



SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Handwritten signature

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 27. AUG. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

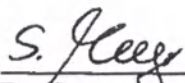
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 26 August 2021
i.V.


Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

REF



SYSTEM

08818916190

08818916500

100

cobas e 402
cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
AMHP	10158

Обратите внимание

Результаты, которые предполагается использовать для подбора дозы фоллитропина дельта производства Ferring, должны сопровождаться следующим утверждением:

Это значение АМГ в пмоль/л было получено с помощью теста Elecsys AMH Plus и подходит для индивидуального подбора дозы фоллитропина дельта производства Ferring.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и плазме крови человека. Определение АМГ используется для оценки овариального резерва и прогнозирования ответа на контролирующую оварийную стимуляцию (КОС) в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными.

Кроме того, определение АМГ (в пмоль/л) в сочетании с массой тела используется для подбора индивидуальной суточной дозы человеческого рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) — фоллитропина дельта производства Ferring (в соответствии с действующей инструкцией по применению фоллитропина дельта производства Ferring) — при контролируемой оварийной стимуляции для одновременного созревания большого количества фолликулов у женщин, получающих лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Антимюллеров гормон представляет собой гомодимерный гликопротеин из семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β). Все члены этого суперсемейства участвуют в регуляции роста и дифференцировки тканей. Перед секрецией гормон подвергается гликозилированию и димеризации с образованием предшественника с молекулярной массой около 140 кДа, состоящего из 2 идентичных связанных дисульфидными мостиками субъединиц с молекулярной массой 70 кДа. Каждый мономер содержит крупную N-концевую про-область и намного меньший C-концевой зрелый домен. Считается, что, в отличие от других членов семейства TGF β , для полной биологической активности АМГ необходим N-концевой домен, который усиливает активность C-концевого домена.^{1,2}

Во время транзита через цитоплазму часть АМГ расщепляется в специфическом участке между про-областью и зрелым доменом с образованием биологически активных N-концевого гомодимера с молекулярной массой 110 кДа и C-концевого гомодимера с массой 25 кДа, которые остаются связанными в нековалентном комплексе. Рецептор АМГ типа II (АМГ RII) обладает способностью связывать только биологически активную форму АМГ.²

У мужчин АМГ секретируется клетками Сертоли в яичках. Во время эмбрионального развития секреция АМГ клетками Сертоли яичек обеспечивает регрессию мюллерового протока и нормальное развитие мужских половых органов. Секреция АМГ клетками Сертоли начинается во время эмбриогенеза и продолжается в течение всей жизни. АМГ непрерывно продуцируется яичками до достижения половой зрелости, а затем его уровень медленно снижается до постпубертатных значений.³

У женщин АМГ играет важную роль в фолликулогенезе в яичниках.⁴ Развитие фолликулов в яичниках состоит из двух отдельных стадий: начального рекрутирования, при котором примордиальные фолликулы начинают созревать, и циклического рекрутирования, которое приводит к росту группы малых антральных фолликулов, среди которых впоследствии выделяется доминантный фолликул (который будет

овулировать). Процесс циклического рекрутирования регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Экспрессия АМГ в гранулезных клетках начинается в первичных фолликулах и максимальна в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов диаметром до 6 мм. Когда рост фолликулов становится ФСГ-зависимым, экспрессия АМГ уменьшается и обнаружить гормон не удается. Этот паттерн экспрессии АМГ подтверждает ингибирующую роль АМГ на двух разных стадиях фолликулогенеза. Во-первых, АМГ ингибирует переход примордиальных фолликулов к созреванию и, таким образом, играет важную роль в регулировании количества фолликулов, остающихся в пуле примордиальных фолликулов. Во-вторых, АМГ ингибирует чувствительность фолликулов к ФСГ и, следовательно, играет определенную роль в процессе отбора фолликулов.^{5,6}

У женщин уровень АМГ в сыворотке крови меняется следующим образом: практически не определяется при рождении, достигает максимума после полового созревания, затем с возрастом наблюдается прогрессирующее снижение уровня АМГ и к менопаузе АМГ в крови не определяется.^{7,8} Показано, что уровни АМГ в сыворотке крови относительно стабильны во всех фазах менструального цикла, однако значимые колебания наблюдаются у молодых женщин.^{9,10,11} Кроме того, для АМГ характерны менее выраженные колебания уровня как в течение цикла, так и между циклами по сравнению с ФСГ.¹⁰ При использовании комбинированных оральных контрацептивов уровни сывороточного АМГ значительно снижаются.¹² В клинической практике измерение АМГ применяется по ряду показаний.^{13,14,15} Главным образом, определение уровня АМГ в сыворотке крови используется для оценки овариального резерва, отражающего количество антральных и преантральных фолликулов, то есть для подсчета антральных фолликулов (ПДФ), а также для прогнозирования ответа на КОС.^{13,15,16} Также к показаниям к применению относятся диагностика нарушений полового развития у детей^{17,18} и контроль течения гранулезноклеточных опухолей (обнаружение остаточной опухоли или рецидива).^{19,20} Было предложено использовать АМГ в качестве суррогатного биомаркера для ПДФ при диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)^{21,22} и прогнозировании времени наступления менопаузы.^{23,24}

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к АМГ, и специфичное к АМГ моноклональное антитело, меченное рутиевым комплексом^a, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как AMHP.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

Elecsys AMH Plus

cobas®

- R1 Анти-АМГ-Ат-биотин, 1 флакон, 7.2 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к АМГ (мышинное)
1.0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7.5; консервант.
- R2 Анти-АМГ-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 7.2 мл:
Моноклональное антитело к АМГ (мышинное), меченное
рутениевым комплексом, 1.0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л,
pH 7.5; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и образцов (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности

Стабильность:

на борту анализаторов	16 недель
-----------------------	-----------

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Отбор сыворотки и Li-гепаринизированной плазмы крови должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или пробирок с разделительным гелем.

Не используйте ЭДТА-плазму.

Критерий: Степень извлечения в пределах $\pm 30\%$ от значения в сыворотке крови ≥ 3.57 пмоль/л (≥ 0.5 нг/мл); степень извлечения в пределах ± 1.43 пмоль/л (± 0.2 нг/мл) для значения в сыворотке крови < 3.57 пмоль/л (< 0.5 нг/мл) и угловой коэффициент 0.9-1.1 + смещение при 7.14 пмоль/л (1 нг/мл) и 25 пмоль/л (3.5 нг/мл) $\leq 10\%$ + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 3 дня при 20-25 °C, 5 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 07957203190, CalSet AMH Plus, для 4 x 1.0 мл
 - REF 07957211190, PreciControl AMH Plus, для 4 x 2.0 мл
 - REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e
- Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:
- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
 - REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
 - REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

Elecsys AMH Plus

cobas®

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован относительно теста AMH Gen II ELISA (немодифицированная версия без предварительного разведения) компании Beckman Coulter.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. кассеты **cobas e**, которая находится на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl AMH Plus.

В комбинации с PreciControl AMH Plus также может использоваться дополнительный подходящий контрольный материал.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Особое внимание необходимо уделить тому, чтобы точность и прецизионность результатов тестирования находились в допустимых пределах. Помимо соответствия заданным целевым диапазонам PreciControl AMH Plus, необходимо убедиться, что систематическое смещение относительно заданного целевого значения находится в пределах $\pm 12\%$, коэффициент вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 8\%$, а максимальная суммарная погрешность (TE) находится в пределах $\pm 25\%$ ($TE = |смещение| + 1.65 \cdot CV$). Для контроля качества рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в пмоль/л или нг/мл).

Коэффициенты пересчета:

пмоль/л $\times 0.14 =$ нг/мл

нг/мл $\times 7.14 =$ пмоль/л

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.62 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
IgG	≤ 2.5 г/дл
IgA	≤ 1.8 г/дл
IgM	≤ 0.5 г/дл

Критерий: отклонение $\leq 10\%$.

Не наблюдалось какой-либо интерференции, связанной с ревматоидным фактором в концентрации до 1000 МЕ/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях АМГ до 9996 пмоль/л (1400 нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов
In vitro было протестировано 20 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Интерференции не обнаружено до концентраций, указанных в таблице ниже.

Активный агент	Испытанная концентрация мг/л
Ацетилцистеин	1660
Ампициллина натриевая соль	1000
Аскорбиновая кислота	300
Циклоспорин	5
Цефокситин	2500
Гепарин	5000 Е
Леводопа	20
Метилдопа	20
Метронидазол	200
Фенилбутазон	400
Доксициклин	50
Ацетилсалициловая кислота	1000
Рифампицин	60
Ацетаминофен	200
Ибупрофен	500
Теofilлин	100
Трипторелина ацетат	0.1
Метформин	2000
Фолиевая кислота	0.4
Левотироксин	0.2

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Elecsys AMH Plus

cobas®

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.07-164 пмоль/л (0.01-23 нг/мл) (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.07 пмоль/л (< 0.01 нг/мл). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 164 пмоль/л (> 23 нг/мл) или до 328 пмоль/л (46 нг/мл) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.049 пмоль/л (0.007 нг/мл)

Предел обнаружения = 0.07 пмоль/л (0.01 нг/мл)

Предел количественного определения = 0.214 пмоль/л (0.030 нг/мл)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиль при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Разведение

Образцы с концентрациями АМГ выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 71.4 пмоль/л (> 10 нг/мл).

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

В исследовании, проведенном в выборке из представителей европеоидной расы с использованием теста Elecsys AMH Plus и образцов, отобранных у клинически здоровых взрослых добровольцев (148 мужчин, 887 женщин, не принимающих контрацептивы) и 149 женщин с СПКЯ, были получены следующие результаты (исследование Roche № RD001727):

	N	2.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ ^{b)})	5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	Медиана нг/мл (95 % ДИ)	95-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)
Клинически здоровые мужчины						
	148	0.77 (0.17-1.58)	1.43 (0.256-1.97)	4.79 (4.35-5.35)	11.6 (10.3-17.0)	14.5 (10.9-17.6)
Клинически здоровые женщины (лет)						

	N	2.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ ^{b)})	5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	Медиана нг/мл (95 % ДИ)	95-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)
• 20-24	150	1.22 (0.478-1.67)	1.52 (0.758-1.81)	4.00 (3.60-4.44)	9.95 (7.87-13.6)	11.7 (9.11-15.7)
• 25-29	150	0.890 (0.493-1.21)	1.20 (0.797-1.75)	3.31 (3.00-3.89)	9.05 (7.59-10.3)	9.85 (8.91-11.3)
• 30-34	138	0.576 (0.256-0.958)	0.711 (0.256-1.12)	2.81 (2.35-3.47)	7.59 (6.84-9.52)	8.13 (7.27-9.72)
• 35-39	138	0.147 (0.053-0.474)	0.405 (0.053-0.496)	2.00 (1.73-2.36)	6.96 (5.31-9.37)	7.49 (6.49-10.9)
• 40-44	142	0.027 (0.010-0.063)	0.059 (0.017-0.119)	0.882 (0.726-1.13)	4.44 (2.94-5.56)	5.47 (3.92-6.76)
• 45-50	169	0.010 (0.010-0.010)	0.010 (0.010-0.010)	0.194 (0.144-0.269)	1.79 (1.43-2.99)	2.71 (1.79-4.16)
Женщины с СПКЯ*						
	149	1.86 (1.54-2.50)	2.41 (1.67-3.01)	6.81 (6.30-7.42)	17.1 (13.3-20.3)	18.9 (16.0-21.1)

b) ДИ = доверительный интервал

	N	2.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	Медиана пмоль/л (95 % ДИ)	95-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)
Клинически здоровые мужчины						
	148	5.5 (1.2-11.3)	10.2 (1.8-14.1)	34.2 (31.1-38.2)	82.8 (73.5-121)	103 (78.1-125)
Клинически здоровые женщины (лет)						
• 20-24	150	8.71 (3.41-11.9)	10.9 (5.41-12.9)	28.6 (25.7-31.7)	71.0 (56.2-97.1)	83.6 (65.0-112)
• 25-29	150	6.35 (3.52-8.64)	8.57 (5.69-12.5)	23.6 (21.4-27.8)	64.6 (54.2-73.5)	70.3 (63.6-81.0)
• 30-34	138	4.11 (1.83-6.84)	5.08 (1.83-8.00)	20.0 (16.8-24.8)	54.2 (48.8-68.0)	58.0 (51.9-69.4)
• 35-39	138	1.05 (0.378-3.38)	2.89 (0.378-3.54)	14.2 (12.4-16.9)	49.7 (37.9-66.9)	53.5 (46.3-77.9)
• 40-44	142	0.193 (0.071-0.450)	0.421 (0.121-0.850)	6.29 (5.18-8.07)	31.7 (21.0-39.7)	39.1 (28.0-48.3)
• 45-50	169	0.071 (0.071-0.071)	0.071 (0.071-0.071)	1.39 (1.03-1.92)	12.8 (10.2-21.3)	19.3 (12.8-29.7)
Женщины с СПКЯ*						

N	2.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	Медиана пмоль/л (95 % ДИ)	95-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)
149	13.3 (11.0-17.8)	17.2 (11.9-21.5)	48.6 (45.0-53.0)	122 (95.0-145)	135 (114-151)

* В соответствии с пересмотренными диагностическими критериями СПКЯ, определенными рабочей группой ESHRE/ASRM (ESHRE = Европейское общество репродукции человека и эмбриологии; ASRM = Американское общество репродуктивной медицины) в Роттердаме (Роттердамский консенсус).²⁵

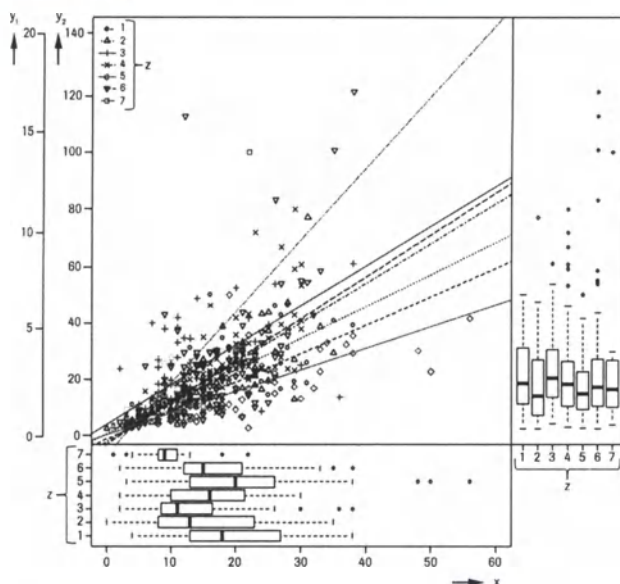
Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Применение АМГ для оценки овариального резерва

Применение АМГ для оценки овариального резерва было изучено в проспективном исследовании с участием $n = 451$ женщины в возрасте 18-44 лет. Согласно полученным данным значения АМГ коррелировали с результатами ПАФ у этих женщин (исследование Roche № RD001542). ПАФ выполняли путем трансвагинального ультразвукового исследования, измеряя количество фолликулов диаметром 2-10 мм. И ПАФ, и определение АМГ выполняли в дни 2-4 одного и того же менструального цикла. От 17 до 115 женщин было набрано в каждом из 6 различных европейских центров и в 1 центре в Австралии.

Значимых различий в отношении средних значений АМГ между центрами не наблюдалось (p -значение = 0.301). Средние значения возраста между центрами различались значимо; также наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнем АМГ и возрастом (коэффициент корреляции Спирмена составил -0.47). Значимых различий между центрами в отношении стандартизированных по возрасту значений АМГ не выявлено (p -значение = 0.193). Результаты ПАФ значимо различались между центрами, как со стандартизацией по возрасту, так и без нее. Общая корреляция АМГ с результатами ПАФ составила 0.68 (ранговый коэффициент Спирмена).

Ниже приведена диаграмма рассеяния значений АМГ относительно результатов ПАФ, а также распределения значений АМГ и результатов ПАФ по центрам.



x: ПАФ (N)

y₁: АМГ (нг/мл)

y₂: АМГ (пмоль/л)

z: Центр

Таблица сходимости на основе абсолютных результатов ПАФ 7 и 15

На основании двух пороговых значений для результатов ПАФ (7 и 15) было определено 3 группы (0-7, 8-15, > 15)^{26,27}. В соответствии с показателями распространенности в этих группах (15 %, 37 %, 48 %) для определения 3 групп были рассчитаны квантили значений АМГ ($c_1 = 4.86$ пмоль/л или 0.681 нг/мл, $c_2 = 16.2$ пмоль/л или 2.27 нг/мл). Сходимость результатов представлена по группам АМГ в абсолютных значениях и в процентах.

Учитывая значительную вариабельность результатов ПАФ, обусловленную различиями в оснащении центров оборудованием и субъективностью УЗИ, каждый центр должен оценить возможность применения таблицы сходимости в условиях конкретного центра.

	ПАФ 0-7	ПАФ 8-15	ПАФ > 15	N
АМГ ≤ 4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл)	43 (63.2 %)	22 (32.4 %)	3 (4.4 %)	68
4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл) < АМГ ≤ 16.2 пмоль/л (2.27 нг/мл)	20 (12.0 %)	95 (56.9 %)	52 (31.1 %)	167
АМГ > 16.2 пмоль/л (2.27 нг/мл)	3 (1.4 %)	52 (24.1 %)	161 (74.5 %)	216
N	66	169	216	451

Для пациенток с АМГ ≤ 4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл) вероятность низкого результата ПАФ (0-7) составляет 63 %, среднего результата ПАФ (8-15) — около 32 %, а высокого (> 15) — только 4.4 %.

Для пациенток с высоким значением АМГ (> 16.2 пмоль/л; 2.27 нг/мл) вероятность высокого результата ПАФ (> 15) составляет 75 %, среднего результата ПАФ (8-15) — 24 %, а низкого (< 8) — только 1.4 %.

Применение АМГ для прогнозирования гиперответа на контролируемую овариальную стимуляцию

В ходе внешнего исследования «Клиническая оценка применения теста Elecsys AMH для прогнозирования ответа на контролируемую овариальную стимуляцию» (исследование Roche № CIM RD 001695) были получены следующие результаты.

Концентрация АМГ была определена у 149 женщин в ходе первого цикла контролируемой овариальной стимуляции для последующего экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием протокола с антагонистами ГнРГ. В исследование были включены женщины младше 44 лет с регулярным менструальным циклом, у которых при трансвагинальном УЗИ органов малого таза не было выявлено серьезной патологии. В исследование не включали женщин с СПКЯ, эндокринными или метаболическими заболеваниями, а также женщин, у которых проводилось ЭКО с донорскими ооцитами. Все женщины получали стандартную стимулирующую дозу ФСГ — 150 МЕ /сутки. Для последующего (после завершения цикла терапии) анализа значений АМГ кровь отбирали перед началом стимуляции ФСГ. Гиперответ наблюдался у 16 женщин. Гиперответ определялся как забор > 15 ооцитов либо отмена цикла стимуляции при выявлении более 20 фолликулов диаметром > 12 мм и значениях эстрадиола > 11700 пмоль/л или при выявлении более 30 фолликулов диаметром > 12 мм. Клинические характеристики применения теста Elecsys AMH для прогнозирования гиперответа на КОС оценивали методом ROC-анализа с использованием порогового значения 15 пмоль/л (2.1 нг/мл), определенного ранее.^{28,29} Прогнозирование гиперответа считалось значимым при значении площади под кривой (AUC) 82.1 % (ДИ 72.5-91.7 %). Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость (PPV) и отрицательная прогностическая значимость (NPV) при использовании порогового значения АМГ 15.0 пмоль/л (2.1 нг/мл) представлены в таблице ниже.

Гиперответ	
Пороговое значение АМГ	15.0 пмоль/л (2.10 нг/мл)

Elecsys AMH Plus

cobas®

Гиперответ		
	Оценка	95 % ДИ
Чувствительность	81.3 %	54.4-96.0 %
Специфичность	64.7 %	55.9-72.8 %
PPV	21.7 %	12.1-34.2 %
NPV	96.6 %	90.5-99.3 %

Применение АМГ для подбора индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта производства Ferring

Фоллитропин дельта получают с использованием линии клеток человека (PER.C6®) и технологии рекомбинантной ДНК.^{29,30,31} Держателем регистрационного удостоверения на фоллитропин дельта является компания Ferring.

Применение концентрации АМГ (в пмоль/л), определенной с помощью теста Elecsys AMH Plus, в сочетании с массой тела одобрено для подбора индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта при КОС для одновременного созревания большого количества фолликулов у женщин, получающих лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ). Оценивалось только применение теста Elecsys AMH Plus для определения индивидуальной дозы фоллитропина дельта (Ferring). Индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта, подобранный на основе значений АМГ, был валидирован в клиническом исследовании ESTHER-1 фазы III — проспективном рандомизированном контролируемом слепом для эксперта многоцентровом многонациональном исследовании в параллельных группах, направленном на сравнение эффективности и безопасности фоллитропина дельта и фоллитропина альфа (рандомизация 1:1). В исследовании были включены женщины в возрасте 18-40 лет, у которых проводилась контролируемая овариальная стимуляция для ЭКО или ИКСИ с использованием протокола с антагонистами ГнРГ.³² В этом исследовании 665 пациенток, которых готовили к ЭКО/ИКСИ и которые были рандомизированы в группу с применением фоллитропина дельта, получили индивидуальную дозу фоллитропина дельта, определенную на основе их массы тела и концентрации АМГ (в пмоль/л), измеренной с помощью теста Elecsys AMH Plus. Индивидуальная суточная доза фоллитропина дельта не менялась на протяжении всей стимуляции.

Важная информация: Перед назначением препарата врач обязан прочитать и понять утвержденную в стране действующую инструкцию по применению фоллитропина дельта (Ferring); в этом документе приводятся актуальные сведения о режиме дозирования, клинической эффективности и безопасности препарата.³³

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.355	0.00744	2.1	0.0136	3.8
Сыворотка крови человека 2	6.43	0.0935	1.5	0.179	2.8

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 3	33.1	0.511	1.5	1.19	3.6
Сыворотка крови человека 4	96.7	1.39	1.4	3.58	3.7
Сыворотка крови человека 5	153	2.89	1.9	4.90	3.2
PreciControl AMH Plus 1	7.41	0.0945	1.3	0.210	2.8
PreciControl AMH Plus 2	36.7	0.297	0.8	1.05	2.9

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.0497	0.00104	2.1	0.00190	3.8
Сыворотка крови человека 2	0.901	0.0131	1.5	0.0251	2.8
Сыворотка крови человека 3	4.64	0.0715	1.5	0.167	3.6
Сыворотка крови человека 4	13.5	0.194	1.4	0.501	3.7
Сыворотка крови человека 5	21.4	0.405	1.9	0.686	3.2
PreciControl AMH Plus 1	1.04	0.0132	1.3	0.0294	2.8
PreciControl AMH Plus 2	5.14	0.0415	0.8	0.147	2.9

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 07957246190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 198

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.956x + 0.0139$$

$$y = 0.959x + 0.0180$$

$$r = 0.980$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.135 до 22.2 нг/мл.

При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 07957246190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 198

Elecsys AMH Plus

cobas®

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.956x + 0.0990$$

$$y = 0.959x + 0.128$$

$$r = 0.980$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.961 до 159 пмоль/л.

б) При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 08818061190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 198

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.968x + 0.0854$$

$$y = 0.958x + 0.133$$

$$r = 0.974$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.125 до 21.5 нг/мл.

При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 08818061190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 198

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.968x + 0.610$$

$$y = 0.958x + 0.947$$

$$r = 0.974$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.895 до 154 пмоль/л.

с) При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 200

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 1.00x - 0.079$$

$$y = 1.01x - 0.113$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.132 до 21.6 нг/мл.

При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 08818916190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 200

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 1.00x - 0.562$$

$$y = 1.01x - 0.804$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.944 до 154 пмоль/л.

Аналитическая специфичность

Используемые моноклональные антитела обладают высокой специфичностью к АМГ человека. Были получены следующие данные о перекрестной реактивности:

Реагент для перекрестного связывания	Испытанная концентрация	Перекрестная реактивность %
Ингибин А	100 нг/мл	н/о ^{с)}
Активин А	100 нг/мл	н/о
ЛГ	500 мМЕ/мл	н/о
ФСГ	500 мМЕ/мл	н/о

с) н/о = не обнаруживается

Список литературы

- Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol* 1993;7(2):247-257.
- di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A, et al. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol* 2010;24(11):2193-206.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):81-92.
- Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(9):340-347.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1):1-9.
- Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(6):331-341.
- Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, et al. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod* 2012;18(2):79-87.
- Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014;101(2):523-529.
- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-1840.
- van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 2010;25(1):221-227.
- Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):664-669.
- Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, et al. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013;99(5):1305-1310.
- Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013;99(4):963-969.
- Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99(6):1469-1475.
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-385.
- La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):124-140.
- Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012;30(5):364-373.
- Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013;1(1):3-16.
- La Marca A, Volpe A. The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):265-273.
- Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibin B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847-855.
- Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26(11):3123-3129.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3332-3340.

Elecsys AMH Plus

cobas®

- 23 Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, et al. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-müllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):729-735.
- 24 Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Hum Reprod* 2014;29(3):584-591.
- 25 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
- 26 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-1624.
- 27 van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2012;18:12:29.
- 28 Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22(9):2414-21.
- 29 Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102(6):1633-40.e5.
- 30 Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1299-307.
- 31 Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):902-12.
- 32 ClinicalTrials.gov - Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01956110. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>.
- 33 Applicable prescribing information of follitropin delta; Ferring.
- 34 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

pH

R1	7,3-7,7
R2	7,4-7,6
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,013 г/см ³ ± 10 %
R2	1,013 г/см ³ ± 10%
M	1,01 г/см ³ (20°C) ± 5%

Чувствительность

Аналитическая чувствительность составляет не более 0,07 пмоль/л (0,01 нг/мл).

Линейность

Линейность была оценена в соответствии с процедурой CLSI EP06 A.

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 7,14 до 164 пмоль/л (от 1 до 23 нг/мл) не более 10%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %.

Тест на открытие

Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8 °С. Срок хранения максимально 15 мес., дату производства см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллера гормона иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus), варианты исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения антимюллера гормона иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Вес: 99 ± 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл ± 10%

Размеры (длина/ширина/высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 110 мм ± 10%

Толщина стенки: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Длина (всей крышки): 25,8 мм ± 10 %

Ширина (всей крышки): 21,8 мм ± 10 %

Высота (всей крышки): 28,8 мм ± 10 %

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно

ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 96 ± 10% мм x 35 ± 10% мм x 115 ± 10% мм.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для п-испытаний
	Дата изготовления		Глобальный номер предмета торговли
	Вверх (TOP)		Знак опасности
	QR-код		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Знак опасности
5. Код опасности H317
6. Коды ответных мер: P261, 272, P280, P333 + P313, P362 + P364, P501
7. Содержит достаточно для 100-испытаний
8. Название и адрес производителя
9. Страна происхождения
10. Предупреждение только для использования *in vitro*
11. CE-маркировка
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

14. Номер лота
15. Срок годности
16. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
17. QR-код
18. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
19. Дата изготовления
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Содержит достаточно для 100-испытаний
4. Состав
5. Номер лота
6. Срок годности
7. Знак опасности
8. Код опасности: H317
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение только для использования in vitro
11. QR-код
12. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)

Регистрационное удостоверение № 2018/7613 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 08818061190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно

осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus), варианты исполнения, 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 «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") 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 изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий 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 являются оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

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

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

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. Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

*Примечание:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (далее по тексту Платформа модульная cobas pro, cobas pro).

Используется совместно с:

- Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения антимюллерова гормона

иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl AMH Plus Elecsys and cobas e analyzers) (ПУ № ПЗН 2018/7612)

- Набор калибраторов для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (AMH CalSet cobas e analyzers) (ПУ № ПЗН 2018/7611)

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)
Нотариальная контора
Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 27 августа 2021 г.]

[Подпись]
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)**

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 26 августа 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Вилсон К.А., ди Клемент Н., Эренфелс К. (Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C) и др. "Мюллеровская ингибирующая субстанция требует своего N-концевого домена для поддержания биологической активности, нового открытия трансформирующего фактора роста - бета суперсемейства". Журнал "Молекулярная эндокринология" 1993;7(2):247-257.
- 2 ди Клемент Н., Джамина С.П., Людовской А. (di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A) и др. "Обработка антимюллеровского гормона регулирует активацию рецептора механизмом, отличным от TGF-бета". Журнал "Молекулярная эндокринология" 2010;24(11):2193-206.
- 3 Гринспон Р.П., Рей Р.А. (Grinspon RP, Rey RA). "Антимюллеровский гормон и функция клеток Сертоли в педиатрическом мужском гипогонадизме". Журнал "Исследование гормонов в педиатрии" 2010;73(2):81-92.
- 4 Брекманс Ф.Д., Виссер Д.А., Лавен Д.С. (Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон и дисфункция яичников". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 2008;19(9):340-347.
- 5 Виссер Д.А., де Джонг Ф.Х., Лавен Д.С. (Visser JA, de Jong FH, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон: новый маркер функции яичников". Журнал "Репродукция" 2006;131(1):1-9.
- 6 Виссер Д.А., Шиппер И., Лавен Д.С. (Visser JA, Schipper I, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон: маркер запаса яичника при первичной овариальной недостаточности". Журнал "Природа. Обзоры. Эндокринология" 2012;8(6):331-341.
- 7 Келсей Т.В., Андерсон Р.А., Райт П. (Kelsey TW, Anderson RA, Wright P) и др. "Оценка на основе данных о человеческом овариальном резерве". Журнал "Молекулярная репродукция человека" 2012;18(2):79-87.
- 8 Нельсон С.М., Илиодромити С., Флеминг Р. (Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R) и др. "Референсный диапазон для II поколения анализа антимюллеровского гормона: исследование популяции 10984 женщин по сравнению с установленной номограммой лаборатории диагностических систем". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2014;101(2):523-529.
- 9 Цепелидис С., Деврекер Ф., Демистер И. (Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I) и др. "Стабильные уровни сывороточного антимюллеровского гормона во время менструального цикла: проспективное исследование нормо-овуляторных женщин". Журнал "Репродукция человека" 2007;22:1837-1840.
- 10 ван Диссeldорп Д., Ламбалк К.Б., Кви Д. (van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J) и др. "Сравнение меж- и внутрициклической изменчивости антимюллеровских гормонов и антральных фолликулов". Журнал "Репродукция человека" 2010;25(1):221-227.
- 11 Овербек А., Брекманс Ф.Д., Хохенкэмп В.Д. (Overbeek A, Broekmans FJ, Hohenkamp WJ) и др. "Внутрициклические флуктуации антимюллеровского гормона у нормальных женщин с регулярным циклом: повторный анализ". "Репродуктивная биомедицина Онлайн" 2012;24(6):664-669.
- 12 Каллио С., Пуурунен Д., Руоконен А. (Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A) и др. "Снижение уровня антимюллеровского гормона у женщин с использованием комбинированной контрацепции независимо от пути введения". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(5):1305-1310.
- 13 Нельсон С.М. (Nelson SM). "Биомаркеры ответа яичников: текущие и будущие применения". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(4):963-969.
- 14 Андерсон Р.А., Валлас В.Х. (Anderson RA, Wallace WH). "Антимюллеровский гормон, оценка овариального резерва и репродуктивный результат молодого пациента с онкологическими заболеваниями". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(6):1469-1475.
- 15 Девайли Д., Андерсен К.И., Бейлен А. (Dewailly D, Andersen CY, Balen A) и др. "Физиология и клиническая эффективность антимюллеровского гормона у женщин". Журнал "Обновление репродукции человека" 2014;20(3):370-385.

- 16 Ла Марка А., Санкара С.К. (La Marca A, Sunkara SK). "Индивидуализация контролируемой стимуляции яичников в ЭКО с использованием маркеров овариального резерва: от теории к практике". Журнал "Обновление репродукции человека" 2014;20(1):124-140.
- 17 Джоссо Н., Рей Р., Пикард Д.И. (Josso N, Rey R, Picard JY). "Тестикулярный антимюллеровский гормон: клинические применения в DSD". Семинары по репродуктивной медицине 2012;30(5):364-373.
- 18 Рей Р.А., Гринспон Р.П., Готтлиб С. (Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S) и др. "Мужской гипогонадизм: расширенная классификация, основанная на подходе развития, эндокринной физиологии". Журнал "Андрология" 2013;1(1):3-16.
- 19 Ла Марка А., Волп А. (La Marca A, Volpe A). "Антимюллеровский гормон и рак яичников". Журнал "Обновление репродукции человека" 2007;13(3):265-273.
- 20 Гиртс И., Вергот И., Невен П. (Geerts I, Vergote I, Neven P) и др. "Роль ингибинов В и антимюллеровского гормона в диагностике и наблюдения за гранулезноклеточным раком". "Международный журнал гинекологического рака" 2009;19(5):847-855.
- 21 Девейли Д., Грониер Х., Понселет Е. (Dewailly D, Gronier H, Poncelet E) и др. "Диагностика синдрома поликистозных яичников (PCOS): пересмотр пороговых значений количества фолликулов на УЗИ и уровня сывороточного АМГ для определения поликистозных яичников". Журнал "Репродукция человека" 2011;26(11):3123-3129.
- 22 Илиодромити С., Келсей Т.В., Андерсон Р.А. (Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA) и др. "Может ли антимюллеровский гормон прогнозировать диагноз синдрома поликистозных яичников? Систематический обзор и метаанализ извлеченных данных". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2013;98(8):3332-3340.
- 23 Техрани Ф.Р., Солаймани-Додаран М., Тохиди М. (Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M) и др. "Моделирование возраста при менопаузе с использованием концентрации антимюллеровского гормона в сыворотке". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2013;98(2):729-735.
- 24 Доллемэн М., Депмэнн М., Ейджкемэнз М.Д. (Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ) и др. "Антимюллеровский гормон является более точным предиктором индивидуального времени менопаузы, чем возраст матери в период менопаузы". Журнал "Воспроизводство человека" 2014;29(3):584-591.
- 25 Роттердамская ESHRE/ASRM-спонсируемая группа по консенсусу PCOS. "Пересмотренный консенсус 2003 г. о диагностических критериях и долгосрочных рисках для здоровья, связанных с синдромом поликистозных яичников (PCOS)". Журнал "Репродукция человека" 2004;19(1):41-47.
- 26 Ферраретти А.П., Ла Марка А., Фаусер Б.К. (Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC) и др. "Рабочая группа ESHRE по определению плохого ответа яичников. "ESHRE консенсус в отношении определения "плохой ответа" на стимуляцию яичников для оплодотворения in vitro: критерии Болоньи". Журнал "Репродукция человека" 2011;26(7):1616-1624.
- 27 ван Тилборг Т.К., Ейджкемэнз М.Д., Лавен Д.С. (van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS) и др. "Исследование OPTIMIST: оптимизация экономической эффективности посредством индивидуализированных доз стимуляции ФСГ для лечения ЭКО. Рандомизированное контролируемое исследование". Журнал "БМС Женское здоровье" 2012;18;12:29.
- 28 Нелсон С.М., Ятес Р.В., Флеминг Р. (Nelson SM, Yates RW, Fleming R). "Сывороточный антимюллеровский гормон и ФСГ: прогнозирование живого рождения и экстремальные реакции в стимулированных циклах - последствия для индивидуализации терапии". Журнал "Репродукция человека" 2007;22(9):2414-21.
- 29 Арк Д.К., Андерсен А.Н., Фемандез-Санчес М. (Arce JC, Andersen AN, Femández-Sanchez M) и др. "Реакция яичников на рекомбинантный фолликуло-стимулирующий гормон человека: рандомизированное, антимюллеровский гормон-стратифицированное, доза-ответное исследование у женщин, подвергающихся in vitro

оплодотворению/интрацитоплазматической инъекции спермы". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2014;102(6):1633-40.e5.

- 30 Олсон Х., Сандстром Р., Грундемар Л. (Olsson H, Sandström R, Grundemar L). "Различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства рекомбинантного фолликуло-стимулирующего гормона (рФСГ), полученного из линии клеток человека, по сравнению с рФСГ из линии клеток, отличных от человека". "Журнал клинической фармакологии" 2014;54(11):1299-307.
- 31 Бош Е., Нибое Андерсен А., Барри П (Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P) и др. "Фолликулярные и эндокринные дозовые ответы в соответствии с уровнями антимюллеровских гормонов у пациентов с ЭКО, получавших новый рекомбинантный ФСГ человека (FE 999049)". Журнал "Клиническая эндокринология" (Оксфорд). 2015;83(6):902-12.
- 32 ClinicalTrials.gov - "Испытание стимуляции на основе фактических данных с человеческим рФСГ в Европе и остальном мире 1 (ESTHER-1)". Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01956110. Доступно по адресу: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>.
- 33 Применимая инструкция дельта фоллитропина; "Ферринг" (Ferring).
- 34 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Девятого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 44-1195

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 19 (девятнадцать) листов.



Л.В.Дейнеко





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Handwritten signature in blue ink.

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 27. AUG. 2021

Handwritten signature of Claudia Seeler.

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллера гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 26 August 2021****i.V.**

Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

REF		SYSTEM
08818061190	08818061500	100
		cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1590

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 472

Обратите внимание

Результаты, которые предполагается использовать для подбора дозы фоллитропина дельта производства Ferring, должны сопровождаться следующим утверждением:

Это значение АМГ в пмоль/л было получено с помощью теста Elecsys AMH Plus и подходит для индивидуального подбора дозы фоллитропина дельта производства Ferring.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и плазме крови человека. Определение АМГ используется для оценки овариального резерва и прогнозирования ответа на контролирующую овариальную стимуляцию (КОС) в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными.

Кроме того, определение АМГ (в пмоль/л) в сочетании с массой тела используется для подбора индивидуальной суточной дозы человеческого рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) — фоллитропина дельта производства Ferring (в соответствии с действующей инструкцией по применению фоллитропина дельта производства Ferring) — при контролируемой овариальной стимуляции для одновременного созревания большого количества фолликулов у женщин, получающих лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Антимюллеров гормон представляет собой гомодимерный гликопротеин из семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β). Все члены этого суперсемейства участвуют в регуляции роста и дифференцировки тканей. Перед секрецией гормон подвергается гликозилированию и димеризации с образованием предшественника с молекулярной массой около 140 кДа, состоящего из 2 идентичных связанных дисульфидными мостиками субъединиц с молекулярной массой 70 кДа. Каждый мономер содержит крупную N-концевую про-область и намного меньший C-концевой зрелый домен. Считается, что, в отличие от других членов семейства TGF β , для полной биологической активности АМГ необходим N-концевой домен, который усиливает активность C-концевого домена.^{1,2}

Во время транзита через цитоплазму часть АМГ расщепляется в специфическом участке между про-областью и зрелым доменом с образованием биологически активных N-концевого гомодимера с молекулярной массой 110 кДа и C-концевого гомодимера с массой 25 кДа, которые остаются связанными в нековалентном комплексе. Рецептор АМГ типа II (АМГ RII) обладает способностью связывать только биологически активную форму АМГ.²

У мужчин АМГ секретируется клетками Сертоли в яичках. Во время эмбрионального развития секреция АМГ клетками Сертоли яичек обеспечивает регрессию мюллерового протока и нормальное развитие мужских половых органов. Секреция АМГ клетками Сертоли начинается во время эмбриогенеза и продолжается в течение всей жизни. АМГ непрерывно продуцируется яичками до достижения половой зрелости, а затем его уровень медленно снижается до постпубертатных значений.³

У женщин АМГ играет важную роль в фолликулогенезе в яичниках.⁴ Развитие фолликулов в яичниках состоит из двух отдельных стадий: начального рекрутирования, при котором примордиальные фолликулы начинают созревать, и циклического рекрутирования, которое приводит к росту группы малых антральных фолликулов, среди которых

впоследствии выделяется доминантный фолликул (который будет овулировать). Процесс циклического рекрутирования регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Экспрессия АМГ в гранулезных клетках начинается в первичных фолликулах и максимальна в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов диаметром до 6 мм. Когда рост фолликулов становится ФСГ-зависимым, экспрессия АМГ уменьшается и обнаружить гормон не удается. Этот паттерн экспрессии АМГ подтверждает ингибирующую роль АМГ на двух разных стадиях фолликулогенеза. Во-первых, АМГ ингибирует переход примордиальных фолликулов к созреванию и, таким образом, играет важную роль в регулировании количества фолликулов, остающихся в пуле примордиальных фолликулов. Во-вторых, АМГ ингибирует чувствительность фолликулов к ФСГ и, следовательно, играет определенную роль в процессе отбора фолликулов.^{5,6}

У женщин уровень АМГ в сыворотке крови меняется следующим образом: практически не определяется при рождении, достигает максимума после полового созревания, затем с возрастом наблюдается прогрессирующее снижение уровня АМГ и к менопаузе АМГ в крови не определяется.^{7,8} Показано, что уровни АМГ в сыворотке крови относительно стабильны во всех фазах менструального цикла, однако значимые колебания наблюдаются у молодых женщин.^{9,10,11} Кроме того, для АМГ характерны менее выраженные колебания уровня как в течение цикла, так и между циклами по сравнению с ФСГ.¹⁰ При использовании комбинированных оральных контрацептивов уровни сывороточного АМГ значительно снижаются.¹² В клинической практике измерение АМГ применяется по ряду показаний.^{13,14,15} Главным образом, определение уровня АМГ в сыворотке крови используется для оценки овариального резерва, отражающего количество антральных и преантральных фолликулов, то есть для подсчета антральных фолликулов (ПДФ), а также для прогнозирования ответа на КОС.^{13,15,16} Также к показаниям к применению относятся диагностика нарушений полового развития у детей^{17,18} и контроль течения гранулезноклеточных опухолей (обнаружение остаточной опухоли или рецидива).^{19,20} Было предложено использовать АМГ в качестве суррогатного биомаркера для ПДФ при диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)^{21,22} и прогнозировании времени наступления менопаузы.^{23,24}

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к АМГ, и специфичное к АМГ моноклональное антитело, меченное рутиевым комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как AMHP.

Elecsys AMH Plus

cobas®

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:

Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-АМГ-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:

Биотинилированное моноклональное анти-АМГ антитело (мышинное) 1.0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7.5; консервант.

R2 Анти-АМГ-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:

Моноклональное анти-АМГ антитело (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1.0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7.5; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Отбор сыворотки и Li-гепаринизированной плазмы крови должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или пробирок с разделительным гелем.

Не используйте ЭДТА плазму.

Критерий: Степень извлечения в пределах $\pm 30\%$ от значения в сыворотке крови ≥ 3.57 пмоль/л (≥ 0.5 нг/мл); степень извлечения в пределах ± 1.43 пмоль/л (± 0.2 нг/мл) для значения в сыворотке крови < 3.57 пмоль/л (< 0.5 нг/мл) и угловой коэффициент 0.9-1.1 + смещение при 7.14 пмоль/л (1 нг/мл) и 25 пмоль/л (3.5 нг/мл) $\leq 10\%$ + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 3 дня при 20-25 °C, 5 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азиды.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 07957203190, CalSet AMH Plus, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 07957211190, PreciControl AMH Plus, для 4 x 2.0 мл
 - [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца или [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл, дилуэнт для разведения образца или [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
 - [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
 - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
 - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
 - [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов
- Дополнительные материалы для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Дополнительный материал для всех анализаторов:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Elecsys AMH Plus

cobas®

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Анализаторы **cobas e 601** и **cobas e 602**: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован относительно теста AMH Gen II ELISA (немодифицированная версия без предварительного разведения) компании Beckman Coulter.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. реагента, который находился на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждый месяц (28 дней) при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 7 дней (при использовании одного и того же реагента на борту анализатора);
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl AMH Plus.

В комбинации с PreciControl AMH Plus также может использоваться дополнительный подходящий контрольный материал.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

Особое внимание необходимо уделить тому, чтобы точность и прецизионность результатов тестирования находились в допустимых пределах. Помимо соответствия заданным целевым диапазонам PreciControl AMH Plus, необходимо убедиться, что систематическое смещение относительно заданного целевого значения находится в пределах $\pm 12\%$, коэффициент вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 8\%$, а максимальная суммарная погрешность (TE) находится в пределах $\pm 25\%$ ($TE = \text{смещение} + 1.65 \cdot CV$). Для контроля качества рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в пмоль/л или нг/мл).

Коэффициенты пересчета: $\text{пмоль/л} \times 0.14 = \text{нг/мл}$

$\text{нг/мл} \times 7.14 = \text{пмоль/л}$

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1.0 г/дл
Интралипид	≤ 1000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
IgG	≤ 2.5 г/дл
IgA	≤ 1.8 г/дл
IgM	≤ 0.5 г/дл

Критерий: отклонение $\leq 10\%$.

Не наблюдалось какой-либо интерференции, связанной с ревматоидным фактором в концентрации до 1000 МЕ/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях АМГ до 9996 пмоль/л (1400 нг/мл).

In vitro были протестированы 20 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Интерференции не обнаружено до концентраций, указанных в таблице ниже.

Активный агент	Испытанная концентрация мг/л
Ацетилцистеин	1660
Ампициллина натриевая соль	1000
Аскорбиновая кислота	300
Циклоспорин	5
Цефокситин	2500
Гепарин	5000 Е
Леводопа	20
Метилдопа	20
Метронидазол	200
Фенилбутазон	400
Доксициклин	50
Ацетилсалициловая кислота	1000
Рифампицин	60
Ацетаминофен	200
Ибупрофен	500
Теofilлин	100
Трипторелина ацетат	0.1
Метформин	2000
Фолиевая кислота	0.4
Левотироксин	0.2

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Elecsys AMH Plus

cobas®

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

0.07-164 пмоль/л (0.01-23 нг/мл) (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.07 пмоль/л (< 0.01 нг/мл). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 164 пмоль/л (> 23 нг/мл) или до 328 пмоль/л (46 нг/мл) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.049 пмоль/л (0.007 нг/мл)

Предел обнаружения = 0.07 пмоль/л (0.01 нг/мл)

Предел количественного определения = 0.214 пмоль/л (0.030 нг/мл)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} процентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Разведение

Образцы с концентрациями АМГ выше диапазона измерений можно автоматически развести дилуэнт Diluent Universal 2. Вручную разведение можно выполнить дилуэнт Diluent Universal 2 или Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 71.4 пмоль/л (> 10 нг/мл).

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

В исследовании, проведенном в выборке из представителей европеоидной расы с использованием теста Elecsys AMH Plus и образцов, отобранных у клинически здоровых взрослых добровольцев (148 мужчин, 887 женщин, не принимающих контрацептивы) и 149 женщин с СПКЯ, были получены следующие результаты (исследование Roche № RD001727):

	N	2.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ ^{b)})	5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	Медиана нг/мл (95 % ДИ)	95-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)
Клинически здоровые мужчины						
	148	0.77 (0.17-1.58)	1.43 (0.256-1.97)	4.79 (4.35-5.35)	11.6 (10.3-17.0)	14.5 (10.9-17.6)

	N	2.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ ^{b)})	5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	Медиана нг/мл (95 % ДИ)	95-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль нг/мл (95 % ДИ)
Клинически здоровые женщины (лет)						
• 20-24	150	1.22 (0.478-1.67)	1.52 (0.758-1.81)	4.00 (3.60-4.44)	9.95 (7.87-13.6)	11.7 (9.11-15.7)
• 25-29	150	0.890 (0.493-1.21)	1.20 (0.797-1.75)	3.31 (3.00-3.89)	9.05 (7.59-10.3)	9.85 (8.91-11.3)
• 30-34	138	0.576 (0.256-0.958)	0.711 (0.256-1.12)	2.81 (2.35-3.47)	7.59 (6.84-9.52)	8.13 (7.27-9.72)
• 35-39	138	0.147 (0.053-0.474)	0.405 (0.053-0.496)	2.00 (1.73-2.36)	6.96 (5.31-9.37)	7.49 (6.49-10.9)
• 40-44	142	0.027 (0.010-0.063)	0.059 (0.017-0.119)	0.882 (0.726-1.13)	4.44 (2.94-5.56)	5.47 (3.92-6.76)
• 45-50	169	0.010 (0.010-0.010)	0.010 (0.010-0.010)	0.194 (0.144-0.269)	1.79 (1.43-2.99)	2.71 (1.79-4.16)
Женщины с СПКЯ*						
	149	1.86 (1.54-2.50)	2.41 (1.67-3.01)	6.81 (6.30-7.42)	17.1 (13.3-20.3)	18.9 (16.0-21.1)

b) ДИ = доверительный интервал

	N	2.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	Медиана пмоль/л (95 % ДИ)	95-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)	97.5-й процен- тиль пмоль/л (95 % ДИ)
Клинически здоровые мужчины						
	148	5.5 (1.2-11.3)	10.2 (1.8-14.1)	34.2 (31.1-38.2)	82.8 (73.5-121)	103 (78.1-125)
Клинически здоровые женщины (лет)						
• 20-24	150	8.71 (3.41-11.9)	10.9 (5.41-12.9)	28.6 (25.7-31.7)	71.0 (56.2-97.1)	83.6 (65.0-112)
• 25-29	150	6.35 (3.52-8.64)	8.57 (5.69-12.5)	23.6 (21.4-27.8)	64.6 (54.2-73.5)	70.3 (63.6-81.0)
• 30-34	138	4.11 (1.83-6.84)	5.08 (1.83-8.00)	20.0 (16.8-24.8)	54.2 (48.8-68.0)	58.0 (51.9-69.4)
• 35-39	138	1.05 (0.378-3.38)	2.89 (0.378-3.54)	14.2 (12.4-16.9)	49.7 (37.9-66.9)	53.5 (46.3-77.9)
• 40-44	142	0.193 (0.071-0.450)	0.421 (0.121-0.850)	6.29 (5.18-8.07)	31.7 (21.0-39.7)	39.1 (28.0-48.3)
• 45-50	169	0.071 (0.071-0.071)	0.071 (0.071-0.071)	1.39 (1.03-1.92)	12.8 (10.2-21.3)	19.3 (12.8-29.7)

	N	2.5-й процентиль пмоль/л (95 % ДИ)	5-й процентиль пмоль/л (95 % ДИ)	Медиана пмоль/л (95 % ДИ)	95-й процентиль пмоль/л (95 % ДИ)	97.5-й процентиль пмоль/л (95 % ДИ)
Женщины с СПКЯ*						
	149	13.3 (11.0-17.8)	17.2 (11.9-21.5)	48.6 (45.0-53.0)	122 (95.0-145)	135 (114-151)

* В соответствии с пересмотренными диагностическими критериями СПКЯ, определенными рабочей группой ESHRE/ASRM (ESHRE = Европейское общество репродукции человека и эмбриологии; ASRM = Американское общество репродуктивной медицины) в Роттердаме (Роттердамский консенсус).²⁵

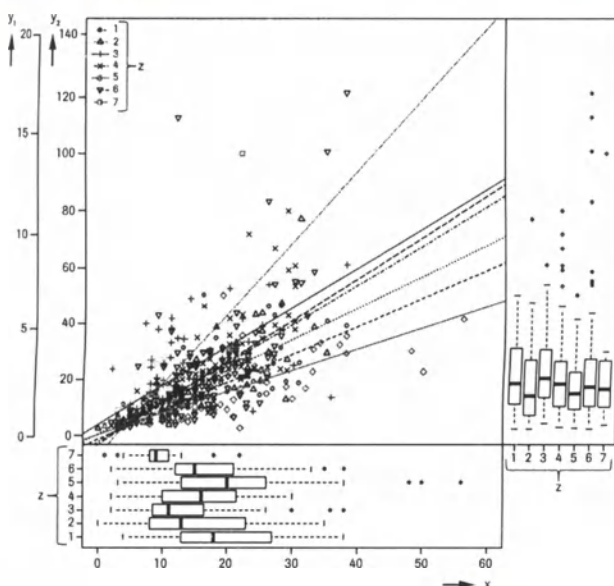
Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Применение АМГ для оценки овариального резерва

Применение АМГ для оценки овариального резерва было изучено в проспективном исследовании с участием $n = 451$ женщины в возрасте 18-44 лет. Согласно полученным данным значения АМГ коррелировали с результатами ПАФ у этих женщин (исследование Roche № RD001542). ПАФ выполняли путем трансвагинального ультразвукового исследования, измеряя количество фолликулов диаметром 2-10 мм. И ПАФ, и определение АМГ выполняли в дни 2-4 одного и того же менструального цикла. От 17 до 115 женщин было набрано в каждом из 6 различных европейских центров и в 1 центре в Австралии.

Значимых различий в отношении средних значений АМГ между центрами не наблюдалось (p -значение = 0.301). Средние значения возраста между центрами различались значимо; также наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнем АМГ и возрастом (коэффициент корреляции Спирмена составил -0.47). Значимых различий между центрами в отношении стандартизованных по возрасту значений АМГ не выявлено (p -значение = 0.193). Результаты ПАФ значимо различались между центрами, как со стандартизацией по возрасту, так и без нее. Общая корреляция АМГ с результатами ПАФ составила 0.68 (ранговый коэффициент Спирмена).

Ниже приведена диаграмма рассеяния значений АМГ относительно результатов ПАФ, а также распределения значений АМГ и результатов ПАФ по центрам.



x: ПАФ (N)

y₁: АМГ (нг/мл)

y₂: АМГ (пмоль/л)

z: Центр

Таблица сходимости на основе абсолютных результатов ПАФ 7 и 15

На основании двух пороговых значений для результатов ПАФ (7 и 15) было определено 3 группы (0-7, 8-15, > 15)^{26,27}. В соответствии с показателями распространенности в этих группах (15 %, 37 %, 48 %) для определения 3 групп были рассчитаны квантили значений АМГ ($c_1 = 4.86$ пмоль/л или 0.681 нг/мл, $c_2 = 16.2$ пмоль/л или 2.27 нг/мл). Сходимость результатов представлена по группам АМГ в абсолютных значениях и в процентах.

Учитывая значительную вариабельность результатов ПАФ, обусловленную различиями в оснащении центров оборудованием и субъективностью УЗИ, каждый центр должен оценить возможность применения таблицы сходимости в условиях конкретного центра.

	ПАФ 0-7	ПАФ 8-15	ПАФ > 15	N
АМГ ≤ 4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл)	43 (63.2 %)	22 (32.4 %)	3 (4.4 %)	68
4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл) < АМГ ≤ 16.2 пмоль/л (2.27 нг/мл)	20 (12.0 %)	95 (56.9 %)	52 (31.1 %)	167
АМГ > 16.2 пмоль/л (2.27 нг/мл)	3 (1.4 %)	52 (24.1 %)	161 (74.5 %)	216
N	66	169	216	451

Для пациенток с АМГ ≤ 4.86 пмоль/л (0.681 нг/мл) вероятность низкого результата ПАФ (0-7) составляет 63 %, среднего результата ПАФ (8-15) — около 32 %, а высокого (> 15) — только 4.4 %.

Для пациенток с высоким значением АМГ (> 16.2 пмоль/л; 2.27 нг/мл) вероятность высокого результата ПАФ (> 15) составляет 75 %, среднего результата ПАФ (8-15) — 24 %, а низкого (< 8) — только 1.4 %.

Применение АМГ для прогнозирования гиперответа на контролируемую овариальную стимуляцию

В ходе внешнего исследования «Клиническая оценка применения теста Elecsys AMH для прогнозирования ответа на контролируемую овариальную стимуляцию» (исследование Roche № CIM RD 001695) были получены следующие результаты.

Концентрация АМГ была определена у 149 женщин в ходе первого цикла контролируемой овариальной стимуляции для последующего экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием протокола с антагонистами ГнРГ. В исследование были включены женщины младше 44 лет с регулярным менструальным циклом, у которых при трансвагинальном УЗИ органов малого таза не было выявлено серьезной патологии. В исследование не включали женщин с СПКЯ, эндокринными или метаболическими заболеваниями, а также женщин, у которых проводилось ЭКО с донорскими ооцитами. Все женщины получали стандартную стимулирующую дозу ФСГ — 150 МЕ/сутки. Для последующего (после завершения цикла терапии) анализа значений АМГ кровь отбирали перед началом стимуляции ФСГ. Гиперответ наблюдался у 16 женщин. Гиперответ определялся как забор > 15 ооцитов либо отмена цикла стимуляции при выявлении более 20 фолликулов диаметром > 12 мм и значениях эстрадиола > 11700 пмоль/л или при выявлении более 30 фолликулов диаметром > 12 мм. Клинические характеристики применения теста Elecsys AMH для прогнозирования гиперответа на КОС оценивали методом ROC-анализа с использованием порогового значения 15 пмоль/л (2.1 нг/мл), определенного ранее.^{28,29} Прогнозирование гиперответа считалось значимым при значении площади под кривой (AUC) 82.1 % (ДИ 72.5-91.7 %). Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость (PPV) и отрицательная прогностическая значимость (NPV) при использовании порогового значения АМГ 15.0 пмоль/л (2.1 нг/мл) представлены в таблице ниже.

Elecsys AMH Plus

cobas®

Гиперответ		
Пороговое значение АМГ	15.0 пмоль/л (2.10 нг/мл)	
	Оценка	95 % ДИ
Чувствительность	81.3 %	54.4-96.0 %
Специфичность	64.7 %	55.9-72.8 %
PPV	21.7 %	12.1-34.2 %
NPV	96.6 %	90.5-99.3 %

Применение АМГ для подбора индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта производства Ferring

Фоллитропин дельта получают с использованием линии клеток человека (PER.C6®) и технологии рекомбинантной ДНК.^{29,30,31} Держателем регистрационного удостоверения на фоллитропин дельта является компания Ferring.

Применение концентрации АМГ (в пмоль/л), определенной с помощью теста Elecsys AMH Plus, в сочетании с массой тела одобрено для подбора индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта при КОС для одновременного созревания большого количества фолликулов у женщин, получающих лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ). Оценивалось только применение теста Elecsys AMH Plus для определения индивидуальной дозы фоллитропина дельта (Ferring). Индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта, подобранный на основе значений АМГ, был валидирован в клиническом исследовании ESTHER-1 фазы III — проспективном рандомизированном контролируемом слепом для эксперта многоцентровом многонациональном исследовании в параллельных группах, направленном на сравнение эффективности и безопасности фоллитропина дельта и фоллитропина альфа (рандомизация 1:1). В исследование были включены женщины в возрасте 18-40 лет, у которых проводилась контролируемая овариальная стимуляция для ЭКО или ИКСИ с использованием протокола с антагонистами ГнРГ.³² В этом исследовании 665 пациенток, которых готовили к ЭКО/ИКСИ и которые были рандомизированы в группу с применением фоллитропина дельта, получали индивидуальную дозу фоллитропина дельта, определенную на основе их массы тела и концентрации АМГ (в пмоль/л), измеренной с помощью теста Elecsys AMH Plus. Индивидуальная суточная доза фоллитропина дельта не менялась на протяжении всей стимуляции.

Важная информация: Перед назначением препарата врач обязан прочитать и понять утвержденную в стране действующую инструкцию по применению фоллитропина дельта (Ferring); в этом документе приводятся актуальные сведения о режиме дозирования, клинической эффективности и безопасности препарата.³³

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.046	0.0008	1.7	0.002	3.6

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 2	0.807	0.010	1.3	0.028	3.5
Сыворотка крови человека 3	4.32	0.076	1.8	0.158	3.7
Сыворотка крови человека 4	12.5	0.148	1.2	0.419	3.4
Сыворотка крови человека 5	20.1	0.295	1.5	0.738	3.7
PreciControl AMH Plus 1	0.964	0.011	1.1	0.024	2.5
PreciControl AMH Plus 2	4.86	0.060	1.2	0.141	2.9

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.048	0.0007	1.5	0.002	3.2
Сыворотка крови человека 2	0.816	0.011	1.3	0.027	3.4
Сыворотка крови человека 3	4.24	0.047	1.1	0.164	3.9
Сыворотка крови человека 4	12.8	0.221	1.7	0.477	3.7
Сыворотка крови человека 5	20.8	0.531	2.6	0.725	3.5
PreciControl AMH Plus 1	0.957	0.009	1.0	0.023	2.5
PreciControl AMH Plus 2	4.82	0.052	1.1	0.123	2.5

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.330	0.006	1.7	0.012	3.6

Анализатор cobas e 411					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 2	5.76	0.074	1.3	0.203	3.5
Сыворотка крови человека 3	30.9	0.546	1.8	1.13	3.7
Сыворотка крови человека 4	89.1	1.06	1.2	2.99	3.4
Сыворотка крови человека 5	143	2.11	1.5	5.27	3.7
PreciControl AMH Plus 1	6.88	0.076	1.1	0.173	2.5
PreciControl AMH Plus 2	34.7	0.427	1.2	1.01	2.9

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.345	0.005	1.5	0.011	3.2
Сыворотка крови человека 2	5.83	0.078	1.3	0.196	3.4
Сыворотка крови человека 3	30.3	0.338	1.1	1.17	3.9
Сыворотка крови человека 4	91.1	1.58	1.7	3.41	3.7
Сыворотка крови человека 5	148	3.79	2.6	5.18	3.5
PreciControl AMH Plus 1	6.83	0.065	1.0	0.168	2.5
PreciControl AMH Plus 2	34.4	0.372	1.1	0.877	2.5

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818061190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys AMH Plus, [REF] 07957190190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 198

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.974x - 0.031$$

$$y = 0.974x - 0.020$$

$$r = 0.986$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.132 до 22.7 нг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys AMH Plus, [REF] 08818061190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys AMH Plus,

[REF] 07957190190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 198

Регрессия Пассинга — Баблока³⁴ Линейная регрессия

$$y = 0.974x - 0.224$$

$$y = 0.974x - 0.145$$

$$r = 0.986$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.941 до 162 пмоль/л.

Аналитическая специфичность

Используемые моноклональные антитела обладают высокой специфичностью к АМГ человека. Были получены следующие данные о перекрестной реактивности:

Реагент для перекрестного связывания	Испытанная концентрация	Перекрестная реактивность %
Ингибин А	100 нг/мл	н/о ^{с)}
Активин А	100 нг/мл	н/о
ЛГ	500 мМЕ/мл	н/о
ФСГ	500 мМЕ/мл	н/о

с) н/о = не обнаруживается

Список литературы

- Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. Mol Endocrinol 1993;7(2):247-257.
- di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A, et al. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. Mol Endocrinol 2010;24(11):2193-206.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. Horm Res Paediatr 2010;73(2):81-92.
- Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab 2008;19(9):340-347.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction 2006;131(1):1-9.
- Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. Nat Rev Endocrinol 2012;8(6):331-341.
- Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, et al. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. Mol Hum Reprod 2012;18(2):79-87.
- Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. Fertil Steril 2014;101(2):523-529.
- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. Hum Reprod 2007;22:1837-1840.
- van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod 2010;25(1):221-227.
- Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. Reprod Biomed Online 2012;24(6):664-669.
- Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, et al. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. Fertil Steril 2013;99(5):1305-1310.
- Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil Steril 2013;99(4):963-969.
- Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. Fertil Steril 2013;99(6):1469-1475.

Elecsys AMH Plus

cobas®

- 15 Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-385.
- 16 La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):124-140.
- 17 Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012;30(5):364-373.
- 18 Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013;1(1):3-16.
- 19 La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):265-273.
- 20 Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibins B and anti-Müllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847-855.
- 21 Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26(11):3123-3129.
- 22 Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3332-3340.
- 23 Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, et al. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-Müllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):729-735.
- 24 Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Hum Reprod* 2014;29(3):584-591.
- 25 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
- 26 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-1624.
- 27 van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2012;18;12:29.
- 28 Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22(9):2414-21.
- 29 Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, anti-Müllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102(6):1633-40.e5.
- 30 Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1299-307.
- 31 Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):902-12.
- 32 ClinicalTrials.gov - Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01956110. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>.
- 33 Applicable prescribing information of follitropin delta; Ferring.
- 34 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com



Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

pH

R1	7,3-7,7
R2	7,3-7,7
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,013 г/см ³ ± 10 %
R2	1,013 г/см ³ ± 10 %
M	1,01 г/см ³ (20°C) ± 5 %

Чувствительность

Аналитическая чувствительность составляет не более 0,07 пмоль/л (0,01 нг/мл).

Линейность

Линейность была оценена в соответствии с процедурой CLSI EP06 A.

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 7,14 до 164 пмоль/л (от 1 до 23 нг/мл) не более 10%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %.

Тест на открытие

Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8 °C. Срок хранения максимально 15 мес., дату производства см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus), варианты исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Вес: 132 г±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм±10%/ 37 мм ±10%/ 105 мм ±10%

Толщина стенки: 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Длина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки): не более 19,9 мм

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно

ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 97 ±10% мм x 45±10% мм x 115±10% мм.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	Дата изготовления		Глобальный номер предмета торговли
	Вверх (TOP)		QR-код

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100-испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
14. QR-код
15. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
16. Дата изготовления

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in vitro
8. Штрих-код
9. QR-код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMH)

Регистрационное удостоверение № 2018/7613 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 08818061190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура

при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus), варианты исполнения, 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 «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") 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 изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий 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.

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

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке.

Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

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. Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

***Примечание:**

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Используется совместно с:

- Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения антимюллера гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl AMH Plus Elecsys and cobas e analyzers) (ПУ № РЗН 2018/7612)

- Набор калибраторов для количественного определения антимюллера гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (AMH CalSet cobas e analyzers) (ПУ № РЗН 2018/7611)

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 27 августа 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения антимюллерова гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys AMH Plus cobas e analyzers / AMHP)**

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 26 августа 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

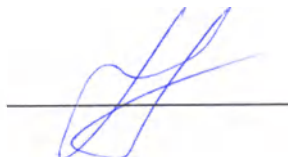
- 1 Вилсон К.А., ди Клемент Н., Эренфелс К. (Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C) и др. "Мюллеровская ингибирующая субстанция требует своего N-концевого домена для поддержания биологической активности, нового открытия трансформирующего фактора роста - бета суперсемейства". Журнал "Молекулярная эндокринология" 1993;7(2):247-257.
- 2 ди Клемент Н., Джамина С.П., Людовской А. (di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A) и др. "Обработка антимюллеровского гормона регулирует активацию рецептора механизмом, отличным от TGF-бета". Журнал "Молекулярная эндокринология" 2010;24(11):2193-206.
- 3 Гринспон Р.П., Рей Р.А. (Grinspon RP, Rey RA). "Антимюллеровский гормон и функция клеток Сертоли в педиатрическом мужском гипогонадизме". Журнал "Исследование гормонов в педиатрии" 2010;73(2):81-92.
- 4 Брекманс Ф.Д., Виссер Д.А., Лавен Д.С. (Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон и дисфункция яичников". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 2008;19(9):340-347.
- 5 Виссер Д.А., де Джонг Ф.Х., Лавен Д.С. (Visser JA, de Jong FH, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон: новый маркер функции яичников". Журнал "Репродукция" 2006;131(1):1-9.
- 6 Виссер Д.А., Шиппер И., Лавен Д.С. (Visser JA, Schipper I, Laven JS) и др. "Антимюллеровский гормон: маркер запаса яичника при первичной овариальной недостаточности". Журнал "Природа. Обзоры. Эндокринология" 2012;8(6):331-341.
- 7 Келсей Т.В., Андерсон Р.А., Райт П. (Kelsey TW, Anderson RA, Wright P) и др. "Оценка на основе данных о человеческом овариальном резерве". Журнал "Молекулярная репродукция человека" 2012;18(2):79-87.
- 8 Нельсон С.М., Илиодромити С., Флеминг Р. (Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R) и др. "Референсный диапазон для II поколения анализа антимюллеровского гормона: исследование популяции 10984 женщин по сравнению с установленной номограммой лаборатории диагностических систем". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2014;101(2):523-529.
- 9 Цепелидис С., Деврекер Ф., Демистер И. (Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I) и др. "Стабильные уровни сывороточного антимюллеровского гормона во время менструального цикла: проспективное исследование нормо-овуляторных женщин". Журнал "Репродукция человека" 2007;22:1837-1840.
- 10 ван Диссeldорп Д., Ламбалк К.Б., Кви Д. (van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J) и др. "Сравнение меж- и внутрициклической изменчивости антимюллеровских гормонов и антральных фолликулов". Журнал "Репродукция человека" 2010;25(1):221-227.
- 11 Овербек А., Брекманс Ф.Д., Хохенкэмп В.Д. (Overbeek A, Broekmans FJ, Hohenkamp WJ) и др. "Внутрициклические флуктуации антимюллеровского гормона у нормальных женщин с регулярным циклом: повторный анализ". "Репродуктивная биомедицина Онлайн" 2012;24(6):664-669.
- 12 Каллио С., Пуурунен Д., Руоконен А. (Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A) и др. "Снижение уровня антимюллеровского гормона у женщин с использованием комбинированной контрацепции независимо от пути введения". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(5):1305-1310.
- 13 Нельсон С.М. (Nelson SM). "Биомаркеры ответа яичников: текущие и будущие применения". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(4):963-969.
- 14 Андерсон Р.А., Валлас В.Х. (Anderson RA, Wallace WH). "Антимюллеровский гормон, оценка овариального резерва и репродуктивный результат молодого пациента с онкологическими заболеваниями". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2013;99(6):1469-1475.
- 15 Девайли Д., Андерсен К.И., Бейлен А. (Dewailly D, Andersen CY, Balen A) и др. "Физиология и клиническая эффективность антимюллеровского гормона у женщин". Журнал "Обновление репродукции человека" 2014;20(3):370-385.

- 16 Ла Марка А., Санкара С.К. (La Marca A, Sunkara SK). "Индивидуализация контролируемой стимуляции яичников в ЭКО с использованием маркеров овариального резерва: от теории к практике". Журнал "Обновление репродукции человека" 2014;20(1):124-140.
- 17 Джоссо Н., Рей Р., Пикард Д.И. (Josso N, Rey R, Picard JY). "Тестикулярный антимюллеровский гормон: клинические применения в DSD". Семинары по репродуктивной медицине 2012;30(5):364-373.
- 18 Рей Р.А., Гринспон Р.П., Готтлиб С. (Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S) и др. "Мужской гипогонадизм: расширенная классификация, основанная на подходе развития, эндокринной физиологии". Журнал "Андрология" 2013;1(1):3-16.
- 19 Ла Марка А., Волп А. (La Marca A, Volpe A). "Антимюллеровский гормон и рак яичников". Журнал "Обновление репродукции человека" 2007;13(3):265-273.
- 20 Гиртс И., Вергот И., Невен П. (Geerts I, Vergote I, Neven P) и др. "Роль ингибинов В и антимюллеровского гормона в диагностике и наблюдения за гранулезноклеточным раком". "Международный журнал гинекологического рака" 2009;19(5):847-855.
- 21 Девейли Д., Грониер Х., Понселет Е. (Dewailly D, Gronier H, Poncelet E) и др. "Диагностика синдрома поликистозных яичников (PCOS): пересмотр пороговых значений количества фолликулов на УЗИ и уровня сывороточного АМГ для определения поликистозных яичников". Журнал "Репродукция человека" 2011;26(11):3123-3129.
- 22 Илиодромити С., Келсей Т.В., Андерсон Р.А. (Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA) и др. "Может ли антимюллеровский гормон прогнозировать диагноз синдрома поликистозных яичников? Систематический обзор и метаанализ извлеченных данных". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2013;98(8):3332-3340.
- 23 Техрани Ф.Р., Солаймани-Додаран М., Тохиди М. (Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohid M) и др. "Моделирование возраста при менопаузе с использованием концентрации антимюллеровского гормона в сыворотке". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2013;98(2):729-735.
- 24 Доллемэн М., Депмэнн М., Ейджекменз М.Д. (Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ) и др. "Антимюллеровский гормон является более точным предиктором индивидуального времени менопаузы, чем возраст матери в период менопаузы". Журнал "Воспроизводство человека" 2014;29(3):584-591.
- 25 Роттердамская ESHRE/ASRM-спонсируемая группа по консенсусу PCOS. "Пересмотренный консенсус 2003 г. о диагностических критериях и долгосрочных рисках для здоровья, связанных с синдромом поликистозных яичников (PCOS)". Журнал "Репродукция человека" 2004;19(1):41-47.
- 26 Ферраретти А.П., Ла Марка А., Фаусер Б.К. (Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC) и др. "Рабочая группа ESHRE по определению плохого ответа яичников. "ESHRE консенсус в отношении определения "плохой ответа" на стимуляцию яичников для оплодотворения in vitro: критерии Болоньи". Журнал "Репродукция человека" 2011;26(7):1616-1624.
- 27 ван Тилборг Т.К., Ейджекменз М.Д., Лавен Д.С. (van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS) и др. "Исследование OPTIMIST: оптимизация экономической эффективности посредством индивидуализированных доз стимуляции ФСГ для лечения ЭКО. Рандомизированное контролируемое исследование". Журнал "БМС Женское здоровье" 2012;18:12:29.
- 28 Нелсон С.М., Ятес Р.В., Флеминг Р. (Nelson SM, Yates RW, Fleming R). "Сывороточный антимюллеровский гормон и ФСГ: прогнозирование живого рождения и экстремальные реакции в стимулированных циклах - последствия для индивидуализации терапии". Журнал "Репродукция человека" 2007;22(9):2414-21.
- 29 Арк Д.К., Андерсен А.Н., Фемандез-Санчез М. (Arce JC, Andersen AN, Femández-Sanchez M) и др. "Реакция яичников на рекомбинантный фолликуло-стимулирующий гормон человека: рандомизированное, антимюллеровский гормон-стратифицированное, доза-ответное исследование у женщин, подвергающихся in vitro

- оплодотворению/интрацитоплазматической инъекции спермы". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2014;102(6):1633-40.e5.
- 30 Олсон Х., Сандстром Р., Грундемар Л. (Olsson H, Sandström R, Grundemar L). "Различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства рекомбинантного фолликуло-стимулирующего гормона (рФСГ), полученного из линии клеток человека, по сравнению с рФСГ из линии клеток, отличных от человека". "Журнал клинической фармакологии" 2014;54(11):1299-307.
- 31 Бош Е., Нибое Андерсен А., Барри П (Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P) и др. "Фолликулярные и эндокринные дозовые ответы в соответствии с уровнями антимюллеровских гормонов у пациентов с ЭКО, получавших новый рекомбинантный ФСГ человека (FE 999049)". Журнал "Клиническая эндокринология" (Оксфорд). 2015;83(6):902-12.
- 32 ClinicalTrials.gov - "Испытание стимуляции на основе фактических данных с человеческим рФСГ в Европе и остальном мире 1 (ESTHER-1)". Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01956110. Доступно по адресу: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>.
- 33 Применимая инструкция дельта фоллитропина; "Ферринг" (Ferring).
- 34 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Девятого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 44 1194

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 19 (девятнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

