

УДК 661.12:658.562:615.07

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1486>**С. В. Місюрьова, В. Є. Доброва, Н. О. Свід, І. А. Отрішко, В. В. Пропіснова**

Національний фармацевтичний університет

ПІДХОДИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ ЗГІДНО З ISO 15189:2015 У ЛАБОРАТОРІЇ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО ЦЕНТРУ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ НА ПРИКЛАДІ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ ТА ГЛЮКОЗИ У БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ

Сучасна клініко-діагностична лабораторія повинна вирішувати проблеми впровадження та забезпечення системи якості, заснованої на застосуванні принципів спеціалізованого стандарту ISO 15189:2015 «Лабораторії медичні. Окремі вимоги до якості та компетентності» як елементу забезпечення процедури оцінки відповідності результатів лабораторних досліджень. Ефективне вирішення цих питань стає однією з важливих умов при акредитації, а впровадження оцінювання придатності методів у повсякденну діяльність є свідченням компетентності сучасних клініко-діагностичних лабораторій.

Мета. Дослідження підходів до забезпечення якості у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ за допомогою проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічних методик визначення рівнів лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкози у біологічних рідинах.

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

Результати. Процедура валідації методик складається з кількох етапів. На базі Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ були розроблені протоколи та валідаційні звіти для оцінки придатності методик визначення ЛДГ та глюкози в біологічних рідинах фотометричним методом за допомогою біохімічного аналізатора Express Plus. Валідацію було проведено за допомогою реагентів виробництва High Technology, Inc., USA та контрольних матеріалів (стандартних зразків). Були визначені валідаційні характеристики методик: специфічність, збіжність та відтворюваність, правильність, невизначеність вимірювань. Оцінка внутрішньо-лабораторної збіжності та відтворюваності методик визначення концентрації ЛДГ та глюкози при роботі аналізаторів, яка була проведена двома операторами-лаборантами однакової кваліфікації, вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань. Оцінка правильності методик, проведених за допомогою контрольної сироватки, довела, що систематична похибка не значима (по заданому критерію прийнятності). Отже, дані методики забезпечують правильність вимірів у межах лабораторії. Розрахунок розширеної невизначеності показав, що отримані значення рівнів ЛДГ та глюкози можна вважати точними та достовірними.

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

Ключові слова: валідація; методики визначення; лактатдегідрогеназа та глюкоза; збіжність та відтворюваність; правильність та невизначеність вимірювань

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

Approaches to the implementation of the quality system in accordance with ISO 15189:2015 in the Laboratory of Clinical Diagnostics of the Clinical and Diagnostic Center at the National University of Pharmacy on the example of methods for determining the levels of lactate dehydrogenase and glucose in biological fluids

A modern clinical and diagnostic laboratory should solve the problems of implementing and maintaining the quality system based on the application of the principles of the specialized standard ISO 15189: 2015 "Medical laboratories. Some requirements for quality and competence" as an element of providing the procedure for assessing the conformity of the laboratory research results. The effective solution of these issues becomes one of the important conditions for accreditation, and the introduction of the assessment of the suitability of methods in daily activities is evidence of the competence of modern clinical and diagnostic laboratories.

Aim. To study the approaches to quality assurance in the Clinical Diagnostics Laboratory of the Clinical Diagnostic Center at the NUPh by carrying out validation procedures for assessing the suitability of biochemical methods for determining levels of lactate dehydrogenase (LDH) and glucose in biological fluids.

Materials and methods. The objects of the study were standardized biochemical methods for determining levels of LDH and glucose. "Chemical control. Reagent kit. Level 1" produced by High Technology, Inc. (USA) with the known concentration of analytes was selected as a control serum. The measurements were performed on an Express Express Plus automatic biochemical analyzer manufactured by Bayer Corporation, Germany. When processing the research results the indicators of descriptive statistics were used, and a number of statistical evaluations were carried out.

Results. The procedure for validation of methods consisted of several stages. Protocols and validation reports were developed at the premises of the Clinical Diagnostics Laboratory of the Clinical Diagnostic Center at the NUPH to assess the suitability of methods for determining LDH and glucose in biological fluids by the photometric method using an Express Plus biochemical analyzer. Validation was performed using reagents manufactured by High Technology, Inc. (USA) and control materials (standard samples). The following validation characteristics of the methods were determined: specificity, convergence and reproducibility, accuracy, measurement uncertainty. Assessment of the internal laboratory convergence and reproducibility of methods for determining the concentration of LDH and glucose during the operation of the analyzer, which was carried out by two laboratory operators of the same qualification, indicated the absence of gross errors in the operation of the analyzer and statistically important differences in the measurements. Assessment of the correctness of the methods performed using the control serum proved that the systematic error was not significant (according to the given acceptance criterion). Thus, these methods provided correct measurements within the laboratory. The calculation of the expanded uncertainty showed that the values of LDH and glucose levels obtained could be considered accurate and reliable.

Conclusions. Validation of methods for determining lactate dehydrogenase and glucose in the human blood by the photometric method has proven that these methods have performance characteristics that meet the regulated and established criteria, and the parameters measured with their help correspond to the proper ones.

Key words: validation; determination methods; lactate dehydrogenase and glucose; convergence and reproducibility; accuracy and uncertainty of measurements

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

Национальный фармацевтический университет

Подходы к внедрению системы качества в соответствии с ISO 15189:2015 в Лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета на примере методик определения уровней лактатдегидрогеназы и глюкозы в биологических жидкостях

Современная клинико-диагностическая лаборатория должна решать проблемы внедрения и обеспечения системы качества, основанной на применении принципов специализированного стандарта ISO 15189:2015 «Лаборатории медицинские. Отдельные требования к качеству и компетентности» как элемента обеспечения процедуры оценки соответствия результатов лабораторных исследований. Эффективное решение этих вопросов становится одним из важных условий при аккредитации, а внедрение оценки пригодности методов в повседневную деятельность является свидетельством компетентности современных клинико-диагностических лабораторий.

Цель. Исследование подходов к обеспечению качества в Лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра НФаУ посредством проведения валидационных процедур по оценке пригодности биохимических методик определения уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и глюкозы в биологических жидкостях.

Материалы и методы. Объектами исследования стали стандартизированные биохимические методики определения уровней ЛДГ и глюкозы. В качестве контрольной сыворотки был выбран «Химический контроль. Набор реагентов. Уровень 1» производства High Technology, Inc. (США) с известной концентрацией аналитов. Измерения проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Express Plus производства фирмы «Bayer Corporation», Германия. При обработке результатов исследований были использованы показатели описательной статистики и проведен ряд статистических оценок.

Результаты. Процедура валидации методик состоит из нескольких этапов. На базе Лаборатории клинической диагностики КДЦ НФаУ были разработаны протоколы и валидационные отчеты для оценки пригодности методик определения ЛДГ и глюкозы в биологических жидкостях фотометрическим методом с помощью биохимического анализатора Express Plus. Валидацию было проведено с помощью реагентов производства High Technology, Inc., USA и контрольных материалов (стандартных образцов). Были определены валидационные характеристики методик: специфичность, сходимость и воспроизводимость, правильность, неопределенность измерений. Оценка внутренне-лабораторной сходимости и воспроизводимости методик определения концентрации ЛДГ и глюкозы при работе анализатора, которая была проведена двумя операторами-лаборантами одинаковой квалификации, указывает на отсутствие грубых ошибок в работе анализатора и статистически важных различий при проведении измерений. Оценка правильности методик с использованием контрольной сыворотки доказала, что систематическая погрешность не значима (по заданному критерию приемлемости). Таким образом, данные методики обеспечивают правильность измерений в пределах лаборатории. Расчет расширенной неопределенности показал, что полученные значения уровней ЛДГ и глюкозы можно считать точными и достоверными.

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

Ключевые слова: валидация; методики определения; лактатдегидрогеназа и глюкоза; сходимость и воспроизводимость; правильность и неопределенность измерений

Печінка посідає центральне місце в регуляції та інтеграції міжорганного обміну речовин і є «центральною біохімічною лабораторією організму». Основними функціями печінки в організмі є: метаболічна – печінка бере участь у вуглеводному, ліпідному, білковому, пігментному та інших видах обміну; екскреторна – з жовчю виділяються деякі кінцеві продукти метаболізму; детоксикаційна – у печінці відбувається знешкодження токсичних речовин, які мають екзогенне походження або утворюються в організмі та ін. [1].

Одним з небезпечних і численних метаболітів організму є молочна кислота, яка використовується для розщеплення глюкози з подальшим утворенням великої кількості енергії. Ця енергія використовується організмом для здійснення життєво необхідних біохімічних реакцій і скорочення м'язів, в результаті чого утворюється молочна кислота. Лактат може бути включений в обмін речовин (окиснення або використання в синтезі глюкози – глюконеогенезі) лише через реокиснення до пірувату в реакції, яка каталізується лактатдегідрогеназою (ЛДГ) – цинковмісний внутрішньоклітинний фермент [2]. Він міститься практично у всіх клітинах організму, але найбільш активний в серцевому м'язі, скелетній мускулатурі, печінці, нирках і еритроцитах. При захворюваннях, що супроводжуються пошкодженням тканин, концентрація ЛДГ в крові збільшується. У зв'язку з цим фермент є важливим маркером тканинної деструкції [3]. Визначення ізоферментного спектра плазми крові ЛДГ має клініко-діагностичне значення для диференціальної діагностики: при інфаркті міокарда переважають ЛДГ1 і ЛДГ2, а при захворюваннях печінки – ЛДГ4 і ЛДГ5 [4].

Для того, щоб лабораторні дослідження були виконані на достатньому аналітичному рівні, а результати цих досліджень дозволили забезпечити ефективно лікування, сприяли стабілізації стану пацієнта та ремісії, їх потрібно проводити відповідно до певних вимог [5]. Основною вимогою, яка закладена у Систему правил Належної Лабораторної Практики (GLP), є забезпечення гарантованої якості та достовірності результатів лабораторних вимірювань на всіх етапах дослідження [6]. Одним з етапів розробки і впровадження системи якості є проведення валідації, яка відповідно до вимог GLP трактується як «документована процедура, яка дає високий рівень впевненості в тому, що конкретний процес, метод або система будуть послідовно приводити до результатів, що відповідають встановленим критеріям прийнятності» [7].

На разі у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) ак-

тивно проводяться валідаційні роботи з оцінки придатності ряду гематологічних та біохімічних методик: визначення рівнів гемоглобіну, АЛАТ, АСАТ, ЛФ, ГГТ та ін.

Метою нашої роботи було дослідження підходів до забезпечення якості у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ за допомогою проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічних методик визначення рівнів лактатдегідрогенази та глюкози у зразках біологічних рідин.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали стандартизовані методики визначення рівнів лактатдегідрогенази та глюкози. Для дослідження в якості контрольної сироватки був обраний «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1», виробництва High Technology, Inc. (США) з відомою концентрацією ЛДГ (C_{ct}), яка складає 126 Од/л, допустимий діапазон відхилень ± 28 Од/л та глюкози у концентрації (C_{ct}) – 5,83 ммоль/л, допустимий діапазон відхилень $\pm 0,72$ ммоль/л.

Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus виробництва фірми «Bayer Corporation», Німеччина. Порівняння якості та вірогідності визначення концентрацій ЛДГ та глюкози в біологічних рідинах було проведено з метою відсутності грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань двох операторів-лаборантів та при проведенні вимірювань за часовим фактором.

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

Результати та їх обговорення

Процедура валідації методик визначення концентрації ЛДГ та глюкози при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus складається з кількох етапів.

Перш за все був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості даних методик; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати. Враховуючи технічні характеристики аналізатора межі виявлення даних методик обмежуються лише характеристиками тест-наборів та становлять 5-1200 Од/л для ЛДГ та 0,06-22,2 ммоль/л для глюкози.

По-друге, були складені валідаційні протоколи, в яких визначено персонал, що залучається до процедури валідації; надано інформацію та документальне підтвердження щодо належної роботи приладів, які використовуються; обумов-

Таблиця

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

J	Лактатдегідрогеназа		Глюкоза	
	оператор 1	оператор 2	оператор 1	оператор 2
1.	125	130	6,06	5,71
2.	122	127	5,70	5,98
3.	123	121	5,68	6,15
4.	123	139	5,80	6,02
5.	129	132	5,81	5,84
6.	130	122	5,64	6,16
\bar{X}_j	125,3	128,5	5,78	5,98
S_j	3,39	6,72	0,15	0,18
\bar{X}	126,90		5,88	
σ_r	2,77		2,77	
S_B	2,24		0,14	
S_R	4,08		0,18	
r	14,73		0,46	
R	11,30		0,50	
U_p	28		0,72	

лено послідовність експериментів, їх кількість, форму і вигляд їх надання, а також зроблено вибір прийнятних для оцінки статистичних методів обробки результатів вимірювань. Планування експерименту було проведено з метою максимального спрощення роботи, враховуючи розумне використання результатів для здійснення оцінок декількох параметрів [9]. Враховуючи те, що кількість потрібних даних може варіюватися, дотримувались рекомендації ДФУ, в яких запропоновано для кожної серії роботи не менше трьох вимірів [10].

У процесі оцінки внутрішньо-лабораторної збіжності та відтворюваності за допомогою діаграми Ішикави був проведений аналіз можливих причин втрати точності при визначенні рівнів концентрацій ЛДГ та глюкози на аналізаторі біохімічному Express Plus.

Основним джерелом втрати точності при роботі на приладі є оператор-лаборант, який виконує дослідження. Від рівня його кваліфікації та навичок залежить достовірність і точність проведених вимірювань. Також на правильність проведення методики впливає часовий фактор, який підлягає перевірці [11]. Вплив температури зовнішнього середовища при проведенні процедури валідації враховано не було, оскільки температура підтримується на постійному

рівні (за допомогою кондиціонерів, встановлених у приміщеннях лабораторії). Так як біохімічний аналізатор робить забір біологічних рідин, вимірювання оптичної щільності та додавання реагентів автоматично, то і ці фактори не враховувались. Вплив відповідального з контролю якості на роботу приладу і, відповідно, результат опосередкований, тому ми не враховували його у подальшому дослідженні [12].

Для перевірки впливу фактора «оператор-лаборант» на показники збіжності та відтворюваності всередині лабораторії два оператори-лаборанти однакової кваліфікації провели по шість вимірів спостережень на стандартному зразку ЛДГ $C_{ст} = 126$ Од/л на біохімічному аналізаторі та глюкози $C_{ст} = 5,83$ мкмоль/л (таблиця).

Для оцінки збіжності вимірювань, проведених за допомогою даної методики всередині лабораторії, перевіряється гіпотеза про рівність дисперсій $H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$. У випадку, коли кількість серій становить дві, використовують критерій Фішера [13].

За критерієм Фішера було розраховано вибіркове значення при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus: $F_{0,975} = 3,93$ для ЛДГ та $F_{0,975} = 1,15$ для глюкози. Розраховані значення цього критерію значно менші за критичне значення критерію Фішера $F_{0,975}(n_1 = 5, n_2 = 5) = 5,05$. Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що дисперсії в даних серіях є рівними і такими, що належать до однієї генеральної сукупності, а також вказує на відсутність грубих помилок у роботі приладу та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань обох операторів-лаборантів.

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

Наступним етапом була досліджена правильність методики за часовим фактором. Правильність у межах лабораторії оцінювалася за допомогою стандартного зразка в умовах внутрішньо-лабораторної збіжності і відтворюваності. Кожна серія вимірювань перевірена на однорідність. Для перевірки впливу другого фактора одним оператором-лаборантом були проведені шість серій, в кожній серії проведено по шість вимірів у різний час роботи аналізатора.

Далі була розрахована імовірність того, що середні значення для всіх вищенаведених вибірок є рівними і відносяться до однієї генеральної сукупності за критерієм Стьюдента [14] і доводять правильність виконання методики в різний час роботи аналізатора біохімічного Express Plus.

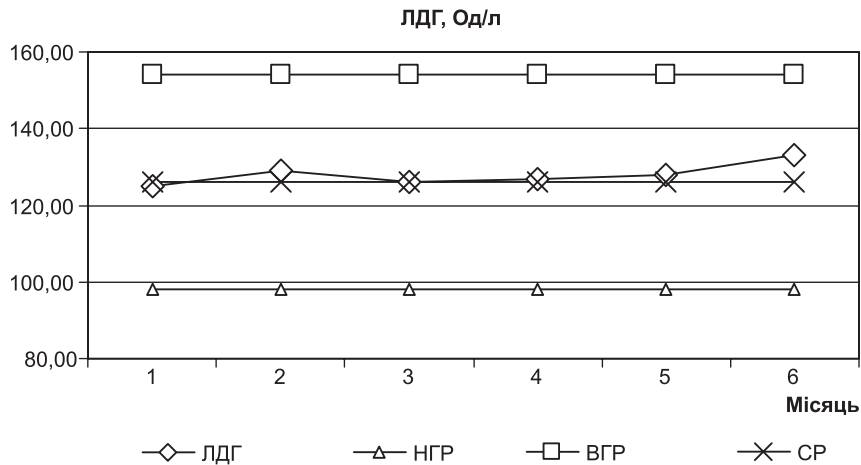


Рис. 1. Карта Шухарта вимірювання рівня лактатдегідрогенази впродовж червня-листопада 2018 р.

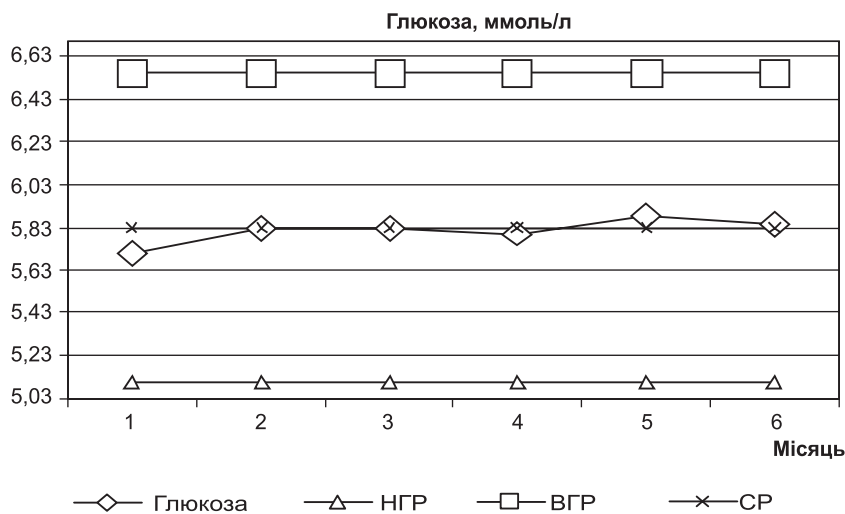


Рис. 2. Карта Шухарта вимірювання рівня глюкози впродовж червня-листопада 2018 р.

Крім того, була розрахована розширена невизначеність вимірювань ЛДГ та глюкози $U_p = t_s(p, v_{ef.}) \times u_c(y_j)$ в умовах збіжності, відтворюваності та правильності даних методик з метою метрологічної оцінки придатності методики [15]. Результати розрахунків представлені в таблиці. Розширена невизначеність показала, що в діапазоні 126 ± 28 Од/л та $5,83 \pm 0,72$ ммоль/л відповідно отримані значення рівня лактатдегідрогенази та глюкози можна вважати точними та достовірними.

Лабораторія клінічної діагностики КДЦ НФаУ щорічно бере участь у програмі зовнішнього міжлабораторного порівняння результатів вимірювань, тому з метою визначення основних можливих причин втрати точності при проведенні вимірювань було вирішено провести аналіз роботи Лабораторії за допомогою карт Шухарта (рис. 1, 2). Вони розраховувались та будувались на базі вищепроведених валідаційних оцінок даних методик.

На підставі даних валідаційних заходів ми можемо зробити висновок, що впродовж червня-листопада 2018 року вплив систематичної

похибки на процес вимірювання рівнів ЛДГ та глюкози був незначущим.

Таким чином, валідація методик визначення лактатдегідрогенази та глюкози в сироватці людини за допомогою аналізатора біохімічного Express Plus довела, що дані методики мають робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за їх допомогою параметри відповідають належним.

ВИСНОВКИ

1. У ході проведеного дослідження були визначені особливості, підходи та вимоги до оцінки валідації лабораторних методик та ключові моменти виникнення невизначеностей у Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ.

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

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

4. Оцінка внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності методик визначення концентрації лактатдегідрогенази та глюкози вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. – Х.: НФаУ; Золоті сторінки, 2013. – С. 434–502.
2. Функціональна біохімія: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, М. В. Волощенко та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – 220 с.
3. Симптоми та синдроми в практичній фармації: принципи терапії: навч. посібник / І. А. Зупанець, С. Б. Попов, Ю. С. Рудик та ін.; під ред. І. А. Зупанця, А. А. Котвіцької. – 2-ге вид., перероб. – Х.: Золоті сторінки, 2018. – С. 49–50.
4. Synevolab. – Available at : <http://synevolab.ru/analizy/2238-fermenty/958-laktatdegidrogenaza-ldg>
5. Наказ від 1 жовтня 2015 року № 644 «Про затвердження Концепції системи менеджменту якості в медичних лабораторіях України у відповідності до вимог міжнародних стандартів та Плану заходів щодо її реалізації».
6. Впровадження системи якості згідно з державним стандартом ISO 15189:2015 у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету : прикладні аспекти / С. В. Місюрьова, В. Є. Добрава, Н. О. Свід, І. А. Отришко // Клінічна фармація. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 28–33. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1449>
7. Добрава, В. Є. Теоретичні аспекти планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів / В. Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – Вип. 3 (11). – С. 6–11.
8. Забезпечення якості біохімічних досліджень у системі управління даними при клінічних випробуваннях / К. Л. Ратушна, Н. С. Мазур, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Укр. біофармац. журн. – 2013. – Вип. 4 (27). – С. 17.
9. Забезпечення якості біохімічних досліджень за допомогою валідаційних процедур у Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету на прикладі методик визначення рівнів загального та прямого білірубіну у біологічних рідинах / С. В. Місюрьова, В. Є. Добрава, Н. О. Свід та ін. // Клінічна фармація. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 52–57. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1468>
10. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.
11. Лабораторії медичні. Окремі вимоги до якості та компетентності. : ISO 15189-2009 – 40.
12. Забезпечення якості гематологічних досліджень на прикладі валідації методики визначення концентрації гемоглобіну в біологічних рідинах гемоглобінцидним методом / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, С. В. Місюрьова, Н. С. Мазур // Система обробки інформації. – 2015. – Вип. 2 (127). – С. 104–107.
13. Валідація біоаналітичних методів для фармакологічних досліджень лікарських засобів згідно з вимогами стандарту ДСТУ ISO/IEC 17025:2005/ В. Є. Добрава, С. М. Коваленко, Л. М. Малоштан, К. О. Степанова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – Вип. 4 (6). – С. 9 – 13
14. Добрава, В. Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств / В. Е. Добрава // Системы обробки інформації. – 2010. – Вип. 4 (85). – С. 145–147.
15. Добрава, В. Є. Теоретичні підходи до оцінки та розрахунку невизначеностей результатів клінічних випробувань / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 18–20.

References

1. Chernykh, V. P., Zupantsia, I. A., Kupnovytskoi, I. H. (Eds). (2013). *Klinichna farmatsiia: pidruchnyk dlia studentiv vyshchyykh navchalnykh zakladiv*. Kharkiv: NFaU: Zoloti storinky, 434–502.
2. Zahaiko, A. L., Voronina, L. M., Voloshchenko, M. V. (2010). *Funktsionalna biokhimiia: navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchyykh navchalnykh zakladiv*. Kharkiv: NFaU: 220.
3. Zupanets, I. A., Popov, S. B., Rudyk, Yu. S. (2018). *Symptomy ta syndromy v praktychnii farmatsii: pryntsyppy terapii: navchalnyi posibnyk 2-he vydannia*. Kharkiv: «Zoloti storinky», 49–50.
4. Synevolab. (n.d.). Available at : <http://synevolab.ru/analizy/2238-fermenty/958-laktatdegidrogenaza-ldg>
5. *Nakaz vid 1 zhovtnia 2015 roku №644*. (2015). «Pro zatverdzhennia Kontseptsii systemy menedzhmentu yakosti v medychnykh laboratoriiakh Ukrainy u vidpovidnosti do vymoh mizhnarodnykh standartiv ta Planu zakhodiv shchodo yii realizatsii».
6. Misiurova, S. V., Dobrava, V. Y., Svid, N. O., & Otrishko, I. A. (2018). Implementation of the quality system according to ISO 15189:2015 in the Laboratory of Clinical Diagnostics of the Clinical Diagnostic Center at the National University of Pharmacy: applied aspects. *Klinichna Farmaciâ*, 22(1), 28–33. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1449>
7. Dobrava, V. Ye. (2010). *Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmacii*, 3(11), 6–11.
8. Ratushna, K. L., Mazur, N. S., Zupanets, K. O., Dobrava, V. Ye. (2013). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*. 4(27), 17.
9. Misiurova, S. V., Dobrava, V. Y., Sakharova, T. S., Otrishko, I. A., & Svid, N. O. (2018). Quality assurance of biochemical studies using validation procedures in the laboratory of clinical diagnostics of the clinical diagnostic center of the national university of pharmacy on the example of the method of determining the level of general and di. *Klinichna Farmaciâ*, 22(3), 52–57. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1468>

10. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2001). Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv: RIREH, 556.
11. *Laboratorii medychni. Okremi vymohy do yakosti ta kompetentnosti*. (n.d.). ISO 15189–2009–40.
12. Dobrova, V. Ye., Zupanets, K. O., Misiurova, S. V., Mazur, N. S. (2015). *Systema obrobky informatsii*, 2(127), 104–107.
13. Dobrova, V. Ye., Kovalenko, S. M., Maloshtan, L. M., Stepanova, K. O. (2009). *Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmacii*, 4(6), 9–13.
14. Dobrova, V. Ye. (2010). *Systema obrobky informatsii*, 4(85), 145–147.
15. Dobrova, V. Ye., Zupanets, I. A. (2011). *Klinična farmaciâ*, 15(4), 18–20.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

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

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

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

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

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

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

Свід Н. О., лікар-лаборант Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру, Національний фармацевтичний університет

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

Свид Н. А., врач-лаборант Лаборатории клинической диагностики Клинико-диагностического центра, Национальный фармацевтический университет

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

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

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

Пропіснова В. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>)

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

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

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

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

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

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ. +38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua