

Міністерство освіти і науки України  
Чернівецький національний університет  
імені Юрія Федьковича

ННІ біології, хімії та біоресурсів  
кафедра біохімії та біотехнології

**Лабораторна діагностика серцевої недостатності  
у хворих на цукровий діабет II типу**

Дипломна робота  
рівень вищої освіти - другий (магістерський)

**Виконала:**  
студентка VI курсу  
спеціальність біологія та біохімія  
ОПП Біохімія та лабораторна  
діагностика  
**Кравець Василина Анатоліївна**  
**Керівник:** д.б.н., професор  
кафедри біохімії та біотехнології  
**Копильчук Г.П.**

До захисту допущено:  
Протокол засідання кафедри №  
від « » 2025 р.  
зав. кафедри \_\_\_\_\_ доц. Волощук О.М.

Чернівці  
2025

## Анотація

Робота присвячена дослідженню біохімічних маркерів серцевої недостатності у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу з вираженими ознаками хронічної серцевої недостатності та без ознак даного захворювання.

У роботі відслідковується взаємозв'язок рівня маркерів серцевої недостатності зі ступенем гіперглікемії.

Встановлено значно вищий рівень гіперглікемії у хворих на цукровий діабет II типу з супутньою хронічною серцевою недостатністю.

Рівень С-пептиду в сироватці крові досліджуваних груп пацієнтів дає підстави стверджувати про інсулінонезалежний тип цукрового діабету в досліджуваних груп хворих.

Основний біохімічний маркер серцево-судинних захворювань – натрійуретичний пептид – проявляє значно вищий рівень у сироватці крові хворих з хронічною серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету.

Встановлено, що дисліпідемія, яка спостерігається у хворих на цукровий діабет обох досліджуваних груп, все ж таки більш яскраво виражена у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету, де відмічається значне переважає загального холестеролу та фракції ліпопротеїнів низької густини, а також триацилгліцеролів.

Отже, дослідження біохімічних маркерів цукрового діабету та хронічної серцевої недостатності дають підстави констатувати, що з посиленням гіперглікемії цукровий діабет з часом призводить до пошкодження судин і розвитку серцево-судинної недостатності.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, серцева недостатність, глікований гемоглобін, С-пептид, загальний холестерол.

### Abstract

The master's thesis is devoted to the investigation of biochemical markers of heart failure in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus with pronounced signs of chronic heart failure and without signs of this disease.

The paper tracks the relationship between the level of heart failure markers and the degree of hyperglycemia.

A significantly higher level of hyperglycemia was found in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant chronic heart failure. The level of C-peptide in the blood serum of the studied groups of patients gives reason to assert the insulin-independent type of diabetes mellitus in the studied groups of patients.

The main biochemical marker of cardiovascular disease, natriuretic peptide, is significantly higher in the serum of patients with chronic heart failure against the background of diabetes mellitus.

It has been established that dyslipidemia, which is observed in patients with diabetes mellitus in both study groups, is nevertheless more pronounced in patients with chronic heart failure against the background of diabetes mellitus, where there is a significant predominance of total cholesterol and low-density lipoprotein fractions, as well as triacylglycerols.

Thus, studies of biochemical markers of diabetes mellitus and chronic heart failure give reason to conclude that with the increase in hyperglycemia, diabetes mellitus eventually leads to vascular damage and the development of cardiovascular failure.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, heart failure, glycated hemoglobin, C-peptide, total cholesterol.

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

\_\_\_\_\_ В.А. Кравець

## Зміст

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ I</b> Огляд літератури.....	7
1.1. Патофізіологічний взаємозв'язок цукрового діабету й серцевої недостатності.....	7
1.2. Біохімічні маркери в лабораторній діагностиці серцевої недостатності..	10
1.2.1. Натрійуретичні пептиди – «золотий стандарт» у діагностиці хронічної серцевої недостатності.....	11
1.2.2. ST2 як біомаркер серцевої недостатності.....	13
1.2.3. Дисліпідемія в діагностиці хронічної серцевої недостатності.....	14
<b>РОЗДІЛ II</b> Матеріали і методи.....	16
<b>РОЗДІЛ III</b> Результати та їх обговорення.....	19
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	28
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	29
<b>ДОДАТКИ</b> .....	36

## Вступ

Нині цукровий діабет і серцева недостатність є найпоширенішими захворюваннями у світі, кількість яких продовжує стрімко зростати. Слід зауважити, що серед хворих на серцеву недостатність великий відсоток тих, що страждають на цукровий діабет, і навпаки, у хворих з цукровим діабетом рано чи пізно розвивається серцева недостатність. Багаторічні світові обсерваційні дослідження засвідчили, що ризик розвитку серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет у 2-4 рази більший, ніж у людей без цукрового діабету. Таким чином цукровий діабет можна вважати предиктором серцевої недостатності [1].

Серцева недостатність виражається у нездатності серця перекачувати кров у кількості, достатній для забезпечення нормального функціонування організму. Це захворювання ще небезпечне тим, що розвивається плавно і може тривалий час залишатися не діагностованим.

Разом з тим серцева недостатність слугує одним із факторів ризику розвитку цукрового діабету.

Очевидно, що цукровий діабет і серцева недостатність мають певні спільні патофізіологічні механізми.

Гіперглікемія та гіперінсулінемія, що характерні для цукрового діабету, сприяють розвитку атеросклерозу та запалення у міоцитах. При цукровому діабеті порушується ліпідний профіль, спостерігається ендотеліальна дисфункція.

У 1972 році запроваджений термін «діабетична кардіоміопатія», що означає наявність систолічної або діастолічної дисфункції у пацієнтів із цукровим діабетом без інших очевидних причин розвитку цієї недуги.

Встановлено, що продукти глікації, які посилено утворюються при цукровому діабеті, індукують формування поперечних зшивок у молекулах колагену, що в свою чергу призводить до фіброзу та погіршення скоротливості міокарду. Немаловажним фактом є те, що гіперглікемія активує РААС, внаслідок чого збільшується кількість ангіотензину II та альдостерону, що приз-

водить до гіпертрофії та фіброзу міокарда, а також посилення діастолічної дисфункції.

Важливим є ще й той факт, що протікання хронічної серцевої недостатності при цукровому діабеті значно ускладнене саме цим захворюванням.

**Мета роботи** – дослідити біохімічні маркери серцевої недостатності у сироватці крові хворих на цукровий діабет II типу з вираженими ознаками хронічної серцевої недостатності та без ознак даного захворювання.

## Розділ I

### Огляд літератури

#### **1.1. Патолофізіологічний взаємозв'язок цукрового діабету й серцевої недостатності.**

«Цукровий діабет 2-го типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю» [2].

У людей з цукровим діабетом, як правило, розвиваються супутні патології, серед яких атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання та патології периферичних артерій). Як показує практика, серед госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю вдвічі переважають ті, що мають цукровий діабет порівняно з хворими без цукрового діабету [3].

Розвиток серцевих захворювань при цукровому діабеті реалізується через його вплив на системний, міокардіальний та клітинний механізми.

Характерні для цукрового діабету гіперглікемія та гіперінсулінемія інтенсифікують процес розвитку атеросклерозу шляхом посилення дисліпідемії і збільшення кількості ліпопротеїнів низької густини; адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, тромбозу [4].

Leyden et al. у 1881 р писав, що серцева недостатність є «частим і вираженим ускладненням цукрового діабету» [5].

Узагальнюючи, можна сказати, що цукровий діабет індукує розвиток дисфункції міокарда і хронічної серцевої недостатності через розвиток дисфункції ендотелію, дисліпопротеїнемію, гіперкоагуляцію та вплив гіперглікемії на морфологію міокарда [6].

Продукти глікування та зумовлені ними поперечні зшивки в молекулах колагену викликають фіброз, який у свою чергу призводить до ригідності міокарда та порушення релаксації лівого шлуночка. Окрім того, гіперпродуку-

вання ангіотензину II та альдостерону за умов цукрового діабету призводить до фіброзу серця [7]. Послаблення функції лівого шлуночка супроводжується послабленням здатності серця адаптуватися до стресу. Така ситуація постійно погіршується [8,9].

Надмірне накопичення глюкози в крові та недостатнє її надходження у клітини серцевого м'яза призводить до енергетичної недостатності в кардіоміоцитах, для компенсації якої клітини все більше переключаються на утилізацію жирних кислот як енергетичного субстрату. У кардіоміоцитах відбувається надмірне накопичення ліпідів з усіма негативними наслідками: посилення процесів ПОЛ, порушення метаболізму кальцію, посилення загибелі клітин серця, що в кінцевому результаті призводить до ослаблення функціональної здатності міокарда [10].

«Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця продемонструвала значне збільшення вмісту ліпідів у міокарді хворих на цукровий діабет. Окрім того, у мітохондріях кардіоміоцитів активно посилюються процеси утворення АФК, розвивається запалення та апоптоз, порушується метаболізм кальцію» [4].

Встановлено «чіткий взаємозв'язок між порушенням функцій мітохондрій, гіпертрофією лівого шлуночка та фіброзом міокарда» [11].

Як правило, основним фактором патогенезу серцево-судинних захворювань у людей з цукровим діабетом є інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, що активують РААС, підвищують активність симпатичної нервової системи, і, як наслідок, призводять до артеріальної гіпертензії. Ще однією причиною можна розглядати зростання реабсорбції натрію та води, гальмування роботи іонних pomp, затримка натрію та кальцію в гладеньком'язових клітинах судин, підвищення тону судин тощо [12].

З іншого боку наявність серцевої недостатності в організмі пов'язана із посиленням продукування кортизолу, адреналіну, що веде до активації процесів глюконеогенезу, глікогенолізу, а в результаті до поглиблення гіперглікемії.

«Встановлено, що цукровий діабет II типу супроводжується високим рівнем тропоніну T, що означає розвиток раннього субклінічного пошкодження міокарда» [13].

«Таким чином при цукровому діабеті II типу розвиваються субклінічні пошкодження і дисфункція лівого шлуночка, що не пов'язано з атеросклеротичним ураженням, але викликають серцеву недостатність» [14, 15].

«У хворих на цукровий діабет без симптоматичної серцевої недостатності все ж відбуваються функціонально-структурні порушення міокарда» [15].

«При цукровому діабеті спостерігається збільшення маси лівого шлуночка, збільшення відносної товщини стінки та розміру лівого передсердя, що пов'язано з підвищеним ризиком симптоматичної серцевої недостатності та смерті» [16].

Збільшення маси лівого шлуночка – це відповідь серця на стрес в умовах хронічної серцевої недостатності, оскільки серцевий м'яз втрачає здатність до скорочень, адекватних до стресу [17].

«В організмі запускаються основні компенсаторні механізми – це збільшення тиску наповнення і знижена здатність збільшувати ударний об'єм; посилення секреції катехоламінів, що викликає інтенсифікацію серцевих скорочень; гіпертрофію міокарда і збільшення маси лівого шлуночка; активація РААС для затримки рідини і солей, що збільшує скоротливість серця. Окрім того, активується симпатична нервова система, натрійуретичні пептиди і аргінін-вазопресин. Як наслідок, серце стає недостатньо адаптованим до стресу, оскільки гіпертрофія лівого шлуночка призводить до його розтягнення і послаблення функції» [8, 18].

Одним із запобіжників розвитку серцево-судинних патологій і цукрового діабету є магній. Встановлено, що вживання препаратів магнію (100 мг/добу на 19 % знижує ризик розвитку цукрового діабету II типу, позитивно впливає на рівень глюкози в крові, корегує ліпідний профіль.

Магній необхідний для нормальної життєдіяльності всіх тканин та органів людини, оскільки він є кофактором для великої кількості ключових ензимів. Магній задіяний у процесах продукування енергії, реплікації, транскрипції, трансляції. Він є антагоністом кальцію, впливає на поляризацію клітинних мембран, активність провідної системи серця, вазодилатацію, має антикоагулятивні й антитромбоцитарні властивості, корегує вуглеводний та ліпідний метаболізм, проявляє протизапальний та антиоксидантний ефект [19].

Тому дефіцит магнію, який дуже розповсюджений нині у світі, є дуже небезпечним для здоров'я і може стати одним із тригерів розвитку цукрового діабету та серцево-судинних захворювань

## **1.2. Біохімічні маркери в лабораторній діагностиці серцевої недостатності.**

«Серцева недостатність виражається у зниженні насосної функції серця і, як наслідок, розвитку дисбалансу між гемодинамічною потребою організму і можливостями серця» [20].

«Хронічна серцева недостатність – це завершальна стадія захворювань серцево-судинної системи. Поширеність ХСН останніми роками невпинно зростає і становить близько 2 % дорослого населення» [21].

«Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні перебігу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Їх поділяють на декілька груп: міокардіального розтягнення (натрійуретичний пептид), пошкодження кардіоміоцитів (високочутливі тропоніни (hs-cTn), серцевий протеїн (що зв'язує жирні кислоти (H-FABP), глутатіон-S-трансфераза P1 (GSTP1)), маркери ремоделювання міокарда (Galectin-3, ST2) і запалення (ростовий фактор диференціювання 15 (GDF-15)), білки теплового шоку (висококонсервативні білки Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40) і сімейство дрібних білків (Hsp27, Hsp10)), гіпоксією індукований фактор (HIF-1 $\alpha$ ), білок Klotho, а також ген ендотеліальної NO-синтази тощо» [22].

### 1.2.1. Натрійуретичні пептиди – «золотий стандарт» у діагностиці хронічної серцевої недостатності.

Надзвичайно інформативним біохімічним маркером серцевої недостатності вважаються натрійуретичні пептиди, які являють собою одігопептидні гормони, задіяні у регуляції водно-сольового обміну. Вони відіграють суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування серцево-судинної системи. Наслідки їхньої дії – це посилення клубочкової фільтрації, послаблення реабсорбції натрію, зниження рівня вироблення реніну та альдостерону. У відповідь на секрецію натрійуретичних пептидів пригнічується симпатична нервова система, відбувається розширення судин.

Натрійуретичні пептиди – передсердний ANP та типу В (BNP) – виділяються кардіоміоцитами у відповідь на перевантаження серцевого м'яза і діють опосередковано через рецептори на мембрані NPR-A та NPR-B, які передають сигнал через гуанілатциклазу.

98 % натрійуретичних пептидів крові становить попередник ANP, який вивільняється кардіоміоцитами на найранішніх етапах і має дуже короткий період напіввиведення, який становить біля 2 хвилин. Тому його концентрація в крові досить нестабільна.

Вивільнення BNP кардіоміоцитами лівого шлуночка відбувається дещо триваліший час і потребує сильніших подразників. Період напіввиведення теж довший і становить біля 20 хвилин.

Видалення описаних вище пептидів забезпечується мембранними рецепторами NPR-C. У крові виявляють N-кінцеві фрагменти попередників NT-proANP і NT-proBNP та поряд із ними їх активні форми у вигляді ANP і BNP.

У лабораторній діагностиці найчастіше у ролі маркера використовують BNP або NT-proBNP [23].

Отже, «натрійуретичний пептид складається із передсердного натрійуретичного пептиду (ANP), що відображає секреторну активність передсердь, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), що відображає секретор-

ну активність шлуночків, і натрійуретичного пептиду С-типу (CNP), що синтезується в ендотелії судин» [24, 25].

Взагалі у діагностиці хронічної серцевої недостатності натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та N-термінальний пептид BNP (NT-proBNP) вважаються «золотим стандартом» [24].

«BNP – нейрогормон, що продукується кардіоміоцитами. Він синтезується в міокарді шлуночків і виділяється в кров'яне русло у відповідь на дилатацію шлуночків серця та підвищення діастолічного тиску в порожнині лівого шлуночка» [26]. «При перевантаженні серця рівень цього гормону зростає, що сигналізує про необхідність виводити з організму воду та сіль, тим самим розвантажуючи серце.

У клінічній практиці визначення NT-proBNP у крові проводять з метою діагностики серцевої недостатності, відслідковування динаміки хвороби, ступеня її важкості та ефективності лікування.

Натрійуретичний пептид секретується у вигляді попередника прогормона proBNP. При розщепленні прогормона proBNP утворюється активний гормон BNP та неактивний N-кінцевий фрагмент NT-proBNP».

«Зв'язуючись із рецепторами NPR-B, натрійуретичний гормон приводить до зниження об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску. паралельно активуються процеси ліполізу та реабсорбція натрію в ниркових каналцях. Дія даного гормону протилежна до дії РААС» [27].

«Для оцінки ступеня перевантаження міокарда не має великого значення, чи вимірюється рівень BNP чи NT-proBNP» [28].

«Хоча перевага надається визначенню NT-proBNP у крові у зв'язку з його тривалішим періодом півжиття і стабільністю наявності в плазмі. Визначення NT-proBNP застосовується для діагностики і оцінки ефективності кардіопротекторного лікування, а зниження його концентрації в плазмі крові пов'язують із покращенням прогнозу і зниженням ризику повторних госпіталізацій пацієнтів із серцевою недостатністю. Згідно з даними наукових інформативних джерел варіабельність фізіологічних меж рівнів NT-proBNP зале-

жить від віку пацієнтів, їх статі, індексу маси тіла, добового дисбалансу гормонів, функціонального стану нирок та інфекційних захворювань [24].

«Відомо, що концентрація NT-proBNP корелює з кількістю уражених вільцевих артерій, а також зі ступенем їх звуження» [29]. Збільшення концентрації NT-proBNP прямо пропорційне до розміру ділянки некрозу і тяжкості гострого інфаркту міокарда [30].

### **1.2.2. ST2 як біомаркер серцевої недостатності.**

Ще одним біомаркером серцевої недостатності слугує ST2. Це стимулюючий фактор росту ще відомий як IL1RL1 з родини рецепторів інтерлейкіну 1 [24].

ST2 продукується кардіоміоцитами у відповідь на стрес. «Цей білок має дві ізоформи, які безпосередньо пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань: його розчинна форма (sST2) і мембранозв'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33). У відповідь на ураження чи механічний стрес міокард продукує IL-33, який зв'язується з ST2L, запускаючи кардіопротекторний сигнальний каскад, що сприяє запобіганню фіброзу міокарда, ремоделюванню серця та розвитку СН, тоді як sST2 блокує кардіопротекторний ефект IL-33» [31].

«Важливо зазначити, що ST2 вважається менш інформативним маркером у діагностиці ХСН, ніж NT-proBNP» [32].

Проте одночасне підвищення концентрації ST2 і NT-proBNP дозволяє об'єктивно прогнозувати тривалість життя пацієнтів [33, 34]. Встановлено важливість визначення ST2 для діагностики декомпенсованої хронічної серцевої недостатності. Висока концентрація ST2 може слугувати маркером для діагностики і прогнозування розвитку як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ [33-35]. Слід зауважити про необхідність визначення ST2 у динаміці, оскільки тільки такі показники будуть об'єктивними для прогнозу розвитку захворювання.

«У дослідженні MUSIC з'ясовано, що перевищення рівнів порогових значень ST2 і NT-проBNP пов'язано з високою частотою раптової смерті (71 %)» [36]. Це дуже важливо, оскільки жоден інший біомаркер не корелює з ризиком раптової смерті у пацієнтів із серцевою недостатністю. «Отже, ST2 важливий не лише для прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності, а й для повноти інформації, отриманої при визначенні NT-проBNP. Визначення рівня ST2 включено в рекомендації Американської колегії кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2013) для стратифікації кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гострою чи хронічною серцевою недостатністю» [24].

### **1.2.3. Дисліпідемія в діагностиці хронічної серцевої недостатності.**

Дисліпідемія – це ще один біомаркер серцево-судинних захворювань. Особливо цей синдром дисліпідемії яскраво виражений у людей з цукровим діабетом II типу через інсулінорезистентність. За цих умов розвивається так звана атерогенна дисліпідемія, коли фракція ліпопротеїнів низької густини в крові переважає над фракцією ліпопротеїнів високої густини.

Ліпопротеїни низької густини формуються в основному в крові з ліпопротеїнів дуже низької густини, які надходять з печінки і є основною транспортною формою жирів, синтезованих у печінці. Після гідролізу основної маси триацилгліцеролів ендотеліальною ліпопротеїнліпазою крові ліпопротеїни дуже низької густини перетворюються на ліпопротеїни низької густини, які збагачені холестеролом, що транспортується до тканин і органів. Ліпопротеїни низької густини ще називають  $\beta$ -ліпопротеїнами. Це і є атерогенна фракція ліпопротеїнів, оскільки холестерол, що транспортується цією фракцією, може відкладатися на стінках судин, утворюючи атеросклеротичні бляшки, які закупорюють порожнини судин.

Навпаки, ліпопротеїни високої густини повертають надлишок холестеролу, що утворюється в тканинах, назад в печінку. Ця фракція ліпопротеїнів утворюється в печінці та виконує дуже важливу роль у транспорті ліпідів.

Між ліпопротеїнами високої та низької густини відбувається обмін білками та ліпідами.

За умов цукрового діабету II типу відбувається посилений синтез триацилгліцеролів, які виводяться в кров у формі ліпопротеїнів дуже низької густини та перетворення їх на ліпопротеїни низької густини. Кількість ліпопротеїнів високої густини знижується внаслідок зниження функції печінки, пов'язаної з синтезом протеїнів [37].

У крові з'являється велика кількість дрібних частинок ліпопротеїнів низької густини. Це результат посиленого обміну ефірів холестеролу з ліпопротеїнів низької густини на жири з багатими триацилгліцеридами ліпопротеїнами. У печінці підвищена активність ліпази веде до того, що збагачені жирами ліпопротеїни низької густини гідролізуються до маленьких, щільних ліпопротеїнів, які є більш атерогенними, ніж звичайні ліпопротеїни низької густини, оскільки мають більшу проникну здатність у внутрішню оболонку артерії [38].

Поряд із гіперхолестероломією ще одним важливим фактором посилення серцевої недостатності є гіпертриацилгліцероломія. Всі вище описані фактори в разі підсилюють дію один одного.

Профілактика чи лікування дисліпідемії є надзвичайно важливою складовою профілактики чи лікування серцевої недостатності, зокрема, при цукровому діабеті [39].

Отже, підсумовуючи все сказане в даному розділі, можна прийти до висновку, що визначення натрійуретичних пептидів, ST2 та ліпідного профілю є важливими для лабораторної діагностики серцевої недостатності при цукровому діабеті.

## Розділ II

### Матеріали та методи

Проаналізовано історії хвороби 30 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та ендокринологічному відділеннях Чортківської ЦРКЛ у 2024-2025 рр. з діагнозом – цукровий діабет II типу та хронічна серцева недостатність. Вік хворих становив 60+.

Хворих поділили на 2 групи: 1 – це хворі на цукровий діабет; 2 група – хворі на цукровий діабет з супутньою хронічною серцевою недостатністю.

*Визначення BNP* проводили на аналізаторі «Sinnova ER-500». Метод визначення – імунохімічний [40].

Референсні значення – 0-200 пг/мл

Серцева недостатність – >200 пг/мл.

*Визначення вмісту глікованого гемоглобіну.* Одна із небезпек цукрового діабету полягає в посиленні процесів глікації протеїнів, суть яких полягає у неензиматичному приєднанні глюкози до вільних аміногруп протеїнів. Особливо небезпечною є глікація гемоглобіну, оскільки у цьому випадку гемоглобін не може повноцінно виконувати свою дихальну функцію.

Рівень глікованого гемоглобіну  $HbA_{1c}$  вважають інтегрованим показником вуглеводного обміну. Він дозволяє визначити концентрацію глюкози в крові людини за останні 3-4 місяці, що відповідає середній тривалості «життя» еритроцита.

Встановлено, що зростання рівня глікованого гемоглобіну на 1% співрозмірно з підвищенням концентрації глюкози в крові в середньому на 1,95 ммоль/л. [41].

Вміст глікованого гемоглобіну в крові визначали за допомогою імунохімічного метода та автоматизованого аналізатора.

Значення <6–7 % (<42–53 ммоль/моль) свідчать про оптимальну метаболічну компенсацію і можуть вважатися референсними [41].

*Визначення C-пептиду.* C-пептид у лабораторній діагностиці вважають маркером синтезу інсуліну підшлунковою залозою. C-пептид утворюється у вигляді олігопептиду під час розщеплення попередника інсуліну – проінсуліну. При зростанні рівня глюкози в крові проінсулін розщеплюється з утворенням інсуліну та C-пептиду в еквімолярних кількостях, які виходять у кров. При цьому C-пептид не проявляє жодної біологічної активності та розщеплюється в нирках і частково виводиться з сечею. Він не зв'язується з рецепторами гепатоцитів.

Слід зауважити, що вміст C-пептиду не залежить від надходження в організм екзогенного інсуліну, то він може вважатися об'єктивним маркером секреції інсуліну підшлунковою залозою.

Для визначення C-пептиду використовують метод ECLIA - електрохемілюмінісцентний імуноаналіз, який є високочутливим і використовується для визначення антигенів, антитіл у біологічних зразках шляхом вимірювання світла, яке генерується в електрохімічній реакції [42].

Референсні значення – 0,26-0,63 ммоль/л.

Метод визначення. Вміст C-пептиду визначали імунохімічним методом з хемілюмінісцентною детекцією (CLIA). Аналізатор і тест-система Immulite (Siemens AG), Німеччина.

Визначення триацилгліцеролів крові. Триацилгліцероли виділяють із сироватки крові.

*Принцип методу:* у ролі екстрагента використовують спирт ізопропанол. Перший крок – це осадження фосфоліпідів алюміній оксидом. Далі проводили гідроліз триацилгліцеролів лугом. Утворений при цьому та окислений до формальдегіду за допомогою метаперйодату натрію гліцерол забарвлюється, інтенсивність якого пропорційна до вмісту триацилгліцеролів [43].

*Визначення загального холестеролу.* Фотометричний метод на автоматичному аналізаторі. Цей метод базується на реакції естерази та оксидази холестеролу, різних хромогенів, окислених гідроген пероксидом, який утворився у другій реакції.

*Визначення холестеролу ліпопротеїнів високої густини.* Для визначення холестеролу ліпопротеїнів високої густини використовують реакції естерази та оксидази холестеролу. Процедура повністю автоматизована.

*Визначення холестеролу ліпопротеїнів низької густини.* «Ліпопротеїни низької густини визначали напряму з використанням реактивів, що містять різні детергенти та індикатори, які блокують або розчиняють окремі ліпопротеїнові фракції, роблячи ліпопротеїди низької густини доступними лише для реакцій естерази та оксидази холестеролу». Визначення проводили за допомогою автоматичного аналізатора.

Всі результати компонентів ліпідного профілю виражали в ммоль/л.

### Розділ III

#### Результати та їх обговорення

Глікований гемоглобін утворюється внаслідок неензиматичного приєднання глюкози до  $\beta$ -кінцевого залишку валіну  $\beta$ -ланцюгів гемоглобіну A1. Глікований гемоглобін прийнято позначати символом HbA1c. Інтенсивність процесу глікування та кількість глікованого гемоглобіну прямо пропорційні до концентрації глюкози в крові. Тому вміст HbA1c у лабораторній діагностиці використовують для оцінки рівня гіперглікемії та прогнозів протікання та ускладнень цукрового діабету[44-46].

Процес глікації протікає в середньому біля 120 діб, що відповідає тривалості функціонування еритроцита. Саме тому вміст глікованого гемоглобіну показує середній рівень глікемії протягом трьох-чотирьох останніх місяців [47].

При підвищених значеннях рівня глікованого гемоглобіну рекомендують відповідне лікування. Слід відмітити, що даний показник нормалізується в середньому впродовж 1-1,5 місяці після нормалізації показника глікемії.

Цікаво, що в залежності від приєданого вуглеводу розрізняють наступні типи глікованого гемоглобіну – HbA1a, A1b, A1c.

Саме HbA1c глікований молекулою глюкози і становить 70–90 % глікованої фракції, решта – це HbA1a, може бути глікований фруктозо-1,6-біфосфатом або глюкозо-6-фосфатом. У HbA1b вуглеводний залишок не ідентифікований.

Для оцінки рівня HbA1c використовують метод рідинної хроматографії, який став референсним [48]. Щодо одиниць вираження вмісту HbA1c розроблені наступні правила: «результати HbA1c повинні виражатися в одиницях CI (у ммоль/моль) і похідних одиницях NGSP (у відсотках), використовуючи IFCC-NGSP рівняння (DCCT одиниці)» [49-51].

«Більшість країн Європи застосовують реєстрацію обох одиниць, але деякі країни (наприклад, Швеція) вже використовують лише одиниці СІ (ммоль/моль)» [52].

Рівень HbA1 – найоб'єктивніший показник при діагностиці та лікуванні мікро- і макроангіопатій, оскільки його зростання напряму пов'язане з розвитком і прогресуванням хронічних діабетичних мікро- і макроангіопатій [44, 45, 53].

У нашому дослідженні визначення глікованого гемоглобіну продиктоване необхідністю контролю за протіканням цукрового діабету в пацієнтів, які вже досить тривалий час живуть із цим захворюванням.

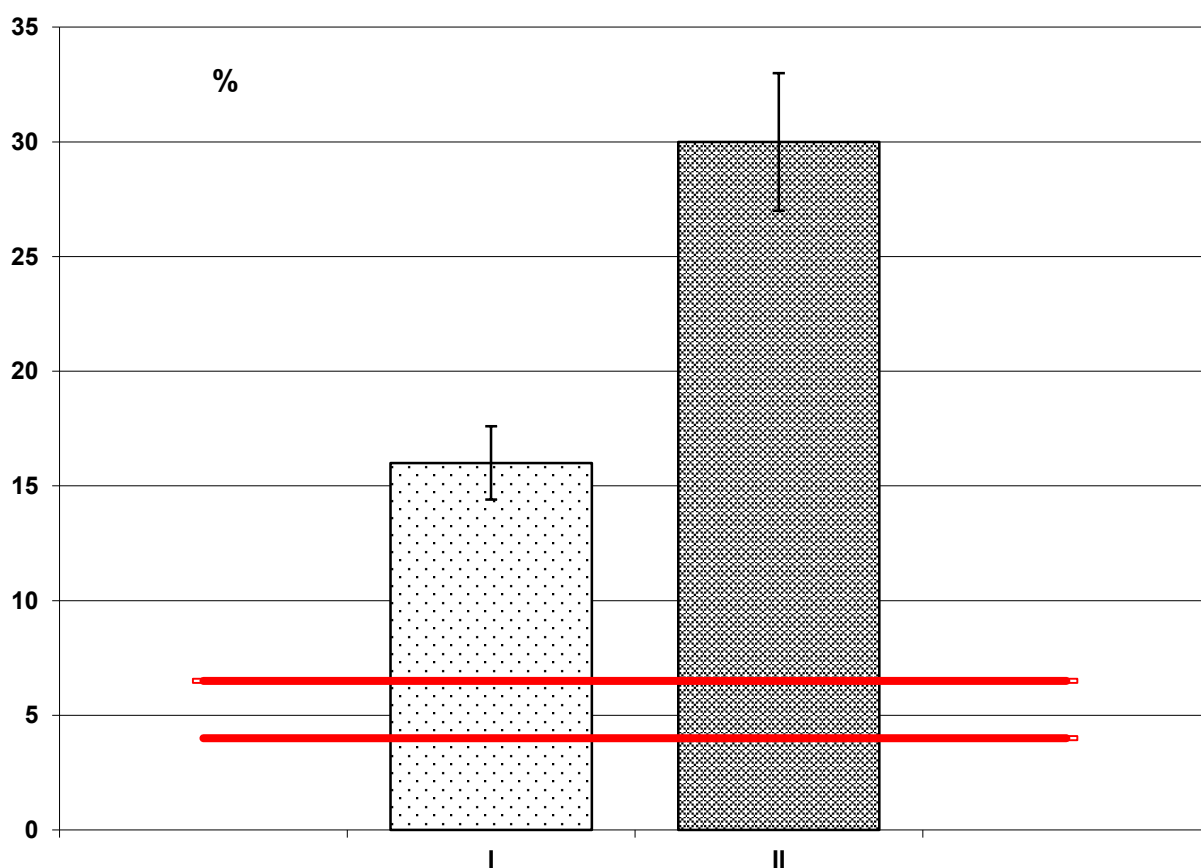
Звісно, що проводять і тривіальний аналіз на глюкозу натще, проте це не зовсім об'єктивний показник, оскільки дуже мінливий в залежності від багатьох обставин і, в першу чергу, від харчування чи якихось побутових обставин напередодні аналізу. Натомість рівень глікованого гемоглобіну, як уже було сказано вище, досить стабільний впродовж тривалого періоду часу.

Діабет II типу розвивається внаслідок втрати чутливості мембранних рецепторів до інсуліну. При цьому захворюванні кількість інсуліну в крові може бути нормальною, але глюкоза не буде надходити у клітини внаслідок того, що її транспортери знаходяться у цитоплазмі і не можуть вбудовуватись у мембрану, а значить, що мембрана непроникна для глюкози. Сигналом для доставки білків-транспортерів глюкози до мембрани є утворення комплексу інсулін-рецептор. Проте, оскільки такого комплексу не утворюється, то транспорт глюкози в клітини скелетних м'язів і жирової тканини унеможливується.

Результати дослідження цього біохімічного маркера подані на рисунку 1.

Результати засвідчили зростання рівня даного показника в обох групах хворих на цукровий діабет. Проте значно вищим він виявився у II групи пацієнтів, у яких цукровий діабет супроводжувався хронічною серцевою недостатністю. Середній показник глікованого гемоглобіну в пацієнтів II групи

перевищує аналогічний показник пацієнтів I групи приблизно в 1,9 рази, при цьому більше, ніж у 4 рази перевищуючи верхню межу норми.



**Рис. 1.** Вміст глікованого гемоглобіну в крові хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Примітка (тут і надалі):**

I група – хворі на цукровий діабет

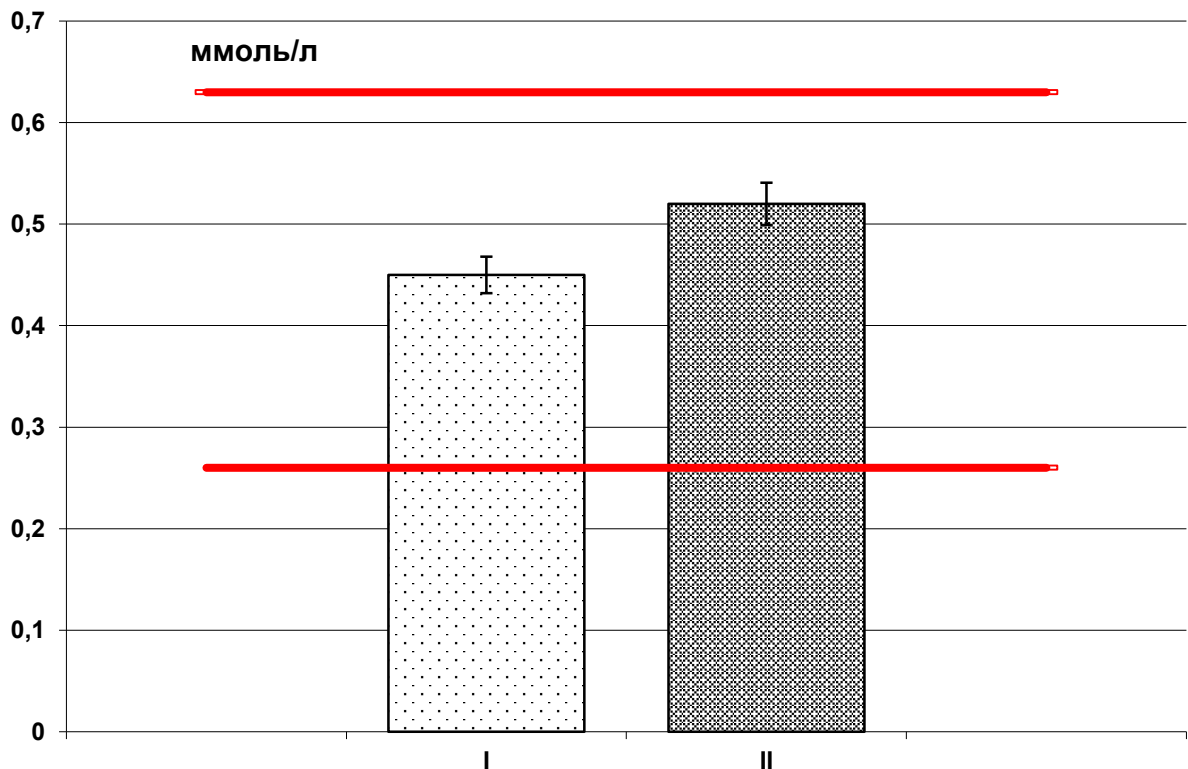
II група – хворі на цукровий діабет із хронічною серцевою недостатністю

Слід зауважити, що хворі з супутньою серцевою недостатністю страждають від цукрового діабету в середньому 9-10 років, тоді як ті, що не мають серцевої недостатності – 4-5 років.

Таким чином встановлені факти слугують додатковим підтвердженням того, що рівень глікації напряму пов'язаний із розвитком серцево-судинних

захворювань. Цукровий діабет руйнує судини, викликає ангіопатії. На тлі цукрового діабету розвиваються серцево-судинні захворювання і врешті решт хронічна серцева недостатність.

Вище я вже вказувала на те, що цукровий діабет II типу не пов'язаний з нестачею інсуліну, а викликаний порушенням чутливості рецепторів до інсуліну. Однак, для правильної діагностики цукрового діабету дуже важливо знати рівень продукування інсуліну. Маркером, який дає можливість стверджувати про рівень інсуліну в крові є С-пептид. С-пептид утворюється внаслідок часткового протеолізу попередника інсуліну, від якого відщеплюється 31 амінокислотний залишок. При цьому він не проявляє жодної біологічної активності і за кількістю молекул ідентичний до зрілого інсуліну, потрапляючи разом з ним у кровоплин. Якщо ж говорити про концентрацію С-пептиду, то він значно переважає над інсуліном, оскільки виводиться значно повільніше, тобто він є стабільнішим. Це одна з переваг при визначенні С-пептиду. Разом з тим – це об'єктивний показник рівня інсуліну в крові.

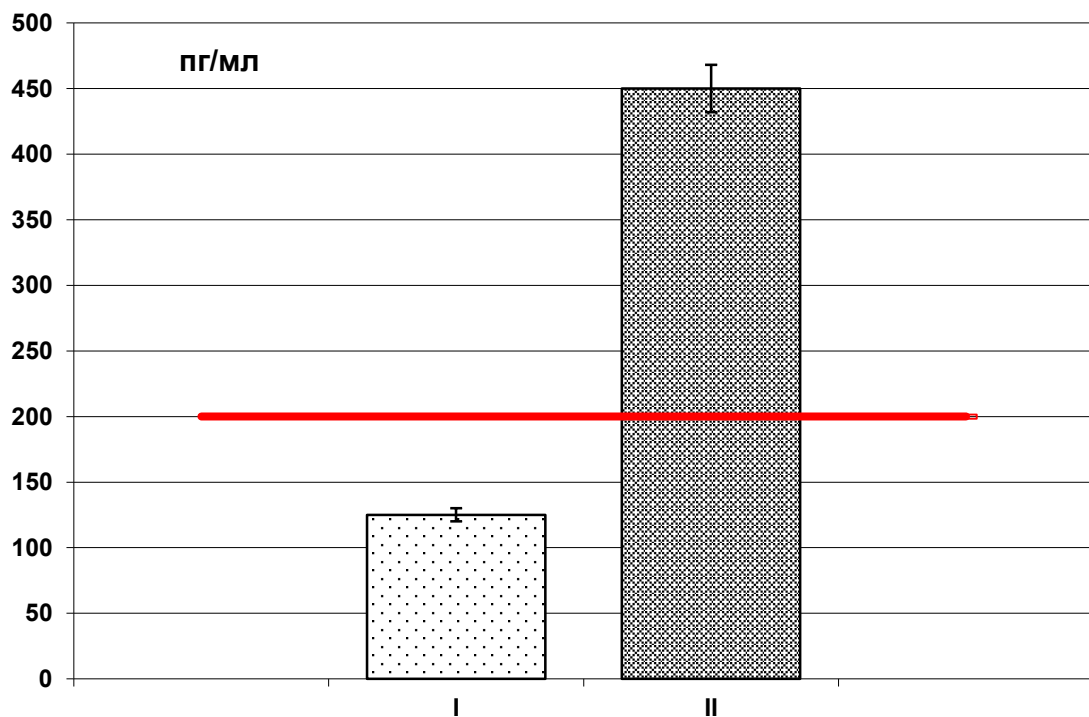


**Рис. 2.** Концентрація С-пептиду в сироватці крові хворих на цукровий діабет

За результатами, поданими на рисунку 2 показники вмісту С-пептиду в крові хворих обох груп знаходяться в межах норми. Це слугує ще одним підтвердженням цукрового діабету II типу.

Таким чином діагностика цукрового діабету II типу базувалася в основному на показниках глікованого гемоглобіну та С-пептиду.

Оскільки у хворих на цукровий діабет ймовірність серцевої-судинних захворювань – це об'єктивна реальність, то видавалося необхідним дослідження основних маркерів серцевої недостатності, зокрема рівня натрійуретичного пептиду в сироватці крові.

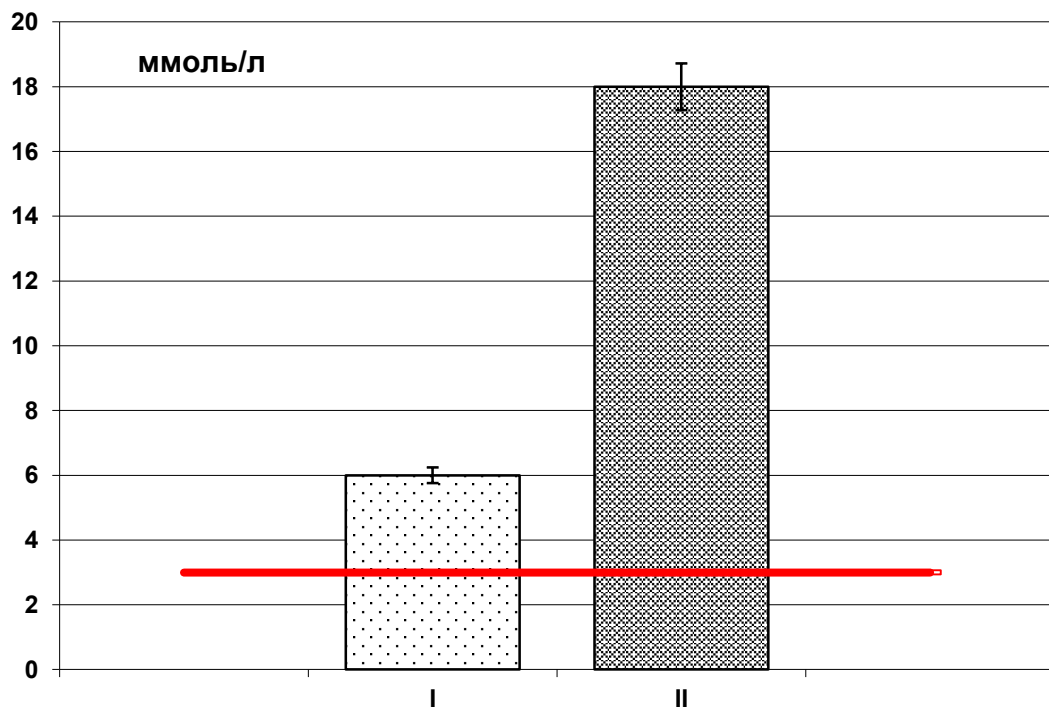


**Рис. 3.** Концентрація BNP у сироватці крові хворих на цукровий діабет.

Результати подані на рисунку 3, з якого видно, що у пацієнтів з діагнозом цукровий діабет і серцева хронічна недостатність рівень BNP у сироватці крові перевищує норму в 2,5 рази, тоді як у I групи хворих він знаходиться в межах норми. Проте середній абсолютний показник у I групи хворих є приводом для перестороги, оскільки його значення досить високе. Це означає,

що в окремих представників даної дослідної групи є небезпека розвитку серцево-судинних ускладнень, оскільки відомо, що «рівень ВNP, починаючи з 125 пг/мл, є прогностично несприятливим».

Під час цукрового діабету страждає весь метаболізм. Особливо небезпечним для розвитку серцево-судинних ускладнень є порушення ліпідного обміну, зокрема дисліпідемія. Дисліпідемія призводить до відкладання холестеролу на стінках кровоносних судин, жорсткості кровоносних судин, закупорки їх, тобто розвивається атеросклероз [54-56].



**Рис. 4.** Вміст загального холестеролу в сироватці крові хворих на цукровий діабет.

Холестерол має дуже важливе значення для нормального функціонування організму. Він слугує попередником жовчевих кислот, гормонів, забезпечує плинність клітинних мембран, проте дисбаланс ліпопротеїнів на користь ліпопротеїнів низької густини є дуже несприятливим фактором і призводить до розвитку атеросклерозу і серцево-судинних ускладнень.

При дослідженні вмісту загального холестеролу в сироватці крові встановлено перевищення рівня референсних величин в обох досліджуваних гру-

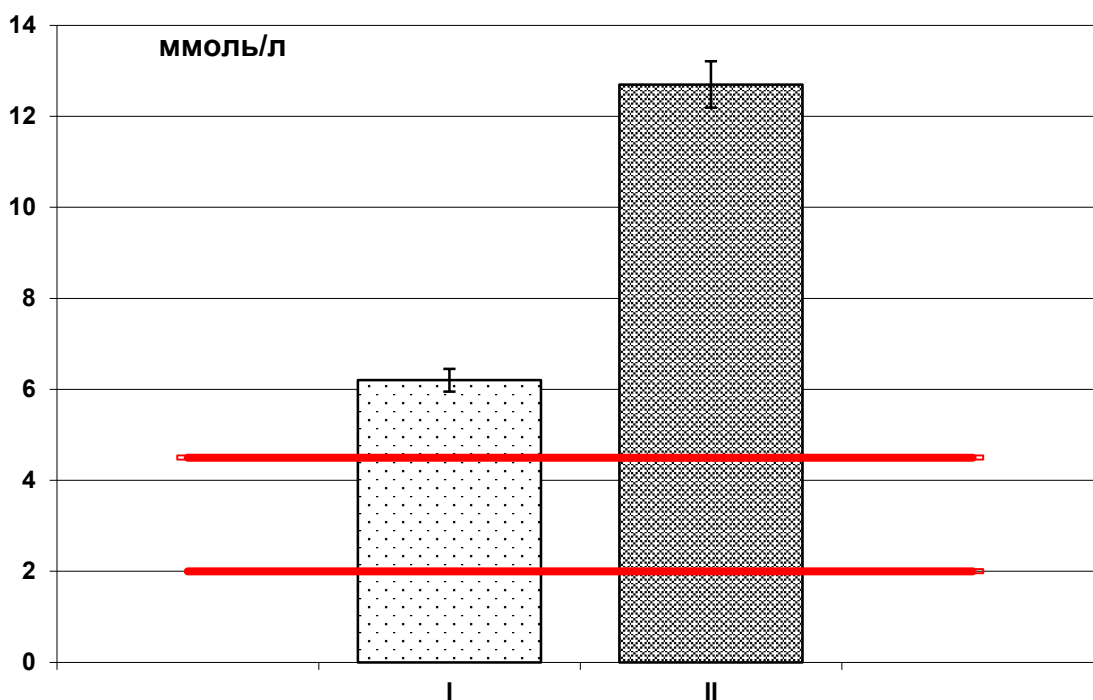
пах. Значно більше холестеролу в крові II групи хворих, у яких рівень холестеролу перевищує норму майже в 6 разів (рис.4).

Видається досить цікавим, яка фракція ліпопротеїнів вносить свій вагомий вклад у таке різке зростання рівня холестеролу. Для цього визначали фракції ліпопротеїнів різної густини.

При визначенні вмісту ліпопротеїнів низької густини, тобто фракції  $\beta$ -ліпопротеїнів, встановлено значне перевищення норми у пацієнтів II групи (рис.5). Паралельно з цим знижується вміст ліпопротеїнів високої густини, тобто фракції  $\alpha$ -ліпопротеїнів, яка, як видно з рисунка 6, значно нижча від норми. Таким чином можна стверджувати, що загальний холестерол у крові хворих на цукровий діабет з супутньою хронічною серцевою недостатністю значною мірою підвищується за рахунок фракції ліпопротеїнів низької густини. Саме ця фракція ліпопротеїнів є атерогенною, оскільки утворюється в крові з ліпопротеїнів дуже низької густини внаслідок дії ендотеліальної ліпопротеїнліпази, яка гідролізує основну масу ТАГ, і транспортує холестерол до тканин і органів. Надлишок холестеролу внаслідок низького вмісту ліпопротеїнів високої густини не повертається назад до печінки, а відкладається на стінках судин.

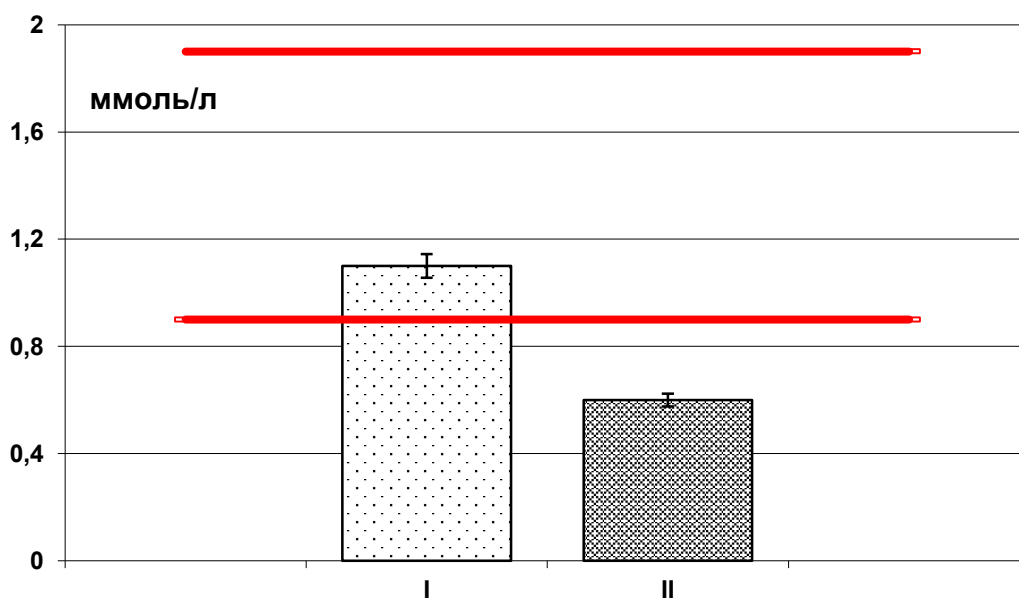
У хворих I групи спостерігається перевага холестеролу фракції ліпопротеїнів низької густини, але менш значна, ніж у хворих II групи. Разом з тим ліпопротеїни високої густини знаходяться в межах референсних величин, хоча й наближено до нижньої межі норми.

Таким чином у хворих на цукровий діабет II типу виявлено дисбаланс між ліпопротеїновими фракціями, пов'язаними з транспортом холестеролу до тканин і органів та повернення його надлишку до печінки. Такий дисбаланс, ймовірно, є провідним у зростанні рівня загального холестеролу в сироватці крові. Проте у хворих із хронічною серцевою недостатністю цей дисбаланс виражений набагато сильніше, що, очевидно, призводить до атеросклерозу.

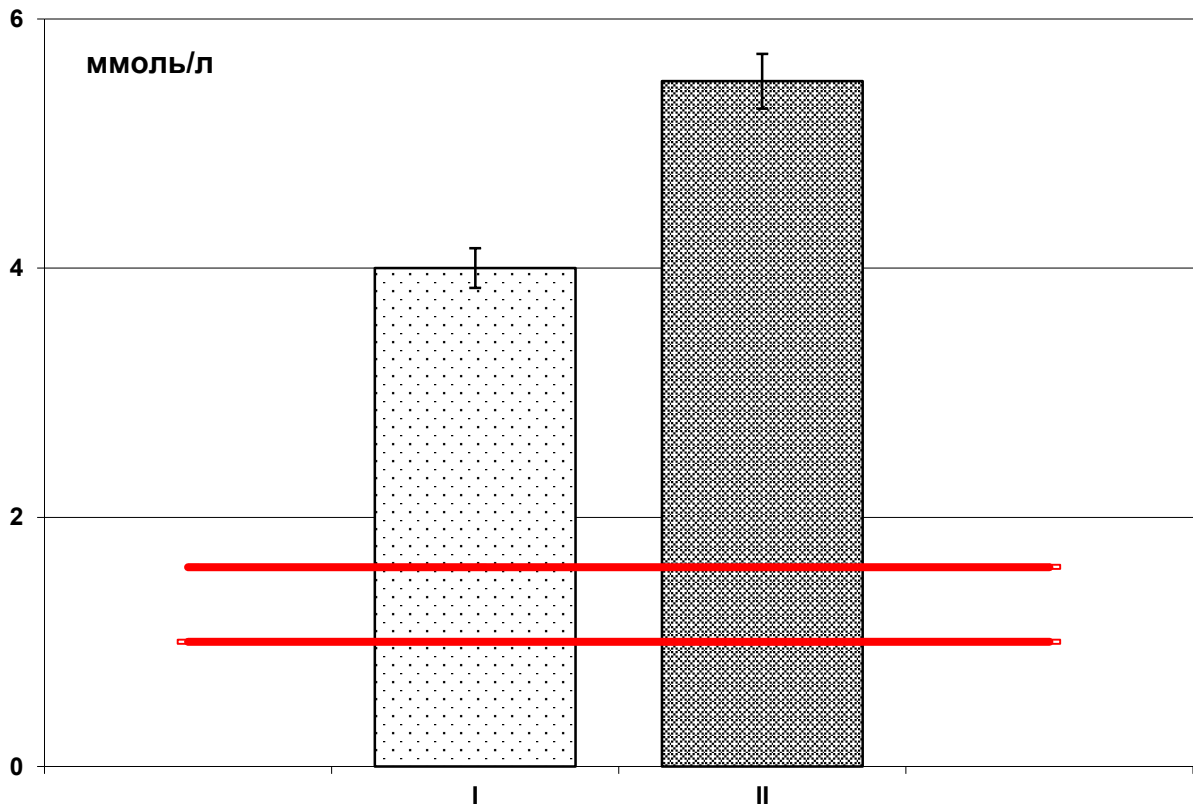


**Рис. 5.** Концентрація ліпопротеїнів низької густини у сироватці крові хворих на цукровий діабет

Разом із дисбалансом фракцій ліпопротеїнів у сироватці крові досліджуваних груп хворих спостерігається різке зростання вмісту триацилгліцеролів (рис.7), причому більше їх у сироватці крові хворих II групи.



**Рис. 6.** Концентрація ліпопротеїнів високої густини в сироватці крові хворих на цукровий діабет



**Рис. 7.** Вміст ТАГ у сироватці крові пацієнтів з цукровим діабетом.

Таким чином ліпідний профіль досліджуваних груп хворих характеризується значною дисліпідемією, яка супроводжує цукровий діабет і врешті решт призводить до розвитку і прогресування серцевої недостатності.

Слід зазначити, що дисліпідемія – це не єдиний фактор ризику розвитку серцевої недостатності, але поряд з іншими, які вже описані у розділі «Огляд літератури», становить значну загрозу для здоров'я.

Адже цукровий діабет тісно пов'язаний із метаболічним синдромом і є одним і основним його проявом. Порушення ліпідного профілю може бути пов'язано з ожирінням, яке теж є проявом метаболічного синдрому.

Таким чином цукровий діабет призводить до порушення всього метаболізму і рівень цього порушення залежить від рівня і тривалості гіперглікемії.

## Висновки

1. Встановлено значно вищий рівень гіперглікемії у хворих на цукровий діабет II типу з супутньою хронічною серцевою недостатністю.
2. Рівень С-пептиду в сироватці крові досліджуваних груп пацієнтів дає підстави стверджувати про інсулінонезалежний тип цукрового діабету в досліджуваних груп хворих.
3. Основний біохімічний маркер серцево-судинних захворювань – натрійуретичний пептид – проявляє значно вищий рівень у сироватці крові хворих з хронічною серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету.
4. Встановлено, що дисліпідемія, яка спостерігається у хворих на цукровий діабет обох досліджуваних груп, все ж таки більш яскраво виражена у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету, де відмічається значне переважання загального холестеролу та фракції ліпопротеїнів низької густини, а також триацилгліцеролів.
5. Отже, дослідження біохімічних маркерів цукрового діабету та хронічної серцевої недостатності дають підстави констатувати, що розвиток хронічної серцевої недостатності напряму пов'язаний з рівнем гіперглікемії.

## Список використаних джерел

1. <https://health-ua.com/article/44230-tcukrovij-dabet-2go-tipu-tasertceva-nedostatnst-naukove-sudzhennya-vd-ameri>
2. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет II типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року № 1118.
3. Давиденко К. Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: рекомендації ADA 2019. Український медичний часопис. 2019. <https://umj.com.ua/uk/novyna-161666-tsukrovij-diabet-i-sertsevo-sudinni-zahvoryuvannya-rekomendatsiyi-ada-2019>.
4. Marwick T.H., Ritchie R., Shaw J.E., Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. 71(3). 339-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
5. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis. *Int. J. Endocrinol. (Ukraine)*. 2020. 16(4). 337-48. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488.
6. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland)*. 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
7. Waddingham M.T., Edgley A.J., Tsuchimochi H., Kelly D.J., Shirai M., Pearson J.T. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. *World J. Diabetes*. 2015. 6(7). 943-60. doi: 10.4239/wjd.v6.7.943.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 62(16). e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016. 37(27). 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  10. Fillmore N., Mori J., Lopaschuk G.D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br. J. Pharmacol.* 2014. 171(8). 2080-90. doi: 10.1111/bph.12475.
  11. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation.* 2014 Aug 12;130(7):554-564. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008476.
  12. Л.К. Соколова, О.Й. Жарінов, О.М. Барна Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: нові рекомендації з профілактики <https://health-ua.com/cardiology/cukrovii-diabet/63853-tcukrovij-dabet-sertcevosudinn-zahvoryuvannya-nov-rekomendatc-zproflaktiki>
  13. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation.* 2014 Oct 14;130(16):1374-1382. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
  14. Dei Cas A, Khan S.S., Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015 Feb;3(2):136-145. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
  15. Dunlay S.M, Givertz M.M, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an up-

- date of the 2017 ACC/ AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
16. Swoboda P.P., McDiarmid A.K., Erhayiem B., et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 17;6(7):e005539. doi:10.1161/JAHA.117.005539.
  17. MacRae CA. The genetics of congestive heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010 Apr;6(2):223-230. doi:10.1016/j.hfc.2009.11.004.
  18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
  19. Князькова М.М. Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет: роль препаратів магнію в боротьбі з хворобами цивілізації <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/cd648048-b647-45ba-bed7-218b0d761988/content>.
  20. Скибчик В.А. Хронічна серцева недостатність: нові підходи до діагностики та лікування. *Ліки України №10 (206) /2016*[http://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr/2016-12-06/4.pdf](http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2016-12-06/4.pdf).
  21. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail*. 2018 Jan;6(1):18-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.020.
  22. Павлов С. В., Бурлака К. А. Сучасні молекулярно-генетичні маркери в діагностиці та скринінгу ефективності проведеної терапії захворювань серцево-судинної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Т. 2 (44). С. 49–55.

23. <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.I.B.3.8>.
24. Барнетт О. Ю, Галькевич М. П., Лабінська О. Ю., Кияк Ю. Г. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту в пацієнтів з гострим коронарним синдромом Ліки України. №2 (38) / 2019.
25. Daniels L. B. Natriuretic peptides. JACC. 2007. Vol. 50. No. 25. P. 2357–2368.
26. Vanderheyden M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek. Eur. J. of Heart Fail. 2004. No. 3. P. 261–267.
27. [https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/8111/1/PavlovSV17\\_Klin\\_dmpsss.pdf](https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/8111/1/PavlovSV17_Klin_dmpsss.pdf)
28. <https://unilab.com.ua/ua/bloh/2-uncategorised/367-natriiuretychnyi-peptyd-b-typu-ta-koly-yoho-vyznachaiut.html>
29. Sahinarslan A., Cengel A., Okyay K. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. Cor. Art Dis. 2005. No. 16. P. 225–229.
30. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur. J. Heart Failure. 2004. No. 6. P. 295–300.
31. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokyne that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokynes. Immunity. 2005. No. 23 (5). P. 479-490.
32. Januzzi J. L., Peacock W. F., Maisel A. S. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2007. No. 50 (7). P. 607-613.
33. Rehman S. U., Mueller T., Januzzi J. L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure .J. Am. Coll. Cardiol. 2008. No. 52 (18). P. 1458-1465.

34. Rehman S. U., MartinezRumayor A., Mueller T., Januzzi J. L. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin. Chim. Acta.* 2008. No. 392 (1-2). P. 41-45.
35. Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin. Chem.* 2008. No. 54 (4). P. 752-756.
36. Pascual-Figal D. A., OrdoñezLlanos J., Tornel P. L. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. No. 54 (23). P. 2174-2179.
37. Копильчук Г.П. Функціональна біохімія. Чернівці: Чернівецький нац. ун-т ім. Ю.Федьковича, 2018.344 с.
38. <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.I.D.2.4.>
39. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів Київ 2007  
<http://vnmed3.kharkiv.ua/wpcontent/uploads/2013/12/Recomenddyslip2007.pdf>  
<https://www.pfizerpro.com.ua/therapy-areas/cardiovascular/dyslipidemia-ssl>
40. <https://medlabtest.ua/uk/patients/analizy/pro-bnp-nt-probnp-n-konecnyj-polipeptid-natrijdiureticeskogo-gormona>
41. <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.IV.L.2.2.>
42. <https://dila.ua/rus/labdir/83.html>
43. Горячковский М.А. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 607 с.
44. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993. 329. P. 977-986.
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional complica-

- tions in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998. 352. P. 837-853.
46. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32(7). P. 1327-1334
47. Phillips P.J., Phillipov G. A1C - frequently asked questions. *Australian Family Physician*. 2005. Vol. 34, № 8. P. 663-667.
48. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. P. 2042-2043.
49. Goodall I., Shephard M., Tate J. Recommended Changes in HbA1c Reporting Units for Australian Laboratories. Position Statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists. 2010. 6 p.
50. Weykamp C., John W.G., Mosca A. A review of the Challenging in Measuring Hemoglobin HbA1c // *J. Diabetes Sci. Technol*. 2009. Vol. 3, Issue 3. P. 436-445.
51. Hanas R., John W.G. On behalf of the International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. *Diabet Care*. 2010. 33 (8). P. 1903-1904.
52. Hanas R., John W.G. 2013 Update on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Pediatric diabetes*. 2013. P. 1-2. doi: 10.1111/pedi.12047
53. Глоба Є.В., Зелінська Н.Б. Глікований гемоглобін у практиці ендокринолога. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014. 5(61). С.61-66. [https://www.researchgate.net/publication/358202230\\_Glikovaniy\\_gemoglobin\\_u\\_praktici\\_endokrinologa\\_oglad\\_literaturi\\_i\\_vlasni\\_dani](https://www.researchgate.net/publication/358202230_Glikovaniy_gemoglobin_u_praktici_endokrinologa_oglad_literaturi_i_vlasni_dani)
54. Шарафутдінова С.М. Випадок гострого інфаркту міокарда в молодій людині із захворюванням на цукровий діабет. *Медицина транспорту України*. 2011. 3. С. 79-82.

55. Дмитренко О.В. Липидомодифицирующая терапия: лекарственные средства, тактика и клинические руководства. Практична ангіологія. 2007. 1. С. 12-19.
56. Швед М.І. Порухення ліпідного обміну та його корекція у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з остеоартрозом. Медична хімія. 2003. Т. 5. 3. С. 76 – 80.

## ДОДАТКИ

### 2.2. Техніка безпеки під час роботи в біохімічній лабораторії

#### 1. *Вимоги безпеки під час виконання роботи:*

1. Дозволяється працювати тільки на заземлених приладах.
2. Не встановлювати запобіжники, що не відповідають номінальному значенню.
3. Не проводити заміну запобіжників при включеному обладнанні.
4. Не виконувати жодних ремонтних робіт об'єкту без зняття з нього напруги живлення.

#### 2. *Правила безпеки при роботі на центрифугах.*

1. Не працювати при швидкості обертання ротора, вищій від максимальної для даного ротора.
2. Не центрифугувати препарат з густиною, більшою за  $1,2 \cdot 10^3$  кг/м<sup>3</sup> на максимальній частоті обертання ротору.
3. Не працювати з роторами, у яких закінчився термін експлуатації.
4. Не запускати жодного приладу без попередньої перевірки.
5. Не залишати включений прилад без нагляду.
6. Для попередження нещасних випадків через можливий викид реакційної суміші не заглядати в пробірку або колбу зверху.

#### 3. *Техніка безпеки під час роботи в лабораторіях.*

7. Не виносити з лабораторії прилади, посуд чи реактиви.
8. Роботу з отруйними речовинами проводити під витяжною шафою.
9. Дотримуватися запобіжних заходів під час роботи з вибуховими та легкозаймистими речовинами.

10. Не виливати у раковину залишки кислот, лугів, вогнєнебезпечних рідин. Зливати ці речовини в спеціальні банки, що знаходяться під витяжною шафою.
11. Не кидати у раковину пісок, папір та інші тверді речовини.
12. Розчини, що містять кислоти та луги, перед тим як виливати у каналізаційну систему нейтралізувати.
13. Отруйні речовини повинні бути знешкоджені хімічною обробкою або спалені в спеціально відведеному місці за межами лабораторії, бажано на повітрі.
14. Не залишати речовини в посуді без етикеток.

#### *4. Вимоги безпеки в аварійних ситуаціях.*

1. При виникненні пожежі негайно вимкнути газ у всій лабораторії, прибрати із помешкання всі горючі речовини, засипати піском або закрити ковдрою вогнище і повідомити чергового пожежної охорони (тел. - 01).
2. Якщо в лабораторії за якихось причин пролита значна кількість легкозаймистої рідини, необхідно загасити всі горілки та електронагрівачі, відчинити вікна та зібрати пролиту рідину ганчіркою або рушником, місце проливу засипати піском, потім зібрати його дерев'яною лопаткою та винести у спеціально відведене місце.
3. При легких термічних опіках шкіру слід обмити спиртом, а потім змазати гліцерином або вазеліном. При сильніших опіках обпечене місце після промивання концентрованим розчином перманганату калію та спиртом необхідно змастити засобом від опіків (наприклад, сульфідиновою емульсією).
4. При опіках концентрованими кислотами промити обпечену ділянку тіла великою кількістю води, а потім 3% розчином соди.
5. При опіках концентрованими лугами шкіру промити водою, а потім нейтралізувати 1% розчином борної кислоти.
6. При випадковому потрапленні реактивів всередину рекомендується випити побільше води. Поряд з цим необхідно:

7. а) при отруєнні кислотами випити склянку 2% вуглекислої соди,
8. б) при отруєнні лугами випити склянку 2% оцтової або лимонної кислоти.
9. При отруєнні необхідно вивести постраждалого на свіже повітря, зробити штучне дихання і викликати лікаря.
10. При необережному згинанні трубок, вставленні трубок або термометра в отвір колби, можливі порізи та поранення. При порізах в першу чергу потрібно видалити з рани уламки скла, краї рани продезинфікувати 3% спиртовим розчином йоду, а потім накласти стерильну пов'язку. При сильних кровотечах слід накласти вище рани джгут і викликати лікаря або направити пост-раждалого в амбулаторію.
11. У випадку загорання горючої рідини слід погасити всі горілки, прикрити полум'я азбестовим рушником або засипати його піском, або скористатися вогнегасником з вуглекислим газом. Розчинні у воді вогненебезпечні речовини, такі як спирт, ацетон та інші, можна гасити водою. Якщо горить нерозчинна у воді речовина (наприклад, ефір, бензол, бензин, скипидар), то воду використовувати для гасіння пожежі не можна, оскільки вона не тільки не буде ліквідована, але може навіть збільшитися. У цьому випадку полум'я слід гасити піском та використовувати вогнегасник.

#### *5. Вимоги безпеки після завершення роботи.*

По закінченню тієї чи іншої операції необхідно вимкнути газ і електроприлади, що використовувалися при виконанні даної роботи.

Посуд, у якому проводили роботу з вогненебезпечними реактивами, після завершення роботи повинен бути негайно вимитий.

По завершенні роботи привести до порядку робоче місце, прилади та апаратуру, виключити головний газовий кран, вентиляцію та світло, а також перевірити, чи видалені з приміщення лабораторії надлишки горючих речовин, від-працьовані рідини, сміття, промаслене ганчір'я. Весь посуд з реактивами закрити корками та поставити на відведені місця.