



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

1

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 30. JULI 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

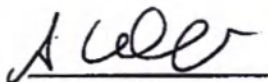


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers)» производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 29 July 2021****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp**

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D 68305 Mannheim

2021

REF

REF

REF

SYSTEM

07258496190

07258496500

300

Анализатор cobas e 402

Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
SHBG	10071

Назначение

Иммуноанализатор для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), — это транспортный белок, переносящий тестостерон и эстрадиол (E2). Этот глобулин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 95 кД. Он встречается в виде гомодимера, состоящего из двух идентичных субъединиц. В каждой субъединице есть два дисульфидных мостика.^{1,2} В большинстве случаев, для оптимального связывания стероидов с SHBG необходим планарный стероид C19 с 17 α -гидроксильной группой и электроотрицательная функциональная группа в участке C3, тогда как диссоциированные субъединицы SHBG не связываются со стероидами; эти две субъединицы связываются с образованием единого участка связывания со стероидами.³

Для SHBG уровень связывающей способности в отношении стероидов можно определить следующим образом (от высокой к низкой): дигидротестостерон, тестостерон, андростендиол, E2 и эстрон. Кроме того, SHBG слабо связывается с дегидроэпиандростерон (ДЭА), но не с дегидроэпиандростерон-сульфатом (ДЭА-С).⁴

SHBG в основном продуцируется печенью, его синтез и секреция регулируется эстрогеном. Ожирение печени и воспалительные цитокины оказывают негативное влияние на SHBG.^{4,5,6,7,8,9}

Пониженные уровни SHBG в сыворотке связаны с состояниями, когда присутствуют повышенные уровни андрогенов или когда влияние андрогена на его органы-мишени превышает норму. Этим объясняются половые различия, наблюдаемые между мужчинами и женщинами, особенно в период полового созревания. Однако пониженные уровни SHBG также наблюдаются при воспалении, а также вследствие режима питания, приводящего к накоплению жира в печени, например, при диете, богатой моносахаридами, особенно фруктозой. Низкие концентрации SHBG в сыворотке могут коррелировать с риском сердечно-сосудистых заболеваний,^{10,11} диабетом 2-го типа,^{12,13} а также раком молочной железы.¹⁴ Предполагается, что высокие концентрации SHBG в сыворотке связаны с изменением рациона питания, приводящим к потере веса. Более того, появляется все больше доказательств того, что уровни SHBG в плазме могут служить биомаркером при заболеваниях с хроническим воспалением, а также индикатором ответа на противовоспалительное лечение.⁶

Низкие титры SHBG могут служить важным показателем избыточного/хронического андрогенного действия, когда уровни андрогенов нормальные, однако клинические симптомы указывают на их избыточную концентрацию.¹⁵

При расчете индекса свободного андрогена (FAI), также известного как индекс свободного тестостерона (FTI), из соотношения общего тестостерона (Т) к SHBG [% FAI или FTI = (100 Т/SHBG)] можно рассчитать приблизительное количество свободного тестостерона, поскольку существует прямая связь между FAI и FT. Если дополнительно учитывать тестостерон, неспецифично связанный с альбумином, можно рассчитать биодоступный тестостерон, который представляет собой сумму свободного тестостерона и фракции тестостерона, связанного с альбумином. Этот расчет можно осуществить через константу ассоциации с альбумином.¹⁶ Аналогичный расчет можно сделать и для E2.¹⁷ Биологически активным является только свободный тестостерон, и он лучше всего отражает клиническую картину пациента. Свободный и биодоступный тестостерон также называются тестостероном, не связанным с SHBG, и могут быть получены путем преципитации SHBG-связанного тестостерона с помощью сульфата аммония и равновесного диализа.¹⁸

Повышенные уровни SHBG наблюдаются у мужчин пожилого возраста, а также часто встречаются у пациентов с гипертиреозом и циррозом печени. Уровни SHBG также увеличиваются на фоне приема контрацептивов и противоэpileптических препаратов. Из-за повышенной выработки эстрогенов концентрация SHBG в сыворотке беременных женщин значительно выше. Пониженные концентрации SHBG часто наблюдаются при гипотиреозе, синдроме поликистозных яичников, ожирении, чрезмерном оволосении (гирсутизм), повышенных уровнях андрогена, алопеции и акромегалии. В тесте Elecsys SHBG используются два моноклональных антитела, специфичных к SHBG человека.

Перекрестная реактивность с α_1 -фетопроотеином (АФП), кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ), дигидротестостероном, E2, фибриногеном, иммуноглобулином человека А (IgA), иммуноглобулином человека G (IgG), плазминогеном, тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тестостероном, тироглобулином (ТГ), трансферрином и тиреотропином (ТТГ) незначительна.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 6 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к SHBG, и специфичное к SHBG моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{а)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрокапсулы, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрокапсулы 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.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как SHBG.

- M Микрокапсулы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл: Микрокапсулы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-SHBG-Ат-биотин, 1 флакон, 21 мл: Биотинилированное моноклональное антитело к SHBG (мышинное) 1.25 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2 Анти-SHBG-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 21 мл: Моноклональное антитело к SHBG (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1.25 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; 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 доступна посредством cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e 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
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Сбор сыворотки крови должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов, пробирок с разделительным гелем или с литий-гепаринизированной плазмой.

Для сбора плазмы крови можно использовать пробирки с Li-гепарином и разделительным гелем.

Не используйте ЭДТА плазму.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 7 дней при 2-8 °C, 12 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 03052028190, SHBG CalSet, 4 x 1.0 мл
- REF 11731416190, PreciControl Universal, 4 x 3.0 мл
- REF 07299010190, Универсальный разбавитель Diluent MultiAssay, 45.2 мл для разведения 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
- 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 1-го международного стандарта для SHBG, разработанного Национальным институтом биологических стандартов и контроля (NIBSC), код 95/560.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации упаковки cobas e на анализаторе). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же упаковки cobas e на анализаторе
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Universal.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. 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 нмоль/л, мкг/мл или мг/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{нмоль/л} \times 0.095 = \text{мкг/мл (мг/л)}$
 $\text{мкг/мл (мг/л)} \times 10.53 = \text{нмоль/л}$

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	≤ 0.62 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 2700 мг/дл
Биотин	≤ 287 нмоль/л или ≤ 70 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1200 МЕ/мл
Альбумин сыворотки крови человека	≤ 7 г/дл

Критерий: Для концентраций 0.8-20 нмоль/л отклонение составляет ≤ 2 нмоль/л. Для концентраций > 20 нмоль/л отклонение составляет ≤ 10 %.

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях SHBG до 1000 нмоль/л.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.8-200 нмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.8 нмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 200 нмоль/л (или до 2000 нмоль/л для образцов со 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.5 нмоль/л

Предел обнаружения = 0.8 нмоль/л

Предел количественного определения = 2 нмоль/л

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} перцентиля 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 SHBG выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализатором, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 20 нмоль/л.

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 следующей таблице приведены результаты, полученные для группы из 415 мужчин и 343 женщин с использованием теста Elecsys SHBG. Все пациенты были клинически здоровыми, не страдающими ожирением (ИМТ, индекс массы тела ≤ 30), небеременными взрослыми людьми, которые не принимали каких-либо противозачаточных или релевантных рецептурных препаратов (исследование CIM 000669). Образцы крови были взяты у доноров натощак с 6:30 до 14:00. Данное клиническое исследование было посвящено тесту Elecsys Testosterone II, однако включало параллельные измерения с использованием теста Elecsys SHBG. Для получения значений SHBG в сочетании с тестостероном см. инструкцию к тесту Elecsys Testosterone II.

SHBG

	N	SHBG (нмоль/л)	
		Медиана	5–95-й перцентили
Мужчины (20–49 лет)	241	33.2	18.3–54.1
Мужчины (≥ 50 лет)	174	40.6	20.6–76.7
Женщины (20–49 лет)	166	67.8	32.4–128
Женщины (≥ 50 лет)	177	62.4	27.1–128

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

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 пулированной человеческой сыворотки 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 нмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	3.03	0.0732	2.4	0.105	3.5
Сыворотка крови человека 2	10.7	0.160	1.5	0.236	2.2
Сыворотка крови человека 3	20.9	0.351	1.7	0.495	2.4
Сыворотка крови человека 4	96.3	2.13	2.2	2.75	2.9
Сыворотка крови человека 5	171	5.23	3.1	6.44	3.8
PC ^{b)} Universal1	53.5	1.03	1.9	1.41	2.6
PC Universal2	28.0	0.544	1.9	0.681	2.4

b) PC = PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys SHBG, [REF] 07258496190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys SHBG, [REF] 03052001190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нмоль/л):

Количество исследованных образцов: 133

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁹ Линейная регрессия

$$y = 0.996x + 0.165$$

$$y = 0.996x + 0.0209$$

$$r = 0.977$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.14 до 191 нмоль/л.

При сравнении теста Elecsys SHBG, [REF] 07258496190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys SHBG, [REF] 07258496190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нмоль/л):

Количество исследованных образцов: 209

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁹ Линейная регрессия

$$y = 1.047x - 0.464$$

$$y = 1.048x - 0.527$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.15 до 192 нмоль/л.

Аналитическая специфичность

Для используемых моноклональных антител были получены следующие данные о перекрестной реактивности:

Вещество	Максимальная испытанная концентрация мг/л	Перекрестная реактивность %
Трансферрин	20000	н/о ^{c)}
Фибриноген	50000	н/о
Транскортин	100	н/о
ТСГ	200	н/о
Тг	1000	н/о
ТТГ	0.0125 ^{d)}	н/о
АФП	10	н/о

Вещество	Максимальная испытанная концентрация мг/л	Перекрестная реактивность %
Тестостерон	0.05	н/о
E2	0.005	н/о
ДГТ	0.05	н/о
Плазминоген	3000	н/о
IgG человека	100000	н/о
IgA человека	20000	н/о

c) н/о = не обнаруживается

d) 0.0125 мг/л = 100 мкМЕ/мл

Список литературы

- Petra PH. The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. J Steroid Biochem Molec Biol 1991;40:735-753.
- Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller IA, et al. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. J Biol Chem 2001;276:34453-34457.
- Hammond GL, Bochinfuso WP. Sex hormone-binding globulin/androgen-binding protein: steroid-binding and dimerization domains. J Steroid Biochem Molec Biol 1995;53:543-552.
- Davis S. Testosterone deficiency in women. J Reprod Med 2001;46:291-306.
- Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril 2002;77:3-5.
- Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. Trends in Endocrinol Metab 2015;26(7):376-383.
- Bonnet F, Velayoudom Cephiset FL, Gautier A, et al. Role of sex steroids, intrahepatic fat and liver enzymes in the association between SHBG and metabolic features. Clin Endocrinol 2013;79:517-522.
- Kavanagh K, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K, et al. Liver Fat and SHBG Affect insulin Resistance in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Obesity 2013;21:1031-1038.
- Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. SHBG, Sex Hormones, and Inflammatory Markers in Older Women. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):1053-1059.
- Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, et al. SHBG and endothelial function in older subject. Int J of Cardiology 2013;168(3):2825-2830.
- Calderon-Margalit R, Schwartz S.M, Wellons MF. Prospective Association of Serum Androgens and Sex Hormone-Binding Globulin with Subclinical Cardiovascular Disease in Young Adult Women: The "Coronary Artery Risk Development in Young Adults" Women's Study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(9):4424-4431.
- Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA, et al. Prepregnancy SHBG Concentrations and Risk for Subsequently Developing Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014;37(5):1296-1303.
- Soriguer F, Rubio-Martín E, Fernández D, et al. Testosterone, SHBG and risk of type 2 diabetes in the second evaluation of the Pizarra cohort study. Eur J Clin Invest 2012;42(1):79-85.
- Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G, et al. Sex Hormone-Binding (SHBG), estradiol and breast cancer. J Mol Cell Endocrinol 2010;316(1):86-92.
- Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, et al. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. Horm Res 1996;45:148-155.
- Zakharov MN, Bhasin S, Travison TG, et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin. Mol Cell Endocrinol 2015;399:190-200.
- Rosner W. Free estradiol and sex hormone-binding globulin. Steroids 2015;99:113-116.
- Morley JE, Patrick P, Perry III HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. Metabolism 2002;51:554-609.

Elecsys SHBG

cobas®

- 19 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



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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови человека.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 6%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 20 нмоль/л - 200 нмоль/л в пределах 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нмоль/мл
20%	25–70
50%	80–120
80%	130–180

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образца 1 (PCU1 Gen.2) и 2 (CAL 2 SHBG) находится в пределах не более чем 90 – 110%.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,8 нмоль/л.

pH

R1	7,0 – 7,4
R2	7,0 – 7,4
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,919 – 1,124 г/см ³
R2	0,919 – 1,124 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1.01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытого набора реагентов – до конца срока годности, максимально 18 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете** для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers)

Упаковка

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

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством cobas link.

Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета cobas e промаркирована как SHBG.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 21 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 21 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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

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

Толщина стенки флакона: 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:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 25,8 ± 10%

Ширина: 21,8 ± 10%

Высота: 28,8 ± 10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина: 25,8 ± 10%

Ширина: 21,8 ± 10%

Высота: 28,8 ± 10%

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 25,8 ± 10%

Ширина: 21,8 ± 10%

Высота: 28,8 ± 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)): 95 ± 10% мм x 34 ± 10% мм x 114 ± 10% мм. Вес: 134 ± 10% г

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

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС 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		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	QR-код		Хранить вертикально

Маркировка картонной упаковки

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

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Содержит достаточно для 300 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для диагностики 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. Дата изготовления
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. Содержит достаточно для 300 испытаний
11. ACN (номер теста).

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 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 07258496190

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 глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers) 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

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

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 Реагенты в кассете для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers) 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. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. 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.

Примечание:

*Модули иммунохимические cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) 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 e502/701/702 и cobas e602/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, (состоит из модулей cobas e503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions) (состоит из модулей e303 и e402).

**Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (SHBG CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

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: 30 июля 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

07258496500V2.0

Elecsys SHBG

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys SHBG cobas e analyzers)** производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 29 июля 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Петра П.Х. (Petra PH). "Белок плазмы связывающий половые стероиды (SBP или SHBG). Критический обзор последних разработок о структуре, молекулярной биологии и функциях". Журнал "Стероидная Биохимия и Молекулярная Биология" 1991;40:735-753.
- 2 Авакумов Г.В., Гришковская И., Мюллер И.А. (Awakumov GV, Grishkovskaya I, Muller IA) и др. "Разрешение интерфейса димера человеческого глобулина, связывающего половые гормоны и доказательство наличия двух сайтов связывания стероидов на гомодимер". "Журнал биологической химии" 2001;276:34453-34457.
- 3 Хаммонд Д.Л., Бочинфусо В.П. (Hammond GL, Bochinfuso WP). Глобулин, связывающий половые гормоны/андроген-связывающий белок и домены димеризации. Журнал "Стероидная Биохимия и Молекулярная Биология" 1995;53:543-552.
- 4 Дэвис С. (Davis S). "Дефицит тестостерона у женщин". "Журнал репродуктивной медицины" 2001;46:291-306.
- 5 Бургер Х.Д. (Burger HG). "Производство андрогенов у женщин". Журнал "Репродуктивность и бесплодие" 2002;77:3-5.
- 6 Симо Р., Саез-Лопес К., Барбоса-Десонглес А. (Simo R, Saez-Lopez C, Barbosa-Desongles A) и др. "Новые идеи в регуляции SHBG и клинических проявлениях". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 2015;26(7):376-383.
- 7 Беннет Ф., Велейудом Сефисет Ф.Л., Гаулиер А. (Bennet F, Velayoudom Cephiset FL, Gaulier A) и др. "Роль половых стероидов, а также внутрипеченочные и ферменты печени в ассоциации между SHBG и метаболическими функциями". Журнал "Клиническая эндокринология" 2013;79:517-522.
- 8 Каванаг К., Эспелэнд М.А., Суттон-Тиррелл К. (Kavanagh K, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K) и др. "Жир печени и SHBG влияют на резистентность к инсулину у женщин зрелого возраста: Исследование женского здоровья всей нации (SWAN)". Журнал "Ожирение" 2013;21:1031-1038.
- 9 Мэггио М., Седа Д.П., Лауретани Ф. (Maggio M, Ceda GP, Lauretani F) и др. "SHBG, половые гормоны и воспалительные маркеры у пожилых женщин". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2011;96(4):1053-1059.
- 10 Мэггио М., Каллабиани К., Лауретани Ф. (Maggio M, Callabiani C, Lauretani F) и др. "SHBG и эндотелиальные функции в пожилых исследуемых". "Международный журнал кардиологии" 2013;168(3):2825-2830.
- 11 Кэлдерон-Мангалит Р., Швартц С.М., Веллонс М.Ф. (Calderon-Margalit R, Schwartz S.M, Wellons MF). "Перспективная связь сывороточных андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны, с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями у молодых взрослых женщин: Исследование женщин "Развитие риска коронарной артерии в молодом возрасте"". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2010;95(9):4424-4431.
- 12 Хеддерсен М.М., Ксу Ф., Дарбинян Д.А. (Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA) и др. "Концентрация SHBG при беременности и риск последующего развития гестационного сахарного диабета". Журнал "Диабетический уход" 2014;37(5):1296-1097.
- 13 Соригер Ф., Рубио-Мартин Е., Фернандес Д. (Soriguer F, Rubio-Martin E, Fernandez D) и др. "Тестостерон, SHBG и риск развития диабета 2 типа во второй оценке когортного исследования Pizarra". "Европейский журнал клинических исследований" 2012;42(1):79-85.

- 14 Формунати Н., Каталано М.Д., Бокуzzi Д. (Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G) и др. "Глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), эстрадиол и рак молочной железы". Журнал "Молекулярная клеточная эндокринология" 2010;316(1):86-92.
- 15 Пугеат М., Крейв Д.К., Турниаир Д. (Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J) и др. "Клиническая полезность измерения глобулина, связывающего половые гормоны". Журнал "Гормональные исследования" 1996;45:148-155.
- 16 Захаров М.Н., Бхасин С. Трэвисон Т.Г. (Zakharov MN, Bhasin S. Travison TG) и др. «Многоэтапная динамическая аллостерическая модель связывания тестостерона с глобулином, связывающим половые гормоны». Журнал «Молекулярно-клеточная эндокринология» 2015;399:190-200.
- 17 Роснер В., Хриб Д.Д., Саед Кхэн М. (Rosner W, Hryb DJ, Saeed Khan M) и др. "Глобулин, связывающий половые гормоны, опосредует передачу сигнала стероидного гормона на плазматической мембране". Журнал "Стероидная Биохимия и Молекулярная Биология" 1999,69:481-485.
- 18 Морлей Д.Е., Патрик П., Перри III Х.М. (Morley JE, Patrick P, Perry III HM). "Оценка доступных анализов для измерения свободного тестостерона. Журнал "Метаболизм" 2002;51:554-609.
- 19 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

Двадцать седьмого августа 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- 34-3100

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

