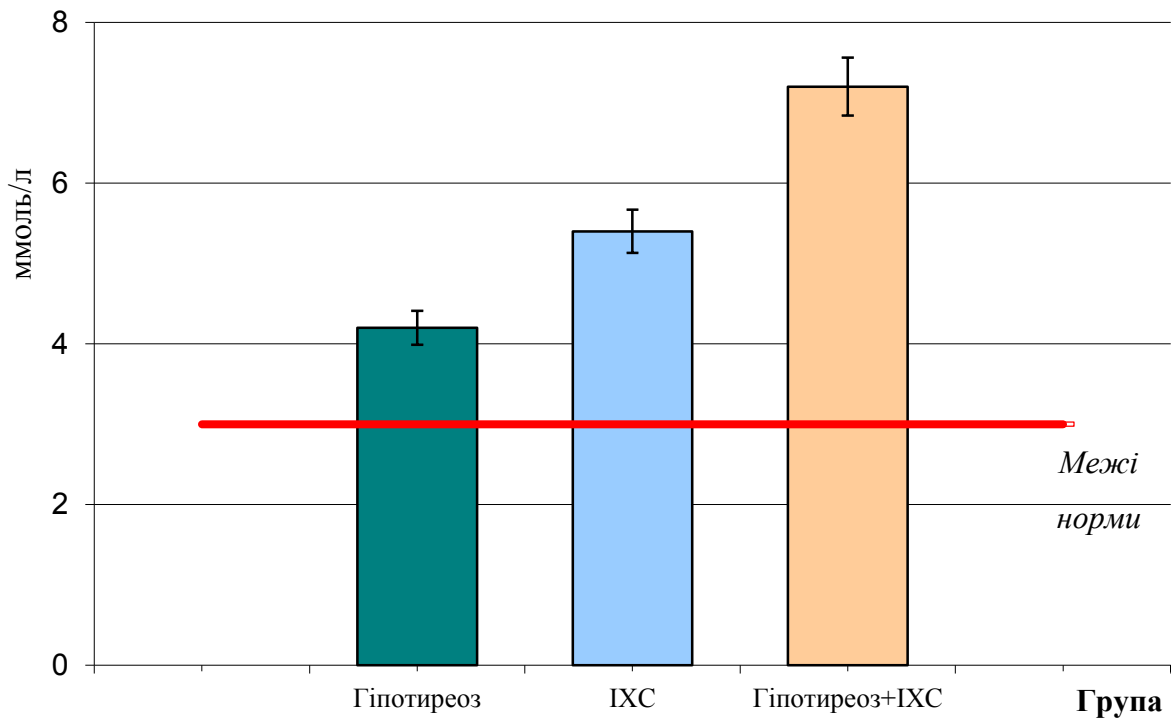


Рис.3.5. Вміст холестеролу ліпопротеїнів низької густини в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

На підставі отриманих даних про рівні ЛПВГ та ЛПНГ було проведено розрахунок ІА, який відображає співвідношення циркулюючих атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїнів. Цей показник дозволяє більш комплексно оцінити ризик розвитку атеросклерозу та прогресування ІХС у пацієнтів із різними патологічними станами.

Аналіз ІА дозволяє інтегрувати інформацію про дисбаланс ліпідного профілю, враховуючи одночасно підвищення ЛПНГ та зниження ЛПВГ, що особливо важливо для пацієнтів із поєднаною патологією гіпотиреозу та ІХС.

Встановлено чіткі міжгрупові відмінності, що відображають ступінь порушення ліпідного обміну та ризик атеросклерозу. У пацієнтів з гіпотиреозом ІА був підвищений у середньому в 1,8 раза порівняно з нормою, що свідчить про тенденцію до атерогенних змін навіть за відсутності серцево-судинної патології (рис.3.6). У пацієнтів з ІХС та нормальною функцією ЩЗ ІА зростав у середньому в 2,4 рази, що вказує на

той факт, що розвиток ІХС супроводжується дисбалансом ліпопротеїнів. Найбільше підвищення ІА спостерігалось у пацієнтів з поєднанням гіпотиреозу та ІХС. У цих хворих ІА перевищував норму в 4,3 рази, що підтверджує значне підвищення ризику атеросклеротичних уражень судин у випадку комбінованої патології (рис.3.6).

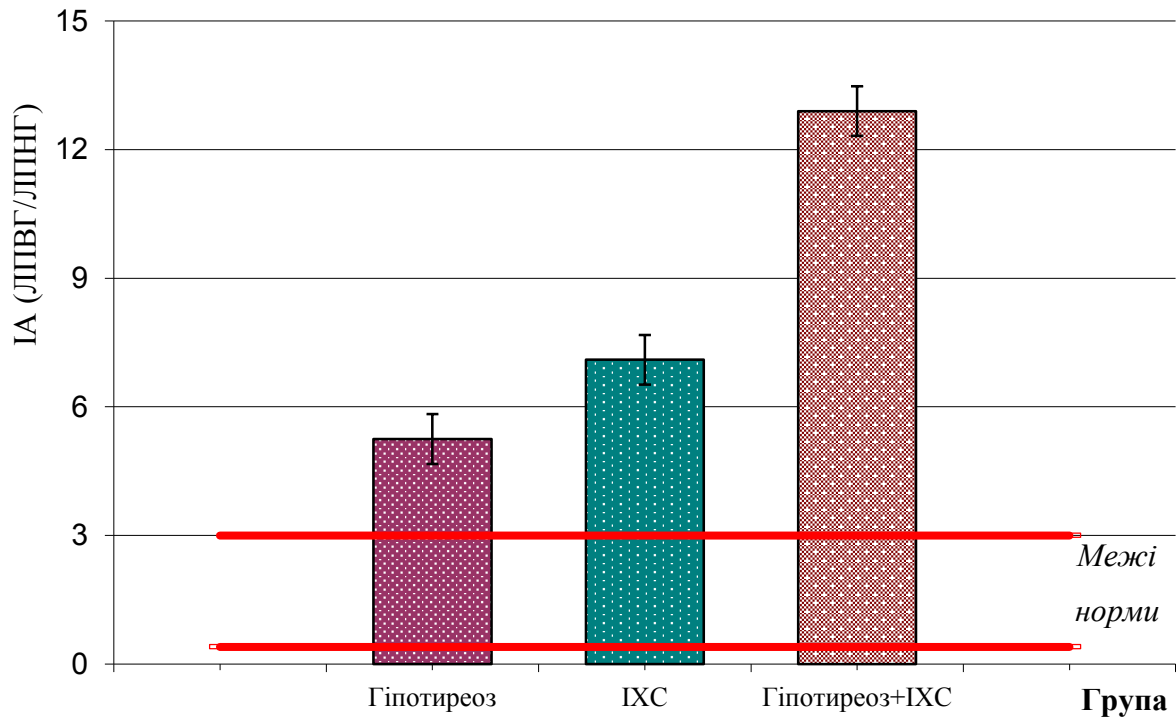


Рис.3.6. Індекс атерогенності в хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

Ці дані демонструють, що поєднання первинного гіпотиреозу та ІХС сприяє більш вираженим атерогенним змінам у ліпідному профілі, підкреслюючи необхідність контролю ліпідного обміну та ранньої корекції дисліпідемії у таких пацієнтів.

Прогресуванню атеросклерозу можуть сприяти зниження експресії рецепторів до ЛПНГ, порушення кліренсу холестеролу. Метаболічні розлади можуть поєднуватися з негативним впливом тиреоїдних дисфункцій на міокард: зменшенням скоротливості, появою діастолічної дисфункції, зниженням толерантності до фізичного навантаження. У випадках супутньої ІХС ці зміни набувають особливого клінічного значення [43].

Дефіцит тиреоїдних гормонів також впливає на чутливість кардіоміоцитів до ішемічного ушкодження, здатність до репарації та активність маркерів некрозу, серед яких тропоніни є найбільш інформативними. У пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС рівні тропоніну можуть відображати не лише ступінь ішемічного ураження, а й метаболічні зміни, зумовлені гормональним дисбалансом [44, 45].

Тому на наступному етапі було визначено рівень тропонінів у крові досліджуваних груп пацієнтів. Результати проведених досліджень показали, що рівень тропоніну в плазмі крові значно відрізнявся між групами та відображав поєднання кардіальних та метаболічних порушень (рис.3.7).

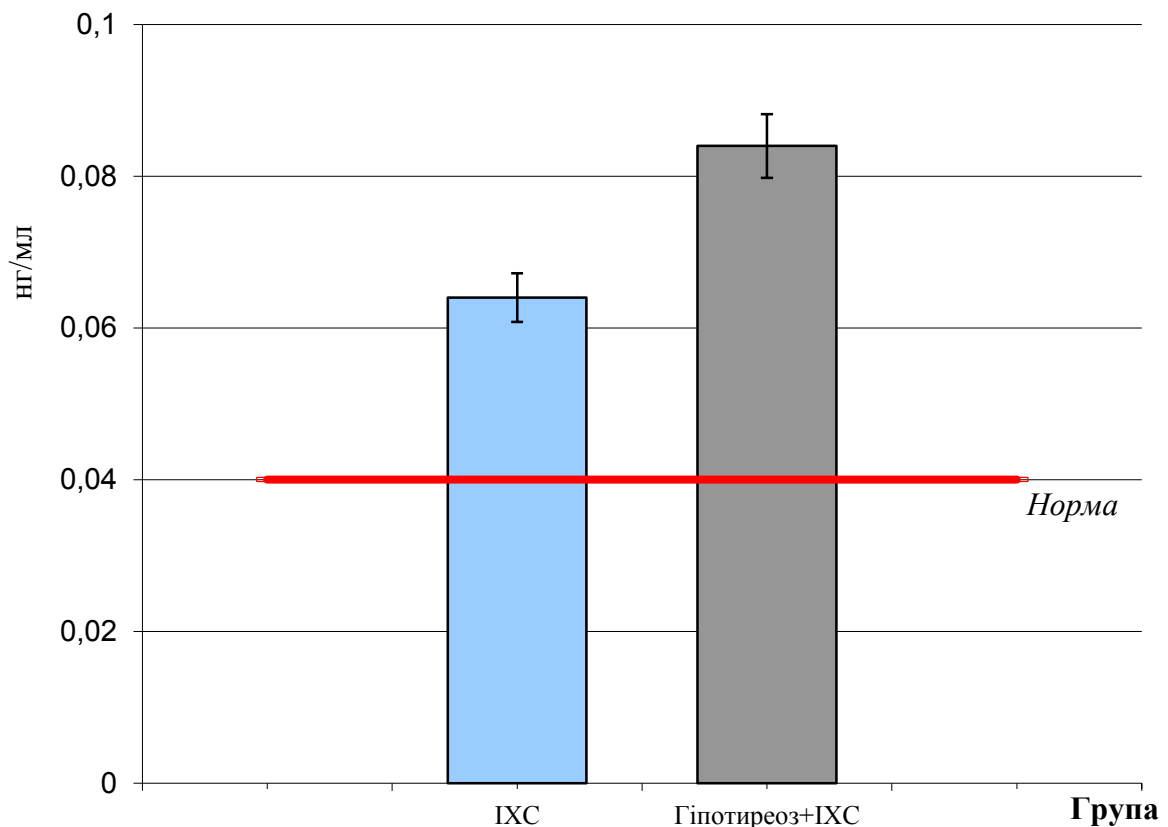


Рис.3.7. Вміст тропоніну I в плазмі крові хворих з гіпотиреозом та ішемічною хворобою серця

У пацієнтів з гіпотиреозом рівень тропоніну залишався в межах референтних значень, що свідчить про відсутність вираженого ушкодження міокарда. У хворих на ІХС із нормальною функцією щитоподібної залози

рівень тропоніну був підвищений у середньому в 1,6 раза порівняно з нормою, що відображає наявність ішемічного ураження серцевого м'яза (рис.3.7). Найбільші зміни спостерігалися у пацієнтів поєднанням гіпотиреозу та ІХС, у яких концентрація тропоніну перевищувала норму в 2,1 раза, що вказує на синергічний ефект гормональної недостатності та ішемічного ураження міокарда (рис.3.7).

Ці дані підтверджують, що дефіцит тиреоїдних гормонів не лише поглиблює метаболічні порушення, але й підвищує чутливість міокарда до ішемії, сприяючи більш вираженому ушкодженню серцевого м'яза у пацієнтів із комбінованою патологією [46]. Гормони ЩЗ безпосередньо впливають на серце та периферичну судинну систему. Гормони можуть збільшувати інотропію міокарда та частоту серцевих скорочень, а також розширювати периферичні артерії, збільшуючи серцевий викид [47]. Хоча дефіцит гормонів ЩЗ впливає на функцію шлуночків та ризик ІХС, проте прямий вплив порушення функції ЩЗ на функцію серця залишається незрозумілим [48]. Було висловлено припущення, що гіпотиреозний стан змінює експресію генів серця та збільшує системний судинний опір, що призводить до зниження скоротливості серця та серцевого викиду у пацієнтів з гіпотиреозом [49].

Отже, гіпотиреоз можна розглядати як серцево-судинний фактор ризику, оскільки проведені дослідження показали, що поєднання первинного гіпотиреозу та ІХС супроводжується комплексними порушеннями гормонального, ліпідного та кардіального статусу. У таких пацієнтів відзначається найвираженіше зниження рівнів T_3 та T_4 , підвищення ТТГ, дисбаланс ліпопротеїнів із зменшенням ЛПВГ та підвищенням ЛПНГ, значне підвищення коефіцієнта атерогенності та підвищені рівні тропоніну. Ці зміни свідчать про посилення атерогенних процесів, підвищену чутливість міокарда до ішемії та необхідність комплексного моніторингу та корекції гормонального і ліпідного профілів у пацієнтів із комбінованою патологією.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із первинним гіпотиреозом та комбінованою патологією гіпотиреозу та ІХС виявлено виражене підвищення рівня ТТГ в плазмі крові та зниження концентрації вільного T_3 та T_4 . Найбільше зниження тиреоїдних гормонів спостерігалось у пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС. У групі з ІХС при збереженій функції ЩЗ рівні ТТГ та вільних тиреоїдних гормонів залишалися в межах норми.

2. Встановлено, що у пацієнтів із гіпотиреозом і особливо при поєднанні з ІХС рівень ЛПВГ знижений, а ЛПНГ підвищений, що призводить до підвищення коефіцієнта атерогенності. Найвираженіші зміни спостерігалися у групі з комбінованою патологією, що відображає підвищений ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень.

3. Аналіз біохімічного маркера ушкодження міокарда показав, що рівень тропоніну в пацієнтів із поєднанням гіпотиреозу та ІХС був найбільш підвищеним, що свідчить про чутливість міокарда до ішемічного ушкодження на фоні гормональної недостатності та метаболічних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mehran L., Amouzegar A., Rahimabad P.K., Tohidi M., Tahmasebinejad Z., Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome. A Population-Based Thyroid Study. *Horm Metab Res.* 2017. 49(3). 192-200.
2. von Hafe M., Neves J.S., Vale C., Borges-Canha M., Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect.* 2019. 8(5). R76-R90.
3. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51.
4. Михайловська Н.С., Олійник Т.В., Михайловський Я.М. Особливості змін вегетативного статусу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіпотиреозом у взаємозв'язку з гормонами гіпофізарно-теріоїдної системи. *Сімейна медицина.* 2015. 4(60). 106-109.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021. 42(36). 3599-3726.
6. Strikić Đula I., Pleić N., Babić Leko M., et al. Epidemiology of hypothyroidism, hyperthyroidism and positive thyroid antibodies in the Croatian population. *Biology (Basel).* 2022. 11(3). 394.
7. Мітченко О.І., Логвиненко А.О., Романов В.Ю. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози. *Український кардіологічний журнал.* 2010. 1. 73–80.
8. Abreu I.M., Lau E., de Sousa Pinto B., Carvalho D. Subclinical hypothyroidism. to treat or not to treat. a systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect.* 2017. 6(3). 188-199.
9. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I., Moris D., Bakoyiannis C. Thyroid dysfunction and atherosclerosis. a systematic review. *In Vivo.* 2020. 34(6). 3127-3136.

10. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012. 379(9821). 1142-1154.
11. Кучерява М.В., Маньковський Г.Б. Вплив гіпотиреозу на перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023. 19(3). 161-168.
12. Stojković M., Žarković M. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2020. 26(43). 5617-5627.
13. Grais I.M., Sowers J.R., Alibaz Oner F., Yurdakul S., Oner E., Kubat Uzum A., Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2011. 40(2). 280-284.
14. Suh S., Kim D.K. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015. 30(3). 246-251.
15. Pasyechko N.V., Kulchinska V.M., Naumova L. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region. to treat or not to treat? *International Journal of Endocrinology*. 2020. 16(6). 471-477.
16. Pingitore A., Iervasi G., Forini F. Role of the thyroid system in the dynamic complex network of cardioprotection. *Eur Cardiol*. 2016. 11(1). 36-42.
17. Brozaitiene J., Mickuviene N., Podlipskyte A., Burkauskas J., Bunevicius R. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and NT-proBNP for patients after acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. 16. 45.
18. Франчук, У. Я., Хміль, С. В., & Маланчук, Л. М. Особливості змін ліпідного профілю та системи гемостазу в жінок із помірною преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. 2022. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 1. С.167-172.
19. Farhat S., Zafar M.U., Sheikh M.A., et al. Association of resolvin level in pregnant women with preeclampsia and metabolic syndrome. *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. 2020. 59(1). С. 105-108.

- 20.Александрова К.В. Сінченко Д.М., Левіч С.В. Обмін складних ліпідів: гліцерофосфоліпідів та стероїдів. Регуляція та порушення обміну ліпідів : методичний посібник для викладачів. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. 76 с.
- 21.Становська Л., Криницька І. Асоціація показників ліпідного профілю сироватки крові та досягнення/недосягнення цільового рівня артеріального тиску в амбулаторних пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією та в поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю. *Medical and Clinical Chemistry*. 2024. 56-64.
- 22.Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010. 304(12). 1365-1374.
- 23.Inoue K., Ritz B., Brent G.A., Ebrahimi R., Rhee C.M., Leung A.M. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw Open*. 2020. 3(2). e1920745.
- 24.Song F., Bao C., Deng M., et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017. 55(1). 179-185.
- 25.Zhang M., Sara J.D., Matsuzawa Y., et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2016. 37(26). 2055-2065.
- 26.Sampaolo G., Campanella N., Catozzo V., Ferretti M., Vichi G., Morosini P. Relationship between hypothyroidism and cholesterol out of the records of 1756 patients. *Recenti Prog Med*. 2014. 105(2). 79-82.
- 27.Vale C., Neves J.S., von Hafe M., Borges-Canha M., Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019. 33(2). 179-188.
- 28.Evron J.M., Hummel S.L., Reyes-Gastelum D., Haymart M.R., Banerjee M., Papaleontiou M. Association of thyroid hormone treatment intensity with cardiovascular mortality among US veterans. *JAMA Netw Open*. 2022. 5(5). e2211863.

- 29.Дорошенко О.В. Значення підвищеного тропоніну у клінічній практиці. Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії. 2022. 2. С. 111-121.
- 30.Bilchenko O.V. Troponins. Clinical significance and interpretation of laboratory test results. *Emergency medicine*. 2020. 16. P. 109-114.
- 31.Garg P., Morris P., Fazlanie A.L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A.G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern. Emerg. Med.* 2017. 12(2). С.147-155.
- 32.Garcia A.M., Selenkow H A. Immunologic inhibition of endogenous or exogenous thyrotropin in various species. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1964. V.116. P.467-471.
- 33.Wassenacr A.G., Briet J.M., van Baar A. et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of five years in very preterm infants. *Pediatrics*. 2002. V.109. P. 532-539.
- 34.Кнапп G., Спитзы Н., Леопольд Н. Separation and determination of thyroid hormones in blood serum. *Anal. Chem.* 1974. V.46 (6). P.724-726.
- 35.Горячковський М.А. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці. Одеса: Екологія, 2005. 607 с.
- 36.Фетісова Н.М., Вернигородська М.В. Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця у хворих на гіпотиреоз. *Радіологічний вісник*. 2017. 3-4. 69-70.
- 37.Friberg L., Drvota V., Bjelak A.H., Eggertsen G., Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2001. 111(9). 699-703.
- 38.Пристапюк О.М. Гіпотиреоз. ушкодження органів та систем. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. 4(36). 104–109.
- 39.Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. 5(45). 136–148.
- 40.Заремба Є.Х., Шатинська-Мицик І.С. Субклінічний гіпотиреоз. лабораторний феномен чи окрема нозологія? *Сучасні препарати та технології*. 2010. 4(70). 52–55.

- 41.Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I., Moris D., Bakoyiannis C. Thyroid dysfunction and atherosclerosis. a systematic review. *In Vivo*. 2020. 34(6). 3127-3136.
- 42.Cappola A.R., Desai A.S., Medici M., et al. Thyroid and cardiovascular disease research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment. *Circulation*. 2019. 139(25). 2892–2909.
- 43.Ravindran S., Kurian G.A. Addressing the alterations in cerebral ischemia-reperfusion injury on brain mitochondrial activity. a possible link to cognitive decline. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. 518(1). 100-106.
- 44.Богослав Т.В., Кузніцова Л.Ф., Бондарь М.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на клініку та деякі показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. 2. 44-48.
- 45.Seo S.M., Koh Y.S., Park H.J., et al. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2018. 41(10). 1367-1373.
- 46.Lee Y., Lim Y.H., Shin J.H., Park J., Shin J. Impact of subclinical hypothyroidism on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2018. 253. 155-160.
- 47.Wang W., Wang S., Zhang K., et al. Hypothyroidism is associated with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. subgroup analysis of China PEACE Study. *Endocrine*. 2021. 74(1). 128-137.
- 48.Tsai T.Y., Tu Y.K., Munir K.M., et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020. 105(6). dgz186.
- 49.Wyne K.L., Nair L., Schneiderman C.P., et al. Hypothyroidism prevalence in the United States. a retrospective study. *J Endocr Soc*. 2022. 7(1). bvac172.

ДОДАТКИ

Додаток А

Охорона праці та безпека в надзвичайних ситуаціях

1. Працювати в лабораторії необхідно в халаті, захищаючи одяг і шкіру від попадання і роз'їдання реактивами і забруднення мікроорганізмами.
2. Приступаючи до роботи, необхідно: усвідомити методику роботи, правила її безпечного виконання; перевірити відповідність взятих речовин тим речовинам, які вказані в методиці роботи.
3. Дослід необхідно проводити в точній відповідності з його описом в методичних вказівках, особливо дотримуватися черговості додавання реактивів.
4. Для виконання досліду користуватися тільки чистим, сухим лабораторним посудом; для відмірювання кожного реактиву потрібно мати мірний посуд (піпетки, бюретки, мензурку, мірний циліндр або мірна склянка); не слід виливати надлишок налитого в пробірку реактиву назад у тару, щоб не зіпсувати реактив.
5. Якщо в ході досліду потрібно нагрівання реакційної суміші, треба слідувати передбаченим методичним вказівкам способу нагрівання: на водяній бані, на електроплитці або на газовому пальнику та ін. Сильно летючі горючі речовини небезпечно нагрівати на відкритому вогні.
6. При роботі з водяною банею не можна пробувати ступінь нагріву води рукою. При несправності в роботі електроприладу необхідно звернутися до викладача.
7. Ремонтувати самостійно прилади забороняється.
8. У лабораторії забороняється приймати їжу, пити воду.
9. Роботу з біологічним матеріалом проводити тільки інструментами. При випадковому попаданні біологічного матеріалу на стіл, руки, потрібно провести обробку дезінфекційним розчином (наприклад, хлораміном). Після роботи необхідно ретельно вимити руки з використанням дезінфекційних засобів.

10. По закінченні роботи слід привести в порядок своє робоче місце: помити посуд, протерти поверхню робочого лабораторного столу, закрити водопровідні крани, вимкнути електричні прилади.

Правила техніки безпеки при роботі з центрифугою

- Не працювати з незаземленою центрифугою.
- Забороняється завантажувати в пробірки-тримач центрифуганта понад 10 мл.
- Забороняється працювати з різницею мас більше 2 г на діаметрально розташованих гільзах або пробірках, заповнених центрифугантом.
- Забороняється при роботі зі скляними пробірками завантажувати їх центрифугантом щільністю більше 1,5.
- Забороняється відкривати кожух під час руху ротора.
- Забороняється експлуатація центрифуги і розетки в несправному вигляді.
- Забороняється розкривати і ремонтувати центрифугу самим.

Правила техніки безпеки при роботі з фотоелектрокалориметром і спектрофотометром

1. Прилади мають бути заземлені.
2. Під час профілактичних робіт прилади повинні бути відключені від мережі.
3. Забороняється експлуатація спектрофотометра при знятих кожухах приладу і освітлювача і знятої кришки стабілізатора.
4. Забороняється відкривати прилад, працювати на несправному приладі, залишати прилад включеним без нагляду.
5. Робота на фотоелектрокалориметрі повинна проводитися в чистому приміщенні, вільному від пилу, парів кислот і лугів.
6. Поблизу колориметра не повинні розташовуватися громіздкі вироби, що створюють незручності у роботі оператора.

7. Регулювальні роботи, пов'язані з проникненням за постійні огороження до струмоведучих частин колориметра, зміна ламп, заміна несправних деталей, повинні проводитися після від'єднання колориметра від електромережі.

Заходи надання першої допомоги

1. При роботі в біохімічній лабораторії найбільш вірогідними випадками є пошкодження, пов'язані з необережним поводженням з хімічними реактивами, вогнем і електронагрівальними приладами, скляним посудом, аваріями лабораторного обладнання.

2. При опіках хімічними речовинами, особливо кислотами і лугами, уражену ділянку шкіри швидко промивають великою кількістю води, а потім на обпечене місце накладають примочку: при опіках кислотою з 2% розчином питної соди; при опіках лугами з 2% розчином оцтової кислоти.

3. При термічних опіках обпечене місце присипають двовуглекислим натрієм (питна сода), крохмалем або тальком, або прикладають примочки з 96% етилового спирту, 2% свіжоприготованим розчином питної соди або 2% розчином перманганату калію. Потім змащують уражене місце маззю від опіків. При важких опіках потерпілого слід негайно відправити до медпункту.

4. При отруєнні парами шкідливих і отруйних речовин вивести постраждалого на чисте повітря, при необхідності зробити штучне дихання, дати протиотруту (молоко), викликати лікаря або відправити до медпункту.