



HUMAN HEALTH

КОПИЯ

PerkinElmer
Wallac Oy
P.O. Box 10
FI-20101 Turku, Finland

Phone +358 (0)2 267 8111
Fax +358 (0)2 267 8357
www.perkinelmer.com

Date: 28.09.2018

To whom it may concern,

This is to confirm that the attached document is the Instructions for Use in Russian for the DELFIA®/AutoDELFI A® PIGF 1-2-3 kit.

Wallac Oy

Name: Anna Godenhjelm
Title: Managing Director

This is to certify the own hand signature(s) of
ANNA GODENHJELM

and that he / she is / they are legally authorized to sign

for the company WALLAC OY

Turku, 5TH of OCTOBER 2018

Ex officio:

Kalle Myrsky
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradeskrivare, notarius publicus



B055-301

DELFLIA® / AutoDELFLIA® PIGF 1-2-3

Набор для определения плацентарного фактора
роста 1-2-3 ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ

**Флюоресцентный иммунный анализ с разрешением
по времени**

Инструкция по применению. Реагент для 96 анализов

Изготовитель:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750 Турку, Финляндия

ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИН-ВИТРО

CE 0537


PerkinElmer

ОБОЗНАЧЕНИЯ



In vitro diagnostic medical device / Медицинское изделие для диагностики *in vitro*



Batch code / Код партии



Packing no. / № упаковки



Catalog number / Номер по каталогу



Use by / Использовать до



Temperature limitation / Температурный диапазон



Contains sufficient for «n» tests / Содержимого достаточно для проведения *n*-количества тестов



Consult instructions for use / Обратитесь к инструкции по применению



Manufacturer / Изготовитель



This way up / Указанное направление должно совпадать с направлением вверх



Recyclable / Пригодно для повторного использования

DELFIA® / AutoDELFIA® PIGF 1-2-3**Набор для определения плацентарного фактора роста 1-2-3
ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ****НАЗНАЧЕНИЕ**

Этот набор предназначен для количественного определения Плацентарного фактора роста (PIGF) в материнской сыворотке с использованием автоматической системы для иммунологического анализа 1235 AutoDELFIA® или модульной системы DELFIA®.

Помните, что в настоящем документе описываются две разные процедуры анализа: «Процедура анализа автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFIA» и «Процедура анализа для системы DELFIA». Убедитесь, что в вашей лаборатории соблюдаются применимые к системе процедуры.

Выполняя процедуру анализа для системы DELFIA, используйте только оборудование, описанное в разделе «МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ТЕСТА, НО НЕ ИДУЩИЕ В КОМПЛЕКТЕ». Использование другого оборудования в этой системе не проверено и потому недопустимо.

Пожалуйста, имейте в виду, что DELFIA более чувствительна к фону в силу более низкого уровня сигнала. Особое внимание должно уделяться обслуживанию прибора.

Набор применяется в качестве вспомогательного средства для скрининга беременных женщин на преэклампсию (ПЭ) во всех триместрах беременности и для скрининга риска синдрома Дауна в первом триместре беременности.

Преэклампсия

- Биохимический маркер (PIGF) для скрининга риска преэклампсии в первом триместре беременности применяется совместно с программным обеспечением (ПО) для вычисления степени риска (например, Pre-eclampsia Predictor™ или другим доступным ПО для вычисления степени риска, например LifeCycle™, Astraia - от astraia software ГмбХ, или свободными электронными калькуляторами: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>) и с другими соответствующими клиническими данными.
- Биохимический маркер (PIGF) для скрининга риска преэклампсии во втором и третьем триместрах беременности может применяться совместно с другими соответствующими клиническими данными.

DELFIA и AutoDELFIA являются зарегистрированными товарными знаками, а Pre-eclampsia Predictor и LifeCycle являются товарными знаками компании PerkinElmer, Inc.

- Биохимический маркер для скрининга риска синдрома Дауна в первом триместре беременности применяется совместно с ПО для вычисления степени риска, например LifeCycle™ for Prenatal Screening или Astraia - от astraia software ГмбХ. PIGF можно использовать совместно с другими биохимическими и биофизическими маркерами для скрининга риска синдрома Дауна в первом триместре беременности, например:

PIGF + PAPP-A + свободный бета-ХГЧ

PIGF + PAPP-A + свободный бета-ХГЧ + NT (толщина воротникового пространства)

Для применения с целью оценки риска трисомии по 21-й хромосоме, сертификация ЕС в соответствии с директивой 98/97/ЕС (статья 9.3, приложение № 2, список В).

Для применения в других целях в соответствии с директивой 98/79/ЕС (статья 9.1).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Фактор роста плаценты (PIGF) впервые был выделен из женской плаценты в 1991 году [1]. PIGF является ангиогенным фактором и принадлежит к группе белков фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF). Действие PIGF обусловлено его связыванием с рецептором к ФРЭС 1 типа (VEGFR1), известным также под названием «fms-подобная тирозинкиназа-1» (Flt1). В кровеносном русле значительная часть PIGF связывается с растворимой формой Flt1 (то есть, с sFlt1) [2]. Экспрессия PIGF происходит главным образом в трофобластах плаценты [3], однако некоторая экспрессия осуществляется также в сердце, легких, щитовидной железе и жировой ткани. PIGF играет значительную роль во время беременности, а также при ряде патологических состояний, в том числе ишемии, заживлении ран и прогрессировании опухолей.

Презклампсия (ПЭ) является потенциально серьезным нарушением, развивающимся во второй половине беременности. ПЭ возникает как осложнение около 2–8 % всех беременностей и является одной из причин увеличения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4]. ПЭ характеризуется гипертензией и протеинурией на фоне беременности, которые являются основными критериями диагностики этого состояния. С клинической точки зрения ПЭ может протекать с различной степенью тяжести: от легкой (поздней) формы до тяжелой (ранней), при которой возникает необходимость родоразрешения до 34 недели беременности. Несмотря на то, что этиология презклампсии до конца не выяснена, одним из факторов, способствующих развитию этого нарушения, является эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными (например, PIGF) и антиангиогенными факторами (например, sFlt1), выделяемыми плацентой. При нормальной, неосложненной беременности уровни содержания свободного, несвязанного PIGF на протяжении первого и второго триместров увеличиваются, а затем уменьшаются [5]. Выяснено, что у женщин, у которых впоследствии развивается ПЭ, уровни содержания PIGF

в сыворотке ниже обычного [6],[7]. Также представляется, что в случаях ПЭ тяжелой степени уровни содержания PIGF ниже, чем в случаях ПЭ средней тяжести [7].

Прогнозирующая способность может быть повышена путем корректировки полученной в результатах анализа величины содержания PIGF с учетом анамнеза и индивидуальных особенностей женщины [8],[9]. Было показано, что по сравнению со скринингом только с учетом анамнеза и индивидуальных особенностей женщины повышение эффективности обнаружения преэклампсии достигается сочетанием анамнеза и индивидуальных особенностей со средним артериальным давлением (САД), а также с результатами анализа сыворотки и ультразвукового маркера (индекс пульсации маточной артерии). Тот же метод скрининга с учетом анамнеза и индивидуальных особенностей женщины в сочетании с биофизическими и биохимическими маркерами можно использовать в течение всей беременности. [10],[11].

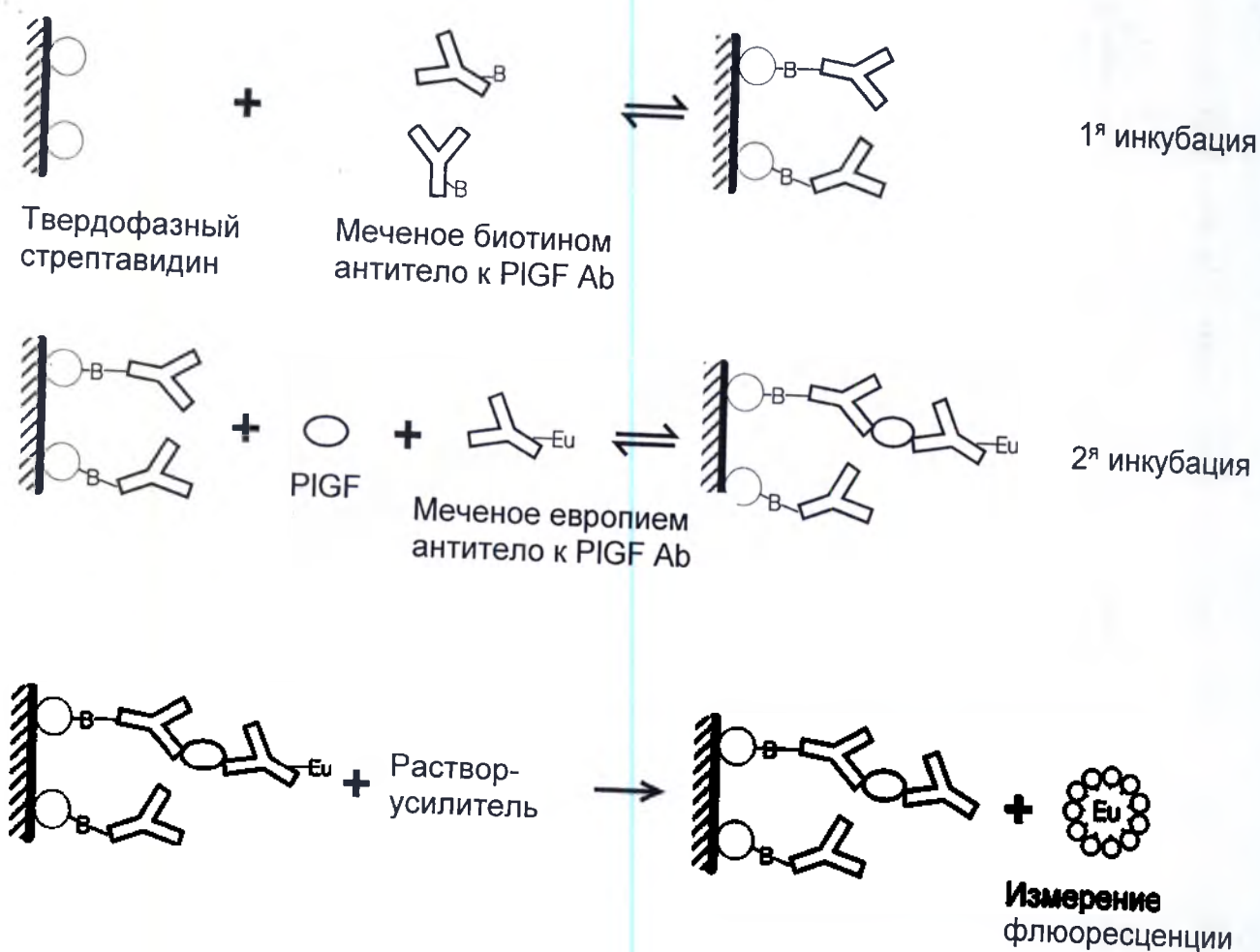
Недавно PIGF также признан маркером на синдром Дауна. Сывороточный PIGF в среднем снижен при синдроме Дауна у плода. Величина этого снижения намного выше в первом триместре, чем во втором, когда значения PIGF приближаются к параметрам нормальной беременности. Поэтому PIGF может использоваться в качестве дополнительного маркера синдрома Дауна в скрининговых программах выявления беременностей с высоким риском по этому расстройству. Комбинированные скрининговые программы не слишком сильно превосходят обычные, но добавление PIGF в исключительно биохимические скрининговые модели может значительно увеличить количество успехов обнаружения и, наоборот, снизит риск получения ложного положительного результата. [12],[13],[14],[15],[16]

ПРИНЦИПЫ МЕТОДА АНАЛИЗА

Набор для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ — это твердофазный иммунофлуоресцентный двухстадийный анализ, основанный на прямой слоистой методике, при которой два антитела направляются на две отдельные антигенные детерминанты на молекуле PIGF.

Набор для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ — это исследование с двумя процедурами инкубации. При первой инкубации меченые биотином иммобилизованные антитела подвергаются воздействию реагентов с микротитровальными полосками, покрытыми стрептавидином. Затем полоски промываются. При второй инкубации калибраторы, контрольные образцы и образцы сыворотки подвергаются воздействию реагентов антигены, меченые хелатами европия. После этапа дальнейшего промывания добавляется раствор усилителя.

Раствор усилителя диссоциирует ионы европия из меченых антигенов в раствор, где они образуют высокофлуоресцентные хелаты с компонентами раствора усилителя. После этого измеряется флуоресценция в каждой лунке. Флуоресценция европия в каждом образце пропорциональна концентрации PIGF в нем [17],[18],[19].



КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

Каждый набор для определения плацентарного фактора роста 1-2-3 ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ¹ содержит реактивы на 96 анализов.

Срок хранения нераспечатанного теста указан на внешней этикетке. Хранить при температуре +2—+8 °C.

Компоненты вскрытого набора годны для использования до 2 недель, если используются, как описано в разделе "Процедура анализа для автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFIA" и "Процедура анализа для системы DELFIA".

¹ Этот продукт содержит антитело HuCAL и продается по лицензии MorphoSys AG. HuCAL является зарегистрированным товарным знаком MorphoSys AG.

Реагенты

Компонент	Количество	Условия и срок хранения
PIGF Calibrators (Калибраторы PIGF, концентрации согласно Сертификата контроля качества)	6 пробирок, 1,1 мл	При температуре +2—+8 °С до даты, указанной на этикетке пробирки.
(прибл. значения)		
A 0 пг/мл	Точная концентрация PIGF указана в сертификате контроля качества партии, имеющемся в наборе.	
B 18 пг/мл		
C 40 пг/мл		
D 160 пг/мл		
E 800 пг/мл		
F 4000 пг/мл		

Готовые к использованию калибраторы содержатся в буферном физиологическом растворе Tris-HCl (pH 7.8) с бычьим сывороточным альбумином и < 0.1 % азидом натрия в качестве консерванта. Калибровочные стандарты откалиброваны методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ).

Anti-PIGF-Eu (Метка anti-PIGF-Eu (меченое европием антитело к PIGF))	пробирка, 1,0 мл	При температуре +2—+8 °С до даты, указанной на этикетке пробирки.
(~10 мкг/мл) (мышинное моноклональное антитело)		

Готовая к использованию метка находится в буферном (Tris-HCl, pH 7.8) солевом растворе, содержащем также альбумин сыворотки крупного рогатого скота, Tween® 20, биотин и < 0.1 % азид натрия в качестве консерванта.

PIGF Assay Buffer (Буфер для лабораторного анализа содержания PIGF)	флакон, 35 мл	При температуре +2—+8 °С до даты, указанной на этикетке флакона.
---	---------------	--

Готовый к использованию буферный физиологический раствор Tris-HCl (pH 7.8) с бычьим сывороточным альбумином, бычьим глобулином, диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПУ), казеином, мышинным IgG, Tween® 20, блокаторами, инертным красным красителем и < 0.1 % азидом натрия в качестве консерванта.

Anti-PIGF-biotin antibody (Меченое биотином антитело к PIGF)	пробирка, 1,5 мл	При температуре +2—+8 °C до даты, указанной на этикетке пробирки.
(~13 мкг/мл) (рекомбинантный фрагмент антитела человека) Готовый к употреблению раствор антител состоит из солевого раствора с буфером Tris-HCl (pH 7.8) с бычьим сывороточным альбумином и < 0.1 % азида натрия в качестве консерванта.		
Streptavidin Microtitration Strips (Микротитровальные полоски, покрытые стрептавидином), 8 x 12 лунок	планшет	При температуре +2—+8 °C до даты, указанной на этикетке.
Barcode labels for the reagent cassette (Этикетки со штрихкодами для кассеты реактивов)	3 шт.	Замечание: штрих-коды индивидуальны для каждой партии.
Extra barcode labels for the plate (Дополнительные этикетки со штрихкодами для планшета)	3 шт.	Замечание: штрих-коды индивидуальны для каждой партии.
Lot-specific quality control certificate (Сертификат контроля качества)	1 шт.	

МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ НАБОРА

Настоящий набор для определения плацентарного фактора роста 1-2-3 ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ предназначен для применения с автоматической системой для иммунологического анализа 1235 AutoDELFIA или модульной системы DELFIA. Для этих систем требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов.

Для автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFA требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов:

1. Wash Concentrate (Промывочный концентрат) (произв. № B117-100)
2. Enhancement Solution (Раствор-усилитель) (произв. № B118-100)
3. Сосуды для разведения реактивов (произв. № 1235-411)
4. Наконечники для пипеток (произв. № 1235-402)

Кроме того, для автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFA необходимы:

- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизованная вода

Для системы DELFIA требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallac Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов:

1. Флуорометр 1420 VICTOR™, а также принтер и компьютер
2. Автоматический промыватель – DELFIA Platemash (произв. № 1296-026)
3. Автоматический встряхиватель – DELFIA Plateshake (произв. № 1296-003/004)
4. Wash Concentrate (Промывочный концентрат) (произв. № 1244-114)
5. Enhancement Solution (Раствор-усилитель) (произв. № 1244-104 или произв. № 1244-105)
6. Пипетка для дозирования разбавленного антитела и индикаторного раствора - Eppendorf Multipette (произв. № 1296-014) с 5 мл насадкой Combitips (произв. № 1296-016)
7. Пипетка для дозирования раствора-усилителя (Enhancement Solution) – Eppendorf Multipette (произв. № 1296-014) с 5 мл насадкой Combitips (произв. № 1296-016) или альтернативно диспенсер DELFIA Plate Dispense для раскапывания раствора в лунки плашки (произв. № 1296-041)

В дополнение к системе DELFIA требуется следующее:

- точные пипетки для дозирования объемов в микролитрах и пипетки для распределения объемов в миллилитрах
- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизованная вода

ДО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ФАЗА

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОКАЗЫВАТЬ ВЛИЯНИЕ НА АНАЛИЗ

Вещества, искажающие результаты: Гемолитические (гемоглобин ≤ 5 г/л), липемические (≤ 30 г/л) и желтушные (билирубин ≤ 200 мг/л) образцы сыворотки не влияют на результаты исследования. Образцы, в которых содержатся гетерофильные антитела, могут давать ложно завышенные результаты несмотря на то, что в буфер для лабораторного анализа содержания PIGF добавлены специфические

13908271-3 (ru)

блокирующие агенты. Активация комплемента в некоторых редких случаях дает ложно низкие результаты.

Плазму, содержащую ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) или цитраты, использовать нельзя из-за хелатирующего действия на европий.

СБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Возьмите кровь из вены, дайте ей свернуться и как можно быстрее отделите сыворотку центрифугированием. Предполагается, что концентрации PIGF в образцах не будут превышать его концентрацию в калибровочном стандарте с максимальным содержанием вещества. Разбавление образцов не допускается.

Стабильность PIGF в образцах, собранных в пробирках для сыворотки до отделения сыворотки в центрифуге, составляет 21 час при +28—+31.5 °C и 1 сутки при комнатной температуре (+19—+25 °C), если допускается 5 %-ное изменение концентрации PIGF, и 1 сутки при +28—+31.5 °C и 2 суток при комнатной температуре (+19—+25 °C), если допускается 10 %-ное изменение концентрации PIGF.

Образцы сыворотки можно хранить по крайней мере 30 суток при температуре +2—+8 °C. PIGF сохраняет стабильность в материнской сыворотке в течение 1 суток при температуре +28—+31.5 °C и в течение 2 суток при комнатной температуре (+19—+25 °C), если допускается 5 % изменение концентрации PIGF, а также в течение 2 суток при температуре +28—+31.5 °C и в течение 5 суток при комнатной температуре (+19—+25 °C), если допускается 10 % изменение концентрации PIGF. При необходимости более длительного хранения образцы необходимо хранить при температуре от -30 до -16 °C. Повторные циклы заморозания-оттаивания (до шести раз) не оказывают значительного влияния на концентрацию PIGF в образцах материнской сыворотки.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ФАЗА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностического исследования ин-витро.

Допускается использование этого теста только специально подготовленным персоналом.

Обращайтесь со всеми образцами крови пациентов как с потенциально инфицированными. С ними можно ознакомиться в публикации министерства здравоохранения США «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» (Биозащита в микробиологических и биомедицинских лабораториях) или других местных или национальных нормативных документах.

Реактивы содержат азид натрия (NaN_3) в качестве консерванта. Азид натрия может реагировать со свинцовыми и медными трубками, образуя взрывоопасные азиды металлов. При утилизации промывайте большим объемом воды, чтобы предотвратить накопление азидов.

Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Помните, что в настоящем документе описываются две разные процедуры анализа: «Процедура анализа автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFIA» и «Процедура анализа для системы DELFIA». Убедитесь, что в вашей лаборатории соблюдаются применимые к системе процедуры.

Выполняя процедуру анализа для системы DELFIA, используйте только оборудование, описанное в разделе «МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ТЕСТЕ, НО НЕ ИДУЩИЕ В КОМПЛЕКТЕ». Использование другого оборудования в этой системе не проверено и потому недопустимо.

Пожалуйста, имейте в виду, что DELFIA более чувствительна к фону в силу более низкого уровня сигнала. Особое внимание должно уделяться обслуживанию прибора.

Процедура анализа для автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFIA

Более подробную информацию см. в руководствах пользователя 1235 AutoDELFIA. Прежде чем загружать реагенты, введите сведения о партии соответствующего набора из сертификата контроля качества в программное обеспечение системы AutoDELFIA.

К моменту использования все реагенты и образцы должны иметь комнатную температуру (+19–+25 °C).

Приготовление реагентов

Реагент	Стабильность после разведения
Промывочный раствор для процессора для планшетов	2 недели при температуре +2–+25 °C в герметичном контейнере.

Влейте 250 мл промывочного концентрата в чистую емкость и разбавьте его в пропорции 1:25, добавив 6000 мл деионизованной воды (PBKL, CLSI), для образования буферного промывочного раствора (pH 7.8).

Промывочный раствор для
процессора для проб

1 неделя при температуре +2–
+25 °C в герметичном контейнере.

Добавьте 50 мл промывочного раствора к 4950 мл деионизованной воды (РВКЛ, CLSI) (1:100) для образования буферного промывочного раствора (pH 7.8).

Калибровка

Существует несколько разных способов калибровки анализа:

- a) Полная калибровочная кривая в 2-х экземплярах на всех планшетах.
- b) Первые три раза для каждой новой партии наборов необходимо снимать полную калибровочную кривую в двух повторностях, на основании которых будет построена эталонная кривая для данной партии. Затем используйте калибраторы С (прибл. 40 пг/мл) и Е (прибл. 800 пг/мл) для каждого планшета в качестве калибраторов вместе с эталонной кривой.

Вариант калибровки выбирается в программном обеспечении AutoDELFIA. В протоколе расчета (55 PIGF) для анализа PIGF используются следующие настройки:

curve fitting: (вычерчивание кривой:)	SPLINE (SMOOTHED)	Убедитесь, что показатели концентрации калибратора соответствуют показателям, приведенным в сертификате контроля качества партии.
x-axis: (ось x:)	LOG	
y-axis: (ось y:)	LOG_B	
calibrators: (калибраторы:)	Калибраторы А (кодируются как «BLANK») и В–F в двух повторях для полной калибровки.	

Количество повторов для неизвестных образцов по умолчанию составляет 1 и может быть изменено в протоколе анализа.

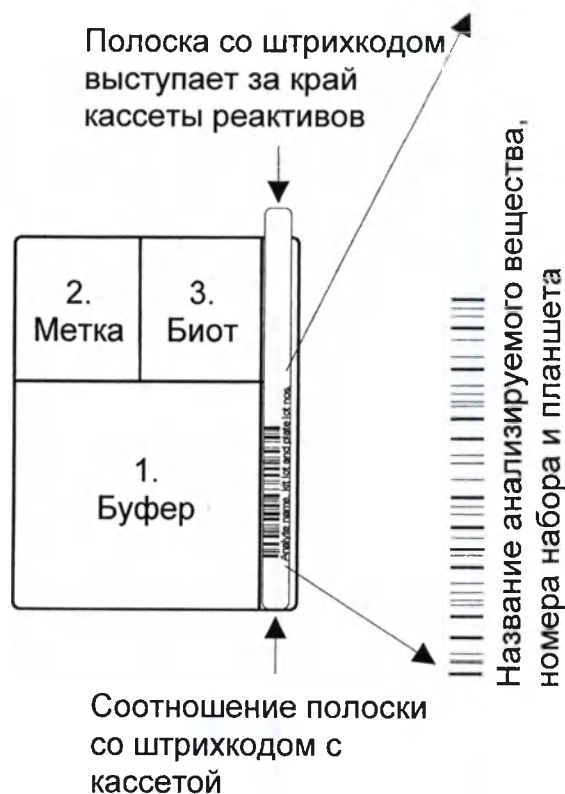
Процедура для целого набора

Внимание: 1-планшетный набор рассчитан не более чем на 2 отдельных измерения.

1. a) Загрузите или создайте сведения об исследуемых и контрольных образцах в программном обеспечении AutoDELFIA.
b) Загрузите сведения о пробах, контрольных пробах и флаконах с калибраторами, в поле информации программного обеспечения. Убедитесь, что пробы и контрольные пробырки или флаконы с калибраторами не содержат пузырьков.
2. Составление графика. Проверьте и подтвердите график для оптимального порядка обработки планшетов.

3. Разместите полосу со штрихкодом в кассете реактивов, как показано в пункте 4. Замечание: Правый конец должен выступать за рамки кассеты реактивов для облегчения снятия полосы.
4. Откройте флаконы с реактивами и поместите реактивы в кассету реактивов, как показано на рисунке ниже. Закройте флаконы с метками и антителами крышками черного цвета.

1. Буфер для лабораторного анализа содержания PIGF
2. Метка Ab
3. Биотин Ab

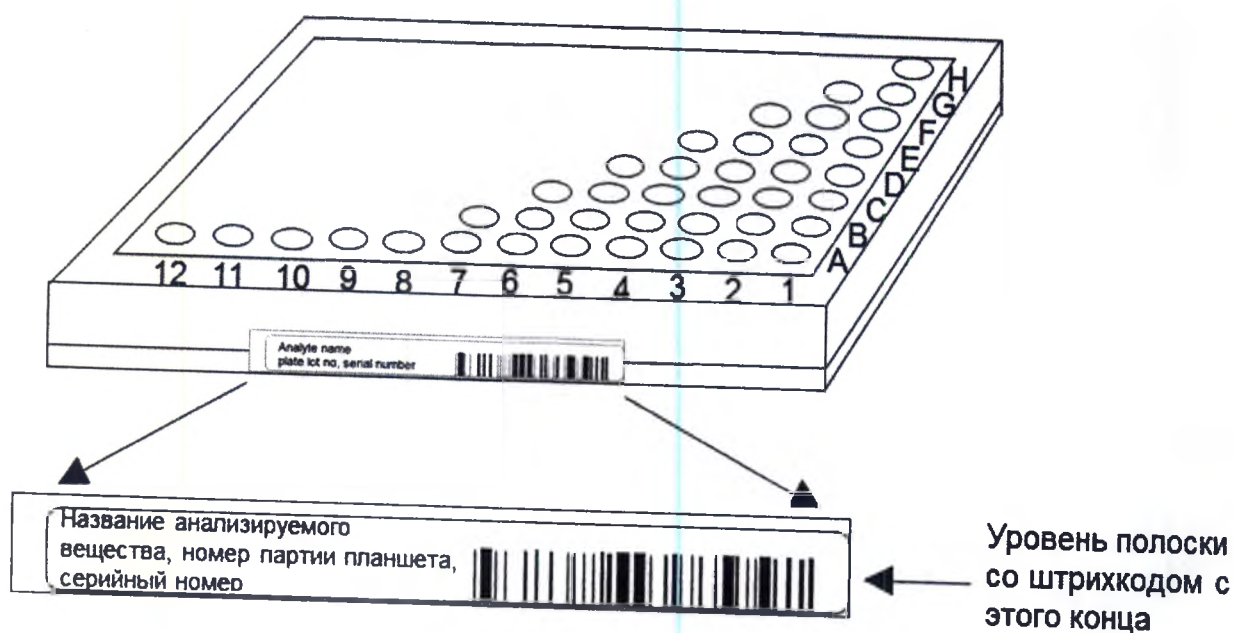


5. Загрузка реагентов. Поместите кассеты с реагентами в подставку для реактивов в порядке, указанном на экране.
6. Загрузка планшета. Планшет следует загружать стороной со штрихкодом к процессору.
7. Начало анализа. Убедитесь, что в подставке для реактивов имеется достаточное количество наконечников пипеток и сосудов для разведения реактивов; оно отображается на экране.
8. Выгрузка. По окончании измерений выгрузите планшеты, пробы, реактивы и расходные материалы. Пробы, контрольные пробы и калибраторы можно выгрузить после того, как будет накапана пипеткой последняя проба или контрольная проба.
9. Утилизируйте использованные буфер исследования, метку, антитело и калибраторы. Извлеките использованные сосуды для разведения реактивов из подставки для реактивов и наконечники для пипеток из лотка для отходов.

Процедура для не целого набора

Перед измерением:

- Если используется не весь планшет, извлеките необходимое количество полосок со штрихкодом и поместите их в рамку; пометьте ее вложенным штрихкодом планшета как показано на рисунке ниже. Убедитесь, что серийный номер, указанный на полоске со штрихкодом, в настоящее время не используется на других планшетах той же партии наборов. В противном случае воспользуйтесь другой полоской со штрихкодом. Если используется нечетное количество полосок, возьмите одну дополнительную полоску. Это будет вспомогательная полоска. Замечание: Откройте фольгу только с трех сторон и сложите ее, оставив специфичную для пластины информацию на упаковке. Положите оставшиеся полоски обратно в упаковку и как можно сильнее прижмите покрытие из фольги обратно. Оставьте высушивающее средство в упаковке. Поместите упаковку обратно в температуру $+2$ – $+8$ °C.
- Не смешивайте и не выбрасывайте крышки флаконов для калибратора, метки и антитела.
- Не выкидывайте крышку флакона с буфером.



После измерения:

- Снова накройте флаконы метки, меченого биотином антитела к PIGF, калибратора и флакона буфера исследования соответствующими крышками и поместите обратно в температуру $+2$ – $+8$ °C.

ПРИМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕТОДИКИ

1. Для успешного применения набора AutoDELFIA необходимо тщательно изучить вкладыш настоящей упаковки, прибор 1235 AutoDELFIA и соответствующее программное обеспечение.
2. Реагенты, входящие в состав теста, предназначены для комплексного использования. Не смешивайте идентичные реагенты из разных партий.
3. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.
4. Не используйте пробирки с меткой (антителом, калибратором) более двух раз.
5. Любые отклонения от процедуры анализа могут негативно повлиять на результат.
6. Перед подготовкой серии анализа образца температура реактивов должна быть доведена до комнатной (+19—+25 °C). Замороженные образцы следует медленно довести до комнатной температуры и слегка перемешать вручную, несколько раз перевернув пробирку с образцом. Нельзя сильно встряхивать или перемешивать образцы. Пена в образцах приводит к ошибочной оценке уровня жидкости.
7. Следует избегать загрязнения европием, поскольку оно создает высокую фоновую флуоресценцию. Замену флакона с усиливающим раствором следует проводить осторожно, не касаясь трубок.

Исследование PIGF

Обзор процедуры анализа AutoDELFIA®

ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ

Введите конкретную информацию о партии набора из сертификата контроля качества

Промойте процессор для проб промывочным раствором, удалите пузырьки из пробирок

Проверьте/наполните расходные материалы

Загрузка или создание сведений об образцах

- загрузите калибраторы, пробы, контрольные пробы

Составление графика

Загрузите реактивы

Загрузите планшеты

Начните измерение

После измерения:

Выгрузите пробы, контрольные пробы и калибраторы

Выгрузите планшеты

Выгрузите реактивы

AutoDELFIA

Разведение антител (1:18)

Дозирование разведенного антитела (100 мкл/лунку)

Встряхивание/инкубация (30 мин)

Промывка (x 2)

Разведение метки (1:25)

Дозирование разведенной метки (50 мкл/лунку)

Дозирование образцов (50 мкл/лунку)

Встряхивание/инкубация (2 ч)

Промывка (x 4)

Дозирование усиливающего раствора (200 мкл/лунку)

Встряхивание/инкубация (5 мин)

Измерение

НАПОМИНАНИЯ:

Пробы не должны содержать пузырьки или пену
Пробирки с пробами должны плотно сидеть в штативе

Убедитесь, что реактивы занимают правильное положение в кассете реактивов
Кассета реактивов и планшеты должны быть маркированы соответствующими штрихкодами

Убедитесь, что на каждом планшете используются соответствующие калибраторы

Процедура анализа для системы DELFIA

Выполняя процедуру анализа для системы DELFIA, используйте только оборудование, описанное в разделе «МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА, НО НЕ ИДУЩИЕ В КОМПЛЕКТЕ». Использование другого оборудования в этой системе не проверено и потому недопустимо.

Пожалуйста, имейте в виду, что DELFIA более чувствительна к фону в силу более низкого уровня сигнала. Особое внимание должно уделяться обслуживанию прибора.

Калибровку анализа следует осуществлять с помощью полной калибровочной кривой с дублированием для каждого анализа. К моменту использования все реагенты и образцы должны иметь комнатную температуру.

Примечание! Температура окружающей среды может повлиять на результаты исследования. Поэтому убедитесь, что температура в лаборатории остается стабильной в пределах 5 °C (в идеале +23–+28 °C). Влияние изменения температуры на уровень концентрации составляет до 3 % на 1 °C.

1. Приготовление реагентов

Стабильность после разведения

Промывочный раствор

2 недели при температуре +2–+25 °C в герметичном контейнере.

Влейте 100 мл промывочного концентрата в чистую емкость и разбавьте его в пропорции 1:25, добавив 2400 мл деионизованной воды (PBKЛ, CLSI), для образования буферного промывочного раствора (pH 7.8).

Раствор меченого биотином антитела к PIGF

Подготовка для использования в течении часа.

Подготовьте необходимое количество раствора меченого биотином антитела к PIGF, смешав 1 часть основного раствора меченого биотином антитела к PIGF и 17 частей буфера для лабораторного анализа содержания PIGF (см. таблицу в разделе «Обзор процедуры анализа DELFIA»).

Раствор метки anti-PIGF-Eu (меченое европием антитело к PIGF)

Подготовка для использования в течении часа.

Подготовьте необходимое количество раствора метки, смешав 1 часть основного раствора метки и 24 частей буфера для лабораторного анализа содержания PIGF (см. таблицу в разделе «Обзор процедуры анализа DELFIA»).

Для подготовки рабочего раствора метки мы советуем использовать одноразовые пластмассовые емкости.

2. Поместите требуемое количество полос микротитрования на рамку.

Замечание: Откройте фольгу только с трех сторон и сложите ее, оставив специфичную для пластины информацию на упаковке. Положите оставшиеся полоски обратно в упаковку и как можно сильнее прижмите покрытие из фольги обратно. Оставьте высушивающее средство в упаковке. Поместите упаковку обратно в температуру +2—+8 °C.
3. Накапайте пипеткой 100 мкл разбавленного раствора меченого биотином антитела к PIGF в каждую лунку, используя **рекомендованное устройство Eppendorf Multipette** после слива первой аликвотной пробы.
4. Выдержите полоски в течение 30–40 минут при окружающей температуре (в идеале +23—+28 °C), медленно встряхивая с помощью DELFIA Plateshake.
5. После этапа инкубации очистите отсосом и промойте каждую полоску дважды, используя DELFIA Platewash.
6. Добавьте 50 мкл раствора метки в каждую лунку, используя **рекомендованное устройство Eppendorf Multipette** после слива первой аликвотной пробы.
7. Накапайте пипеткой 50 мкл калибраторов, контрольных проб и проб в лунки полосок.
8. Выдержите полоски в течение 2 часов – 2 часов 10 минут при окружающей температуре (в идеале +23—+28 °C), медленно встряхивая с помощью DELFIA Plateshake.
9. После этапа инкубации очистите отсосом и промойте каждую полоску четырежды, используя DELFIA Platewash.
10. Накапайте 200 мкл раствора-усилителя прямо из бутылки с реактивом в каждую лунку, используя **рекомендованное устройство Eppendorf Multipette** после однократной промывки насадки Combitip раствором-усилителем (вылить), или используйте дозатор DELFIA Plate Dispense. Снова наполните насадку Combitip и выбросьте первую аликвотную пробу. Не допускайте касания края лунки или ее содержимого.

11. Плавнo взбалтывайте планшет в течение 5 минут. Флюоресценция стабильна в течение нескольких часов, если предотвратить испарение. Однако, мы рекомендуем провести измерение в пределах 1 часа, поскольку внешние факторы могут вызвать уменьшение сигнала со временем, хотя это случается чрезвычайно редко.
12. Убедитесь, что каждая полоска была твердо зафиксирована в рамке и измерьте флюоресценцию флюорометром с временным разрешением, VICTOR. **Начинайте работу с запуска «Start Wizard», выберите PIGF.**

ASSAY TYPE IS IFMA

```

01 DUAL ASSAY                = NO
03 MEASURING PARAMETERS      = Eu
20 X-AXIS (CONCENTRATION)    = LOG
21 Y-AXIS (RESPONSE)         = LOG_B
22 FITTING ALGORITHM         = SPLINE
25 STANDARD CURVE             = NEW
26 STANDARDS ON 2.. PLATES   = NEW
80 STORED FILES = INPUT STD.CURVE RESULTS
81 DISPLAY = SEQ PAT CODE COUNTS CONC UNIT %CV FLAG ID CURVE
82 PRINTER = SEQ PAT CODE COUNTS CONC UNIT %CV FLAG ID CURVE
83 OUTPUT =
84 RESULTS = PAT CODE CONC

```

CODING

2 BLANK

2 STD = B

2 STD = C

2 STD = D

2 STD = E

2 STD = F

1 UNKN

FACTORS

UNIT = "pg/mL"

END

(Убедитесь, что показатели концентрации PIGF калибратора соответствуют показателям, приведенным в сертификате контроля качества партии.
Если не соответствуют, то введите новые показатели.)

ПРИМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕТОДИКИ

1. Всестороннее понимание назначения компонентов теста необходимо для его успешного проведения. Реагенты, входящие в состав теста, предназначены для комплексного использования. Не смешивайте идентичные реагенты из разных партий. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.
2. Обратите внимание, что флаконы с буфером и пробирки с растворами метки и антитела могут выдерживаться максимум 16 часов при комнатной температуре в период использования набора.
3. Любые отклонения от процедуры анализа могут негативно повлиять на результат.
4. Перед подготовкой пробы реактивы должны достигнуть окружающей температуры. Замороженные образцы следует медленно довести до комнатной

температуры и слегка перемешать вручную, несколько раз перевернув пробирку с образцом. Нельзя сильно встряхивать или перемешивать образцы.

5. При промывке полосок, обеспечьте, чтобы каждая лунка была полностью наполнена до верхнего края, как показано на рисунке. После промывки полосок, убедитесь, что лунки сухие.



Подробная информация о чистке и обслуживанию промывочного устройства изложена в руководстве.

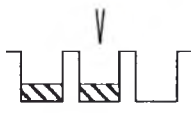
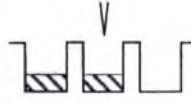
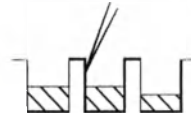
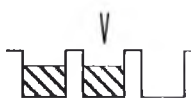
6. Предотвращение загрязнения европием, дающим высокую фоновую флуоресценцию, требует высокого мастерства раскапывания из пипетки и технологии промывки. Таким образом, чрезвычайно важно использовать пипетки, рекомендуемые для применения с системой DELFIA, только по назначению.

Раствор-усилитель необходимо распределять, используя только рекомендованное устройство Eppendorf Multipette после предварительной промывки насадки Combitip раствором-усилителем согласно рекомендациям по использованию. Одну и ту же насадку Combitip нельзя использовать для раскапывания любого другого реактива. После использования закрепите Eppendorf Multipette на штативе для пипеток с присоединенной насадкой Combitip.

При применении диспенсера DELFIA Plate Dispense пользуйтесь руководством.

Исследование PIGF

Обзор процедуры анализа DELFIA®

Разбавьте меченое биотином антитело 1:18 (см. таблицу) Разбавьте раствор метки 1:25 (см. таблицу) Подготовка в течении часа использования		Полоски	Основной раствор антитела (мкл)	Буферный раствор	Основной раствор метки (мкл)	Буферный раствор
		2	175	3	85	2
		3	295	5	125	3
		4	355	6	125	3
		5	410	7	170	4
		6	530	9	210	5
		7	590	10	210	5
		8	650	11	250	6
Добавьте раствор меченого биотином антитела		100 мкл				
Инкубация		30–40 мин. медленно встряхивая при окружающей температуре				
Промывка		x 2				
Добавьте раствор метки		50 мкл				
Добавьте калибраторы, контрольные пробы и пробы		50 мкл				
Инкубация		2 ч–2 ч 10 мин. медленно встряхивая при окружающей температуре				
Промывка		x 4				
Добавьте раствор-усилитель		200 мкл, 5 мин. медленно встряхивая				
Измерьте флуоресценцию		PIGF (проверьте значения концентрации по сертификату качества (QC))				

ПОСТ-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ФАЗА

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Система 1235 AutoDELFIA и система DELFIA включают программы обработки информации и представляют результаты в виде распечаток калибровочных кривых, концентраций контрольных и исследуемых образцов и т. п.

Помните, что риск возникновения преэклампсии рассчитывается при помощи программного обеспечения по прогнозированию данного состояния Pre-eclampsia Predictor или другим доступным ПО для вычисления степени риска, например LifeCycle™, Astraia - от astraia software ГмбХ, или свободными электронными калькуляторами: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>).

Оценка риска возникновения синдрома Дауна рассчитывается при помощи программного обеспечения для пренатального скрининга LifeCycle for Prenatal Screening или Astraia - от astraia software ГмбХ

Контроль качества

Для гарантии точности ежедневных результатов рекомендуется использовать контрольные сыворотки. Контрольные образцы должны проверяться таким же образом, как и исследуемые. Лаборатории рекомендуется приготовить собственные сывороточные пулы различных уровней или же использовать коммерческие контрольные образцы, например PIGF Controls (произв. № 3090-0010). В каждом анализе необходимо проводить контроль на высоком и низком уровнях. Результаты по пациентам считаются действительными только в том случае, если показатели контрольных образцов не выходят за пределы допустимых отклонений, принятых в лаборатории [20].

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Как и в случае других лабораторных исследований ин-витро, интерпретация результатов, полученных в анализе для определения содержания PIGF AutoDELFIA или DELFIA, должна проводиться врачом с учетом анамнеза пациентки, результатов клинического исследования и других данных.

Перед использованием все калибровочные стандарты, контрольные и исследуемые образцы должны быть приведены к комнатной температуре и тщательно перемешаны. Образцы не должны пениться.

Образцы, в которых содержатся гетерофильные антитела, могут давать ложно завышенные результаты несмотря на то, что в буфер для лабораторного анализа содержания PIGF добавлены специфические блокирующие агенты.

Плазму, содержащую ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) или цитраты, использовать нельзя из-за хелатирующего действия на европий.

Предполагается, что концентрации PIGF в образцах не будут превышать его концентрацию в калибровочном стандарте с максимальным содержанием вещества. Разбавление образцов не допускается.

Активация комплемента в некоторых редких случаях дает ложно низкие результаты.

См. также разделы «ДО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ФАЗА» и «ПРИМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕТОДИКИ».

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует учесть, что значения медианы и пороговые значения, приведенные в этом разделе, являются ориентировочными, и каждая лаборатория должна установить свое собственное уравнение медианы и пороговые значения для конкретного набора.

а. Первый триместр

Следует учесть, что риск возникновения преэклампсии рассчитывается при помощи программного обеспечения Pre-eclampsia Predictor или другим доступным ПО для вычисления степени риска, например LifeCycle™, Astraia - от astraia software ГмбХ, или свободными электронными калькуляторами:

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>

В 1^м триместре PIGF используется в рамках расчета риска в сочетании с другими соответствующими клиническими данными.

Риск возникновения синдрома Дауна в первом триместре беременности рассчитывается при помощи ПО для вычисления степени риска, например LifeCycle™ for Prenatal Screening или Astraia - от astraia software ГмбХ. PIGF можно использовать совместно с другими биохимическими и биофизическими маркерами для скрининга риска синдрома Дауна в первом триместре беременности, например:

PIGF + PAPP-A + свободный бета-ХГЧ

PIGF + PAPP-A + свободный бета-ХГЧ + NT (толщина воротникового пространства)

Величины концентрации PIGF в сыворотке на протяжении различных недель беременности представлены в таблице 1. Эти величины приводятся только в качестве примера и не должны использоваться для целей стандартных скрининговых анализов, проводящихся в лечебном учреждении. Необходимо, чтобы в каждой скрининговой лаборатории был собственный стандарт средних значений, поскольку существуют различия, обусловленные особенностями популяции, состоянием будущей матери и плода. Помните, что температура окружающей среды также может повлиять на средние значения в случае процедуры DELFIA (см. раздел «ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ»).

Таблица 1. Типичные величины концентрации PIGF, получаемые в анализе для определения содержания PIGF DELFIA/AutoDELFA в 1^м триместре беременности²

² Исследование выполнено для компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Неделя внутриутробного развития ³	Количество образцов	Концентрация PIGF (пг/мл)		
		5-й перцентиль	Срединный	95-й перцентиль
9	69	14.5	26.5	44.1
10	141	16.1	27.9	53.5
11	305	19.7	32.6	60.4
12	357	21.7	38.4	72.6
13	329	24.8	44.7	86.4

б. Второй и третий триместры

Маркер PIGF для скрининга риска преэклампсии во 2-м и 3-ем триместрах беременности применяется в сочетании с другими соответствующими клиническими данными.

Уравнение расчета медианы приведено как функция срока беременности (x) в днях. Медиана концентрации изотопного индикатора (y) PIGF может быть получена из следующего уравнения⁴:

$$y = 10^{(A + Bx + Cx^2 + Dx^3)}, \text{ где:}$$

$$A = 0.551423$$

$$B = 0.00714284$$

$$C = 0.0000759948$$

$$D = -0.000000292735$$

Обратите внимание на то, что значения, приведенные для A, B, C и D, должны использоваться только в качестве ориентировочных, и каждая лаборатория должна установить свое собственное уравнение медианы.

Расчет пороговых значений

Пороговые уровни были рассчитаны для фиксированных ложно-положительных результатов при 5 % и 10 % изменениях концентрации PIGF соответственно. Пороговая концентрация (порог по оси y) была получена по формуле:

$$\text{порог по оси } y = 10^{(D * \log_{10}(y))}, \text{ где}$$

D = 0.807 (коэффициент для порогового значения при 5 % изменении концентрации) или 0.851 (коэффициент для порогового значения при 10 % изменении концентрации)

y = индивидуальная для каждой лаборатории медиана концентрации PIGF, соответствующая сроку беременности, на котором взят образец

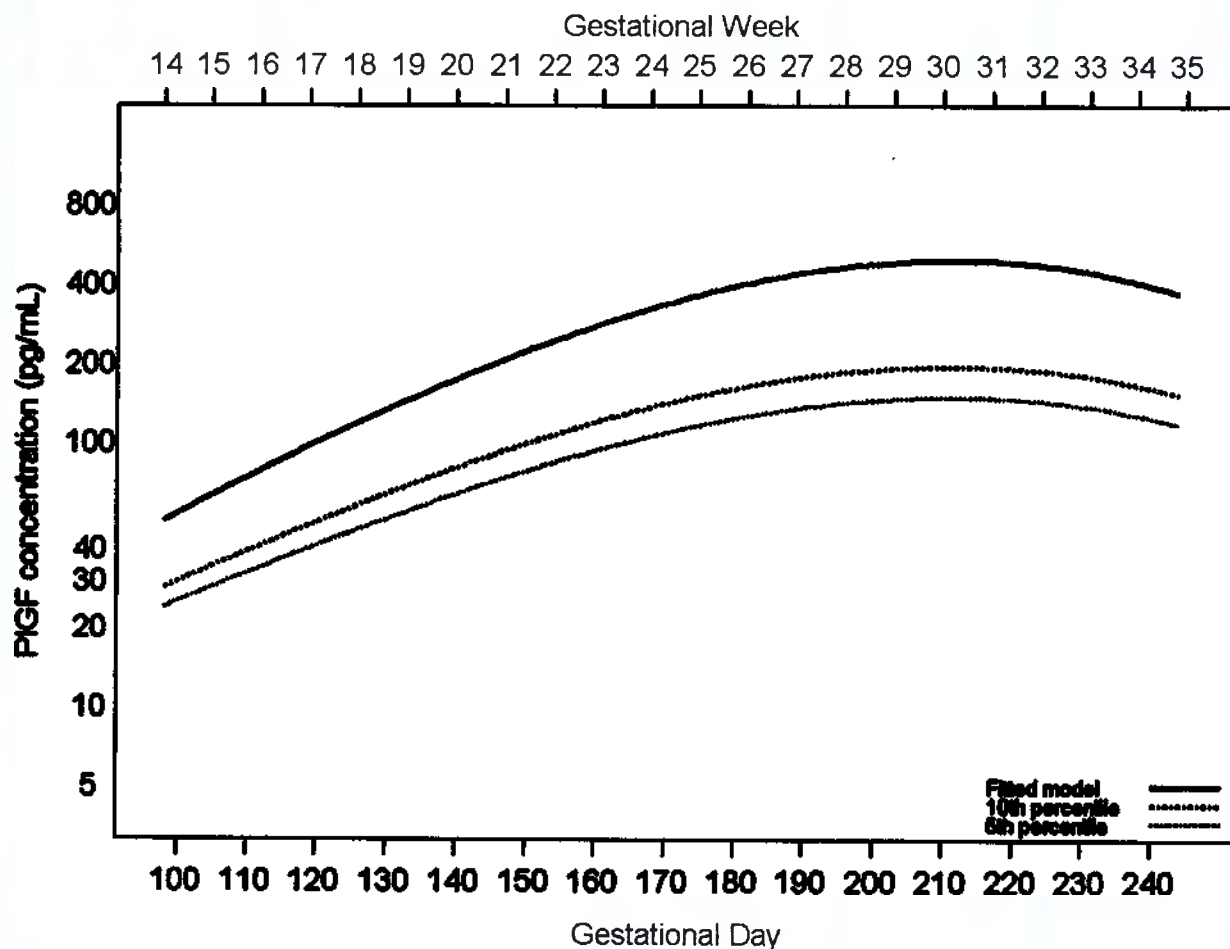
³Внутриутробный возраст определялся по данным ультразвукового исследования. Медианы приведены для полных недель, т. е. для медианы 9-й недели использовались данные, полученные на протяжении периода от 9 нед. 0 дн. до 9 нед. 6 дн.

⁴ Медиана и пороговые значения определяются с помощью анализа 6007-0030 DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 и действительны также для анализа DELFIA/AutoDELIFIA PIGF 1-2-3.

5-ый и 10-ый процентиля коэффициентов для определения порога были рассчитаны из распределения 2169 образцов с 1-ого по 3-ий триместр беременности⁵.

Если полученная в результате лабораторного анализа величина концентрации PIGF меньше граничной величины, то имеется повышенная вероятность развития преэклампсии в ходе беременности.

Следует учитывать, что значения, приведенные в этом разделе, являются ориентировочными, и каждая лаборатория должна установить свои собственные пороговые значения.



Концентрация PIGF во 2-м триместре беременности сильно зависит от дня беременности и пороговые значения должны рассчитываться на основе конкретного дня беременности.

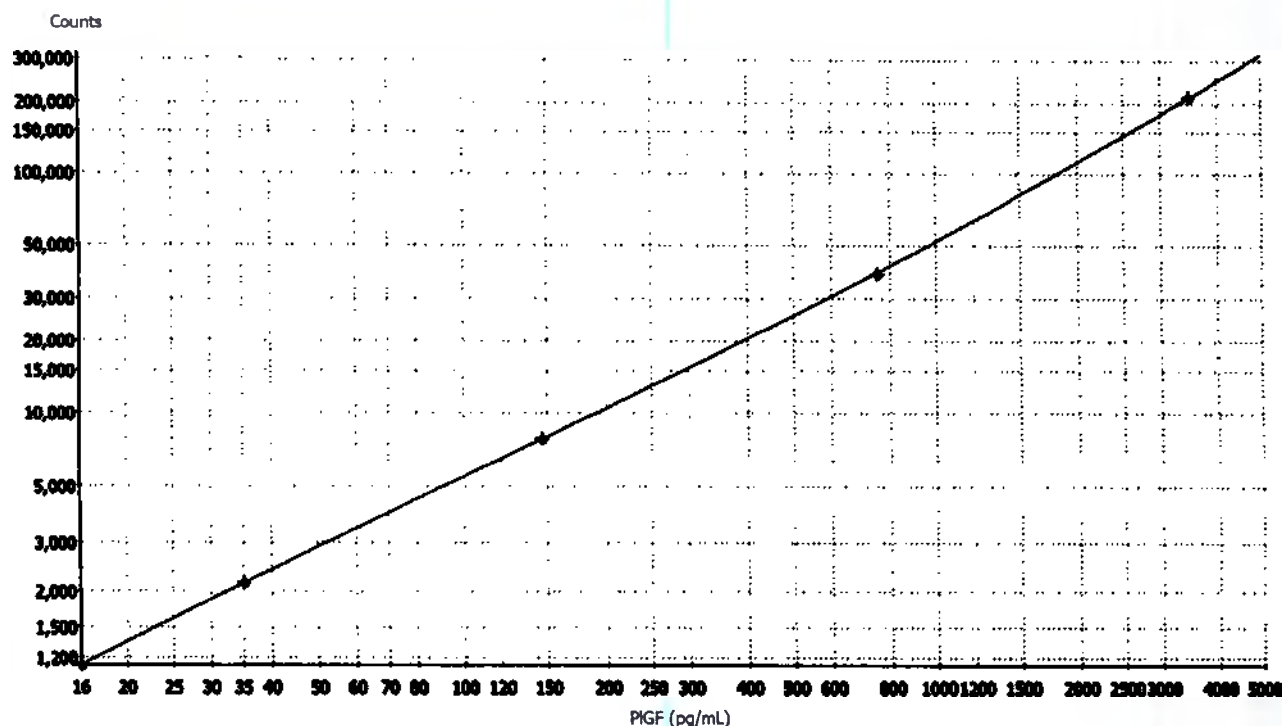
В 3-ем триместре беременности концентрация PIGF зависит от дня беременности, однако в дополнение к пороговым значениям, основанным на дне беременности, можно использовать фиксированные пороговые значения для 3-его триместра. Как правило, если концентрация PIGF в сыворотке составляет менее 184 пг/мл, существует повышенный риск преэклампсии во время беременности.

⁵ см. выше

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА⁶

Диапазон измерений набора для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ перекрывает этот диапазон концентраций в промежутке от 5.6 пг/мл до 4000 пг/мл. Набор для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ измеряет преимущественно свободную форму PIGF.

Ниже представлена типичная калибровочная кривая, полученная в анализе для определения PIGF «DELFIА/AutoDELFIА».



Точность: Точность определялась согласно требованиям CLSI, изложенным в документе EP05-A2 [21].

Для оценки колебаний результатов, получаемых с помощью набора B055-101 для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ, анализировали образцы сыворотки; было испытано три партии наборов и три инструмента AutoDELFIА. Исследование проводили в течение 23 дней с выполнением 45 измерений, в каждом из которых исследовали один планшет по 4 повтора на каждый образец. Количество измерений составило 180 на каждый образец. Ниже представлены таблицы результатов, вычисленных с использованием дисперсионного анализа:

⁶ Исследования проводились в компании Wallac Oy, Турку, Финляндия.

Таблица 2. Точность анализа PIGF, определенная с применением полной калибровочной кривой для каждого планшета

Образец	Средняя концентрация PIGF (пг/мл, сыворотка)	n	Разброс в пределах прогона		Разброс в пределах партии		Общий разброс	
			СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	16.6	180	1.0	6.3	1.4	8.7	1.5	9.1
2	23.7	180	1.6	6.7	2.3	9.5	2.3	9.8
3	33.8	180	2.1	6.3	2.9	8.6	3.1	9.1
4	42.3	180	2.3	5.5	3.2	7.5	3.3	7.8
5	71.3	180	3.8	5.3	5.0	7.0	5.2	7.2
6	120	180	5.3	4.4	6.9	5.7	7.1	5.9
7	159	180	5.9	3.7	8.7	5.5	9.2	5.8
8	944	180	38.8	4.1	50.0	5.3	53.0	5.6
9	2580	180	83.9	3.2	115	4.4	148	5.7
10	3650	180	132	3.6	178	4.9	222	6.1

Заявления о прецизионности, установленной процедурами анализа AutoDELFIА, проверены с помощью процедуры анализа DELFIA в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP15-A2 [22]. Был проведен анализ образцов сыворотки с 4 повторениями на образец, 5 испытаний в течение 5 дней с наборами из одной партии. Было продемонстрировано, что прецизионность процедуры анализа DELFIA соответствует прецизионности процедуры анализа AutoDELFIА.

LoB, LoD и LoQ: Предел холостого опыта, предел обнаружения и предел количественного определения вычисляли в соответствии с требованиями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS), изложенными в документе EP17-A [23].

Опираясь на данные 120 определений контрольной пробы и 300 определений образцов с низкой концентрацией, предел контрольной пробы (LoB) составил 0.7 пг/мл (1.3 пг/мл в процедуре анализа DELFIA, n=100), а предел обнаружения (LoD) для обеих процедур исследования составил 3.0 пг/мл с вероятностью 95 %.

Предел количественного определения (LoQ) для обеих процедур исследования составил 5.6 пг/мл, определенный по наименьшей концентрации вещества с общим КВ < 20 % (CV).

Воспроизводимость результатов.

Коэффициент вариации результатов измерения концентрации PIGF в исследуемых образцах не превышает 20%.

Линейность: Исследование линейности проводилось в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP06-A [24].

Показано, что исследование B055-101 набор для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ является линейным от 5.2 пг/мл до 5590 пг/мл с максимальным наблюдаемым отличием 10 % между регрессионными моделями в пределах этого интервала.

Специфичность анализа:

Перекрестная реактивность: Перекрестную реактивность определяли с соблюдением требований Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенных в документе EP07-A2 [25].

Для набора B055-101 для определения плацентарного фактора роста ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ перекрестная реактивность с другими веществами представлена в таблице ниже.

Таблица 3. Результаты исследования перекрестной реактивности

Исследуемое вещество	Тестовая концентрация (пг/мл)	Наблюдаемая перекрестная реактивность (%)
PIGF-1 (гликозилированный)	5000	42
PIGF-2 (гликозилированный)	5000	28
PIGF-3 (не гликозилированный)	5000	20
PIGF /ФРЭС гетеродимер (не гликозилированный)	10000	0.1
ФРЭС ₁₆₅ (гликозилированный)	50000	Отсутствие перекрестной реактивности

Вещества, искажающие результаты: Исследование мешающего воздействия проводилось в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP07-A2 [25].

В сыворотки, которые могут оказать мешающее влияние, содержащие PIGF в концентрациях 25 пг/мл или 56 пг/мл, добавляли нижеуказанные вещества, и было установлено, что они не оказывают мешающего воздействия в нижеуказанных концентрациях.

Таблица 4. Результаты исследования мешающего воздействия

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества или pH
Ацетаминофен	1324 мкмоль/л
L-аскорбиновая кислота	171 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	3.62 ммоль/л
Биотин	31 нмоль/л
Связанный билирубин	237 мкмоль/л
Несвязанный билирубин	342 мкмоль/л
Кофеин	308 мкмоль/л
Кальций	5.0 ммоль/л
Этиловый спирт (99.5 %)	5 % (по объему)
Фолиевая кислота	1400 нмоль/л
Гентамицин	21 мкмоль/л
Гемоглобин	5 г/л
Альбумин человеческой сыворотки	60 г/л
Ибупрофен	2425 мкмоль/л
pH	От 6.8 до 9.3
Общий белок (гамма-глобулин)	45 г/л
Триглицериды	30 г/л
Никотин	6.2 мкмоль/л

Хук-эффект: Хук-эффект определяли путем приготовления серийных разведений из обогащенного образца сыворотки с высокой концентрацией вещества с использованием образца сыворотки с низкой концентрацией вещества. Хук-эффект при концентрациях PIGF до 115 000 пг/мл не отмечался.

Корреляция:

Исследование методом сравнения проводилось в соответствии с требованиями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS), изложенными в документе EP9-A2 [26].

Анализ PIGF DELFIA (y, проводился при +25 °C) сравнивался с анализом PIGF AutoDELFA (x) с применением образцов сыворотки, двойных измерений в диапазоне 8.7–3960 пг/мл в анализе PIGF DELFIA и в диапазоне 9.4–3830 пг/мл в сравнительном анализе PIGF AutoDELFA. Корреляция с анализом измеренной регрессии составила:

$$y = 1.02x + 0.3; \quad 95 \% \text{ CI: скос } (0.99; 1.05), \text{ пересечение } (-0.85; 1.46), r = 0.99; \\ (n = 126)$$

для срока годности - указывается год и месяц, указывающий на последний разрешенный период использования пользователем набора, например: 2016-05; номер партии - состоит из шести уникальных цифр, например: 609791.

Не допускается применение набора по истечении указанного срока годности.

Дата изготовления набора подтверждается датой анализа, указанной в Сертификате контроля качества. Реагенты, входящие в каждую партию набора, предназначены для использования в качестве единого комплекта. Использование реагентов, относящихся к разным партиям набора, не допускается.

Дробное использование набора может быть реализовано в течение всего срока годности. С момента открытия пробирок с калибраторами, пробирки с меткой, пробирки с антителами, мечеными биотином, и флакона с буферным раствором набор может храниться в течение 14 дней при температуре $+2 - +8^{\circ}\text{C}$, а также 8+8 часов на оборудовании AutoDELFIА в целях проведения серии анализа с применением DELFIА/AutoDELFIА PIGF. Микротитровальные полоски, покрытые стрептавидином, после вскрытия упаковки могут храниться 14 дней при температуре $+2 - +8^{\circ}\text{C}$ в оригинальной упаковке при наличии влагопоглотителя, и 8+8 часов на оборудовании AutoDELFIА в целях проведения серии анализа с применением DELFIА/AutoDELFIА PIGF.

Указанные выше условия годности при использовании действительны и в отношении протокола DELFIА.

Для получения надёжных результатов необходимо строгое соблюдение инструкции по применению набора.

Утилизация

Класс отходов.

При использовании набора образуются отходы классов А, Б и Г, которые классифицируются и уничтожаются (утилизируются) в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» и МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения».

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация реагентов с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении реагентов с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды. Учитывая характер материала отходов использованных реагентов – содержащий человеческий биоматериал, наиболее оптимальным является термическая утилизация и уничтожение при температуре 1000С. Отходы должны храниться в герметичной таре с пометкой «Биологически опасно». Сотрудники должны пройти профессиональную подготовку по безопасности и гигиене труда.

Для реагентов с истекшим сроком годности также допустим метод термической утилизации и уничтожения при температуре 1000С.

Более подробную информацию можно получить у производителя/уполномоченного представителя производителя.

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и/или уполномоченному представителю производителя.

Производитель:

«Wallac Oy», Finland / «Валлак Ой», Финляндия

Контактная информация:

Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finland a.

Тел.: +358 (2) 2678111

Факс: +358 (2) 2678357

Email: info@perkinelmer.com

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

АО «ПРИБОРЫ»

Контактная информация:

13908271-3 (ru)

115304, Москва, ул. Кантемировская д.3, к. 3

Тел. 8 (495) 937-45-94

Email: info@pribori.com

ГАРАНТИЯ

Все представленные данные были получены в ходе описанных исследований. Любое изменение процедуры не рекомендовано производителем и может негативно повлиять на результат, в этом случае компания Wallac Oy и ее подразделения не несут гарантийных обязательств.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Delli-Bovi, P., and Persico, M.G. (1991): Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 9267–9271.
- [2] Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* **111**, 649–658.
- [3] Vuorela, P., Hatva, E., Lymboussaki, A., Kaipainen, A., Joukov, V., Persico, M.G., Alitalo, K., and Halmesmaki, E. (1997): Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol. Reprod.* **56**, 489–494.
- [4] WHO. International collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy (1988): Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **158**, 80–83.
- [5] Hirashima, C., Ohkuchi, A., Arai, F., Takahashi, K., Suzuki, H., Watanabe, T., Kario, K., Matsubara, S., and Suzuki, M. (2005): Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Women. *Hypertens. Res.* **28**, 727–732.
- [6] Thadhani, R., Mutter, W.P., Wolf, M., Levine, R.J., Taylor, R.N., Sukhatme, V.P., Ecker, J., and Karumanchi, S.A. (2004): First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 770–775.
- [7] Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B.M., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2004): Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **350**, 672–683.
- [8] Akolekar, R., Zaragoza, E., Poon, L.C., Pepes, S., and Nicolaides, K.H. (2008): Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **32**, 732–739.
- [9] Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D. and Nicolaides, K.H. (2013): Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 8–15.
- [10] Lai, J., Pinas, A., Poon, L.C., Agathokleous, M. and Nicolaides, K.H. (2013): Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free β -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 164–172.
- [11] Romero, R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu, W., Chung, H., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Erez, O., Mazaki-Tovi, S., Gomez, R., Edwin, S., Chaiworapongsa, T., Levine, R.J., Karumanchi, S.A. (2008): A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial

growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* **21**, 9–23.

- [12] Pandya, P., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., and Nikolaides, K.H. (2012): Maternal Serum Placental Growth Factor in Prospective Screening for Aneuploidies at 8–13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy.* **31**, 87–93.
- [13] Johnson, J-A, et. al (2012): First trimester Down syndrome screening: Serum only and contingent tests. *Prenal Diagn;* **32**, Suppl. 1, 22.
- [14] Zaragoza, E., Akolekar, L., Poon, L.C.Y., Pepes, S., and Nicolaides, K.H. (2009): Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **33**, 382–386.
- [15] Kagan K.O., Hoopman, M., Abele, H., Alier, R., and Lütthgens, K. (2012): First trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Accepted article.
- [16] Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C., Gil, M.M., Wright, D. (2014): First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn. Ther.* **35**, 185–192.
- [17] Soini, E. and Kojola, H. (1983): Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates - a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin. Chem.* **29**, 65–68.
- [18] Hemmilä, I., Dakubu, S., Mikkala, V-M., Siitari, H., and Lövgren, T. (1984): Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Anal. Biochem.* **137**, 335–343.
- [19] Lövgren, T., Hemmilä, I., Pettersson, K., and Halonen, P. (1985): Time-resolved fluorometry in immunoassays. In *Alternative Immunoassays*. Ed. W.P. Collins. John Wiley & Sons Ltd., England, pp. 203–217.
- [20] Westgard, J.O. et al. (1981): A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
- [21] CLSI (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP05-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute..
- [22] CLSI (2005): User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP15-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [23] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. NCCLS document EP17-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [24] CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

- [25] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline. Second Edition; CLSI document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [26] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document EP9-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.
- [27] CLSI (2010): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Interim Revision). CLSI document EP09-A2-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Последний пересмотр: сентябрь 2018 г.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa:
Land:
Country:

Suomi
Finland

Tämän yleisen asiakirjan
Denna allmänna handling
This public document

2. on allekirjoittanut
är undertecknad av
has been signed by

Kaisa Myrsky

3. toimiessaan
i egenskap av
acting in the capacity of

henkikirjoittajana, julkisena notaarina.

District Registrar, Notary Public.

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med stämpel/sigill av
Bears the seal/stamp of

Lounais-Suomen maistraatin.

Local Register Office of Southwest Finland.

Todistetaan
Intygas
Certified

5.
i
at

Turku

6.

den
the 5.10.2018

7.
av
by

Jonna Holm, District Registrar, Notary Public

8. No
Nr

T1742 / 2018

9. Sinetti/Leima:
Sigill/stämpel
Seal/Stamp



10.

Allekirjoitus:
Underskrift:
Signature:

Tämä Apostille todistaa ainoastaan allekirjoituksen oikeaperäisyyden, missä ominaisuudessa yleisen asiakirjan allekirjoittaja on toiminut ja tarvittaessa yleisessä asiakirjassa olevan sinetin tai leiman.
Apostille ei todista oikeaksi sen asiakirjan sisältöä, johon se on liitetty.

Denna Apostille bevisar endast äktheten av underskriften och i vilken egenskap undertecknaren av det allmänna dokumentet har verkat, samt vid behov även äktheten av sigillet eller stämpeln i det allmänna dokumentet.
Apostillen bevisar ej äktheten av dokumentets innehåll till vilket det är bifogat.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.



Документ прошит и скреплён оттиском гербовой печати
магистрата Юго-западной Финляндии



ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

Перкин Элмер
Валлак Ой
а/я 10
FI-20101 г. Турку, Финляндия

ЗДОРОВЬЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Телефон: +358 -(0)2-267 8111
Факс: +358 -(0)2-267 8357
www.perkinelmer.com

Дата: 28.09.2018г.

Для представления по месту требования

Настоящим подтверждается, что приложенный документ является Инструкцией по применению медицинского изделия - Набора для определения плацентарного фактора роста 1-2-3 ДЕЛФИЯ/АвтоДЕЛФИЯ (DELFLIA/AutoDELFLIA PIGF 1-2-3 kit).

Валлак Ой

(подпись)

Имя: Анна Годенхельм
Должность: Генеральный директор

13 €

Штамп:

Настоящим свидетельствуется подлинность подписи
Анны Годенхельм, а также то, что она имеет
право подписи от имени компании Валлак Ой...
г. Турку, 05-го октября 2018 г.
Согласно занимаемой должности:

(подпись)

Кайса Мюрскю
Регистратор, нотариус

Гербовая печать магистрата Юго-западной Финляндии

Код деятельности компании Валлак Ой: 0937168-4 Юридический адрес: г. Турку

ТЕКСТ ДОКУМЕНТА НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

АПОСТИЛЬ

(Гаагская Конвенция от 5 октября 1961 года)

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. Страна: | Финляндия |
| Настоящий официальный документ: | |
| 2. Подписан | Кайсой Мюрскю |
| 3. в качестве | регистратора, нотариуса |
| 4. скреплён штампом/печатью | Магистрата Юго-западной Финляндии |
| Удостоверен | |
| 5. в г. Турку | 6. 05.10.2018г. |
| 7. Йонной Холм, регистратором, нотариусом | |
| 8. за номером T1742/2018 | |
| 9. Штамп/печать: | 10. Подпись |

Гербовая печать:
Магистрат Юго-западной Финляндии

(подпись)

Настоящий апостиль удостоверяет подлинность подписи и должность лица, подписавшего документ, и, в надлежащем случае, подлинность печати или штампа, которыми скреплен официальный документ. Апостиль не удостоверяет содержание документа, в отношении которого был выпущен.

Анна Годенхельм
Кайса Мюрскю

Российская Федерация

Город Москва

Одиннадцатого октября две тысячи восемнадцатого года

Я, Косихина Алина Владимировна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Колесник Ирины Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Анкилой Натальи Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за № 77/264-н/77-2018-5-1886

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.



А.В. Косихина

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью двадцать два листа.

Российская Федерация

Город Москва

Одиннадцатого октября две тысячи восемнадцатого года

Я, Косихина Алина Владимировна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Колесник Ирины Евгеньевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре за № 77/264-н/77-2018-5-1888

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 420 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 2100 руб. 00 коп.



А.В. Косихина

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью двадцать два листа.

А.В. Косихина