

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор направления

«Клинические исследования»

ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

\_\_\_\_\_ Я.Э. Новикова  
« 24 » \_\_\_\_\_ 2019 г.  
М.П. 

**Инструкция по применению  
медицинского изделия для диагностики in vitro**

«Реагент для высокочувствительного определения эстрадиола в сыворотке и плазме крови человека для диагностики in vitro на анализаторах иммунохимических серии ACCESS system»

производства Бекмен Культер Инк. (Beckman Coulter Inc.), США

**ИНОКИ № 276/2018**

**Instruction for Use**

**Reagents in vitro diagnostic for determination of sensitive estradiol levels in human serum and plasma using the Access Immunoassay System.**

I, Jennifer Bennett, as duly authorized Staff Regulatory Affairs Specialist at, and on behalf of Beckman Coulter Inc., to the best of my knowledge, hereby declare that that the attached copies are true copies of the Instruction for Use which is included with the registration dossier to provide supporting information for product registration purposes for the below mentioned products:

**Product Name**

Access Sensitive Estradiol

**Catalogue No**

B84493

Signed on behalf of Beckman Coulter Inc.

Jennifer Bennett, MBA, RAC  
Staff Regulatory Affairs  
Beckman Coulter Inc.

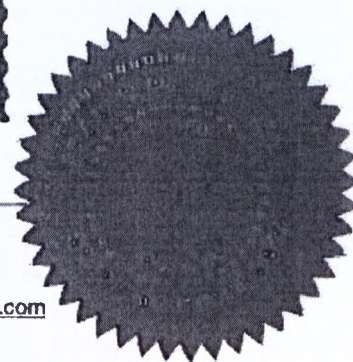
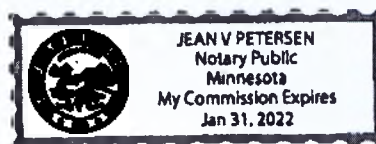
State of Minnesota)

ss

County of Carver)

Subscribed to and sworn before me this 17<sup>th</sup> day of June, 2019

Notary Public



Beckman Coulter, Inc.  
250 S. Kraemer Boulevard  
Brea, CA 92821

Telephone: (714) 993-5321  
Facsimile: (714) 961-4165  
Internet: [www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

**Инструкции по применению Высокочувствительный Эстрадиол, реагент  
(Access Sensitive Estradiol)**

© 2019 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

**REF** B84493

ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Rx Only

ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА СИСТЕМАХ ИММУННОГО АНАЛИЗА ACCESS  
IMMUNOASSAY С НАЗВАНИЕМ ТЕСТА: SNSE2

**ЕЖЕГОДНАЯ ПРОВЕРКА**

| Проверено | Дата | Проверено | Дата |
|-----------|------|-----------|------|
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |
|           |      |           |      |

**ПРИНЦИП**

**НАЗНАЧЕНИЕ**

Реагент Access Sensitive Estradiol представляет собой хемилюминесцентный иммунный анализ с использованием парамагнитных частиц, применяемый для количественного определения концентраций эстрадиола в человеческой сыворотке и плазме с использованием систем иммунологического анализа Access Immunoassay.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Эстрадиол (17 $\beta$ -эстрадиол) представляет собой натуральный эстроген с молекулярной массой 272,4 дальтона.<sup>1</sup> Большая часть циркулирующего эстрадиола сильно связывается с белком, связывающим половые гормоны, и слабо связывается с альбумином. По оценкам, в свободном (несвязанном) состоянии находится только 1–5% эстрадиола.<sup>2</sup> У небеременных женщин эстрадиол выделяется яичниками и желтым телом. Незначительные количества эстрадиола секретируются надпочечниками и яичками (у мужчин).<sup>3</sup>

Наименьшая концентрация эстрадиола отмечается при менструации и в ранней фолликулярной фазе, она повышается в поздней фолликулярной фазе и достигает пикового значения непосредственно перед началом выброса hLH (человеческого лютеинизирующего гормона), запускающего овуляцию. При достижении hLH максимальной концентрации уровень эстрадиола снижается и затем вновь увеличивается в лютеиновой фазе. Рост эндометрия стимулируется эстрадиолом и прогестероном (выделяемым желтым телом) при подготовке к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если зачатия не происходит, секреция эстрадиола и прогестерона желтым телом снижается, инициируя менструацию.<sup>4,5</sup>

Определение концентрации эстрадиола используется при мониторинге овуляторного статуса.<sup>2</sup> Концентрация эстрадиола отражает степень созревания фолликула, поэтому по данным литературы определение эстрадиола является важным методом при оценке полового развития, определении этиологии ановуляции и/или аменореи, синдрома поликистозных яичников и причин бесплодия и менопаузы.<sup>3,4,6</sup>

При экстракорпоральном оплодотворении в рутинном порядке измеряют концентрацию эстрадиола после стимуляции гонадотропинами для определения фолликулярного статуса.<sup>7</sup> Эстрадиол влияет не только на ткани репродуктивной системы, но и на сердечно-сосудистую, иммунную и центральную нервную системы.<sup>8</sup> По этой причине изучают возможную роль эстрогена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, гормонозависимых онкологических заболеваний и остеопоротических переломов.<sup>9</sup> Ненормально высокие концентрации у мужчин являются признаками феминизирующих синдромов, например гинекомастии.<sup>10</sup>

## МЕТОДОЛОГИЯ

Тест Access Sensitive Estradiol является иммуноферментным анализом конкурентного связывания. Пробу добавляют в реакционную пробирку с заместителем и конъюгатом антител к эстрадиолу (моноклональное антитело овцы к эстрадиолу, конъюгированное к щелочной фосфатазе в буферизованном MES белковом растворе). После инкубации добавляют парамагнитные частицы, покрытые аналогом эстрадиола. Эстрадиол в пробе конкурирует с аналогом эстрадиола на парамагнитных частицах за участки связывания на ограниченном количестве конъюгата специфических антител к эстрадиолу. Образовавшиеся комплексы аналог эстрадиола-антитело остаются связанными с твердой фазой.

После инкубации в реакционной пробирке компоненты, связавшиеся с твердой фазой, удерживаются в магнитном поле, а несвязанные компоненты анализа удаляются при отмывке. После этого в пробирку добавляется хемилюминесцентный субстрат, и излучение, генерируемое в процессе этой реакции, измеряется люминометром. Свечение обратно пропорционально концентрации эстрадиола в пробе. Количество аналита в пробе рассчитывается по сохраненной многоточечной калибровочной кривой.

## ОБРАЗЕЦ

### ХРАНИЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦОВ

| Исследуемый материал | Тип                                       | Комнатная температура (ч.) | 2-8°C (дн.) |
|----------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-------------|
| Сыворотка            | Гель,<br>Без геля                         | 8                          | 7           |
| Плазма               | Литий-гепарин,<br>Натрий-гепарин,<br>ЭДТА | 8                          | 7           |

### СБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

1. Роль преаналитических факторов при лабораторных испытаниях описана в большом количестве опубликованных литературных источников.<sup>11,12</sup> Для того чтобы свести к минимуму влияние преаналитических факторов, соблюдайте следующие рекомендации по обработке проб крови и работе с ними:<sup>11</sup>

- А. Соберите все пробы крови, соблюдая установленные меры предосторожности при венопункции.
  - а. При центрифугировании следуйте рекомендациям производителя пробирок для сбора крови.
  - б. Убедитесь в удалении остаточного фибрина и клеточного материала перед проведением анализа.

- В. Дождитесь полного свертывания проб крови перед центрифугированием в вертикальном положении и закрытом состоянии.
  - а. Пробирки без антикоагулянта, содержащие гель-сепаратор, необходимо хранить в вертикальном положении сразу по завершении перемешивания.
  - б. Время контакта сыворотки/клеток до центрифугирования должно соответствовать рекомендациям производителя пробирки. Свертывание может замедлиться при более низких температурах или если пациент проходит антикоагулянтную терапию.
2. Каждая лаборатория должна определить приемлемость своих пробирок для отбора крови и продуктов сепарации. Возможны колебания этих продуктов от производителя к производителю и, иногда, от партии к партии.
3. Можно использовать другие типы сбора, если лаборатория установила собственные рабочие характеристики, как определено действующим законодательством.
4. Не анализируйте липемичные или гемолизированные пробы.
5. Размораживайте пробы не более трех раз. Размораживать пробы при комнатной температуре до полного оттаивания образца (не менее 2 часов и не более 8 часов).
6. Если анализ не будет завершен в течение 7 дней, замораживайте пробы при температуре -20°C или ниже.

## РЕАГЕНТЫ

### СОДЕРЖАНИЕ

Reagent Access Sensitive Estradiol

Кат. № B84493: 100 определений, 2 картриджа, 50 тестов в картридже

| Well | Компоненты                                                                                                                                                                            |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R1a: | Парамагнитные частицы Dynabeads*, покрытые стрептавидином, биотином и аналогом эстрадиола, связанным с биотином в буфере Tris с белками (рыбы), сурфактантом и 0,0125% Cosmocil CQ**. |
| R1b: | Буфер Tris с белками (козьими, бычьими), сурфактантом, < 0,1% азида и 0,1% Proclin 300***.                                                                                            |
| R1c: | Конъюгат овечьих моноклональных антител к эстрадиолу и щелочной фосфатазы в MES-буфере с белками (козий, птичий), сурфактантом, < 0,1% азида и 0,1% Proclin 300.                      |

\*Dynabeads является зарегистрированным товарным знаком Dynal A.S., Осло, Норвегия.

\*\*Coscocil является товарным знаком Arch Chemicals, Inc.

\*\*\*ProClin™ является торговым знаком компании Dow Chemical Company («Dow») или дочерней компании Dow.

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностических целей *in vitro*.
- Пробы пациента, а также продукты, полученные из крови, могут обрабатываться в стандартных условиях при минимальном риске с использованием описанной процедуры. Тем не менее, данные продукты, независимо от их происхождения, обработки или предварительной сертификации, следует обрабатывать как потенциально инфекционные в соответствии с универсальными мерами предосторожности и правилами проведения лабораторных и клинических испытаний. Для дезинфекции используйте соответствующее дезинфицирующее средство. Храните и утилизируйте данные материалы и емкости из-под них в соответствии с действующими местными предписаниями и руководствами.

- Сведения об опасности, представляемой продуктом, см. в следующих разделах: «АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ» И «КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ GHS».

#### ИНГРЕДИЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ

 **ВНИМАНИЕ!**

Консервант с содержанием азиды натрия может образовывать взрывоопасные соединения в металлической водопроводной арматуре. См. бюллетень Национального института по охране труда и промышленной гигиене (NIOSH) «Взрывоопасные азиды (16.08.76)».

Во избежание накопления азидных соединений промыть сливные трубы водой после сброса неразбавленного реагента. Утилизацию азиды натрия следует проводить в соответствии с соответствующими местными нормами.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ СГС

Estradiol Dissociation buffer pH=7.6  
(Отделение R1b)

ОСТОРОЖНО!



H316

Вызывает незначительное раздражение кожи.

H317

Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

P280

Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.

P332+P313

При раздражении кожи: обратиться к врачу.

P333+P313

При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.

P362+P364

Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.

Трис (гидроксиметил) aminomethane (аминометан) 1 - 5%

реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-

4-изотиазолин -3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 220-239-6](3:1) < 0,05%

W.S. Anti-Estradiol Conjugate coupled  
to rec-ALP (Отделение R1c)

ОСТОРОЖНО!



H317

Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

P280

Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.

P333+P313

При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.

P362+P364

Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.

реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-

4-изотиазолин -3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [EC № 220-239-6](3:1) < 0,05%

SDS

Паспорт безопасности доступен на сайте [techdocs.beckmancoulter.com](http://techdocs.beckmancoulter.com)

## НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ

1. Калибраторы Access Sensitive Estradiol Calibrators поставляются в шести концентрациях — нулевой и приблизительно 11,0, 32,0, 292, 885 и 5 200 пг/мл (0, 40,4, 117, 1 072, 3 249 и 19 089 пмоль/л). Кат. № B84494
2. Материалы контроля качества (QC): имеющийся в продаже материал для контроля.
3. Калибратор S0 Access Sensitive Estradiol Calibrator S0 Кат. № B97145

4. Дилуэнт A Access Diluent A  
Упаковка разбавителя, кат. № A79783 (для использования со встроенной функцией разбавления для систем UniCel DxI.)
5. Субстрат: Access Substrate  
Кат. № 81906
6. Системы иммунологического анализа Access 2:  
промывочный буфер Access Wash Buffer II, кат. № A16792
7. Системы иммунологического анализа UniCel DxI:  
промывочный буфер UniCel DxI Wash Buffer II, кат. № A16793.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И ПРИСОЕДИНЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБОРУДОВАНИЯ  
Специальное оборудование прописано в разделе инструкции "НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ". Для того, чтобы правильно присоединить специальное оборудование обратитесь к руководствам по эксплуатации систем или к справочной системе для получения информации по загрузке и выгрузке реагентов и расходных материалов, вводу запроса на тестирование и выполнению тестирования, а также информации по распечатке результатов и обслуживанию анализаторов.

#### ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

Поставляется готовым к использованию.

#### ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

| Стабильность              |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| До вскрытия при 2–10°C    | До указанного срока годности |
| После вскрытия при 2–10°C | 28 дней                      |

- Хранить в вертикальном положении.
- Охлаждать при 2–10°C в течение не менее двух часов, прежде чем использовать в приборе.
- Признаками возможной порчи могут быть поврежденный эластомерный слой на упаковке или выходящие за допустимые пределы показатели контроля качества.
- Если упаковка с реагентом повреждена (например, поврежден эластомер), утилизируйте упаковку.
- Утилизируйте реагенты, если наблюдается изменение окраски.
- Не замораживать
- Хранение реагента в упаковке предприятия-изготовителя должно производиться при температуре от +2°C до +10°C в месте с регулируемой температурой (в холодильнике).
- Срок годности указан на упаковке изделий и составляет 12 месяцев. Дата производства и дата истечения срока годности указаны на упаковке.
- При соблюдении рекомендованного способа хранения изделия в невскрытых флаконах стабильны до конца срока годности, обозначенного на упаковке. Не рекомендуется использовать калибраторы после истечения срока годности, указанного на этикетке.

## КАЛИБРОВКА

### ИНФОРМАЦИЯ О КАЛИБРОВКЕ

Для всех тестов необходима действительная калибровочная кривая. Для теста Access Sensitive Estradiol необходимо проводить калибровку раз в 28 дней. Чтобы получить дополнительную информацию о калибровке, см. Инструкции по применению (IFU) калибратора. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по методу калибровки, конфигурированию калибраторов, вводу запроса на тестирование калибратора, а также анализу данных калибровки.

## КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контрольные материалы имитируют характеристики проб и имеют важнейшее значение для контроля характеристик системы иммунологического анализа. Поскольку пробы могут обрабатываться в любое время не в «пакетном» формате, а в формате «произвольного доступа», измерение контроля качества должно проводиться не менее одного раза в сутки.<sup>13</sup> Используйте доступные для приобретения материалы контроля качества, которые покрывают как минимум два уровня аналита.

## ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

### ПРОЦЕДУРА

1. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения подробной информации по установке, запуску, принципам работы, функциональным характеристикам системы, инструкциям по эксплуатации, калибровочным процедурам, функциональным ограничениям и мерам предосторожности, а также по предотвращению опасных ситуаций, техническому обслуживанию и выявлению и устранению неисправностей.
  - A. По умолчанию системной единицей измерения для результатов пробы является пг/мл. Для изменения единиц выражения результата проб в единицы Международной Системы Единиц (единицы СИ), pmoI/L, обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе. Чтобы самостоятельно преобразовать значения концентраций в Международную систему единиц, СИ умножьте пг/мл на коэффициент 3,671.
2. Перемешайте содержимое новых (невскрытых) упаковок реагента, осторожно переворачивая упаковку несколько раз перед загрузкой в прибор. Не переворачивайте открытые упаковки.
3. Используйте тридцать (30) мкл пробы для каждого определения в дополнение к мертвому объему системы и используемой пробирки (емкости) для пробы при запросе высокочувствительного анализа эстрадиола Access. Для каждого определения с встроенной функцией разбавления системы DxI используйте сто пятьдесят пять (155) мкл пробы вдобавок к объему контейнера пробы и мертвому объему системы (название теста: dSNE2). Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации о минимальном объеме пробы.
4. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по управлению пробами, конфигурированию тестов, запросу на тестирование и анализу результатов.
  - A. Выберите SNSE2 в качестве названия теста при анализе проб, содержащих эстрадиол в концентрации, не превышающей концентрацию высокочувствительного калибратора эстрадиола Access S5.
  - B. Пользователи UniCel DxI могут использовать встроенную функцию разбавления системы UniCel DxI (название теста: dSNE2) для анализа проб, содержащих эстрадиол в концентрации, превышающей концентрацию высокочувствительного калибратора эстрадиола Access S5.

## ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Для анализов, использующих антитела, существует вероятность интерференции гетерофильными антителами в пробе пациента. У пациентов, имеющих постоянный контакт с животными, или проходивших иммунотерапию, или диагностические процедуры с использованием иммуноглобулинов или их фрагментов, могут вырабатываться человеческие антитела к клеткам животных (т.е. НАМА), которые влияют на результаты иммунного анализа. Кроме того, в пробе пациента могут присутствовать другие антитела (например, человеческие антикозьи антитела).<sup>14,15</sup> Интерференция с этими антителами может привести к получению ошибочных результатов. Тщательно проверяйте результаты анализов пациентов с подозрением на наличие этих антител.
2. В пробах пациента могут присутствовать другие потенциальные факторы, вызывающие интерференцию, что может привести к ошибочным результатам иммунохимических анализов. Некоторые примеры были приведены в литературе, включая ревматоидный фактор, эндогенную щелочную фосфатазу, фибрин и белки, способные связываться со щелочной фосфатазой.<sup>16</sup> Тщательно оценивайте результаты анализа проб пациентов, которые могут иметь данные виды интерференции.
3. Результаты высокочувствительного анализа эстрадиола должны интерпретироваться с учетом общих клинических проявлений пациента, включая симптомы, историю болезни, данные дополнительных исследований и прочую информацию.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты анализа автоматически определяются программным обеспечением системы. Количество анализируемого вещества в пробе определяется на основе измерения свечения с использованием калибровочных данных, сохраняемых в системе. Результаты анализа могут быть рассмотрены на соответствующем экране. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения более подробных инструкций по проверке результатов проб.

## ВЫДАЧА РЕЗУЛЬТАТОВ

Точность измерения в образцах может быть гарантирована только в пределах диапазона линейности от предела обнаружения до самой высокой концентрации калибратора (приблизительно 15,0–5 200 пг/мл [55,1–19 089 пмоль/л]).

- Если значение анализа пробы меньше нижнего предела чувствительности (LoD), обозначьте результаты как не достигающие этого значения (т.е. < 15,0 пг/мл [55,1 пмоль/л]). При использовании встроенной в систему Dxl функции разбавления результаты будут представлены системой как не превышающие 3 400 пг/мл (12 481 пмоль/л).
- Если результат пробы превышает установленное значение высокочувствительного калибратора эстрадиола Access с наивысшей концентрацией (S5), обозначьте результаты как превышающие данное значение (т.е. > 5 200 пг/мл [> 19 089 пмоль/л]). Также можно развести один объем пробы одним объемом калибратора S0 Access Sensitive Estradiol Calibrator S0.

Обратитесь к соответствующим руководствам по системе и/или к справочной системе для получения инструкций по обозначению разведения пробы в запросе на тестирование. Система сообщает результаты с поправкой на разведение.

*Встроенная функция разбавления для систем UniCel DxI:*

Встроенная в систему DxI функция разбавления позволяет автоматизировать процесс разбавления путем соединения одной части пробы и одной части дилуэнта A Access Sample Diluent A, что дает возможность выполнения количественного анализа проб приблизительно до 10 400 пг/мл [38 178 пмоль/л]. Результаты системы будут представлены с учетом использования жидкости для разбавления.

## ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. В каждой лаборатории следует установить собственные референсные интервалы, исходя из особенностей обследуемой группы пациентов; включая возраст пациентов.
2. Концентрации эстрадиола измеряли в пробах сыворотки клинически здоровых взрослых субъектов мужского и женского пола и детей. Взрослые субъекты женского пола не были беременными во время исследования, не принимали гормональные противозачаточные средства в течение трех месяцев до исследования, не использовали гормональную терапию в течение шести месяцев до исследования, имели регулярный менструальный цикл (женщины с менструальным циклом) и ранее не переносили операций на яичниках. Возрастные диапазоны детей определены на основании референсных значений Karbasy, et. al.<sup>17</sup> Пробы сыворотки были проанализированы с использованием нескольких систем иммунологического анализа Access с тестом Access Sensitive Estradiol по инструкции CLSI EP28-A3c.<sup>18</sup> Наблюдаемые диапазоны концентраций эстрадиола приводятся ниже для каждой представленной популяции:

| Небеременные женщины        | Диапазон дней от пика hLN (день 0) | N  | Медиана (пг/мл) | Нижняя 2,5-я процентиль, предел: (95% ДИ) пг/мл | Верхняя 97,5-я процентиль, предел: (95% ДИ) пг/мл |
|-----------------------------|------------------------------------|----|-----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Ранняя фолликулярная стадия | От -14 до -10                      | 49 | 36,9            | 22,4<br>(20,0-25,1)                             | 115<br>(83,9-157)                                 |
| Средняя фолликулярная       | От -9 до -4                        | 49 | 53,0            | 25,0<br>(20,7-30,1)                             | 115<br>(95,5-139)                                 |
| Овуляторный пик             | 0                                  | 50 | 202             | 32,1<br>(19,3-53,5)                             | 517<br>(429-622)                                  |
| Средняя лютеиновая фаза     | от +4 до +11                       | 50 | 127             | 36,5<br>(25,8-51,8)                             | 246<br>(217-279)                                  |

| Женщины в постменопаузе  | N   | Медиана (пг/мл) | Верхняя 95-я процентиль, предел: (95% ДИ) пг/мл |
|--------------------------|-----|-----------------|-------------------------------------------------|
| Без гормональной терапии | 160 | < 15,0          | 25,1<br>(19,9-30,0)                             |

Используется односторонний критерий в связи с несимметричностью распределения данных. Нормальный референсный интервал определен как значения  $\leq$  предела, верхней 95-й процентиля.

| Мужчины               | N   | Медиана (пг/мл) | Нижняя 2,5-я процентиль, предел, пг/мл | Верхняя 97,5-я процентиль, предел: (95% ДИ) пг/мл |
|-----------------------|-----|-----------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| возраст $\geq$ 19 лет | 129 | 22,2            | < 15,0                                 | 31,5<br>(29,8-33,1)                               |

| Дети                            | Возрастной диапазон (лет) | N   | Медиана (пг/мл) | Верхняя 95-я процентиль, предел: (95% ДИ) пг/мл |
|---------------------------------|---------------------------|-----|-----------------|-------------------------------------------------|
| Дети (мужского и женского пола) | от 0 до < 1               | 114 | < 15,0          | 38,2<br>(32,6-43,7)                             |
| Девочки в допубертатный период  | от 1 до < 12              | 117 | < 15,0          | 16,0<br>(< 15,0-20,3)                           |
| Девочки в пубертатный период    | от 12 до < 19             | 150 | 36,5            | 196<br>(162-230)                                |
| Мальчики в допубертатный период | от 1 до < 12              | 99  | < 15,0          | < 15,0                                          |
| Мальчики в пубертатный период   | от 12 до < 19             | 58  | 19,5            | 34,8<br>(30,8-38,7)                             |

Используется односторонний критерий в связи с несимметричностью распределения данных. Нормальный референсный интервал определен как значения  $\leq$  предела, верхней 95-й процентили.

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Типичные данные представлены только в иллюстративных целях. Характеристики, полученные в отдельных лабораториях, могут различаться.

### КОРРЕЛЯЦИЯ

Сравнение 135 значений с использованием теста Access Sensitive Estradiol на системе иммунологического анализа Access с масс-спектрометрией, включая сравнение с референсной процедурой измерений (RMP) ИР/ГХ/МС, разработанной в Гентском университете, и tandemный метод ЖХ-МС дали следующие статистические данные с применением регрессии Пассинга-Бэблока и корреляции Пирсона, по инструкции CLSI EP09-A3: <sup>19</sup>

| N                                | Диапазон наблюдений (пг/мл) | Пересечение (пг/мл) [95% ДИ]  | Наклон [95% ДИ]           | Коэффициент корреляции (r) |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 135 (объединенные ГХ-МС и ЖХ-МС) | От 15,7 до 4 838            | -2,957<br>[от -8,46 до 0,63]  | 0,98<br>[от 0,95 до 1,00] | 0,99                       |
| 48 (только ГХ-МС)                | От 15,7 до 4 838            | 3,224<br>[от -0,44 до 8,10]   | 0,99<br>[0,97-1,03]       | 0,99                       |
| 87 (только ЖХ-МС)                | От 17,3 до 2 119            | -5,121<br>[от -14,35 до 2,95] | 0,91<br>[от 0,83 до 1,04] | 0,97                       |

### ДИАПАЗОН ЛИНЕЙНОСТИ

Тест Access Sensitive Estradiol Access показал приемлемую линейность по диапазону аналитических измерений от 15,0 пг/мл (55,1 пмоль/л) до приблизительно 5 200 пг/мл (19 089 пмоль/л). На основании CLSI EP06-A <sup>20</sup> одна проба с высокой концентрацией [приблизительно 5 200 пг/мл] и одна проба с низкой концентрацией [приблизительно 8,8 пг/мл] были смешаны для получения 9 концентраций пробы, равномерно распределенных по диапазону аналитического измерения. Четыре повтора 7 проб, полученных путем смешивания, 8 повторов проб с низкой концентрацией и 4 повтора проб с высокой концентрацией были выполнены на нескольких системах иммунологического анализа Access.

## ПОГРЕШНОСТЬ

Тест Access Sensitive Estradiol демонстрирует внутрилабораторную (общую) погрешность  $\leq 10\%$  при концентрациях больше чем 30,0 пг/мл (110,1 пмоль/л) и внутрилабораторное (общее) стандартное отклонение (CO)  $\leq 5,00$  пг/мл (18,36 пмоль/л) при  $\leq 30,0$  пг/мл (110,1 пмоль/л).

Одно исследование, использующее шесть проб на основе сыворотки на одной системе иммунохимического анализа Access Immunoassay, с созданием всего 40 анализов, два повтора на анализ, в течение 10 дней с четырьмя запусками в день, предоставило следующие данные, которые были рассчитаны на основе инструкций CLSI EP05-A3<sup>21</sup>.

|           |    |                              | В пределах анализа |        | Между сериями |        | Между днями |        | Внутрилабораторная (общая погрешность) |        |
|-----------|----|------------------------------|--------------------|--------|---------------|--------|-------------|--------|----------------------------------------|--------|
| Образец:  | N  | Общее среднее (n=40) (пг/мл) | CO (пг/мл)         | CV (%) | CO (пг/мл)    | CV (%) | CO (пг/мл)  | CV (%) | CO (пг/мл)                             | CV (%) |
| Образец 1 | 82 | 23,3                         | 2,50               | Н/П    | 2,16          | Н/П    | 1,13        | Н/П    | 3,49                                   | Н/П    |
| Образец 2 | 84 | 41,7                         | 2,00               | 5%     | 1,75          | 4%     | 1,16        | 3%     | 2,90                                   | 7%     |
| Образец 3 | 84 | 173                          | 3,23               | 2%     | 2,95          | 2%     | 3,11        | 2%     | 5,36                                   | 3%     |
| Образец 4 | 84 | 799                          | 13,62              | 2%     | 18,96         | 2%     | 6,05        | 1%     | 24,11                                  | 3%     |
| Образец 5 | 84 | 1 608                        | 35,26              | 2%     | 35,89         | 2%     | 25,31       | 2%     | 56,32                                  | 4%     |
| Образец 6 | 84 | 3 477                        | 168,34             | 5%     | 225,36        | 6%     | 99,55       | 3%     | 298,39                                 | 9%     |

## Интерферирующие ВЕЩЕСТВА

В пробы человеческой сыворотки со значениями концентрации эстрадиола 150 и 500 пг/мл были добавлены разные концентрации перечисленных ниже веществ, и был выполнен анализ на нескольких системах иммунологического анализа Access. Значения были рассчитаны в соответствии с CLSI EP07-A2.<sup>22</sup> Путем проверки контрольных образцов была определена интерференция (без добавления интерферирующих веществ) и объединенные испытуемые пробы (с добавлением интерферирующих веществ). Ни одно из анализируемых соединений не вызвало значительной интерференции (определяемой как сдвиг дозы более чем на 10%) с использованием наибольших начений концентрации анализа, указанных в таблице ниже.

| Вещество                      | Высокая концентрация |
|-------------------------------|----------------------|
| Ацетаминофен                  | 20 мг/дл             |
| Ацетипалициловая кислота      | 65 мг/дл             |
| Аскорбиновая кислота          | 342 мкмоль/л         |
| Билирубин (конъюгированный)   | 43 мг/дл             |
| Билирубин (неконъюгированный) | 40 мг/дл             |
| Биотин                        | 200 нг/мл            |

| Вещество                           | Высокая концентрация |
|------------------------------------|----------------------|
| Фулвестрант                        | 25 000 пг/мл         |
| Гемоглобин                         | 300 мг/дл            |
| Гепарин                            | 3 000 Ед/л           |
| 2-гидрокси-ибупрофен               | 50 мг/дл             |
| Мультивитамины (Centrum, жидкость) | 0,38% (объем/объем)  |
| Тамоксифен                         | 4 мкмоль/л           |
| Триглицерид (Триолеин)             | 37 ммоль/л           |
| Общий белок                        | 12 г/дл              |
| Мочевая кислота                    | 1,4 ммоль/л          |

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Исследование проводили для оценки потенциальной перекрестной реактивности анализа с другими веществами, схожими по структуре с эстрадиолом. В пробы человеческой сыворотки со значениями концентрации эстрадиола приблизительно 150 и 500 пг/мл были добавлены разные концентрации перечисленных ниже веществ, и был выполнен анализ на нескольких системах иммунологического анализа Access. Значения были рассчитаны в соответствии с CLSI EP07-A2.<sup>22</sup> Ниже указана процентная перекрестная реакционная реактивность, наблюдаемая для перечисленных ниже веществ.

| Вещество                     | Наибольшая испытываемая концентрация (мкг/мл) | Наибольшая наблюдаемая перекрестная реактивность (%) | Критерии (%)<br>≤ |
|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|
| Альдостерон                  | 100                                           | 0,000030                                             | 0,90              |
| Андростенедиол               | 53,7                                          | 0,0030                                               | 1,40              |
| Андростенедион               | 50                                            | 0,000020                                             | 0,50              |
| Эстрадиола валерат           | 0,7                                           | 0,40                                                 | 1,00              |
| 17α-эстрадиол                | 2                                             | 0,0040                                               | 1,00              |
| 17β-эстрадиол 3 глюкуронид   | 0,3                                           | 0,10                                                 | 1,00              |
| 3,17β-эстрадиол диглюкуронид | 56,3                                          | 0,0030                                               | 1,00              |
| Эстриол                      | 4,2                                           | 0,050                                                | 1,00              |
| Эстриол-3-сульфат            | 3,7                                           | 0,00030                                              | 1,00              |
| Эстриол-17-сульфат           | 0,3                                           | 0,00200                                              | 1,00              |
| Эстрон                       | 0,4                                           | 0,40                                                 | 2,0               |
| Эстрон-3-глюкуронид          | 100                                           | 0,0020                                               | 1,00              |
| Эстрон-3-сульфат             | 14,1                                          | 0,0010                                               | 1,70              |
| Этинил эстрадиол             | 2,5                                           | 0,030                                                | 1,0               |
| Норгестрел                   | 100                                           | 0,000070                                             | 0,40              |
| Тестостерона                 | 34,2                                          | 0,00060                                              | 0,21              |

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

| Параметр                                                                                                        | Всего проб | Всего проверенных повторов на исследование | Всего запусков на исследование | Диапазон наблюдаемых результатов       | Критерии                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Предел бланка (LoB)</b><br>(наибольший результат измерения, который может наблюдаться для пробы бланка)      | 4          | 120                                        | 3                              | 5,0–7,5 пг/мл<br>(18,5–27,6 пмоль/л)   | ≤ 10,0 пг/мл<br>(≤ 36,7 пмоль/л) |
| <b>Предел обнаружения (LoD)</b> (наименьшая концентрация аналита, которая может последовательно обнаруживаться) | 5          | 225                                        | 5                              | 9,4–12,4 пг/мл<br>(34,5–45,4 пмоль/л)  | ≤ 15,0 пг/мл<br>(≤ 55,1 пмоль/л) |
| <b>Предел количественного определения (LoQ) ≤ 20% внутрилабораторного (общего) коэффициента вариации (CV)</b>   | 11         | 495                                        | 5                              | 10,4–15,1 пг/мл<br>(38,3–55,5 пмоль/л) | ≤ 19,0 пг/мл<br>(≤ 69,7 пмоль/л) |

В соответствии с дизайном исследования результаты рассчитывались с помощью протокола на основе CLSI EP17-A2<sup>23</sup> с тремя партиями реагента и одной партией калибратора на нескольких системах иммунологического анализа Access всего в течение шести исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Beckman Coulter, стилизованный логотип и упоминаемые здесь знаки продукции и услуг Beckman Coulter являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками корпорации Beckman Coulter в Соединенных Штатах и других странах.

Показания к применению: Не применимо.

Побочное действие: Не применимо.

Противопоказания: Не применимо.

Техническое обслуживание и ремонт: не применимо.

**Техническое обслуживание и ремонт: не применимо.**

При обращении с медицинскими отходами на территории Российской Федерации необходимо соблюдать местное законодательство и, в частности, санитарные правила и нормы № 2.1.7.2790-10 от 12 декабря 2010 г., "Санитарно-эпидемиологические требования по обращению с медицинскими отходами". Процедура утилизации отходов определяется в соответствии с правилами и предписаниями Федерального закона № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» от 24 июня 1998 г.

Предназначенный пользователь: лабораторный специалист.

## КЛЮЧ СИМВОЛОВ

**Физические и химические характеристики:**

Физические и химические характеристики смотрите в паспорте безопасности (MSDS) на официальном сайте [www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

Идентификация медицинских изделий с целью получения безопасной комбинации: При проведении теста Access Sensitive Estradiol не допускается использование материалов, кроме тех, что указаны в разделе инструкции "НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ"

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ: см. разделы инструкции "Методология", "Сбор и подготовка образцов", "Калибровка", "Контроль качества", "Проведение анализа", "Интерпретация результатов", "Выдача результатов".

Глоссарий символов доступен на сайте [techdocs.beckmancoulter.com](http://techdocs.beckmancoulter.com) (номер документа C02724)

#### Гарантийные обязательства:

1. Производитель гарантирует соответствие выпускаемых изделий требованиям нормативной и технической документации.
2. Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.
3. Производитель отвечает за недостатки изделия, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил пользования, условий транспортирования и хранения, либо третьих лиц, либо непреодолимой силы.
4. Производитель обязуется за свой счет заменить изделие, технические и функциональные характеристики (потребительские свойства) которого не соответствуют нормативной и технической документации, если указанные недостатки явились следствием скрытого дефекта материалов или некачественного изготовления изделия производителем.

По вопросам качества продукции обращаться к представителю производителя на территории РФ:

ООО «Бекмен Культер» 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д.21, стр.3 Тел. +7 (495) 228 67 00, e-mail: [beckman.ru@beckman.com](mailto:beckman.ru@beckman.com)

## ССЫЛКИ

1. National Institute of Standards and Technology. NIST Chemistry WebBook, SRD 69. Estradiol. 2017.
2. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Free Estradiol and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: Comparison of Measured and Calculated Values. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Vol. 12, 1457-1461, December 2003.
3. Whitely RJ, Meikle AW, Watts NB. Endocrinology: Part VII: Gonadal Steroids in Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Edition. 1994. Edited by Burtis, CA and Ashwood ER. Philadelphia, PA: W B Saunders Co., 1857-1863.
4. Bulun SE, Adashi EY, The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis, in Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. Edited by Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 541-614, 2008.
5. Burger HG, Hale GE, Robertson DM and Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Human Reproduction Update*, Vol.13, No.6 pp. 559-565, 2007.
6. Styne DM and Grumbach MM, Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders, in Williams Textbook of Endocrinology, 11<sup>th</sup> edition. Edited by Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 969-1166, 2008.
7. Hendriks DJ, Klinkert ER, Bancsi LFJMM, Looman CWN, Habbema JDF, te Velde ER, and Broekmans FJ. Use of Stimulated Serum Estradiol Measurements for the Prediction of Hyperresponse to Ovarian Stimulation in Vitro Fertilization (IVF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 21, No. 3, March 2004.
8. Petrone AB, Simpkins JW, and Barr TL. 17 $\beta$ -Estradiol and Inflammation: Implications for Ischemic Stroke. *Aging and Disease*, Volume 5, Number 5; 340-345, October 2014.
9. Newman JD and Handelsman DJ. Challenges to the Measurement of Oestradiol: Comments on an Endocrine Society Position Statement. *Clin Biochem Rev* 35 (2) 2014 75-80.
10. Bhasin S, Testicular Disorders, in Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. Edited by Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 645-737, 2008.
11. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
12. Approved Standard - Sixth Edition, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, GP41-A6. 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute.
13. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC = QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
14. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037-1038.
15. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48: 613-621.
16. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. *Journal of Immunological Methods* 2006; 311: 174-177.
17. Karbasy K, Lin DCC, Stoianov A, Chan MK, Bevilacqua V, Chen Y, Adeli K. Pediatric reference value distributions and covariate-stratified reference intervals for 29 endocrine and special chemistry biomarkers on the Beckman Coulter Immunoassay Systems: a CALIPER study of healthy community children. *Clin Chem Lab Med* 2015.

18. Approved Guideline - Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, EP28-A3c. October 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
19. Approved Guideline - Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, EP09-A3. August 2013. Clinical and Laboratory Standards Institute.
20. Approved Guideline - Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach, EP06-A. April 2003. Clinical and Laboratory Standards Institute.
21. Approved Guideline - Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods, EP05-A3. August 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute.
22. Approved Guideline - Interference Testing in Clinical Chemistry, EP07-A2. November 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute.
23. Approved Guideline - Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, EP17-A2. June 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute.

**EC REP** Beckman Coulter Eurocenter S.A., 22, rue Juste-Olivier. Case Postale 1044, CH - 1260 Nyon 1, Switzerland  
Tel: +41 (0)22 365 36 11



Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd., Brea, CA 92821 U.S.A.  
ООО «Бекмен Культер», 109004 Москва, Россия, ул. Станиславского, д. 21, стр. 3.  
Тел. +7 (495) 228 67 00, e-mail: [beckman.ru@beckman.com](mailto:beckman.ru@beckman.com)

Перевод с английского языка на русский язык



**Инструкция по применению**

**Реагент для высокочувствительного определения эстрадиола в сыворотке и плазме крови человека для диагностики in vitro на анализаторах иммунохимических серий ACCESS system**

Я, Дженнифер Беннетт, в качестве должным образом уполномоченного специалиста по нормативно-правовому регулированию в и от имени компании Бекмен Культер Инк., согласно имеющимся у меня сведениям заявляю, что прилагаемые копии являются точными копиями Инструкции по применению, включенной в регистрационное досье с целью предоставления подтверждающей информации для регистрации указанных ниже продуктов.

**Название продукта**

Высокочувствительный эстрадиол, реагент (Access Sensitive Estradiol)

**Каталожный №**

B84493

Подписано от имени Бекмен Культер Инк.

/Подпись/

Дженнифер Беннетт, специалист по нормативно-правовому регулированию  
Ведущий аналитик по нормативно-правовому регулированию  
Бекмен Культер, Инк.

Штат Миннесота

сс

Округ Карвер)

*/Печать: ДЖИН В ПЕТЕРСЕН (JEAN V PETERSEN)*

*Государственный нотариус*

*Миннесота /*

Подписано под присягой в моем присутствии 17 июня 2019 года.

/Подпись/

Государственный нотариус

ДЖИН В ПЕТЕРСЕН (JEAN V  
PETERSEN)

Государственный нотариус  
Миннесота

Срок действия лицензии истекает  
31 января 2022 г.

Бекмен Культер, Инк.

250 С. Крамер Бульвар

Брея, штат Калифорния 92821

Телефон: (714) 993-5321

Факсимиле: (714)961-4165

Адрес в сети Интернет: [www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

Текст данного документа перевёл переводчик Черноситов Сергей Игорьевич. Знание иностранного языка подтверждаю. Выполненный перевод является правильным, точным и полным.

**Российская Федерация**

**Город Москва**

**Двадцать третьего июля две тысячи девятнадцатого года**

Я, Точкин Дмитрий Валерьевич, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Черноситова Сергея Игорьевича.

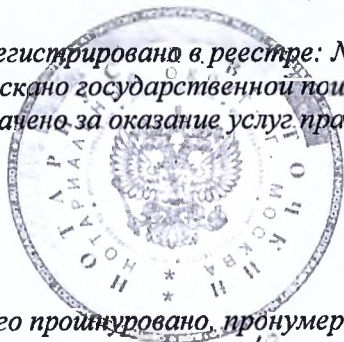
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2079-н/77-2019-3 3298

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

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



Д.В. Точкин

Всего проинформировано, пронумеровано  
и скреплено печатью 18 лист(а)(ов)

Нотариус

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать третьего июля две тысячи девятнадцатого года  
Я, Точкин Дмитрий Валерьевич, нотариус города Москвы,  
свидетельствую верность копии с представленного мне документа.  
Страницы с 1 по 17 представленного документа являются копией.  
Зарегистрировано в реестре: № 77/2019-н/77-2019-3-3322  
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 190 руб.  
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 950  
руб.



Всего прошито, пронумеровано, скреплено  
печатью \_\_\_\_19\_\_ лист(а) (ов)

Нотариус

Прошито в количестве 20 листов

«24» июля 2019 года

Директор направления "Клинические исследования"  
ООО «ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова

