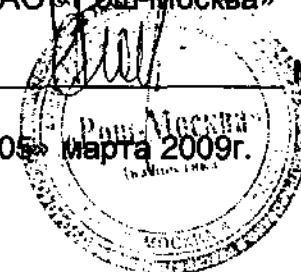


«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «Рос-Москва»

М. Петрович

«05» марта 2009г.



ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор калибраторов для определения человеческого плацентарного фактора роста (PIGF CalSet Elecsys, cobas e)

PIGF калибровочный набор

Анализаторы Elecsys и cobas e

05144701 190

4 флакона по 1.0 мл

Цель использования

«Elecsys PIGF калибровочный набор» используется для калибровки количественного анализа «Elecsys PIGF» для определения растворимой формы тирозинкиназы-1 на анализаторах Elecsys и cobas e411.

Общая информация

«Elecsys PIGF калибровочный набор» состоит из лиофилизированной забуференной лошадиной сыворотки с добавлением рекомбинантного PIGF-1 человека в концентрациях двух диапазонов.

Данный калибровочный набор может быть использован со всеми сериями соответствующих реагентов.

Реактивы - содержание и концентрации

PIGF Cal1 (PIGF Калибратор 1): 2 флакона, каждый из которых содержит 1,0 мл калибратора 1.

PIGF Cal2 (PIGF Калибратор 2): 2 флакона, каждый из которых содержит 1,0 мл калибратора 2.

PIGF (рекомбинантный, на основе E. Coli, PIGF-1 человека) в двух диапазонах концентраций (приблизительно 5 пг/мл и 1200 пг/мл) в матриксе забуференной лошадиной сыворотки.

Точные значения концентраций меняются от партии к партии и содержатся в штриховом коде (или доступны в электронном виде).

Калибровка

Стандартизация: тест-система «Elecsys PIGF» стандартизована по отношению к доступному коммерческому тесту для определения PIGF.

Меры предосторожности

Применять только для диагностики *in vitro*.

Соблюдать обычные правила предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реактивами.

Удалять отработанные материалы в соответствии с установленными в лаборатории требованиями.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с калибратором

Добавить точно 1,0 мл дистиллированной воды в каждый флакон. Оставить на 15 минут для полного растворения. Тщательно перемешать избегая образования пены.

Перенести растворенные калибраторы в специальные флаконы с крышками заранее промаркированные этикетками со штрих-кодами. Хранить при температуре - 20°C. Выполнять только одну калибровку на аликвоту.

Хранение и стабильность

Хранить при 2 - 8°C.

Лиофилизированные калибраторы стабильны до срока годности, указанного на этикетке.

Стабильность растворенных калибраторов:

При -20 °C	1 месяц (допускается только однократное замораживание)
------------	--

На анализаторе при 20-25 °C | до 2 часов (допускается только однократное использование)

Методика

Предоставляемые материалы

- «Elecsys PiGF калибровочный набор», карта со штриховым кодом, 4 пустых промаркированных флакона с крышками, 2х6 наклеек со штрих-кодом.

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Кат.№ 11776576122 Набор флаконов для аликвотирования калибраторов, 2х56 пустых флаконов с крышками.
- Автоматические анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e и набор реагентов «Elecsys PiGF». Дополнительные необходимые материалы указаны во вкладыше в упаковку теста и в инструкции для оператора.
- Дистиллированная или деионизированная вода.

Инструкции по применению

Поместить растворенные калибраторы (в системных флаконах со штрих-кодами) в зону образца. Вся информация, необходимая для калибровки теста закодирована на прилагаемой карте со штриховым кодом, в штриховом коде реактива и в штриховом коде на этикетке флакона; она автоматически считывается анализатором.

Убедиться, что калибраторы прогреты до комнатной температуры (20-25°C) перед употреблением.

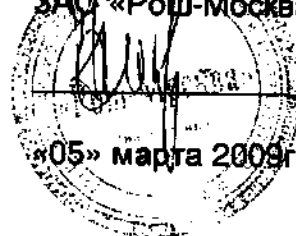
За другой информацией следует обращаться к инструкциям для оператора к соответствующим приборам, инструкциям по использованию тест-системы и инструкциям по применению всех необходимых компонентов.

COBAS, COBAS E, ELECSYS и MODULAR являются торговыми марками Roche. Другие бренды и наименования продукции являются торговыми марками других производителей.

©2008 Roche Diagnostics.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «Рош-Москва»



М. Петрович

ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор контрольных сывороток для определения человеческого плацентарного фактора роста (PIGF PreciControl Elecsys, cobas e)

PreciControl PIGF

Контрольная сыворотка PIGF

Для анализаторов Elecsys и cobas e

05144728 190

4 флакона по 1.0 мл

Назначение

«Elecsys контрольная сыворотка PIGF» предназначена для контроля качества теста «Elecsys PIGF» на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Общая информация

«Elecsys контрольная сыворотка PIGF» состоит из лиофилизированного матрикса забуференной лошадиной сыворотки с добавлением рекомбинантного PIGF (ПФР – плацентарный фактор роста) в двух диапазонах концентраций.

Контроли предназначены для мониторинга точности и воспроизводимости тест-системы «Elecsys PIGF».

Реактивы – содержание и концентрации

- PC PIGF 1 – КС ПФР 1; 2 флакона по 1.0 мл контрольной сыворотки;
- PC PIGF 2 – КС ПФР 2; 2 флакона по 1.0 мл контрольной сыворотки.

PIGF -1 (человеческий, рекомбинантный на основе E. coli) в двух диапазонах концентраций (приблизительно 100 пг/мл и 2000 пг/мл) в матриксе забуференной лошадиной сыворотки.

Примечание: данные контрольные сыворотки не имеют этикеток со штриховыми кодами и поэтому должны быть использованы как внешние контроли. Все данные по целевым концентрациям и их диапазоны следует вводить вручную. Обращайтесь за информацией в раздел контроля качества («QC») в инструкции для оператора или раздел помощи программного обеспечения соответствующего анализатора.

Контроли без этикеток со штрих-кодами: для каждого контроля может быть введено только одно целевое значение и его диапазон в память анализатора. Целевое значение специфичное для конкретной серии (lot) должно вводиться каждый раз при использовании новой серии. Специфичные для каждой серии контролей целевые значения и диапазоны внесены в листы, которые вкладываются в набор реагентов и набор контрольных сывороток (или доступны в электронном виде). Следует убедиться, что эти данные внесены в память прибора корректно.

Целевые концентрации и диапазоны

Целевые концентрации и диапазоны были определены и рассчитаны компанией Roche. Они были получены с использованием тест-систем для определения PIGF и анализаторов доступных в тот период времени.

Если целевые концентрации и контрольные диапазоны будут адаптированы в более поздние время эту информацию вносят в дополнительные листы, вкладываемые в набор реагентов. В такие листы вносятся все серии контролей с новыми показателями. Если какие-либо показатели останутся неизменными, то их оригинальные значения будут внесены в листы в упаковку с контрольными сыворотками (или будут доступны в электронном виде) до конца срока годности серии контроля.

Полученные результаты контроля качества должны находиться в пределах сообщенных специфических диапазонов. Если получены результаты не укладывающиеся в заданные диапазоны, то необходимо проверить все этапы анализа. Данные по воспроизводимости теста указаны в инструкции по применению, которая вкладывается в соответствующий набор реагентов Elecsys.

Каждая лаборатория должна произвести корректирующие меры в работе с тестом, если были получены результаты контроля качества, выходящие за пределы заданных диапазонов.

Меры безопасности

Предназначается для диагностики *in vitro*.

Принимайте обычные меры безопасности, требуемые для обращения со всеми лабораторными реактивами.

Расходные материалы и все отходы должны обрабатываться по принятым в лаборатории правилам.

Возможно предоставление перечня мер по безопасности для профессионального использования по запросу.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с контрольными сыворотками

Осторожно растворить содержимое одного флакона, добавив точно 1,0 мл дистиллированной воды и оставить стоять закрытым в течение 15 минут до восстановления. Аккуратно перемешать, избегая образования пены.

Перенести восстановленный калибратор в соответствующие флаконы. Быстро убрать аликвоты в холодильник и хранить при -20°C . При работе с контрольными сыворотками без штриховых кодов следует пользоваться только рекомендованными пробирками для образцов, или пробирками на адаптере, пробирками в штативе.

Выполнять только одну калибровку на аликвоту.

Хранение и стабильность

Хранить при $2-8^{\circ}\text{C}$.

Лиофилизированные контроли стабильны до окончания указанного срока годности.

Стабильность растворенных контрольных сывороток:

при -20°C	1 месяц (только однократное замораживание)
на анализаторах при $20-25^{\circ}\text{C}$	до 2 часов
после размораживания	использовать однократно

Предоставляемые материалы

- «Elecsys Контрольная сыворотка PIGF».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Кат. № 11776576322, Elecsys CalSet Vials, 2 x 56 пустых флаконов с обжимными крышками.
- Анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas . Дополнительные необходимые материалы указаны во вкладыше к реагентам и в инструкции для оператора для анализаторов.
- Дистиллированная или деионизированная вода.

Инструкции по применению

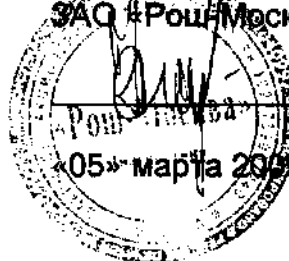
Растворенные контрольные сыворотки используются в анализаторе таким же образом, как образцы сыворотки крови пациентов. Целевые значения и диапазоны контролей вводятся вручную. Обращайтесь за информацией в раздел контроля качества («QC») в инструкции для оператора или раздел помощи программного обеспечения соответствующего анализатора. Убедиться, что контроли прогреты до комнатной температуры ($20-25^{\circ}\text{C}$) перед употреблением.

Выполнять контроль качества следует ежедневно параллельно с образцами, на каждую новую упаковку реагентов и в случае выполнения калибровки. Контрольные интервалы должны быть адаптированы для нужд каждой конкретной лаборатории.

Для получения более подробной информации обращайтесь к соответствующим инструкциям к анализаторам и всем необходимым компонентам, используемым в работе.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «РошМосква»



М. Петрович

«05» марта 2009г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор реагентов для определения человеческого плацентарного фактора роста (PIGF Elecsys, cobas e)

PIGF - ПФР

Human placental growth factor – плацентарный фактор роста человека

Для анализаторов Elecsys и cobas e

05144671 190

100 тестов

• Может использоваться на анализаторах:

Elecsys 2010

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

Назначение

Иммунотест для количественного *in vitro* определения плацентарного фактора роста человека (human placental growth factor - PIGF) в сыворотке человека.

Набор реагентов «Elecsys PIGF» предназначен для диагностики преэклампсии, в сочетании с тестом «Elecsys sFlt-1», а также для получения другой диагностической и клинической информации.

Электрохемилюминесцентный иммунотест («ECLIA» – ЭХЛИА) используется на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Общая информация

Преэклампсия является серьезным осложнением беременности в сроке более 20-ти недель гестации и характеризуется гипертензией и протеинурией. Преэклампсия проявляется у 3-5 % беременных и приводит к значительному повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Клинические проявления могут варьировать от легких до тяжелых форм. Преэклампсия ассоциируется с тромбоцитопенией и повышением печеночных ферментов, как проявление HELLP-синдрома (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) [1,2,3,4,5].

Преэклампсия возникает в результате реализации ангиогенных факторов плаценты, которые индуцируют дисфункцию эндотелия. Сывороточные уровни PIGF (плацентарного фактора роста) и sFlt-1 (растворимая форма тирозин киназы - 1, также известной как рецептор-1 ростового фактора сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor receptor-1) изменяются у женщин с преэклампсией. Кроме того, по уровням PIGF и sFlt-1 можно дифференцировать нормально протекающую беременность и беременность с развивающейся преэклампсией, даже до появления специфических симптомов. При нормальной беременности про-ангиогенный фактор PIGF повышается в течение первых двух триместров и далее снижается вплоть до родов. Уровень анти-ангиогенного фактора sFlt-1, наоборот, остается стабильным на ранних сроках и в середине беременности и далее монотонно повышается до родов. У женщин с развивающейся преэклампсией уровень sFlt-1 повышен, а уровень PIGF снижен по отношению к показателям при нормальной беременности [6,7,8,9]. Доказано, что расчетный показатель отношения концентрации sFlt-1 к PIGF является лучшим предиктором преэклампсии чем, измерение каждого из этих показателей в отдельности [10]. Плацентарный эндоглин, член семейства TGF-1 (трансформирующий фактор роста 1) так же изменяется при преэклампсии и выделяется в виде растворимого эндоглина в кровоток женщины. Было продемонстрировано, что растворимый эндоглин повышается у пациенток с тяжелой формой преэклампсии [11,12,13,14].

Таким образом, измеренные с применением иммунохимических тестов в крови беременных концентрации PIGF и sFlt-1 улучшают диагностические возможности преэклампсии в сочетании с клинической симптоматикой, протеинурией и показателями доплерметрии

скорости кровотока в маточной артерии [15,16].

PlGF при сердечно-сосудистых заболеваниях: низкие показатели PlGF можно использовать для диагностики у небеременных субъектов. Повышенные показатели PlGF можно обнаружить у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в качестве индикатора микро- и макрососудистого атеросклероза и как признак патологического ангиогенеза. Кроме того, показано, что PlGF может быть независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [17,18,19,20,21,22,23,24].

Принцип теста

Принцип сэндвича. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-ая инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное специфическое к PlGF антитело и моноклональное специфическое к PlGF антитело, меченное комплексом рутения*, реагируют с образованием «сэндвич»-комплекса.
- 2-я инкубация: после добавления покрытых стрептавидином микрочастиц комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода вследствие магнитного взаимодействия. Затем удаляются несвязанные вещества с помощью ПроСелл (ProCell). После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, получаемой специальным для данного прибора способом калибровки через 2 точки, и эталонной кривой, получаемой с помощью штрихового кода реактива.

* Комплекс трис(2,2'-бипиридил)рутения(II) ($Ru(bpy)^{2+}_3$)

Реактивы - содержание и концентрации

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
микрочастицы, покрытые стрептавидином 0.72 мг/мл, консервант.

R1 Анти- PlGF -антитела~биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:
биотинилированные моноклональные анти- PlGF антитела (мыши) 0,6 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 6,0; консервант.

R2 Анти- PlGF -антитела~ $Ru(bpy)^{2+}_3$ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
моноклональные анти- PlGF антитела (мыши), меченные комплексом рутения, 4,0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 6,0; консервант.

Меры предосторожности

Применять только для диагностики *in vitro*.

Соблюдать обычные правила предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реактивами.

Проводить удаление отработанных материалов в соответствии с установленными требованиями в лаборатории.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с реактивами

Реактивы в наборе собраны в готовом к употреблению виде и не должны разделяться. Вся информация, необходимая для правильной работы, считывается автоматически со штрихового кода реактива.

Хранение и стабильность

Хранить при 2 - 8°C.

Хранить набор реактивов «Elecsys PiGF» в вертикальном положении, чтобы обеспечить полную доступность микрочастиц во время автоматического смешивания реагента перед использованием.

Стабильность:

До вскрытия при 2 - 8°C:	до окончания указанного срока годности.
После вскрытия: при 2-8°C	12 недель
На анализаторах:	6 недель

Сбор и подготовка образцов

Были протестированы и признаны пригодными к использованию только перечисленные ниже типы образцов!

Сыворотка, собранная с использованием стандартных пробирок для сбора образцов или пробирок, содержащих разделительный гель.

Образцы стабильны в течение 8 часов при 2-8°C и 4 месяцев при минус 20°C. Замораживать только однократно!

Перечисленные типы образцов были протестированы в выборочных пробирках для сбора образцов, доступных для закупок во время проведения исследований, то есть протестированы на пригодность пробирки не всех производителей. Системы для сбора образцов могут содержать различные материалы, которые могут в отдельных случаях отрицательно повлиять на результаты теста. При использовании образцов, собранных в стандартных пробирках, обращайтесь к инструкции производителя пробирок.

Образцы, содержащие осадок, должны быть отцентрифугированы перед проведением анализа. Не использовать термически инактивированные образцы. Нельзя использовать образцы и контроли, стабилизированные азидом.

Перед измерением выдержать сыворотки пациентов, калибраторы и контроли при температуре окружающей среды 20 - 25°C.

Из-за возможного эффекта испарения образцы, калибраторы и контроли следует измерять на анализаторе в пределах 2-х часов.

Материалы необходимые для проведения анализа

Прилагаемые материалы

Смотри раздел «Реактивы – состав и концентрации»

Необходимые материалы (не прилагаются)

- Кат. № 05144701190, «Elecsys PiGF Калибровочный набор», 4 флакона x 1 мл
- Кат. № 05144728190, PreciControl PiGF – контрольная сыворотка для PiGF, по 2 флакона x 1 мл для PreciControl PiGF 1 и 2.
- Обычное лабораторное оборудование
- Анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e

Аксессуары для Elecsys 2010 и cobas e 411

- Кат. № 11662988122, Elecsys ProCell, 6 x 380 мл системного буфера
- Кат. № 11662970122, Elecsys CleanCell, 6 x 380 мл моющего раствора для измерительной ячейки
- Кат. № 11930346122, SysWash Elecsys, 1 x 500 мл добавка для дистиллированной воды
- Кат. № 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер для системного промывающего раствора
- Кат. № 11706802001, Elecsys 2010 Assay Cup, 60 x 60 аналитических пробирок
- Кат. № 11706799, Elecsys 2010 Assay Tip, 30 x 120 наконечников для дозатора

Аксессуары для MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601

- Кат. № 04880340190, Elecsys ProCell M, 2 бутылки × 2 л системного буфера
 - Кат. № 04880293190, Elecsys CleanCell M, 2 × 2 л моющего раствора для измерительной ячейки
 - Кат. № 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного прогрева растворов ProCell M и CleanCell M
 - Кат. № 03005712190, ProbeWash M, 12 × 70 мл, чистящий раствор для финальной промывки и промывок в процессе замены реагентов
 - Кат. № 03004899190, PreClean M, 5 × 600 мл, моющий раствор для промывки реакционной пробирки перед детекцией
 - Кат. № 12102137001, Assay Cup/Assay Tips Combimagazine M, 48 комплектов × 84 реакционных пробирок или наконечников, мешки для отходов
 - Кат. № 03023150001, WasteLiner, Waste bags, мешки для отходов
 - Кат. № 03027651001, SysClean Adapter M, адаптер для системного промывающего раствора
- Аксессуары для обоих анализаторов:*
- Кат. № 11298500, Elecsys SysClean, 5 × 100 мл системный промывающий раствор

Измерение

Для оптимального качества анализа важно следовать инструкциям к анализаторам, и следить за тем, чтобы комплектация материалов для тест-системы и других расходуемых материалов была адекватной. Перемешивание микрочастиц перед использованием и считывание параметров данного теста из штрих-кода реактива происходит автоматически. Никакой ручной работы не требуется. Если в исключительных случаях штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601: необходимо наличие на борту раствора буфера для предварительной промывки PreClean M.

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 и cobas e: Довести температуру охлажденных реактивов примерно до 20°C и поместить их на диск для реактивов анализатора. Избегать образования пены. Система автоматически регулирует температуру реактивов и открывание/закрывание флаконов.

Поместить калибраторы (Cal1 и Cal2) в отсек для проб анализатора. Открывать только на время калибровки. Вся информация, необходимая для калибровки, содержится в штрих-коде на этикетке флаконов и считывается автоматически. После завершения калибровки хранить калибраторы (Cal1 и Cal2) при 2–8°C или выбросить (MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601).

Калибраторы

Данный метод стандартизован по отношению к доступному коммерческому тесту для определения PLGF (плацентарного фактора роста).

Каждый набор реактивов «Elecsys PLGF» имеет этикетки со штриховым кодом, содержащим полную специфическую информацию, необходимую для калибровки данной серии реактива. Референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору путем использования набора калибраторов: «Elecsys PLGF Калибровочный набор».

Частота калибровки. Калибровка должна проводиться каждый раз для новой партии реактивов с использованием свежих реактивов (т.е. бывшие в анализаторе не более 24 часов). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 и cobas e:

- через один месяц (28 дней) когда используется одна и та же партия реактивов
- через 7 дней (когда используется один набор реактивов в анализаторе)

Для всех типов анализаторов:

- по мере необходимости, например, если результаты контроля качества выходят за пределы надлежащего диапазона.

Контроль качества

«Elecsys PreciControl PLGF 1 и 2» – контрольная сыворотка для материнского скрининга 1 и 2. Можно использовать и другие подходящие контроли.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны исследоваться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при использовании теста, один раз для каждой новой упаковки реактивов и после каждой калибровки. Контрольные интервалы должны соответствовать требованиям конкретных лабораторий. Полученные значения должны находиться в пределах установленных диапазонов. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за пределы диапазона.

Необходимо выполнять соответствующие требования Министерства Здравоохранения или локальные требования по контролю качества.

Примечание: контрольные сыворотки «Elecsys PreciControl PLGF 1 и 2» не имеют штрих-кодированных этикеток поэтому с ними следует работать как с внешним контролем. Все показатели необходимо ввести вручную в соответствии с процедурой описанной в «Инструкции для оператора» в разделе «Контроль качества».

Расчет результатов

Анализаторы автоматически рассчитывают концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл.

Ограничения - интерференция

На анализ не влияют желтуха (билирубин <428 мкмоль/л или <25 мг/дл), гемолиз (гемоглобин $<0,311$ ммоль/л или $<0,5$ г/дл), липемия (Интралипид <1500 мг/дл) и биотин <123 нмоль/л или <30 нг/мл.

Критерий: открытие в пределах $\pm 15\%$ начального значения.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина, (а именно, > 5 мг/день) следует брать пробы не раньше, чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено влияние ревматоидного фактора (до 600 МЕ/мл).

Отсутствует эффект высокой дозы при концентрации PLGF до 100000 пг/мл.

Проведены тесты *in vitro* на 18 наиболее распространенных лекарственных препаратах. Влияния на результаты анализа при этом не обнаружено.

В очень редких случаях может происходить интерференция, обусловленная очень высокими титрами антител к аналит специфическим антителам (например ЧАМА), стрептавидину или рутению. Тест-система содержит дополнительные компоненты, сводящие к минимуму такие эффекты.

Для диагностических целей результаты теста всегда следует рассматривать в совокупности с историей болезни пациента, результатами клинического обследования и другими данными.

Диапазон измерения

3-10000 пг/мл (диапазон определен по нижнему пределу обнаружения и максимальной точке референсной калибровочной кривой). Значения ниже аналитической чувствительности метода обозначаются - <3 пг/мл. Значения выше верхнего предела измерения обозначаются - >10000 пг/мл.

Разведение

Разведение образцов не требуется из-за широкого диапазона измерения тест-системы.

Ожидаемые значения и клинические исследования

Клинические исследования все еще продолжаются. По первичным результатам исследования, полученным на 524 образцах сыворотки крови от 280 здоровых женщин с нормально протекавшей одноплодной беременностью и благополучными родами (не отмечалось признаков преэклампсии, HELLP-синдрома, внутриутробной задержки роста плода)

получены предварительные референтные показатели. В каждом образце определяли sFlt-1 и PlGF, а также рассчитывали соотношение sFlt-1/PlGF. Срок беременности определяли полными неделями гестации по первому дню последней менструации.

Полученные данные представлены ниже:

Перцентили по «Elecsys sFlt-1» (пг/мл)

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	555	470	649	630	707	978	1671
50-я перцентиль	1445	1459	1576	1449	1934	2972	4400
95-я перцентиль	2361	2785	2944	3890	6688	9921	11324
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

Перцентили по «Elecsys PlGF» (пг/мл)

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	29.4	65.7	125	130	73.3	62.7	52.3
50-я перцентиль	62.8	135	265	412	439	232	161
95-я перцентиль	183	203	541	1108	1108	972	659
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

Перцентили по соотношению «Elecsys sFlt-1/PlGF»

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	5.21	4.32	2.19	1.01	0.945	1.38	3.65
50-я перцентиль	22.7	12.6	6.09	3.80	4.03	13.3	26.2
95-я перцентиль	57.3	26.9	14.8	16.9	86.4	92.0	138
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

В каждой лаборатории необходимо исследовать допустимость перенесения ожидаемых результатов на собственных пациентов и в случае необходимости определить собственные референсные диапазоны.

Аналитические характеристики

Ниже приведены репрезентативные данные, полученные на анализаторах. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут несколько различаться.

Воспроизводимость (точность)

Воспроизводимость определяли с использованием реактивов Elecsys, пулов человеческой сыворотки и контролей в соответствии с модифицированным протоколом (EP5-A) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 раза в день в дублях в течение 21 дня (n=84).

Результаты анализа представлены ниже.

Анализаторы Elecsys 2010 и cobas e 411					
		Повторяемость ^b		Промежуточная прецизионность ^c	
Образец	Среднее	SD	CV	SD	CV

	значение				
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Сыворотка человека 1	112	1.12	1.0	4.55	4.1
Сыворотка человека 2	595	5.11	0.9	23.9	4.0
Сыворотка человека 3	4510	38.2	0.8	181	4.0
Сыворотка человека 4	9542	66.4	0.7	342	3.6
Контрольная сыворотка PIGF 1	105	0.735	0.7	3.96	3.8
Контрольная сыворотка PIGF 2	1826	11.1	0.6	71.8	3.9

^{b)} Повторяемость = воспроизводимость внутри постановки

^{c)} Промежуточная прецизионность = общая воспроизводимость

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Промежуточная прецизионность	
		SD	CV	SD	CV
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Сыворотка человека 1	107	1.2	1.1	2.9	2.7
Сыворотка человека 2	563	6.8	1.2	14.9	2.6
Сыворотка человека 3	4255	46.2	1.1	104	2.4
Сыворотка человека 4	9150	83.7	0.9	253	2.8
Контрольная сыворотка PIGF 1	94.2	1.1	1.2	2.27	2.4
Контрольная сыворотка PIGF 2	1669	19.5	1.2	33.0	2.0

Аналитическая чувствительность (нижний предел обнаружения)

Нижний предел обнаружения по бланку (НПОВ), нижний предел обнаружения (НПО) и количественный Нижний предел обнаружения (КНПО)

Нижний предел обнаружения по бланку ≤ 2 пг/мл

Нижний предел обнаружения ≤ 3 пг/мл

Количественный нижний предел обнаружения ≤ 10 пг/мл

Нижний предел обнаружения по бланку и нижний предел обнаружения определены в соответствии с требованиями EP17-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Количественный нижний предел обнаружения был определен с использованием результатов тестирования на функциональную чувствительность.

Нижним пределом обнаружения по бланку является показатель 95-й перцентили, рассчитанный по более чем 60 измерениям свободного от аналита образца, в нескольких независимых сериях постановок. Нижний предел обнаружения по бланку соответствует

концентрации, ниже которой вероятность определения в свободном от аналита образце составляет 95%.

Нижний предел обнаружения рассчитан на основе нижнего предела обнаружения по бланку и стандартной девиации образцов с низкими концентрациями. Нижний предел обнаружения соответствует наименьшей концентрации аналита, которая может быть определена (показатель выше нижнего предела обнаружения по бланку с вероятностью 95%.

Количественным нижним пределом обнаружения (функциональная чувствительность) является наименьшая концентрация аналита, которая может быть определена с коэффициентом вариации между постановками $\leq 20\%$. Это определение было сделано с использованием образцов с низким содержанием PIGF.

Клиническая чувствительность и специфичность

При внешних исследованиях с параллельным использованием тест-систем «Elecsys sFlt-1» и «Elecsys PIGF» у 268 женщин с нормальным исходом беременности (не отмечалось признаков преэклампсии, HELLP-синдрома, внутриутробной задержки роста плода) и у 71 пациентки с преэклампсией и HELLP-синдромом был рассчитан оптимальный cut-off по соотношению sFlt-1/PIGF и он был равен 85. При таком cut-off чувствительность метода составила 82 % и специфичность - 95 %. Область под кривой ROC = 0.95. В подгруппе из 37 пациенток с ранними проявлениями преэклампсии показатели чувствительность/специфичность составили 89 %/97 % соответственно, при том же значении cut-off. Область под кривой ROC = 0.97.

Все беременности были одноплодными. Преэклампсия была диагностирована в сроке более 20 недель гестации наличием гипертензии (систолическое кровяное давление ≥ 140 мм РСт или диастолическое кровяное давление ≥ 90 мм РСт и протеинурии ($> 0,3$ г/24 часа или ≥ 1 при определении с помощью мочевого измерительной полоски в разовой порции, если суточная проба недоступна). Если симптомы преэклампсии проявлялись до 34 недели беременности, то ставили диагноз ранней преэклампсии.

Полученные данные по всем исследованным образцам и контролям представлены на графиках:

График 1: тест-система «Elecsys sFlt-1»

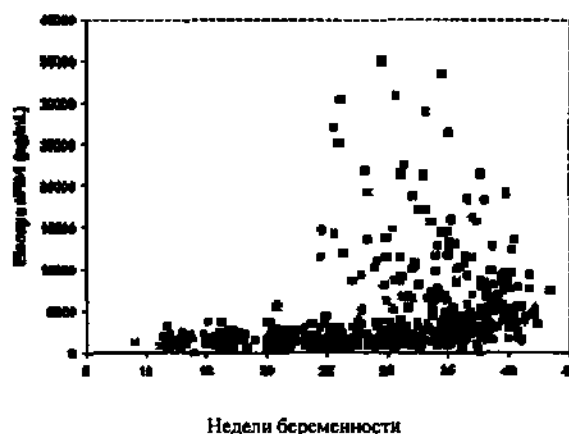


График 2: тест-система «Elecsys PIGF»

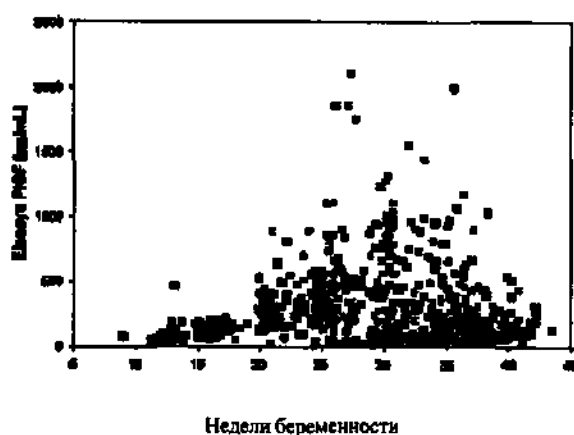
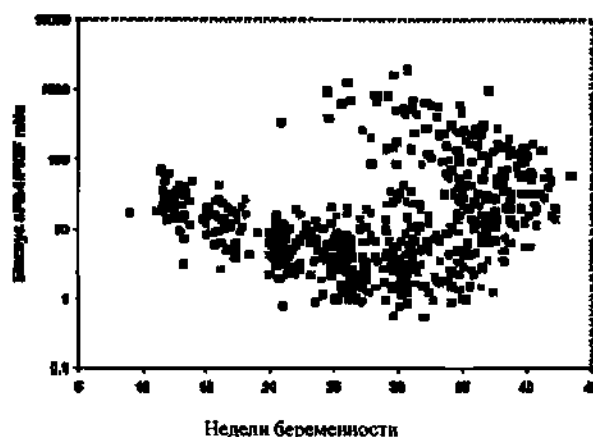


График 3: отношение Elecsys sFlt-1/PIGF



Метод сравнения

Сравнение теста «Elecsys PIGF» (y) и доступного коммерческого теста для определения PIGF (x) было проведено на клинических образцах крови. Получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество образцов -119.

Passing/Bablok²⁵

$$y = 1.07x + 0.144$$

$$r = 0.930$$

Линейная регрессия

$$y = 1.06x - 1.03$$

$$r = 0.994$$

Концентрации образцов находились в диапазоне 9 - 850 пг/мл.

Аналитическая специфичность

В тест-системе используются высокоспецифичные к человеческому плацентарному фактору роста (PIGF) моноклональные антитела. Обнаружены следующие показатели перекрестной реактивности:

Вещество	Максимальная тестируемая концентрация (пг/мл)	Перекрестная реактивность (%)
VEGF 165	10000	< 0.1
VEGF/PIGF-1 гетеродимер	10000	< 4
Гликозилированный рекомбинантный	5000	< 28

Библиография

1. Villar J, Say L, Gülmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. Preeclampsia. London: RCOG Press, 2003;189-207.
2. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
3. Lain K, Roberts JM. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. JAMA 2002;287:3183-3186.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785-799.
5. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Science 2005;308:1592-1594.
6. Maynard SE, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111:649-658.
7. Levine RJ, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. JAMA 2005;293:77-85.
8. Kendall R, Thomas K. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:10705-10709.
9. Lam C, Lim KH, Karumanchi S. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. Hypertension Res 2005;46:1077-1085.
10. Bushnimschi CS, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005;192:734-741.
11. De Vivo A, et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol 2008;87:837-842.
12. Levine RJ, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. N Engl J Med 2006;355:992-1005.
13. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvasc Res 2008;75:1-8.
14. Venkatesha S, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006;12:642-649.
15. Thadhani R, et al. First Trimester Placental Growth Factor and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Risk for Preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):770-775.
16. Hirashima C, et al. Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Woman. Hypertens Res 2005;28:727-732.
17. Kurz K, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. Clin Res Cardiol 2007;96:152-159.
18. Tarnow L. Elevated Placental Growth Factor (PlGF) Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. Scand J Clin Lab Invest 2005;65:73-79.
19. Pilarczyk K, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. Atherosclerosis 2008;196:333-340.
20. Iwama H, et al. Cardiac Expression of Placental Growth Factor Predicts the Improvement of Chronic Phase Left Ventricular Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2006;47:1559-1567.

21. European Patent 1615036 by Roche Diagnostics GmbH and F. Hoffmann-La Roche AG. Multimarker panel for diabetes type 1 and 2. Patent granted on September 19, 2008.
22. International Patent Application WO 2007/090796 by Roche Diagnostics GmbH and F. Hoffmann-La Roche AG. The use of natriuretic peptides and placenta growth factor levels for risk stratification of individuals elected for cardiac stress testing.
23. European Patent Application EP 1903339 by Roche Diagnostics GmbH and F. Hoffmann-La Roche AG. Natriuretic peptides and placental-growth factor/soluble VEGF-receptor discriminate cardiac dysfunction related to heart disease from a placental associated cardiac dysfunction in pregnant women.
24. International Patent Application WO 2008/074781 by Roche Diagnostics GmbH and F. Hoffmann-La Roche AG. Placental growth factor, soluble Flt-1 and endoglin are predictors of the angiogenic status of a subject.
25. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

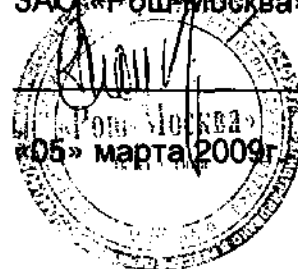
Данный продукт или его компоненты произведены в соответствии с лицензией компаний ThromboGenics и Geunonat по Европейскому патенту (European Patent) № 550519 и патенту США (US Patent) № 7314734 и иностранными эквивалентами патентного законодательства.

COBAS, COBAS E, ELECSYS и MODULAR являются торговой маркой Roche. Другие бренды и наименования продукции являются торговыми марками соответствующих владельцев. INTRALIPID – торговая марка компании Fresenius Kabi AB.

© 2008, Roche Diagnostics

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «Росш-Москва»



М. Петрович

ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор калибраторов
для определения sFLT-1 (sFLT-1 CalSet Elecsys, cobas e)

sFlt-1 Калибровочный набор

Анализаторы Elecsys и cobas e

05109531 190

4 флакона по 1.0 мл

Цель использования

«Elecsys sFlt-1 калибровочный набор» используется для калибровки количественного анализа «Elecsys sFlt-1» для определения растворимой формы тирозинкиназы-1 на анализаторах Elecsys и cobas e411.

Общая информация

«Elecsys sFlt-1 калибровочный набор» состоит из лиофилизированной забуференной лошадиной сыворотки с добавлением фрагментов рекомбинантного sFlt-1 человека в концентрациях двух диапазонов.

«Elecsys sFlt-1 калибровочный набор» может быть использован со всеми сериями соответствующих реагентов.

Реактивы - содержание и концентрации

sFlt-1 Cal1 (sFlt-1 Калибратор 1): 2 флакона, каждый из которых содержит 1,0 мл калибратора 1.

sFlt-1 Cal2 (sFlt-1 Калибратор 2): 2 флакона, каждый из которых содержит 1,0 мл калибратора 2.

sFlt-1 (фрагменты рекомбинантного sFlt-1 человека) в двух диапазонах концентраций (приблизительно 0 пг/мл и 15000 пг/мл) в матриксе забуференной лошадиной сыворотки.

Точные значения концентраций меняются от партии к партии и содержатся в штриховом коде (или доступны в электронном виде).

Калибровка

Стандартизация: тест-система «Elecsys sFlt-1» стандартизована по отношению к доступному коммерческому тесту для определения sFlt-1.

Меры предосторожности

Применять только для диагностики *in vitro*.

Соблюдать обычные правила предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реактивами.

Удалять отработанные материалы в соответствии с установленными в лаборатории требованиями.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с калибратором

Добавить точно 1,0 мл дистиллированной воды в каждый флакон. Оставить на 15 минут для полного растворения. Тщательно перемешать избегая образования пены.

Перенести растворенные калибраторы в специальные флаконы с крышками заранее промаркированные этикетками со штрих-кодами. Хранить при температуре - 20°C. Выполнять только одну калибровку на аликвоту.

Хранение и стабильность

Хранить при 2 - 8°C.

Лиофилизированные калибраторы стабильны до срока годности, указанного на этикетке.

Стабильность растворенных калибраторов:

При -20 °C	1 месяц (допускается только однократное замораживание)
На анализаторе при 20-25 °C	до 3 часов (допускается только однократное использование)

Методика

Предоставляемые материалы

- «Elecsys sFit-1 калибровочный набор», карта со штриховым кодом, 4 пустых промаркированных флакона с крышками, 2х6 наклеек со штрих-кодом.

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Кат.№ 11776576122 Набор флаконов для аликвотирования калибраторов, 2х56 пустых флаконов с крышками.
- Автоматические анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e и набор реагентов «Elecsys sFit-1». Дополнительные необходимые материалы указаны во вкладыше в упаковку теста и в инструкции для оператора.
- Дистиллированная или деионизированная вода.

Инструкции по применению

Поместить растворенные калибраторы (в системных флаконах со штрих-кодами) в зону образца. Вся информация, необходимая для калибровки теста закодирована на прилагаемой карте со штриховым кодом, в штриховом коде реактива и в штриховом коде на этикетке флакона; она автоматически считывается анализатором.

Убедиться, что калибраторы прогреты до комнатной температуры (20-25°C) перед употреблением.

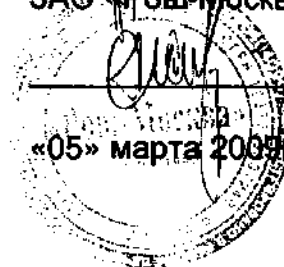
За другой информацией следует обращаться к инструкциям для оператора к соответствующим приборам, инструкциям по использованию тест-системы и инструкциям по применению всех необходимых компонентов.

COBAS, COBAS E, ELECSYS и MODULAR являются торговыми марками Roche. Другие бренды и наименования продукции являются торговыми марками других производителей.

©2008 Roche Diagnostics.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «Рош-Москва»



М. Петрович

«05» марта 2009 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор контрольных сывороток для определения sFLT-1 (sFLT-1 PreciControl Elecsys, cobas e)

PreciControl sFlt-1

Контрольная сыворотка sFlt-1

Для анализаторов Elecsys и cobas e

05156394 190

4 флакона по 1.0 мл

Назначение

«Elecsys контрольная сыворотка sFlt-1» предназначена для контроля качества теста «Elecsys sFlt-1» на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Общая информация

«Elecsys контрольная сыворотка sFlt-1» состоит из лиофилизированного матрикса забуференной лошадиной сыворотки с добавлением фрагментов рекомбинантного sFlt-1 (РФТ - 1, растворимого фактора тирозинкиназы – 1) в двух диапазонах концентраций. Контроли предназначены для мониторинга точности и воспроизводимости тест-системы «Elecsys sFlt-1».

Реактивы – содержание и концентрации

- PC sFlt-1 1 – КС РФТ-1 1: 2 флакона по 1.0 мл контрольной сыворотки;
- PC sFlt-1 2 – КС РФТ-1 2: 2 флакона по 1.0 мл контрольной сыворотки.

sFlt-1 (фрагменты, человеческий, рекомбинантный) в двух диапазонах концентраций (приблизительно 1000 пг/мл и 10000 пг/мл) в матриксе забуференной лошадиной сыворотки.

Примечание: данные контрольные сыворотки не имеют этикеток со штриховыми кодами и поэтому должны быть использованы как внешние контроли. Все данные по целевым концентрациям и их диапазоны следует вводить вручную. Обращайтесь за информацией в раздел контроля качества («QC») в инструкции для оператора или раздел помощи программного обеспечения соответствующего анализатора.

Контроли без этикеток со штрих-кодами: для каждого контроля может быть введено только одно целевое значение и его диапазон в память анализатора. Целевое значение специфичное для конкретной серии (lot) должно вводиться каждый раз при использовании новой серии. Специфичные для каждой серии контролей целевые значения и диапазоны внесены в листы, которые вкладываются в набор реагентов и набор контрольных сывороток (или доступны в электронном виде). Следует убедиться, что эти данные внесены в память прибора корректно.

Целевые концентрации и диапазоны

Целевые концентрации и диапазоны были определены и рассчитаны компанией Roche. Они были получены с использованием тест-систем для определения sFlt-1 и анализаторов доступных в тот период времени.

Если целевые концентрации и контрольные диапазоны будут адаптированы в более поздние время эту информацию внесут в дополнительные листы, вкладываемые в набор реагентов. В такие листы вносятся все серии контролей с новыми показателями. Если какие-либо показатели останутся неизменными, то их оригинальные значения будут внесены в СВС (Control Barcode – штри-код контрольной сыворотки) и листы в упаковку с контрольными сыворотками (или будут доступны в электронном виде) до конца срока годности серии контроля.

Полученные результаты контроля качества должны находиться в пределах сообщенных специфических диапазонов. Если получены результаты не укладывающиеся в заданные диапазоны, то необходимо проверить все этапы анализа. Данные по воспроизводимости теста указаны в инструкции по применению, которая вкладывается в соответствующий набор реагентов Elecsys.

Каждая лаборатория должна произвести корректирующие меры в работе с тестом, если были получены результаты контроля качества, выходящие за пределы заданных диапазонов.

Меры безопасности

Предназначается для диагностики *in vitro*.

Принимайте обычные меры безопасности, требуемые для обращения со всеми лабораторными реактивами.

Расходные материалы и все отходы должны обрабатываться по принятым в лаборатории правилам.

Возможно предоставление перечня мер по безопасности для профессионального использования по запросу.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с контрольными сыворотками

Осторожно растворить содержимое одного флакона, добавив точно 1,0 мл дистиллированной воды и оставить стоять закрытым в течение 15 минут до восстановления. Аккуратно перемешать, избегая образования пены.

Перенести восстановленный калибратор в соответствующие флаконы. Быстро убрать аликвоты в холодильник и хранить при -20°C . При работе с контрольными сыворотками без штриховых кодов следует пользоваться только рекомендованными пробирками для образцов, или пробирками на адаптере, пробирками в штативе.

Выполнять только одну калибровку на аликвоту.

Хранение и стабильность

Хранить при $2-8^{\circ}\text{C}$.

Лиофилизированные контроли стабильны до окончания указанного срока годности.

Стабильность растворенных контрольных сывороток:

при -20°C	1 месяц (только однократное замораживание)
на анализаторах при $20-25^{\circ}\text{C}$	до 3 часов
после размораживания	использовать однократно

Предоставляемые материалы

- «Elecsys Контрольная сыворотка sFit-1».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Кат. № I1776576322, Elecsys CalSet Vials, 2 x 56 пустых флаконов с обжимными крышками.
- Анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas. Дополнительные необходимые материалы указаны во вкладыше к реагентам и в инструкции для оператора для анализаторов.
- Дистиллированная или деионизированная вода.

Инструкции по применению

Растворенные контрольные сыворотки используются в анализаторе таким же образом, как образцы сыворотки крови пациентов. Целевые значения и диапазоны контролей вводятся вручную. Обращайтесь за информацией в раздел контроля качества («QC») в инструкции для оператора или раздел помощи программного обеспечения соответствующего анализатора. Убедиться, что контроли прогреты до комнатной температуры ($20-25^{\circ}\text{C}$) перед употреблением.

Выполнять контроль качества следует ежедневно параллельно с образцами, на каждую новую упаковку реагентов и в случае выполнения калибровки. Контрольные интервалы должны быть адаптированы для нужд каждой конкретной лаборатории.

Для получения более подробной информации обращайтесь к соответствующим инструкциям к анализаторам и всем необходимым компонентам, используемым в работе.

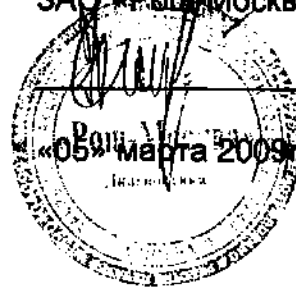
COBAS, COBAS E, ELECSYS и MODULAR являются торговыми марками Roche. Другие бренды и наименования продукции являются торговыми марками других производителей.

©2008 Roche Diagnostics

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ЗАО «Рос. Москва»

М. Петрович



ИНСТРУКЦИЯ

по применению изделия медицинского назначения: Набор реагентов для определения sFLT-1 (sFLT-1 Elecsys, cobas e)

sFlt-1

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 – растворимая форма тирозинкиназы - 1

Для анализаторов Elecsys и cobas e

Кат.№ 05109523 190

100 тестов

• Может использоваться на анализаторах:

Elecsys 2010

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

Назначение

Иммунотест для количественного *in vitro* определения растворимой формы тирозинкиназы – 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 - sFlt-1) в сыворотке человека.

Набор реагентов «Elecsys sFlt-1» предназначен для диагностики преэклампсии, в сочетании с тестом «Elecsys PlGF», а также для получения другой диагностической и клинической информации.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ("ECLIA" – ЭХЛА) используется на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Общая информация

Преэклампсия является серьезным осложнением беременности в сроке более 20-ти недель гестации и характеризуется гипертензией и протеинурией. Преэклампсия проявляется у 3-5 % беременных и приводит к значительному повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Клинические проявления могут варьировать от легких до тяжелых форм. Преэклампсия ассоциируется с тромбоцитопенией и повышением печеночных ферментов, как проявление HELLP-синдрома (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) [2,3,4,5,6].

Преэклампсия возникает в результате реализации ангиогенных факторов плаценты, которые индуцируют дисфункцию эндотелия. Сывороточные уровни PlGF (плацентарного фактора роста) и sFlt-1 (растворимая форма тирозин киназы - 1, также известной как vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 – рецептор-1 ростового фактора сосудистого эндотелия) изменяются у женщин с преэклампсией. Кроме того, по уровням PlGF и sFlt-1 можно дифференцировать нормально протекающую беременность и беременность с развивающейся преэклампсией, даже до появления специфических симптомов. При нормальной беременности про-ангиогенный фактор PlGF повышается в течение первых двух триместров и далее снижается вплоть до родов. Уровень анти-ангиогенного фактора sFlt-1, наоборот, остается стабильным на ранних сроках и в середине беременности и далее монотонно повышается до родов. У женщин с развивающейся преэклампсией уровень sFlt-1 повышен, а уровень PlGF снижен по отношению к показателям при нормальной беременности [7,8,9,10].

Доказано, что расчетный показатель отношения концентрации sFlt-1 к PlGF является лучшим предиктором преэклампсии чем, измерение каждого из этих показателей в отдельности [11]. Плацентарный эндоглин, член семейства TGF-1 (трансформирующий фактор роста 1) так же изменяется при преэклампсии и выделяется в виде растворимого эндоглина в кровоток женщины. Было продемонстрировано, что растворимый эндоглин повышается у пациенток с тяжелой формой преэклампсии [12,13,14,15].

Таким образом, измеренные с применением иммунохимических тестов в крови беременных концентрации PlGF и sFlt-1 улучшают диагностические возможности преэклампсии в

сочетании с по клинической симптоматикой, протеинурией и показателями доплерметрии скорости кровотока в маточной артерии [16, 17].

Принцип теста

Принцип сэндвича. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-ая инкубация: 20 мкл образца, биотинилированное моноклональное специфическое к sFlt-1 антитело и моноклональное специфическое к sFlt-1 антитело, меченное комплексом рутения*, реагируют с образованием «сэндвич»-комплекса.
- 2-я инкубация: после добавления покрытых стрептавидином микрочастиц комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода вследствие магнитного взаимодействия. Затем удаляются несвязанные вещества с помощью ПроСелл (ProCell). После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, получаемой специальным для данного прибора способом калибровки через 2 точки, и эталонной кривой, получаемой с помощью штрихового кода реактива.

* Комплекс *трис*(2,2'-бипиридил)рутения(II) ($Ru(bpy)^{2+}_3$)

Реактивы - содержание и концентрации

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
микрочастицы, покрытые стрептавидином 0.72 мг/мл, консервант.

R1 Анти- sFlt-1 -антитела~биотин (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:
биотинилированные моноклональные анти- sFlt-1 антитела (мышь) 0,5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; консервант.

R2 Анти- sFlt-1 -антитела~ $Ru(bpy)^{2+}_3$ (черная крышка), 1 флакон, 9 мл:
моноклональные анти- sFlt-1 антитела (мышь), меченные комплексом рутения, 1,0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,2; консервант.

Меры предосторожности

Применять только для диагностики *in vitro*.

Соблюдать обычные правила предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реактивами.

Проводить удаление отработанных материалов в соответствии с установленными требованиями в лаборатории.

Избегать образования пены во всех типах реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с реактивами

Реактивы в наборе собраны в готовом к употреблению виде и не должны разделяться. Вся информация, необходимая для правильной работы, считывается автоматически со штрихового кода реактива.

Хранение и стабильность

Хранить при 2 - 8°C.

Хранить набор реактивов «Elecsys sFlt-1» в вертикальном положении, чтобы обеспечить полную доступность микрочастиц во время автоматического смешивания реагента перед использованием.

Стабильность:

До вскрытия при 2 - 8°C:	до окончания указанного срока годности.
После вскрытия: при 2-8°C	12 недель
На анализаторах:	6 недель

Сбор и подготовка образцов

Были протестированы и признаны пригодными к использованию только перечисленные ниже типы образцов!

Сыворотка, собранная с использованием стандартных пробирок для сбора образцов или пробирок, содержащих разделительный гель.

Образцы стабильны в течение 8 часов при 2-8°C и 1 месяц при минус 20°C. Замораживать только однократно!

Перечисленные типы образцов были протестированы в выборочных пробирках для сбора образцов, доступных для закупок во время проведения исследований, то есть протестированы на пригодность пробирки не всех производителей. Системы для сбора образцов могут содержать различные материалы, которые могут в отдельных случаях отрицательно повлиять на результаты теста. При использовании образцов, собранных в стандартных пробирках, обращайтесь к инструкции производителя пробирок.

Образцы, содержащие осадок, должны быть отцентрифугированы перед проведением анализа. Не использовать термически инактивированные образцы. Нельзя использовать образцы и контроли, стабилизированные азидом.

Перед измерением выдержать сыворотки пациентов, калибраторы и контроли при температуре окружающей среды 20 - 25°C.

Из-за возможного эффекта испарения образцы, калибраторы и контроли следует измерять на анализаторе в пределах 2-х часов.

Материалы необходимые для проведения анализа

Прилагаемые материалы

Смотри раздел «Реактивы – состав и концентрации»

Необходимые материалы (не прилагаются)

- Кат. № 05109531190, «Elecsys sFlt-1 Калибровочный набор», 4 флакона x 1 мл
- Кат. № 05156394190, PreciControl sFlt-1 – контрольная сыворотка для sFlt-1, по 2 флакона x 1 мл для PreciControl sFlt-1 1 и 2.
- Обычное лабораторное оборудование
- Анализаторы Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e

Аксессуары для Elecsys 2010 и cobas e 411

- Кат. № 11662988122, Elecsys ProCell, 6 x 380 мл системного буфера
- Кат. № 11662970122, Elecsys CleanCell, 6 x 380 мл моющего раствора для измерительной ячейки
- Кат. № 11930346122, SysWash Elecsys, 1 x 500 мл добавка для дистиллированной воды
- Кат. № 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер для системного промывающего раствора
- Кат. № 11706802001, Elecsys 2010 Assay Cup, 60 x 60 аналитических пробирок
- Кат. № 11706799, Elecsys 2010 Assay Tip, 30 x 120 наконечников для дозатора

Аксессуары для MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601

- Кат. № 04880340190, Elecsys ProCell M, 2 бутылки x 2 л системного буфера
- Кат. № 04880293190, Elecsys CleanCell M, 2 x 2 л моющего раствора для измерительной ячейки

- Кат. № 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного прогревания растворов ProCell M и CleanCell M
- Кат. № 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, чистящий раствор для финальной промывки и промывок в процессе замены реагентов
- Кат. № 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл, моющий раствор для промывки реакционной пробирки перед детекцией
- Кат. № 12102137001, Assay Cup/Assay Tips Combimagazine M, 48 комплектов x 84 реакционных пробирок или наконечников, мешки для отходов
- Кат. № 03023150001, WasteLiner, Waste bags, мешки для отходов
- Кат. № 03027651001, SysClean Adapter M, адаптер для системного промывающего раствора

Аксессуары для обоих анализаторов:

- Кат. № 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 мл системный промывающий раствор

Измерение

Для оптимального качества анализа важно следовать инструкциям к анализаторам, и следить за тем, чтобы комплектация материалов для тест-системы и других расходуемых материалов была адекватной. Перемешивание микрочастиц перед использованием и считывание параметров данного теста из штрих-кода реактива происходит автоматически. Никакой ручной работы не требуется. Если в исключительных случаях штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601: необходимо наличие на борту раствора буфера для предварительной промывки PreClean M.

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 и cobas e: Довести температуру охлажденных реактивов примерно до 20°C и поместить их на диск для реактивов анализатора. Избегать образования пены. Система автоматически регулирует температуру реактивов и открывание/закрывание флаконов.

Поместить калибраторы (Cal1 и Cal2) в отсек для проб анализатора. Открывать только на время калибровки. Вся информация, необходимая для калибровки, содержится в штрих-коде на этикетке флаконов и считывается автоматически. После завершения калибровки хранить калибраторы (Cal1 и Cal2) при 2–8°C или выбросить (MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601).

Калибраторы

Данный метод стандартизован по отношению к доступному коммерческому тесту для определения sFlt-1.

Каждый набор реактивов «Elecsys sFlt-1» имеет этикетки со штриховым кодом, содержащим полную специфическую информацию, необходимую для калибровки данной серии реактива. Референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору путем использования набора калибраторов: «Elecsys sFlt-1 Калибровочный набор».

Частота калибровки. Калибровка должна проводиться каждый раз для новой партии реактивов с использованием калибраторов «Elecsys sFlt-1 Калибровочный набор» и свежих реактив (т.е. бывшие в анализаторе не более 24 часов). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- через один месяц (28 дней) когда используется одна и та же партия реактивов
- через 7 дней (когда используется один набор реактивов в анализаторе)
- по мере необходимости, например, если результаты контроля качества выходят за пределы надлежащего диапазона.

Контроль качества

«Elecsys PreciControl sFlt-1 1 и 2» – контрольная сыворотка для материнского скрининга 1 и 2. Можно использовать и другие подходящие контроли.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны исследоваться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при использовании теста, один раз для каждой новой упаковки реактивов и после каждой калибровки. Контрольные интервалы должны соответствовать требованиям конкретных лабораторий. Полученные значения должны находиться в пределах установленных диапазонов. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за пределы диапазона.

Необходимо выполнять соответствующие требования Министерства Здравоохранения или локальные требования по контролю качества.

Примечание: контрольные сыворотки «Elecsys PreciControl sFlt-1 1 и 2» не имеют штрих-кодированных этикеток поэтому с ними следует работать как с внешним контролем. Все показатели необходимо ввести вручную в соответствии с процедурой описанной в «Инструкции для оператора» в разделе «Контроль качества».

Расчет результатов

Анализаторы автоматически рассчитывают концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл.

Ограничения - интерференция

На анализ не влияют желтуха (билирубин <427 мкмоль/л или <25 мг/дл), гемолиз (гемоглобин $<0,311$ ммоль/л или $<0,5$ г/дл), липемия (Интралипид <1400 мг/дл) и биотин <123 нмоль/л или <30 нг/мл.

Критерий: открытие в пределах $\pm 15\%$ начального значения.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина, (а именно, > 5 мг/день) следует брать пробы не раньше, чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено влияние ревматоидного фактора (до 600 МЕ/мл).

Отсутствует эффект высокой дозы при концентрации sFlt-1 до 200000 пг/мл.

Проведены тесты *in vitro* на 18 наиболее распространенных лекарственных препаратах.

Влияния на результаты анализа при этом не обнаружено.

В очень редких случаях может происходить интерференция, обусловленная очень высокими титрами антител к аналит специфическим антителам (например чАМА), стрептавидину или рутению. Тест-система содержит дополнительные компоненты, сводящие к минимуму такие эффекты.

Для диагностических целей результаты теста всегда следует рассматривать в совокупности с историей болезни пациента, результатами клинического обследования и другими данными.

Диапазон измерения

10-85000 пг/мл (диапазон определен по нижнему пределу обнаружения и максимальной точке референсной калибровочной кривой). Значения ниже аналитической чувствительности метода обозначаются - <10 пг/мл. Значения выше верхнего предела измерения обозначаются - >85000 пг/мл.

Разведение

Разведение образцов не требуется из-за широкого диапазона измерения тест-системы.

Ожидаемые значения и клинические исследования

Клинические исследования все еще продолжаются. По первичным результатам исследования, полученным на 524 образцах сыворотки крови от 280 здоровых женщин с нормально протекавшей одноплодной беременностью и благополучными родами (не отмечалось признаков преэклампсии, HELLP-синдрома, внутриутробной задержки роста плода) получены предварительные референтные показатели. В каждом образце определяли sFlt-1 и PlGF, а также рассчитывали соотношение sFlt-1/PlGF. Срок беременности определяли полными неделями гестации по первому дню последней менструации.

Полученные данные представлены ниже:

Перцентили по «Elecsys sFlt-1» (пг/мл)

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	555	470	649	630	707	978	1671
50-я перцентиль	1445	1459	1576	1449	1934	2972	4400
95-я перцентиль	2361	2785	2944	3890	6688	9921	11324
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

Перцентили по «Elecsys PIGF» (пг/мл)

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	29.4	65.7	125	130	73.3	62.7	52.3
50-я перцентиль	62.8	135	265	412	439	232	161
95-я перцентиль	183	203	541	1108	1108	972	659
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

Перцентили по соотношению «Elecsys sFlt-1/PIGF»

Недели беременности							
	10-14	15-19	20-23	24-28	29-33	34-36	37-роды
5-я перцентиль	5.21	4.32	2.19	1.01	0.945	1.38	3.65
50-я перцентиль	22.7	12.6	6.09	3.80	4.03	13.3	26.2
95-я перцентиль	57.3	26.9	14.8	16.9	86.4	92.0	138
Кол-во (визиты)	40	44	82	98	105	78	77

В каждой лаборатории необходимо исследовать допустимость перенесения ожидаемых результатов на собственных пациентов и в случае необходимости определить собственные референсные диапазоны.

Аналитические характеристики

Ниже приведены репрезентативные данные, полученные на анализаторах. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут несколько различаться.

Воспроизводимость (точность)

Воспроизводимость определяли с использованием реактивов Elecsys, пулов человеческой сыворотки и контролей в соответствии с модифицированным протоколом (EP5-A) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 раза в день в дублях в течение 21 дня (n=84).

Результаты анализа представлены ниже.

Анализаторы Elecsys 2010 и cobas e 411					
Образец	Среднее значение	Повторяемость ^в		Промежуточная прецизионность ^с	
		SD	CV	SD	CV
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Сыворотка человека 1	63.1	0.984	1.6	2.71	4.3

Сыворотка человека 2	589	4.8	0.8	13.8	2.3
Сыворотка человека 3	34516	359	1.0	1017	2.9
Сыворотка человека 4	79101	915	1.2	2933	3.7
Контрольная сыворотка sFlt-1 1	676	6.5	1.0	15.8	2.3
Контрольная сыворотка sFlt-1 2	5185	53.6	1.0	136	2.6

^{b)} Повторяемость = воспроизводимость внутри постановки

^{c)} Промежуточная прецизионность = общая воспроизводимость

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 и cobas e 601					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Промежуточная прецизионность	
		SD	CV	SD	CV
	пг/мл	пг/мл	%	пг/мл	%
Сыворотка человека 1	65.5	0.849	1.3	2.12	3.2
Сыворотка человека 2	617	11.5	1.9	15.7	2.5
Сыворотка человека 3	34243	527	1.5	1148	3.4
Сыворотка человека 4	78677	1213	1.5	3054	3.9
Контрольная сыворотка sFlt-1 1	698	12.3	1.8	20.9	3.0
Контрольная сыворотка sFlt-1 2	5209	87.5	1.7	134	2.6

Аналитическая чувствительность (нижний предел обнаружения)

Нижний предел обнаружения по бланку (НПОВ), нижний предел обнаружения (НПО) и количественный Нижний предел обнаружения (КНПО)

Нижний предел обнаружения по бланку ≤ 6 пг/мл

Нижний предел обнаружения ≤ 10 пг/мл

Количественный нижний предел обнаружения ≤ 15 пг/мл

Нижний предел обнаружения по бланку и нижний предел обнаружения определены в соответствии с требованиями EP17-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Количественный нижний предел обнаружения был определен с использованием результатов тестирования на функциональную чувствительность.

Нижним пределом обнаружения по бланку является показатель 95-й перцентили, рассчитанный по более чем 60 измерениям свободного от аналита образца, в нескольких независимых сериях постановок. Нижний предел обнаружения по бланку соответствует концентрации, ниже которой вероятность определения в свободном от аналита образце составляет 95%.

Нижний предел обнаружения рассчитан на основе нижнего предела обнаружения по бланку и стандартной девиации образцов с низкими концентрациями. Нижний предел обнаружения соответствует наименьшей концентрации аналита, которая может быть определена

(показатель выше нижнего предела обнаружения по бланку с вероятностью 95%). Количественным нижним пределом обнаружения (функциональная чувствительность) является наименьшая концентрация аналита, которая может быть определена с коэффициентом вариации между постановками $\leq 20\%$. Это определение было сделано с использованием образцов с низким содержанием sFlt-1.

Клиническая чувствительность и специфичность

При внешних исследованиях с параллельным использованием тест-систем «Elecsys sFlt-1» и «Elecsys PlGF» у 268 женщин с нормальным исходом беременности (не отмечалось признаков преэклампсии, HELLP-синдрома, внутриутробной задержки роста плода) и у 71 пациентки с преэклампсией и HELLP-синдромом был рассчитан оптимальный cut-off по соотношению sFlt-1/PlGF и он был равен 85. При таком cut-off чувствительность метода составила 82 % и специфичность - 95 %. Область под кривой ROC = 0.95. В подгруппе из 37 пациенток с ранними проявлениями преэклампсии показатели чувствительность/специфичность составили 89 %/97 % соответственно, при том же значении cut-off. Область под кривой ROC = 0.97.

Все беременности были одноплодными. Преэклампсия была диагностирована в сроке более 20 недель гестации наличием гипертензии (систолическое кровяное давление ≥ 140 мм РСт или диастолическое кровяное давление ≥ 90 мм РСт и протеинурии ($> 0,3$ г/24 часа или ≥ 1 при определении с помощью мочевой измерительной полоски в разовой порции, если суточная проба недоступна). Если симптомы преэклампсии проявлялись до 34 недели беременности, то ставили диагноз ранней преэклампсии.

Полученные данные по всем исследованным образцам и контролям представлены на графиках:

График 1: тест-система «Elecsys sFlt-1»

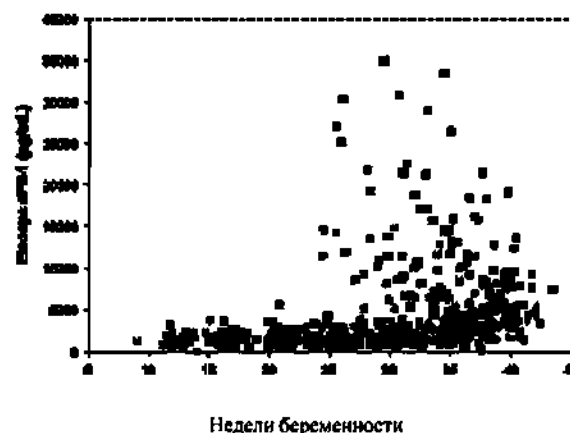
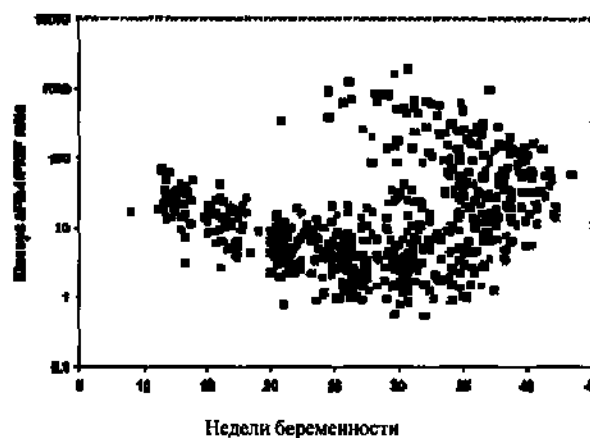


График 2: тест-система «Elecsys PlGF»



График 3: отношение Elecsys sFlt-1/PIGF



Метод сравнения

Сравнение теста «Elecsys sFlt-1» (y) и доступного коммерческого теста для определения sFlt-1 (x) было проведено на клинических образцах крови. Получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество образцов - 112.

Passing/Bablok¹⁸

$$y = 1.11x - 47.3$$

$$\bar{I}_n = 0.827$$

Линейная регрессия

$$y = 1.05x - 23.7$$

$$r = 0.952$$

Концентрации образцов находились в диапазоне 42 и 1860 пг/мл.

Аналитическая специфичность

В тест-системе используются высокоспецифичные к sFlt-1 моноклональные антитела.

Ссылки

1. Brown MA, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
2. Villar J, Say L, Gülmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. *Preeclampsia*. London: RCOG Press, 2003;189-207.
3. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.

4. Lain K, Roberts JM. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. JAMA 2002;287:3183-3186.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785-799.
6. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Science 2005;308:1592-1594.
7. Maynard SE, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111:649-658.
8. Levine RJ, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. JAMA 2005;293:77-85.
9. Kendall R, Thomas K. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:10705-10709.
10. Lam C, Lim KH, Karumanchi S. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. Hypertension Res 2005;46:1077-1085.
11. Bushnimschi C, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005;192:734-741.
12. De Vivo A, et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. Acta Obstet Gynecol 2008;87:837-842.
13. Levine RJ, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. N Engl J Med 2006;355:992-1005.
14. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvasc Res 2008;75:1-8.
15. Venkatesha S, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006;12:642-649.
16. Thadhani R, et al. First Trimester Placental Growth Factor and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Risk for Preeclampsia. J Clin Endo 2004;89(2):770-775.
17. Hirashima C, et al. Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Woman. Hypertens Res 2005;28:727-732.
18. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

COBAS, COBAS E, ELECSYS и MODULAR являются торговой маркой Roche. Другие бренды и наименования продукции являются торговыми марками соответствующих владельцев. INTRALIPID – торговая марка компании Fresenius Kabi AB.
© 2008, Roche Diagnostics