

ROBERT A. SALISBURY

NOTARY PUBLIC

*Irish Square, Upper Denbigh Road,
St Asaph, Denbighshire,
LL17 0RN
Tel: +44(0)1745 335210
Email: rasnotary@salisburys.com*



TO ALL TO WHOM these presents shall come, I, **ROBERT ANDREW SALISBURY, NOTARY PUBLIC** duly admitted and sworn, authorised to practise throughout England and Wales, **DO HEREBY CERTIFY:-**

that **Ms MALGORZATA ROBAK** has signed the Certificate annexed hereto comprising 23 pages each stamped by me, and **I FURTHER CERTIFY** that she is authorised to sign such Certificate on behalf of Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited.

I FURTHER CERTIFY THAT the said document bearing my signature and stamp, full faith and credit are due and ought to be given in Judicature and thereout.

IN FAITH AND TESTIMONY whereof I, the said Notary, have subscribed my name and set and affixed my seal of office at St Asaph, North Wales, UK

This 24th day of August 2021

R.A. Salisbury



**R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC**

Regulated by The Faculty Office

August 16, 2021

To whom it may concern:

I certify that the attached Instruction for Use with Addendum for Russia for Estradiol Reagent Kit, is an exact copy of the original of this document for Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited.

For and on behalf of
Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited

By: *M. Robak*

Malgorzata Robak
Regulatory Affairs Supervisor
Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited
Glyn Rhonwy
Llanberis
Gwynedd
LL55 4EL



R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

SIEMENS
Healthineers 

R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

IMMULITE® 2000 Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов IMMULITE® 2000 — для количественного определения эстрадиола (эстрадиол-17 β , E2) в сыворотке в качестве дополнительного метода при дифференциальной диагностике аменореи и при мониторинге индуцирования овуляции со стимуляцией и без нее при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Каталожный номер: L2KE22 (200 тестов), L2KE26 (600 тестов)

Код теста: E2 Цвет: Темно-розовый

Краткое описание и пояснение

Эстрадиол — это стероидный гормон с молекулярной массой около 272,3 Да, большая часть которого циркулирует в связанном с белками крови состоянии. Помимо эстрадиола к семейству естественных стероидных эстрогенов относятся эстрон, эстриол и их конъюгаты. Секреция эстрогенов осуществляется преимущественно фолликулами яичников, а также надпочечниками, желтым телом, плацентой и, у мужчин, яичками.

Секреция эстрогенных гормонов идет с разной интенсивностью на протяжении менструального цикла в период активности яичников. Гонадотропины передней доли гипофиза регулируют секрецию гормонов яичников, эстрадиола и прогестерона; контроль выработки гонадотропина гипофизом осуществляется гипоталамусом и в свою очередь регулируется концентрациями эстрогена и прогестерона в плазме. Циклическим следствием работы этой сложной системы обратной связи являются овуляция и менструация.

Во время беременности основным источником эстрогенов становится плацента. В период менопаузы уровень секреции эстрогенов яичниками снижается различными темпами.

Принципы проведения теста

IMMULITE 2000 Estradiol — это твердофазный ферментативно усиленный хемилюминесцентный иммуноанализ конкурентного типа. Твердая фаза (шарики) покрыта поликлональными кроличьими антителами к эстрадиолу. Жидкая фаза состоит из щелочной фосфатазы (полученной из кишечника теленка), конъюгированной с эстрадиолом.

Образец пациента и реагент инкубируют вместе с покрытым антителами шариком в течение 60 минут. В это время эстрадиол в образце конкурирует с эстрадиолом, конъюгированным с ферментом, в реагенте за ограниченное количество участков связывания антител на шарике. Несвязанные компоненты образца пациента и конъюгат фермента удаляются затем путем центробежных промывок. Наконец, в реакционную пробирку с шариком добавляется хемилюминесцентный субстрат и происходит генерация сигнала пропорционально количеству связанного фермента.

Циклы инкубации: 1 × 60 минут

Время до получения первого результата: 65 минут

Взятие образцов

Липемия может приводить к интерференции. Для очистки липемических образцов рекомендуется использовать ультрацентрифугу.

Если образец гемолизирован, это может свидетельствовать о его неправильной обработке перед поступлением в лабораторию. Результаты такого образца следует интерпретировать с осторожностью.

Центрифугирование образцов сыворотки до завершения формирования сгустка может привести к появлению фибрина в образце. Чтобы предотвратить получение ошибочных результатов в связи с наличием фибрина, перед центрифугированием образца убедитесь, что произошло полное формирование сгустка. Для некоторых образцов, особенно взятых у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может потребоваться увеличенное время свертывания.

Пробирки для сбора крови от разных производителей могут давать разные результаты, в зависимости от материалов и добавок, включая гель и физические барьеры, активаторы свертывания и/или антикоагулянты. Характеристики IMMULITE 2000 Estradiol не были проверены со всеми возможными типами пробирок. Для получения дополнительной информации о проверенных пробирках см. раздел, посвященный альтернативным типам образцов.

Необходимый объем: 25 мкл сыворотки

Хранение: 2 дня при температуре 2–8°C или 2 месяца при –20°C.¹⁸

Разведение: Образцы пациентов, для которых получены результаты выше 1200 пг/мл, рекомендуется развести и проанализировать повторно. Клинически значимые результаты получают на неразведенных образцах, однако наиболее точное значение можно получить при проверке на чувствительной части кривой.

Предупреждения и предостережения

Для диагностики *in vitro*.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Содержит материал человеческого происхождения. Каждый донорский образец человеческой крови или компонента крови был протестирован с применением утвержденных FDA методов на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) и типа 2 (ВИЧ-2), а также на наличие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (HCV). Результаты теста были отрицательными (повторное отсутствие реакции). Поскольку ни один метод тестирования не может дать полной гарантии отсутствия данных или других инфекционных агентов, с этими материалами следует обращаться в соответствии с установленными правилами надлежащей лабораторной практики и общими мерами предосторожности.^{20–22}

ВНИМАНИЕ! Изделие содержит материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Реагенты: Храните при температуре 2–8°C. Утилизируйте согласно действующему законодательству.

Соблюдайте общие меры предосторожности и обращайтесь со всеми компонентами как с источниками инфекции. Исходные материалы, полученные из человеческой крови, были протестированы и не дали положительного результата на сифилис, антитела к ВИЧ 1 и 2, поверхностный антиген гепатита В и антитела к гепатиту С.

В качестве консерванта был добавлен азид натрия, концентрация которого составляет менее 0,1 г/дл. В момент утилизации промойте большим количеством воды, чтобы предотвратить скопление потенциально взрывоопасных азидов металла в свинцовых и медных водопроводных трубах.

Хемилюминесцентный субстрат: Избегайте загрязнения и воздействия прямого солнечного света. (См. вкладыш.)

Вода: Используйте дистиллированную или деионизированную воду.

Поставляемые материалы

Компоненты поставляются в виде набора. Этикетки на внутренней коробке необходимы для анализа.

Estradiol Bead Pack (Упаковка шариков) (L2E212)

Со штрихкодом. 200 шариков, покрытых поликлональными кроличьими антителами к эстрадиолу. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KE22: 1 упаковка L2KE26: 3 упаковки

Estradiol Reagent Wedge (Реагентный клин) (L2E2A2)

Со штрихкодом. 11,5 мл щелочной фосфатазы (из кишечника теленка), конъюгированной с эстрадиолом в буфере, с консервантом. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KE22: 1 клин L2KE26: 3 клина

Перед использованием оторвите верхнюю часть этикетки по перфорации, стараясь не повредить штрихкод. Снимите фольгу с поверхности клина. Защелкните скользящую крышку в направляющих на поверхности клина.

Estradiol Adjustors (Калибраторы) (LE2L, LE2H)

2 флакона (высокий и низкий), 2 мл каждый, с эстрадиолом в обработанной человеческой сыворотке с консервантом. Стабильны 30 дней (после вскрытия) при 2–8°C или 6 месяцев (аликвотами) при –20°C.

L2KE22: 1 набор L2KE26: 2 набора

Перед запуском калибраторов наклейте соответствующие аликвотные наклейки со штрихкодом (из набора) на пробирки образцов таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

Материалы, поставляемые отдельно

Разбавитель образцов для теста по определению эстрадиола/Estradiol Sample Diluent (L2E2Z)

Для разведения образцов пациентов в системе. Один флакон, содержащий 25 мл концентрированной (готовой к использованию) обработанной сыворотки человека (с консервантом) с уровнем эстрадиола от неопределяемого до низкого. Стабильны 30 дней (после вскрытия) при 2–8°C или 6 месяцев (аликвотами) при –20°C.

L2E2Z: 25 мл

В комплект поставки входят этикетки со штрихкодами для работы с разбавителем. Перед использованием наклейте соответствующую этикетку на пробирку образца 16 × 100 мм таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

L2E2Z: 3 этикетки

L2SUBM: Хемилюминесцентный субстрат/Chemiluminescent substrate module

L2PWSM: Промывающий раствор/Probe wash module

L2KPM: Очищающий раствор/Probe cleaning kit

LRXT: Реакционные пробирки/Immulite disposable sample cups (одноразовые)

L2ZT: 250 пробирок для разбавителей/Diluent tubes (16 × 100 мм)

L2ZC: 250 крышек к пробиркам для разбавителей/Diluent tube caps

E2TC: Estradiol Control (Контроль) (один уровень)

Также требуются

Дистиллированная или деионизированная вода; пробирки; контрольные образцы

Процедура анализа

Обратите внимание, что для оптимальной эффективности важно выполнять все процедуры регулярного обслуживания, описанные в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

См. инструкции по подготовке, настройке, разведению, калибровке, анализу и контролю качества в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

Рекомендуемый интервал калибровки: 2 недели

Образцы контроля качества Выполняйте контроль качества с частотой, указанной в нормативных актах или требованиях к аккредитации.

Используйте не менее двух уровней контрольных образцов или пулы сыворотки (низкий и высокий) эстрадиола.

Компания Siemens Healthcare Diagnostics рекомендует использовать коммерчески доступные контрольные материалы как минимум 2 уровней (низкий и высокий). Для получения достоверных данных результаты по контрольным образцам должны находиться в указанном для системы диапазоне или диапазоне, установленном согласно принятой лабораторией схеме КК.

Ожидаемые значения

На основании корреляции данного теста с IMMULITE Estradiol (см. «Сравнение методов») можно ожидать для этого теста аналогичные референтные диапазоны.

Референтные диапазоны определялись с помощью анализа IMMULITE Estradiol в многонациональном исследовании с участием предположительно здоровых женщин (возраст: от 16 до 44 лет), согласившихся на ежедневный забор образцов крови в течение одного полного цикла овуляции. (См. «График менструального цикла».)

Циклы овуляции	n*	Эстрадиол, пг/мл	
		Медиана	Центральные 95 %
Фолликулярная фаза	54 (708)	42	N/O–160
Фолликулярная фаза, дни 2–3	54 (108)	31	N/O–84
Периовуляторный период, ± 3 дня	54 (378)	133	34–400
Лютеиновая фаза	54 (604)	93	27–246

*Количество испытуемых (общее количество результатов)

Циклы овуляции	n*	Эстрадиол, пмоль/л	
		Медиана	Центральные 95 %
Фолликулярная фаза	54 (708)	154	N/O–587
Фолликулярная фаза, дни 2–3	54 (108)	114	N/O–308
Периовуляторный период, ± 3 дня	54 (378)	489	124–1468
Лютеиновая фаза	54 (604)	343	101–905

*Количество испытуемых (общее количество результатов)

В другом исследовании с IMMULITE Estradiol были получены следующие результаты.

Эстрадиол, пг/мл

Группа	n	Среднее	Медиана	90 % Диапазон
Взрослые мужчины	50	30,5	29,7	H/O–56
Взрослые женщины:				
Не проходящие лечение, в период постменопаузы	27	H/O	H/O	H/O–30
Проходящие лечение, в период постменопаузы	27	H/O	H/O	H/O–93
Оральные контрацептивы	61	35,2	24,5	H/O–102

H/O: необнаруживаемый

Эстрадиол, пмоль/л

Группа	n	Среднее	Медиана	90 % Диапазон
Взрослые мужчины	50	112	109	H/O–206
Взрослые женщины:				
Не проходящие лечение, в период постменопаузы	27	H/O	H/O	H/O–110
Проходящие лечение, в период постменопаузы	27	H/O	H/O	H/O–341
Оральные контрацептивы	61	129	90	H/O–374

H/O: необнаруживаемый

Эти пределы можно рассматривать только в качестве *рекомендованных*. В каждой лаборатории должны быть утверждены собственные референтные диапазоны.

Пациенты детского возраста: Референтные интервалы для пациентов детского возраста (дети и подростки) устанавливали для теста IMMULITE Estradiol согласно документу CLSI EP28-A3C.²³ Образцы собирали заранее у предположительно здоровых пациентов детского возраста, отобранных по предопределенным критериям включения. Референтные значения были получены для субпопуляций, основанных на возрасте, и подгрупп, соответствующих стадиям физиологического развития по Tanner (Таннеру). Дизайн исследования был направлен на то, чтобы установить референтные значения для разных полов и включить приблизительно одинаковое количество испытуемых мужского и женского пола каждого возраста или стадии развития по Tanner (Таннеру). Стадию испытуемого по Tanner (Таннеру) оценивали по волосам на лобке и развитию гениталий/молочных желез. Для определения стадии по Tanner (Таннеру) использовали шкалу Нинстейна и Кауфмана.²⁴

Референтные интервалы и значения по Tanner (Таннеру) основаны на центральном диапазоне 90 % (5-й и 95-й процентиля). В случаях, когда размеры выборки были недостаточны для расчета 5-го или 95-го процентиля, в таблицах референтных интервалов и референтных значений представлено минимальное или максимальное наблюдаемое значение.

Референтные интервалы для пациентов детского возраста для IMMULITE 2000/2000 XPI
Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol

Мужчины

Возраст (лет)	n	Медиана	Диапазон
		пг/мл	
2-3	10	< 20,0	< 20,0*→ 28,0†
4-9	57	< 20,0	< 20,0-41,9
10-13	119	< 20,0	< 20,0-34,7
14-21	117	26,9	< 20,0-59,2

Возраст (лет)	n	Медиана	Диапазон
		пмоль/л	
2-3	10	< 73,4	< 73,4*→ 102,8†
4-9	57	< 73,4	< 73,4-153,9
10-13	119	< 73,4	< 73,4-127,3
14-21	117	98,7	< 73,4-217,4

Женщины

Возраст (лет)	n	Медиана	Диапазон
		пг/мл	
2-3	17	< 20,0	< 20,0*→ 34,5†
4-9	44	20,9	< 20,0-40,7
10-11	55	27,5	< 20,0-176,0
12-21	162	60,0	< 20,0-235,2

Возраст (лет)	n	Медиана	Диапазон
		пмоль/л	
2-3	17	< 73,4	< 73,4*→ 126,6†
4-9	44	76,7	< 73,4-149,4
10-11	55	100,9	< 73,4-645,9
12-21	162	220,2	< 73,4-863,0

*В связи с недостаточным размером выборки для расчета 5-го процентиля указано минимальное наблюдавшееся значение.

† В связи с недостаточным размером выборки для расчета 95-го процентиля указано максимальное наблюдавшееся значение.

референтные значения по стадиям по Tanner (Таннеру) для пациентов детского возраста для
IMMULITE 2000/2000 XPi Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol

Мужчины

Стадия по Tanner (Таннеру)	n	Медиана	Диапазон
		пг/мл	
1	73	< 20,0	< 20,0–38,0
2	63	< 20,0	< 20,0–30,9
3	63	< 20,0	< 20,0–54,2
4	58	26,4	< 20,0–51,8
5	46	30,0	< 20,0–62,3

Стадия по Tanner (Таннеру)	n	Медиана	Диапазон
		пмоль/л	
1	73	< 73,4	< 73,4–139,5
2	63	< 73,4	< 73,4–113,4
3	63	< 73,4	< 73,4–199,0
4	58	96,7	< 73,4–190,2
5	46	110,1	< 73,4–228,7

Женщины

Стадия по Tanner (Таннеру)	n	Медиана	Диапазон
		пг/мл	
1	72	< 20,0	< 20,0–54,2
2	46	34,3	< 20,0–177,2
3	64	47,5	< 20,0–203,5
4	46	56,7	< 20,0–227,5
5	50	89,7	< 20,0–363,5

Стадия по Tanner (Таннеру)	n	Медиана	Диапазон
		пмоль/л	
1	72	< 73,4	< 73,4–199,1
2	46	125,7	< 73,4–650,3
3	64	174,1	< 73,4–746,8
4	46	207,9	< 73,4–834,7
5	50	329,0	< 73,4–1334,0

Ограничения

Образцы беременных: Проявляйте осторожность при анализе образцов беременных, поскольку уровни эстриола в них могут быть достаточными для интерференции.

Образцы новорожденных: Валидация анализа для проверки образцов новорожденных не проводилась. Стероиды с перекрестной реактивностью, включая эстриол, которые в высоких концентрациях циркулируют в организме в данный период, могут привести к получению сомнительно повышенных результатов.

Гетерофильные антитела человеческой сыворотки могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами в составе реагента, приводя к интерференции в *in vitro* иммуноанализе. [См. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Для образцов пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться интерференция и, как следствие, аномальные результаты для образцов. Состав данных реагентов подобран таким образом, чтобы минимизировать риск интерференции; однако в редких случаях возможно взаимодействие компонентов сыворотки и теста. При диагностике результаты этого анализа следует использовать в сочетании с результатами клинического обследования пациента, анамнезом и другими данными.

Препарат Фулвестрант (FASLODEX®)* может провоцировать получение ошибочно завышенных результатов эстрадиола при проведении иммуноанализов. Для образцов пациентов, получающих Фулвестрант, необходимо применять альтернативный метод, предположительно не обладающий перекрестной реактивностью с Фулвестрантом, например метод жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС).

Вследствие широкого распространения новых стероидных лекарственных средств (аналогов), по химическому составу сходных с эстрадиолом, возможна перекрестная реактивность и получение не соответствующих анамнезу пациента результатов. Для диагностических целей результаты необходимо всегда интерпретировать с учетом анамнеза пациента, результатов его клинического обследования и других показателей. Если результаты анализа на эстрадиол не соответствуют клиническим проявлениям, то для подтверждения рекомендуется провести дополнительные тесты.

* FASLODEX® является зарегистрированным товарным знаком компании AstraZeneca

Характеристики теста

Репрезентативные данные эффективности анализа представлены в таблицах и на графиках. Результаты выражаются в пг/мл. (Если не указано иное, все результаты были получены на образцах сыворотки, собранных в пробирки без гелевых барьеров или вспомогательных веществ, способствующих свертыванию.)

Коэффициент преобразования: пг/мл $\times 3,671 \rightarrow$ пмоль/л

Рабочий диапазон: 20–2000 пг/мл (73–7342 пмоль/л)

Анализ соответствует внутреннему стандарту, созданному с использованием проверенных материалов и процедур измерения.

Аналитическая чувствительность: 15 пг/мл (55 пмоль/л)

Воспроизводимость: Образцы анализировали в дублях в течение 20 дней, по два раза в день, выполнив в общей сложности 40 постановок и 80 повторностей. (См. таблицу «Воспроизводимость».)

Профиль воспроизводимости: В рамках нескольких исследований анализировали образцы из 10 серий наборов, охватывающие рабочий диапазон, по 10 или 20 повторностей в цикле. (См. график «Профиль воспроизводимости».)

Линейность: Образцы анализировали в различных разведениях. (Репрезентативные данные представлены в таблице «Линейность».)

Эффект добавленной концентрации: Проводилось исследование образцов с добавлением трех растворов эстрадиола в соотношении 1 к 19 (800, 1440 и 4020 пг/мл). (Репрезентативные данные представлены в таблице «Эффект добавленной концентрации».)

Специфичность: Антисыворотку с высокой специфичностью к эстрадиолу создали с помощью производного эстрадиола в позиции 6-. (См. таблицу «Специфичность».)

Билирубин: Наличие билирубина в концентрации до 200 мг/л не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Биотин: Образцы, содержащие биотин в концентрации 1500 нг/мл, демонстрируют изменения результатов равные 10 % или менее. Концентрация биотина выше указанной может привести к неправильным результатам для проб пациентов.

Гемолиз: Наличие эритроцитарной массы в концентрации до 30 мкл/мл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Липемия: Наличие триглицеридов в концентрации до 3000 мг/дл может приводить к интерференции. (См. таблицу «Липемия».)

Альтернативный тип образца: Чтобы оценить степень влияния альтернативных типов образцов, пробы крови 33 добровольцев были собраны в чистые и гепаринизированные пробирки и вакуумные пробирки Becton Dickinson SST®. В одинаковые объемы сопоставляемых образцов добавили различные концентрации эстрадиола, чтобы получить значения во всем диапазоне калибровки анализа, и затем провели анализ с помощью теста IMMULITE 2000 Estradiol.

(Гепарин) = 0,98 (сыворотка) + 11 пг/мл
 $r = 0,996$

(SST) = 0,98 (чистые пробирки) + 15 пг/мл
 $r = 0,994$

Средние:
476 пг/мл (сыворотка)
477 пг/мл (гепарин)
482 пг/мл (SST)

Сравнение методов: Тест сравнивали с IMMULITE Estradiol для 97 образцов. (Диапазон концентраций: приблизительно от 20 до 1800 пг/мл. См. график.) Линейная регрессия:

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 пг/мл
 $r = 0,990$

Средние:
337 пг/мл (IMMULITE 2000)
354 пг/мл (IMMULITE)

Список литературы

1. Batzer F. Hormonal evaluation of early pregnancy. *Fertil Steril* 1980;34:1–13.
2. Bergquist C, Nilius SJ, Wide L. Human gonadotropin therapy: 1. Serum estradiol and progesterone patterns during conceptual cycles. *Fertil Steril* 1983;39:761–5.
3. Erickson GF. Normal ovarian function. *Clin Obstet Gynecol* 1978;21:31–52.
4. Garcia JE, Jones GS, Wright GL. Prediction of the time of ovulation. *Fertil Steril* 1981;36:308–15.
5. Gautray JP, et al. Clinical investigation of the menstrual cycle: 3. Clinical, endometrial, and endocrine aspects of luteal defect. *Fertil Steril* 1981;35:296–303.
6. Goebelsmann U, Mishell DR. The menstrual cycle. In: Mishell DR, Davajan V, editors. *Reproductive endocrinology, infertility and contraception*. Philadelphia: Davis FA, 1979:67–89.
7. Goldstein D, et al. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1982;37:348–54.
8. Haning RV, et al. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1983;40:31–6.
9. Judd HL, Korenman SG. Effects of aging on reproductive function in women. In: Korenman SG, editor. *Endocrine aspects of aging*. New York: Elsevier Biomedical, 1982:163–97.

10. Landgren BM, Aedo AR, Diczfalussy E. Hormonal changes associated with ovulation and luteal function. In: Flamigini C, Givens JR, editors. The gonadotropins: basic science and clinical aspects in females. London: Academic Press, 1982:187–201.
11. March CM, Goebelsmann U, Nakamura RM, Mishell DR. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:507–12.
12. Polan ML, et al. Abnormal ovarian cycles as diagnosed by ultrasound and serum estradiol levels. Fertil Steril 1982; 37:342–7.
13. Radwanska E, et al. Plasma progesterone and oestradiol estimation in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women. Acta Eur Fertil 1976;39–47.
14. Radwanska E, et al. Correlation between preovulatory serum estradiol and midluteal progesterone levels during induction of ovulation with clomid and HCG. J Reprod Med 1980; 24:79–82.
15. Rebar RW, Yen SSC. Endocrine rhythms in gonadotropins and ovarian steroids with reference to reproductive processes. In: Krieger, editor. Endocrine rhythms. New York: Raven Press, 1979: 259–98.
16. Robertson RD, et al. Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. Obstet Gynecol 1979; 54:686–90.
17. Siiteri PK, Febres F. Ovarian hormone synthesis, circulation, and mechanisms of action. In: DeGroot L, et al, editors. Endocrinology, vol 3. New York: Grune & Stratton, 1979:1401–17.
18. Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998.
20. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR, 1988;37:377–82, 387–8.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
22. Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Guideline EP28-A3C.
24. Neinstein LS and Kaufman FR, Chapter 1: Normal Physical Growth and Development in Neinstein L.S. *Adolescent Health Care: A Practical Guide*, 4th ed.

Техническая поддержка

Обратитесь к национальному дистрибьютору.

www.siemens.com/diagnostics

Система контроля качества Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. сертифицирована согласно стандарту ISO 13485.

Таблицы и графики

Воспроизводимость (пг/мл)

	Среднее	Внутрисерийная		Всего	
		SD	CV	SD	CV
1	89	8,8	9,9 %	14	16 %
2	180	14	7,8 %	19	11 %
3	461	20	4,3 %	31	6,7 %
4	1309	84	6,4 %	102	7,8 %
5	1800	89	4,9 %	127	7,1 %

Линейность (пг/мл)

	Разведение	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожд
1	8 к 8	370	—	—
	4 к 8	204	185	110 %
	2 к 8	92	93	99 %
	1 к 8	43	46	93 %
2	8 к 8	756	—	—
	4 к 8	394	378	104 %
	2 к 8	193	189	102 %
	1 к 8	97	95	102 %
3	8 к 8	1849	—	—
	4 к 8	975	925	105 %
	2 к 8	466	462	101 %
	1 к 8	220	231	95 %

эффект добавленной концентрации (пг/мл)

	Раствор	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожд
1	—	208	—	—
	A	221	238	93 %
	B	254	270	94 %
	C	407	399	102 %
2	—	273	—	—
	A	272	299	91 %
	B	329	331	99 %
	C	483	460	105 %
3	—	614	—	—
	A	612	623	98 %
	B	645	655	98 %
	C	819	784	104 %

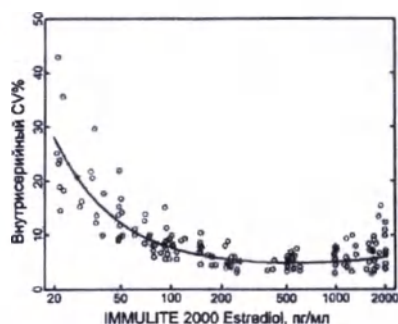
Специфичность

Соединение	нг/мл Добавлено	% перекрестной реактивности
Андростендион	100 000	0,0004 %
Кортизол	100 000	0,000026 %
DHEA	4000	0,0006 %
17 α -Эстрадиол	100	0,026 %
17 β -Эстрадиол-3-глюкуронид-17-сульфат	50	0,038 %
17 β -Эстрадиол-3-сульфат	50	0,15 %
5-Андростен-3 β -17 β -диол	100 000	0,00035 %
	10 000	0,00082 %
β -Эстрадиол-17-пропионат	3,6	1,25 %
β -Эстрадиол-3-сульфат-17-глюкуронид	50	0,04 %
β -Эстрадиол-17-валерат	3,6	1,14 %
Эстриол	20	0,81 %
Эстриол-3-сульфат	10 000	0,00053 %
Эстриол-3-глюкуронид	1000	0,0018 %
Этинилэстрадиол	20	1,382 %
	10	1,829 %
Эстрон	3,6	0,69 %
Эстрон- β -D-глюкуронид	3,6	0,19 %
Эстрон-3-сульфат	3,6	N/O
d-Эквиленин	3,6	3,3 %
Эквипин	3,6	0,38 %
Фулвестрант	20	0,31 %*
Норгестрел	100	0,029 %
	50	0,126 %
Прогестерон	100 000	N/O
Ралоксифена гидрохлорид	125	N/O
Тамоксифена цитрат	125	N/O
Тестостерон	100 000	N/O

N/O: необнаруживаемый

*Первоначальная концентрация эстрадиола составляла 21,6 пг/мл. Наблюдалось изменение концентрации 286 %.

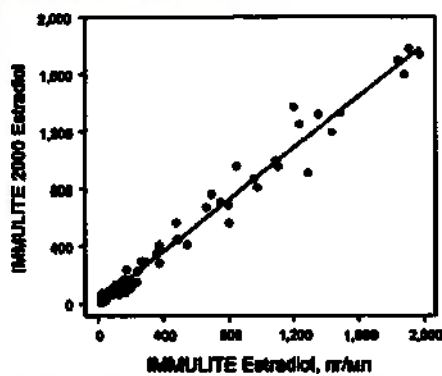
Профиль воспроизводимости



Липемия

Триглицериды				
Добавлено				
Образец	мг/дл	Наблюдаемое	Ожидаемое	% набл/ожид
1	—	194		
	250	189	191	99 %
	500	178	189	94 %
	1000	192	184	104 %
	2000	153	175	87 %
	3000	156	165	95 %
2	—	275		
	250	277	271	102 %
	500	288	268	107 %
	1000	237	261	91 %
	2000	216	248	87 %
	3000	201	234	86 %
3	—	327		
	250	348	323	108 %
	500	312	319	98 %
	1000	355	311	114 %
	2000	371	294	126 %
	3000	277	278	100 %

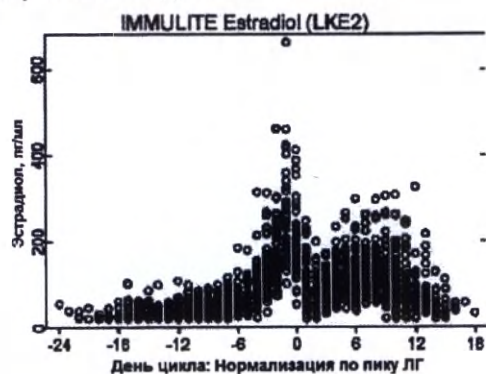
Сравнение методов



$$(IML\ 2000) = 0,90 (IML) + 18\text{ pg/ml}$$

$$r = 0,990$$

График менструального цикла



IMMULITE является товарным знаком компании Siemens Healthcare Diagnostics.

© Siemens Healthcare Diagnostics, 2018-2021. Все права защищены.

Made in: UK



Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom

2021-08-04

PIL2KE2 – 34_RU

cc#CC-00056-LLB

IMMULITE 2000 Estradiol (PIL2KE2-34_RU, 2021-08-04)

15 — русский

R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

Описание символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Описание	Символ	Описание
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Череп и скрещенные кости
	Номер по каталогу		Окружающая среда
	Производитель		Упаковка шариков
	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе		Тест-единица
	Маркировка CE		
	Маркировка CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Реагентный клин
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению		
	Внимание! Возможная биологическая опасность		
	Температурные ограничения (2–8°C)		Калибратор
	Верхняя температурная граница ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)		Калибратор, низкий
	Нижняя температурная граница ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)		Калибратор, высокий
	Замораживать запрещено ($> 0^{\circ}\text{C}$)		Антитело калибратора
	Не использовать повторно		Разбавитель образца
	Не подвергать воздействию солнечных лучей		Контрольный образец
	Код партии		
	Содержит количество, достаточное для (n) тестов		
2008-01	Формат даты (год-месяц)		Положительный контрольный образец
	Использовать до:		
			Отрицательный контрольный образец
			Антитело контроля
			Раствор для предварительной обработки

Символ	Описание	Символ	Описание
	Опасность для здоровья		Раствор дитиотрейтола
	Восклицательный знак		Боратный буферный раствор с цианидом калия
	Коррозия		

Дополнение к инструкции по применению на медицинское изделие
Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol



R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

1. Наименование

Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol.

2. Назначение

Для *in vitro* диагностики.

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов IMMULITE 2000 – для количественного определения эстрадиола (эстрадиол-17β, E2) в сыворотке в качестве дополнительного метода при дифференциальной диагностике аменореи и при мониторинге индуцирования овуляции со стимуляцией и без нее при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

3. Показания

Не применимо для данного медицинского изделия.

4. Противопоказания

Не применимо для данного медицинского изделия.

5. Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

6. Условия эксплуатации и применения

Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol предназначен для использования в лабораториях, исследовательских центрах или отделениях для проведения исследований только лабораторным персоналом или клиническими врачами.

7. Условия транспортирования и хранения

Заявленный срок годности набора реагентов для определения эстрадиола/Estradiol – 12 месяцев

Срок годности компонентов набора:

Упаковка с шариками Estradiol Bead Pack – 18 месяцев,

Контейнер с реагентами Estradiol Reagent Wedge – 12 месяцев,

Калибраторы Estradiol Adjustors – 24 месяца.

Невскрытые реагенты стабильны до окончания срока годности, указанного на этикетке изделия при соблюдении заявленных условий хранения.

Стабильность открытых флаконов реагентов:

Набор IMMULITE 2000 Estradiol (E2) стабилен в течение 91 дня на борту анализатора IMMULITE 2000.

Калибраторы Estradiol Adjustors – 30 дней при хранении при температуре 2-8°C, 6 месяцев при хранении в замороженном виде при температуре -20°C.

Условия хранения

Температура: 2-8°C

Относительная влажность: не более 85%, без конденсации

Давление: не более 2000 метров

Транспортировку следует осуществлять всеми видами крытого транспорта, соблюдая температурный режим хранения реагентов. Кроме того, рекомендуется осуществлять транспортировку и хранение реагентов в вертикальном положении.

Стабильность при транспортировании – во время транспортировки набор стабилен при условиях хранения до истечения срока годности, указанного на упаковке.

Температура: 2-8°C

8. Охрана окружающей среды

8.1. Требования к охране окружающей среды при применении МИ

Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol не наносит вреда окружающей среде при правильной эксплуатации, транспортировке и хранении.

8.2. Порядок осуществления утилизации и уничтожения

Утилизация медицинского изделия должна проводиться согласно действующему законодательству. При использовании медицинского изделия образуются отходы, которые классифицируются и уничтожаются как эпидемиологически опасные отходы.

9. Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность набора реагентов для определения эстрадиола/Estradiol до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

10. Рекламация

По вопросам качества продукции обращаться:

ООО «Сименс Здравоохранение»
115093, Москва, ул. Дубининская, 96, Россия
Тел: (495) 737-12-52, Факс: (495) 737-13-20
Электронная почта hdx.ru@siemens.com

/Перевод с английского языка на русский язык/

**РОБЕР А. СОЛБЕРИ
НОТАРИУС**

*Irish Square, Upper Denbigh Road,
Сент-Асаф, Денбигшир,
LL17 0RN
Тел.: +44(0)1745 335210
Email: rasnotary@salisburys.com*

/Гербовая печать:/ VERITATEM TESTAMUS

ДЛЯ ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ ПО МЕСТУ ТРЕБОВАНИЯ: я, **РОБЕРТ ЭНДРЮ СОЛБЕРИ, НОТАРИУС**, в силу закона уполномоченный на совершение нотариальных действий на территории Англии и Уэльса, **НАСТОЯЩИМ УДОСТОВЕРЯЮ НИЖЕСЛЕДУЮЩЕЕ:**

на прилагаемом Сертификате объемом 23 страниц, нотариально заверенном мной, проставлена подпись г-жи **МАЛГОЖАТЫ РОБАК**. Я **ТАКЖЕ УДОСТОВЕРЯЮ**, что она обладает полномочиями для подписания данного Сертификата от имени «Сименс Хелскэа Диагностикас Продактс Лимитед» (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited).

КРОМЕ ТОГО, Я УДОСТОВЕРЯЮ, что упомянутый документ содержит мою печать и подпись, и ему надлежит верить в рамках судопроизводства и вне его.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ВЫШЕИЗЛОЖЕННОГО я, вышеназванный нотариус, скрепил настоящий документ собственноручной подписью и должностной печатью в г. Сент-Асаф, Северный Уэльс, Великобритания

24 августа 2021 г.

/Гербовая печать:/ Р.А. СОЛБЕРИ * НОТАРИУС *
/неразборчиво/

/Подпись/
/Печать:/ Р.А. СОЛБЕРИ
НОТАРИУС

Регулируется канцелярией суда

16 августа 2021 г.

По месту требования

Настоящим удостоверяется, что прилагаемый документ является точной и полной копией оригинала Инструкции по применению с Дополнением для Российской Федерации «Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс Лимитед» (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited) на медицинское изделие:

Набор реагентов для определения эстрадиола/Estradiol.

От имени и по поручению
«Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс Лимитед»
(Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited)

/Подпись/

Малгожата Робак
Руководитель отдела регистрации и сертификации
«Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс Лимитед»
(Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited)
Glyn Rhonwy
Llanberis
Gwynedd
1155 4EL

Корпоративная печать

/Печать:/ Glyn Rhonwy
Llanberis
Gwynedd
1155 4EL

Великобритания *

«Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс
Лимитед» * Номер компании: 2005794

/Печать:/ Р.А. СОЛСБЕРИ
НОТАРИУС

**/Печать:/ Р.А. СОЛСБЕРИ
НОТАРИУС**

переводчик

Саная Анаит Левоновна Саная

Российская Федерация

Город Москва

Шестого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Гончарова Лариса Николаевна, нотариус города Москвы, свидетельствую о подлинности подписи переводчика Саная Анаит Левоновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/134-н/77-2021-11-546.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



[Handwritten signature]

Л.Н. Гончарова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью — 15 — листов.
Нотариус: *[Handwritten signature]*