

22

ИНСТРУКЦИЯ

по применению Набор реагентов АМН ELISA для количественного иммуноферментного определения Антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке и плазме крови

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов АМН ELISA для количественного иммуноферментного определения Антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке и плазме крови предназначен для количественного диагностического измерения Антимюллера гормона (АМГ) in vitro в сыворотке или плазме (ЭДТА или литий-гепарин) крови.

Функциональное назначение. Диагностическое измерение антимюллера гормона (АМГ) у женщин фертильного возраста. Применение изделия не имеет популяционных ограничений.

Для однократного применения набора по назначению.

Для клинической лабораторной диагностики in vitro.

Показания и противопоказания к применению изделия

Показания. Набор используется для определения уровня АМГ с целью оценки фертильности женщины. Антимюллеров гормон является маркером функционального овариального резерва женщины

Противопоказания. Нет

Потенциальные потребители изделия

Лабораторные подразделения лечебно-профилактических учреждений.

Профессиональный уровень потенциальных пользователей

Врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник.

Описание целевого анализа, сведения о его научной обоснованности

Антимюллеровский гормон (АМГ), димерный гликопротеин с молекулярной массой 140 кДа, является членом семейства цитокинов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который играет важную роль в нормальной дифференцировке репродуктивных структур. (1)

АМГ секретируется клетками Сертоли яичек во время эмбриогенеза плода мужского пола, предотвращая развитие мюллеровых протоков в матку и другие мюллеровы структуры. У женщин АМГ секретируется гранулезными клетками фолликулов яичников. (2,3)

АМГ был идентифицирован как надежный маркер овариального резерва, который может помочь предсказать раннюю потерю фолликулов яичников и наступление менопаузы. Уровни АМГ также отражают влияние повреждающих гинекологических операций или гонадотоксических методов лечения, таких как химиотерапия, на овариальный резерв. Кроме того, АМГ способствует диагностике некоторых заболеваний, таких как гранулезоклеточные опухоли или синдром поликистозных яичников (СПКЯ). (4,5,6,7,8,9,10)

СОСТАВ И КОМПЛЕКТАЦИЯ НАБОРА

Микропланшет	Разборный микропланшет, с прозрачным с плоским дном, в которых сорбированы моноклональные антитела к АМГ, 96 лунок (12 стрипов x8), запакованный в блистер, с влагопоглатительным пакетом.	1 планшет (96 лунок (12 стрипов x8))
Стандарты (0-5)	Стандарты, содержащие известную концентрацию антимюллеровского гормона в Стандарт 0 – 0 нг/мл, в Стандарт 1 – 0,4 нг/мл;	6 флаконов по 1 мл

	в Стандарт 2 – 1,0 нг/мл; в Стандарт 3– 4 нг/мл; в Стандарт 4 – 10 нг/мл; Стандарт 5– 20 нг/мл ¹ Значения концентрации калибраторов специфичны для каждого лота набора. Точные значения концентрации приведены в сертификате контроля качества данного лота. Содержат безртутный консервант, прозрачные бесцветные жидкости	
Контроли: Низкий уровень, Высокий уровень	Контрольные образцы, содержащие антимюллеровский гормон (контрольные значения и диапазоны указаны на этикетке флакона или в сертификате анализа. Значения концентрации контролей специфичны для каждого лота набора. Содержат безртутный консервант, прозрачные бесцветные жидкости	2 флакона по 1 мл
Конъюгат ферментный	Моноклональные антитела к АМГ, меченные пероксидазой хрена; прозрачная жидкость красного цвета	1 фл. (14 мл)
Промывочный раствор	Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная пенящаяся жидкость.	1 фл. (30 мл)
Раствор субстрата	субстратный раствор, содержащий тетраметилбензидин и перекись водорода; прозрачная бесцветная жидкость	1 фл. (14 мл).
Стоп-раствор	Содержит 0,5 М раствор H ₂ SO ₄ , прозрачная бесцветная жидкость	1 фл. (14 мл).
Лист контроля качества		1 шт.
Инструкция по применению		1 шт.

Примечания. Набор включает все реагенты, необходимые для постановки ИФА, кроме очищенной (дистиллированной или деионизированной) воды.

В составе изделия отсутствуют материалы, вступающие в непосредственный или опосредованный контакт с организмом пациента и персонала, использующего изделие, при выполнении требований эксплуатационной документации (инструкции по применению).

В составе изделия отсутствуют лекарственные средства и фармацевтические субстанции.

Дополнительный стандарт 0 для разбавления образца доступен по запросу.

Компоненты набора упакованы в коробку, в коробку вложена инструкция по применению.

ОСНОВНЫЕ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Базовый вариант комплектации позволяет одномоментное исследование 96 образцов, включая положительные контроли и Стандарты 0-5. Предусмотрена возможность проведения раздельных исследований с использованием необходимого количества лунок.

Методы стерилизации изделия

Изделие не требует стерилизации.

Программное обеспечение работы изделия

Отсутствует.

¹ Стандарты откалиброваны по эталонному материалу: 1-й международный эталонный реагент ВОЗ, мюллеровское ингибирующее вещество/антимюллеровский гормон, код NIBSC: 16/190.

Техническое обслуживание и ремонт изделия

Изделие не требует технического обслуживания и не подлежит ремонту.

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

Набор реагентов AMH ELISA представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), основанный на принципе сэндвича. В лунках микропланшета иммобилизованы моноклональные мышинные антителами, направленными к уникальному антигенному участку молекулы АМГ.

Во время первой инкубации АМГ в исследуемом образце связывается с иммобилизованными антителами. Одновременно добавленный конъюгат с фермента, который содержит антитела к АМГ, конъюгированное с ферментом пероксидазой хрена, связывается с АМГ, образуя сэндвич-комплекс

После этапа промывки для удаления всех несвязанных веществ твердую фазу инкубируют с раствором субстрата. Колориметрическую реакцию останавливают добавлением стоп-раствора и измеряют оптическую плотность (ОП) полученного продукта желтого цвета. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации аналита в образце.

Стандартная кривая строится путем нанесения значений ОП в зависимости от концентрации стандартов, и концентрации неизвестных образцов определяются с использованием этой стандартной кривой.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Набор биологически безопасен, однако с исследуемыми образцами необходимо обращаться как с потенциально инфицированным материалом.
2. Потенциальный риск применения набора – класс 2а (Приказ МЗ РФ №4н от 6 июня 2012 г.), ГОСТ 31508.
3. Меры предосторожности при работе с набором – соблюдение правил «Инструкции по мерам профилактики распространения инфекционных заболеваний при работе в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» (Утв. Минздравом СССР 17 января 1991 г.), ГОСТ Р 52905–2007 (ИСО 15190:2003).
4. Этот набор предназначен только для диагностики *in vitro*. Только для профессионального использования.
5. Все реактивы этого тестового набора, которые содержат человеческую сыворотку или плазму, были протестированы и признаны отрицательными на ВИЧ I/II, HBsAg и HCV в соответствии с одобренными FDA процедурами. Однако со всеми реактивами следует обращаться как с потенциальными биологически опасными веществами при использовании и утилизации.
6. Перед началом анализа полностью и внимательно прочитайте инструкцию. Используйте действующую версию инструкции по применению, прилагаемую к комплекту. Убедитесь, что все понятно.
7. Микропланшет содержит отдельные стрипы. Неиспользованные лунки следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C в запечатанном пакете из фольги и использовать в предоставленной рамке.
8. Пипетирование образцов и реактивов должно производиться как можно быстрее и в одной и той же последовательности для каждого шага.
9. Используйте резервуары только для отдельных реактивов. Особенно это относится к субстратным резервуарам. Использование резервуара для дозирования раствора субстрата, который ранее использовался для раствора конъюгата, может привести к окрашиванию раствора. Не переливайте реактивы обратно во флаконы, так как это может привести к загрязнению реактивов.
10. Тщательно перемешайте содержимое лунок микропланшета, чтобы получить хорошие результаты теста. Не используйте микролунки повторно.

11. Не допускайте высыхания лунок во время анализа; добавляйте реактивы сразу после завершения этапов промывки.
12. Дайте реактивам достичь комнатной температуры (от 20 °C до 26 °C) перед началом теста. Температура будет влиять на показания оптической плотности анализа. Однако значения для образцов пациентов не будут затронуты.
13. Никогда не пипетируйте ртом и избегайте контакта реактивов и образцов с кожей и слизистыми оболочками.
14. Не курите, не ешьте, не пейте и не пользуйтесь косметикой в местах работы с образцами или реактивами набора.
15. При работе с образцами и реактивами надевайте одноразовые латексные перчатки. Микробное загрязнение реактивов или образцов может давать ложные результаты.
16. Обращение должно осуществляться в соответствии с процедурами, определенными соответствующими национальными руководящими принципами или правилами по биологической безопасности.
17. Не используйте реактивы по истечении срока годности, указанного на этикетках наборов.
18. Все указанные объемы должны быть выполнены в соответствии с протоколом. Оптимальные результаты испытаний достигаются только при использовании калиброванных пипеток и ридеров для микротитровальных планшетов.
19. Не смешивайте и не используйте компоненты из комплектов с разными номерами партий. Не рекомендуется обмениваться лунками разных планшетов даже из одной партии. Наборы могли поставляться или храниться в других условиях, и характеристики связывания планшетов могут немного отличаться.
20. Избегайте контакта со стоп-раствором, содержащим 0,5 М H_2SO_4 . Это может вызвать раздражение кожи и ожоги. В случае попадания на кожу – немедленно промойте пораженный участок водой.
21. Некоторые реактивы содержат Proclin 300, BND и/или MIT в качестве консервантов. При попадании в глаза или на кожу немедленно промойте водой.
22. Субстрат ТМБ оказывает раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. В случае возможного контакта промойте глаза обильным количеством воды и кожу большим обильным количеством воды с мылом. Вымойте загрязненные предметы перед их повторным использованием. При вдыхании вывести пострадавшего на свежий воздух.
23. Химические вещества и приготовленные или использованные реактивы должны обрабатываться как опасные отходы в соответствии с национальными руководящими принципами или правилами по биологической безопасности.
24. Смотрите информацию об опасных веществах, входящих в комплект, в паспортах безопасности. Паспорта безопасности для этого продукта можно получить по запросу непосредственно в DRG.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Необходимые, но не предоставленные материалы и оборудование

- Калиброванный ридер для микротитрационных планшетов (450 нм, с эталонной длиной волны от 620 до 630 нм) (например, ридер для микротитрационных планшетов DRG Instruments)
- Калиброванные микропипетки переменной точности
- Абсорбирующая бумага
- Дистиллированная вода
- Таймер
- Миллиметровая бумага или программное обеспечение для обработки данных

2. Условия хранения

При хранении при температуре от 2 °C до 8 °C невскрытые реактивы сохраняют реакционную

способность до истечения срока годности. Не используйте реактивы после этой даты. Открытые реактивы следует хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Лунки для микротитрования должны храниться при температуре от 2 °С до 8 °С. После того, как пакет из фольги был открыт, следует позаботиться о том, чтобы снова плотно закрыть его. Открытые наборы сохраняют активность в течение 8 недель при условии хранения, как описано выше.

3. Подготовка реактивов

Перед использованием доведите все реактивы и необходимое количество стрипов до комнатной температуры (от 20 °С до 26 °С).

4. Промывочный раствор

Добавьте дистиллированную воду к 40-кратному концентрированному промывочному раствору.

Разбавьте 30 мл концентрированного промывочного раствора 1170 мл дистиллированной воды до конечного объема 1200 мл.

Разбавленный промывочный раствор стабилен в течение 2 недель при комнатной температуре.

СБОР И ПОДГОТОВКА ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ

1. Объем образца

Для одного определения требуется 25 мкл объема образца.

2. Тип образца

В этом анализе можно использовать сыворотку или плазму (плазму с ЭДТА или Li-гепарином)

Примечание: Не следует использовать в анализе образцы, содержащие азид натрия.

Как правило, следует избегать использования гемолитических, желтушных или липемических образцов. Для получения дополнительной информации смотрите раздел «Интерференция».

Образцы сыворотки:

Соберите кровь путем венепункции (например, Sarstedt Monovette для сыворотки), дайте свернуться и отделите сыворотку центрифугированием при комнатной температуре. Не центрифугируйте до полного свертывания крови. Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, может потребоваться увеличение времени свертывания крови.

Образцы плазмы:

Цельную кровь следует собирать в центрифужные пробирки, содержащие антикоагулянт (например, Sarstedt Monovette с соответствующим препаратом плазмы), и центрифугировать сразу после сбора.

Хранение и подготовка образцов

Образцы должны быть закрыты и могут храниться до 7 дней при температуре от 2 °С до 8 °С до анализа.

Образцы, хранящиеся в течение более длительного времени (до 3 месяцев), должны быть заморожены только один раз при -20 °С перед анализом. Перед испытанием размороженные образцы следует перемешать.

Разбавление образцов

Если при начальном анализе обнаруживается, что образец содержит больше аналита, чем самый высокий стандарт, образец можно разбавить Стандартом 0 и провести повторный анализ, как описано в «Процедуре анализа».

Этот коэффициент разбавления необходимо учитывать при расчете концентраций.

Пример:

разбавление 1:10: 10 мкл образца + 90 мкл Стандарта 0 (тщательно перемешать)

разбавление 1:100:10 мкл разведения а) 1:10 + 90 мкл Стандарта 0 (тщательно перемешать).

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

Общие замечания

1. Перед использованием все реактивы и образцы должны нагреться до комнатной температуры. Все реактивы должны быть смешаны без образования пены.
2. После запуска теста все этапы должны быть выполнены без перерыва.
3. Используйте новые одноразовые пластиковые наконечники пипеток для каждого стандарта, контроля или образца во избежание перекрестного загрязнения.
4. Оптическая плотность зависит от времени инкубации и температуры. Перед началом анализа рекомендуется, чтобы все реактивы были готовы, крышки были сняты, все необходимые лунки закреплены в держателе и т.д. Это обеспечит одинаковое прошедшее время для каждого шага пипетирования без перерыва.
5. Как правило, ферментативная реакция линейно пропорциональна времени и температуре.

Процедура испытаний

Каждая постановка иммуноферментного анализа должна включать построение стандартной калибровочной кривой.

1. Закрепите необходимое количество лунок микропланшета в держателе рамки.
2. Внесите по **25 мкл** каждого *стандарта, контроля и образца* новыми одноразовыми наконечниками в соответствующие лунки.
3. Внесите по **100 мкл ферментного конъюгата** в каждую лунку.
Тщательно перемешайте в течение 10 секунд. На этом этапе важно добиться полного смешивания.
4. Инкубируйте в течение **60 минут** при комнатной температуре.
5. Промойте лунки **3 раза по 400 мкл разбавленного промывочного раствора** на лунку, если используется устройство для промывки планшетов.
- ИЛИ -

Быстро вытряхните содержимое лунок.

Промойте лунки **3 раза по 300 мкл разбавленного промывочного раствора** на лунку для ручной промывки. Резко ударьте лунки о впитывающую бумагу, чтобы удалить оставшиеся капли.

Важное примечание:

На чувствительность и точность этого анализа существенное влияние оказывает правильное выполнение процедуры промывки!

6. Добавьте в каждую лунку по **100 мкл раствора субстрата**.
7. Инкубируйте **15 минут** при комнатной температуре.
8. Остановите ферментативную реакцию, добавив в каждую лунку по **50 мкл стоп-раствора**.
9. Определите оптическую плотность раствора в каждой лунке при **450 нм (чтение)** и при **620–630 нм (рекомендуется вычитание фона)** с помощью ридера для микропланшетов.
Рекомендуется считывать оптическую плотность лунки в течение **10 минут** после добавления *стоп-раствора*.

Расчет результатов

1. Рассчитайте средние значения оптической плотности (ОП) для каждого набора стандартов, контролей и образцов пациентов.
2. Используя миллиметровую бумагу, постройте стандартную кривую, нанеся среднюю ОП, полученную для каждого стандарта, в зависимости от его концентрации со значением ОП на вертикальной оси (Y) и концентрацией на горизонтальной оси (X).
3. Используя среднее значение ОП для каждого образца, определите соответствующую концентрацию по стандартной кривой.
4. Автоматический метод. Результаты, приведенные в инструкциях по применению, были рассчитаны автоматически с использованием 4-параметрической аппроксимации кривой. (Предпочтительнее использовать 4-параметрический метод Родбарда или 4-параметрический метод Марквардта.) Другие функции обработки данных могут давать несколько иные результаты.
5. Концентрацию образцов можно определить непосредственно по этой стандартной кривой. Образцы с концентрацией выше, чем у самого высокого стандарта, должны быть дополнительно разбавлены или зарегистрированы как > 20 нг/мл. Этот коэффициент разбавления необходимо учитывать при расчете концентраций.

Пример типичной стандартной кривой

Следующие данные предназначены только для демонстрации и не могут использоваться вместо генерации данных во время анализа.

Стандартные	Оптическая плотность (450 нм)
Стандарт 0 (0,0 нг/мл)	0,03
Стандарт 1 (0,4 нг/мл)	0,08
Стандарт 2 (1,0 нг/мл)	0,16
Стандарт 3 (4,0 нг/мл)	0,55
Стандарт 4 (10 нг/мл)	1,27
Стандарт 5 (20 нг/мл)	2,28

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Надлежащая лабораторная практика требует, чтобы контроли выполнялись с каждой калибровочной кривой. Следует проанализировать статистически значимое количество контролей, чтобы установить средние значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы.

Рекомендуется использовать контрольные образцы в соответствии с государственными и федеральными нормами. Рекомендуется использовать контрольные образцы для обеспечения ежедневной достоверности результатов. Используйте элементы управления как на нормальном, так и на патологическом уровне.

Контроли и соответствующие результаты лаборатории контроля качества указаны в сертификате контроля качества, прилагаемом к набору. Значения и диапазоны, указанные в листе контроля качества, всегда относятся к текущей партии набора и должны использоваться для прямого сравнения результатов.

Также рекомендуется использовать национальные или международные программы оценки качества для обеспечения точности результатов.

Используйте соответствующие статистические методы для анализа контрольных значений и тенденций. Если результаты анализа не укладываются в установленные допустимые диапазоны контрольных материалов, результаты пациента следует считать недействительными.

В этом случае проверьте следующие технические области: устройства пипетирования и измерения времени; фотометр, сроки годности реактивов, условия хранения и инкубации, методы аспирации и промывки.

После проверки вышеуказанных пунктов и отсутствия ошибок свяжитесь с вашим дистрибьютором или DRG напрямую.

ДАННЫЕ О ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ

Чтобы определить одобренный на международном уровне эталонный метод или эталонный материал, DRG провела поиск в базе данных Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM), подразделения Международного бюро мер и весов (BIPM). Этот метод был стандартизирован по отношению к эталонному материалу: 1-й международный эталонный реагент ВОЗ, мюллеровская ингибирующая субстанция/антимюллеровский гормон, код NIBSC: 16/190

Стандарты набора DRG откалиброваны в диапазоне 1-го международного эталонного реагента ВОЗ. Отличие от ожидаемого значения составляет менее $\pm 20\%$. Неопределенность эталонного материала составила 2,18%, 2,07% и 3,32% для концентраций 16,54 нг/мл, 3,77 нг/мл и 0,95 нг/мл.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Динамический диапазон анализа составляет от 0,062 нг/мл до 20,0 нг/мл.

Аналитическая чувствительность составляет 0,044 нг/мл

Предел обнаружения (ПО) составляет 0,052 нг/мл.

Предел количественного определения (ПКО) составляет 0,062 нг/мл

Аналитическая специфичность.

Перекрестная реактивность. Существенной перекрестной реактивности анализа с биологически активными веществами со сходным структурным строением или биохимическим составом с АМГ не обнаружено

Вещество	Концентрация (нг/мл)	Средняя перекрестная реактивность (%)
АМГ	0,40 – 10	100
Ингибин А	2,0 – 2000	0,03
Актвин АБ	2,0 – 2000	0,27
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	2,0 – 2000	0,18
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	2,0 – 2000	0,26
Хорионический гонадотропин (ХГЧ)	2,0 – 2000	0,12
Тиреотропный гормон (ТТГ)	2,0 – 2000	0,39
ТФР-β1 Трансформирующий фактор роста β1	2,0 – 2000	0,18
ТФР-β2 Трансформирующий фактор роста β2	2,0 – 2000	0,18
Пролактин	2,0 – 2000	0,38

Интерференция.

Эндогенные интерференты: гемоглобин (до 4 мг/мл), билирубин (до 0,5 мг/мл) и триглицериды (до 7,5 мг/мл) не влияют на результаты анализа.

Экзогенные интерференты в указанных концентрациях ниже в таблице не оказывают значительного влияния на измерение АМГ в образце:

Лекарственное средство	Концентрация (мкг/мл)
Ацетаминофен	200,00
Ацетилсалициловая кислота	1000,00
L-аскорбиновая кислота	20,00
Биотин	0,20
Цианокобаламин	0,10
Дроспиренон	0,10
Фолиевая кислота	0,10
25-гидроксиколекальциферол	0,10
Ибупрофен	500,00
Левоноргестрел	0,10
Медоксипрогестерона ацетат	0,10
Норэтистерон	0,10
Пиридоксин	0,10
Ретинол	0,50
(-)-Рибофлавин	0,10
(±)- α -токоферол	10,00
β -эстрадиола 3-бензоат	0,50
β -эстрадиола 17-ципионат	0,50
β -эстрадиола 17-валерат	0,50
17 α -этинилэстрадиол	0,10

Процент открытия составляет 85-115%.

Линейность. Зависимость концентрации АМГ в исследуемых образцах при разведении их Стандартом 0 сохраняет линейный характер в диапазоне от 0,062 нг/мл до 20,0 нг/мл; отклонение от линейности в указанном диапазоне составляет 85-115%

Воспроизводимость.

Внутрилабораторная прецизионность.

В ходе анализа вариабельность определяли путем измерения каждого образца 10 раз за цикл (n = 10):

Образец	n	Средняя концентрация (нг/мл)	CV (%)
1	10	0,22	7,3
2	10	0,67	3,1
3	10	5,76	2,4
4	10	15,88	2,6

Промежуточная прецизионность.

В ходе анализа вариабельность определяли путем измерения каждого образца 10 раз за цикл в течение 3 дней разными операторами (n = 30):

Образец	n	Средняя концентрация (нг/мл)	CV (%)
1	30	0,23	6,0
2	30	0,69	5,4
3	30	5,73	3,1
4	30	15,90	4,1

«Хук»-эффект.

«Хук» -эффект не наблюдался до концентрации 400 нг/мл АМГ.

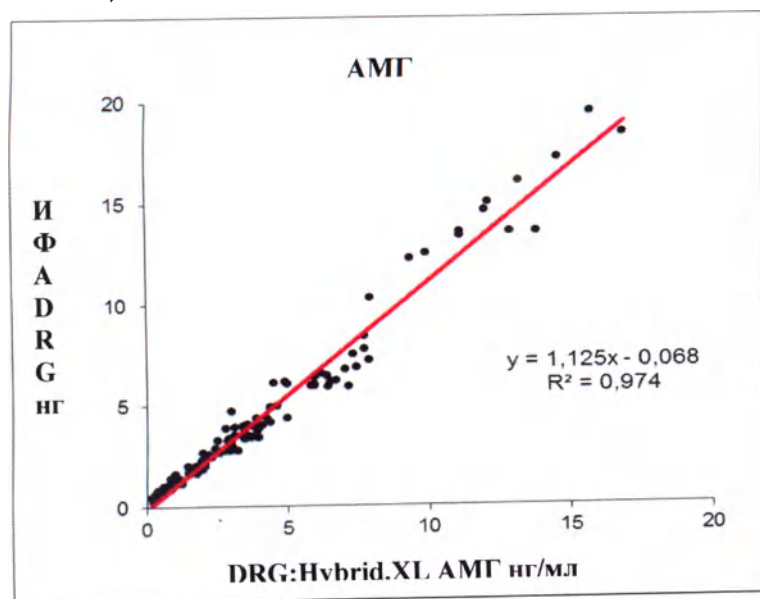
Сравнение с другими методами.

I. Был проведен количественный анализ образцов 121 пациента, охватывающих весь диапазон измерений набором реагентов DRG AMH ELISA, и результаты были сопоставлены с результатами, полученными с помощью анализа АМГ DRG:HYBRID-XL (№ HYE-5770).

Сравнение ИФА АМГ DRG EIA-6141 (y) и эталонного метода (партия: 439K050-1) (x) с использованием клинических образцов дало следующую корреляцию:

$$n = 121$$

$$r = 0,987$$

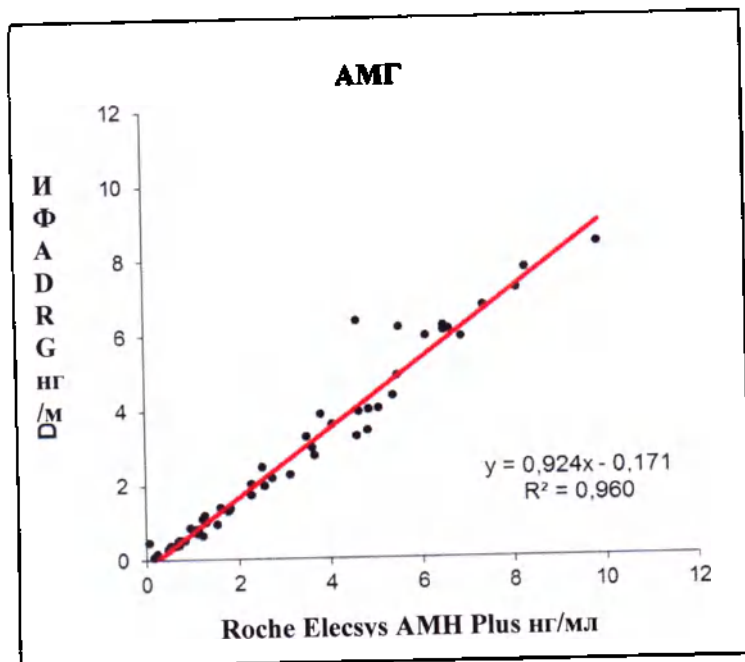


II. Было проведено количественное определение образцов 52 пациентов, охватывающих весь диапазон измерений набором реагентов DRG AMH ELISA, и результаты были сопоставлены с результатами, полученными с помощью анализа Roche Elecsys AMH Plus (REF: 07957246190). Корреляция обоих наборов данных выражается коэффициентом корреляции.

Сравнение ИФА АМГ DRG EIA-6141 (y) и эталонного метода (лот: 43806600) (x) с использованием клинических образцов дало следующую корреляцию:

$$n = 52$$

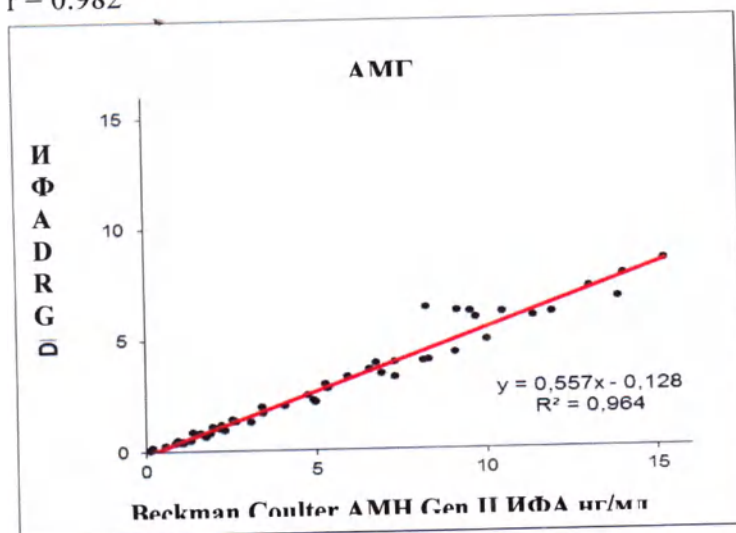
$$r = 0,980$$



III. Было проведено количественное определение образцов 52 пациентов, охватывающих весь диапазон измерений набором реагентов DRG AMH ELISA, и результаты были сопоставлены с результатами, полученными с помощью анализа Beckman Coulter AMH Gen II ИФА (№ A79765). Сравнение ИФА АМГ DRG EIA-6141 (y) и эталонного метода (партия: CZ191203C) (x) с использованием клинических образцов дало следующую корреляцию:

$n = 52$

$r = 0,982$

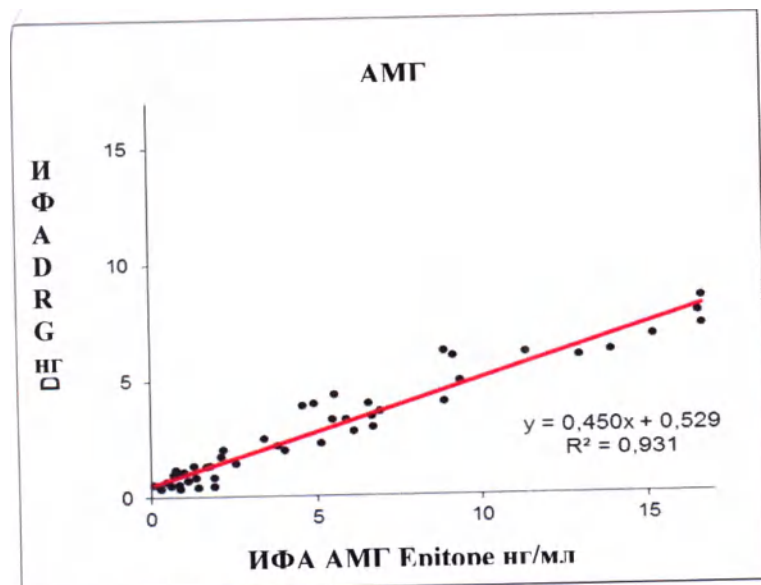


IV. Было проведено количественное определение образцов 46 пациентов, охватывающих весь диапазон измерений набором реагентов DRG AMH ELISA, и результаты были сопоставлены с результатами, полученными с помощью ИФА АМГ Еpitope (№ КТ-804).

Сравнение ИФА АМГ DRG EIA-6141 (y) и эталонного метода (партия: N392) (x) с использованием клинических образцов дало следующую корреляцию:

$n = 46$

$r = 0,965$



Вывод:

Результаты анализа набором реагентов DRG AMH ELISA полностью коррелируют с данными эталонных методов.

Ограничения к применению

Надежные и воспроизводимые результаты будут получены, если процедура анализа будет выполняться с полным пониманием инструкций, прилагаемых к упаковке, и с соблюдением надлежащей лабораторной практики.

Любое неправильное обращение с образцами или модификация этого теста могут повлиять на результаты.

Диапазоны значений АМГ в норме у практически здоровых людей.

Нормальные диапазонные значения определяли путем измерения значений АМГ у практически здоровых людей набором реагентов DRG AMH ELISA. Настоятельно рекомендуется, чтобы каждая лаборатория определяла свои собственные нормальные значения и отклонения..

Результаты:

	Мужчины	Женщины 20-29 лет.	Женщины 30-39 лет.	Женщины 40-49 лет.
Количество	30	30	30	30
97,5-й перцентиль нг/мл	7,36	6,23	6,72	4,09
2,5-й перцентиль нг/мл	0,32	0,69	0,51	< 0,06
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ, нг/мл	3,99	2,71	2,42	0,61
МЕДИАНА, нг/мл	3,69	2,38	1,85	0,29
Мин. значение, нг/мл	0,06	0,66	0,48	< 0,06
Макс. значение, нг/мл	7,75	6,37	8,39	4,37

Нормальный диапазон был установлен и хорошо соответствует данным литературы.

Медиана значений АМГ у женщин с диагнозом синдром поликистозных яичников (СПКЯ) была в 2-4 раза выше по сравнению со здоровыми женщинами и не снижалась заметно с возрастом. У женщин с диагнозом СПКЯ медиана 7,19 нг/мл наблюдалась у лиц в возрасте 20–24 лет, а медиана 6,46 нг/мл наблюдалась у лиц в возрасте 35–39 лет. (11)

Для женщин с АМГ ≤ 0,681 нг/мл вероятность низкого количества антральных фолликулов (АФК 0-7) составляет 63%, вероятность принадлежности к средней группе КАФ (8-15) составляет примерно 32%, а вероятность КАФ > 15 составляет всего 4,4%. (12, 13)

Сами по себе результаты не должны быть единственной причиной каких-либо терапевтических последствий. Результаты должны быть соотнесены с другими клиническими наблюдениями и диагностическими тестами.

СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности набора – 12 мес. Набор с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Утилизация набора

Утилизацию или уничтожение, дезинфекцию наборов реагентов следует проводить в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» и МУ-287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения».

Набор реагентов, в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 относится к классу А - отходы, не имеющие контакта с биологическими жидкостями пациентов, инфекционными больными и к классу Б (эпидемиологически опасные отходы) – инфицированные и потенциально инфицированные отходы, материалы и инструменты, предметы, загрязненные кровью и/или другими биологическими жидкостями.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

Замораживание не допускается.

Хранение

Хранение наборов должно осуществляться в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентируемый температурный режим, в упаковке предприятия-изготовителя при температуре от 2 до 8 °С в течение всего срока годности.

После вскрытия упаковок неиспользованные реагенты допускается хранить в плотно закрытых упаковках в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентируемый температурный режим, при температуре от 2 до 8 °С в течение восьми недель.

Транспортирование

Транспортирование наборов – при температуре от 2 до 8 °С транспортом всех видов в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Для учреждений здравоохранения.

ГАРАНТИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Набор реагентов DRG AMH ELISA для количественного иммуноферментного определения Антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и плазме крови соответствует Национальным стандартам РФ и нормативным документам в части требований безопасности и эффективности.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов DRG AMH ELISA, следует обращаться по адресу 194156, Россия, Санкт-Петербург, Сердобольская ул, д.1, лит. А, пом.28-Н, Общество с ограниченной ответственностью «ДРГ Биомед»; тел. 8(812) 492-56-93, drg@drgspb.ru

Поврежденные тест-наборы

В случае любого повреждения тестового набора или его компонентов следует уведомить DRG в письменной форме не позднее, чем через неделю после получения набора. Поврежденные отдельные компоненты не должны использоваться для тестового прогона. Их нужно хранить до тех пор, пока не будет найдено окончательное решение. После этого они должны быть утилизированы в соответствии с официальными правилами.

Официальный производитель:

DRG Instruments GmbH, Германия
Frauenbergstraße 18, D-35039 Марбург
Тел.: +49 (0)6421-1700 0, Факс: +49 (0)6421-1700 50
Вебсайт: www.drg-diagnostics.de
Эл. почта: drg@drg-diagnostics.de

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «ДРГ Биомед» ООО «ДРГ Биомед»
194156, Россия, Санкт-Петербург, Сердобольская ул, д.1, лит. А, пом.28-Н
8(812) 492-56-93
drg@drgspb.ru

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

Надежность результатов

Тест должен проводиться точно в соответствии с инструкциями производителя по применению. Кроме того, пользователь должен строго соблюдать правила GLP (Надлежащая лабораторная практика) или другие применимые национальные стандарты и/или законы. Это особенно актуально для использования контрольных реактивов. Важно всегда включать в процедуру испытаний достаточное количество средств контроля для проверки точности и прецизионности теста.

Результаты теста действительны только в том случае, если все контроли находятся в пределах указанных диапазонов и если все другие параметры теста также находятся в пределах заданных спецификаций анализа. В случае каких-либо сомнений или опасений, свяжитесь с DRG.

Терапевтические последствия

Терапевтические последствия никогда не должны основываться только на результатах лабораторных исследований. Любой лабораторный результат является лишь частью общей клинической картины больного.

Только в тех случаях, когда результаты лабораторных исследований находятся в допустимом соответствии с общей клинической картиной пациента, следует выводить терапевтические последствия.

Сам по себе результат теста никогда не должен быть единственным определяющим фактором для получения каких-либо терапевтических последствий.

Ответственность

Любая модификация набора для тестирования и/или замена или смешение любых компонентов разных партий из одного набора для тестирования в другой может негативно повлиять на предполагаемые результаты и достоверность общего теста. Такая модификация и/или замена делают недействительными любые требования о замене.

Претензии, поданные в связи с неправильным толкованием заказчиком результатов лабораторных исследований, также недействительны. В любом случае, в случае каких-либо

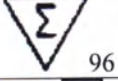
претензий производитель не несет ответственности за превышение стоимости тест-набора. Производитель не несет ответственности за любой ущерб, причиненный тест-набору во время транспортировки

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jopling H, Yates A, Burgoyne N, Hayden K, Chaloner C, Tetlow L. Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. (Измерение уровня антимюллеровского гормона в педиатрии: референтные интервалы для мужчин и женщин, установленные с помощью автоматизированного анализа АМГ) *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(4):e00021.
2. Hampl R, Šnajderová, M, Mardešić T. Antimüllerian Hormone (AMH) Not Only a Marker for Prediction of Ovarian Reserve. (Антимюллеровский гормон (АМГ) не только маркер для прогнозирования овариального резерва.) *Physiol. Res.* 60: 217-223, 2011.
3. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. (Сывороточный АМГ в физиологии и патологии мужских гонад.) *Int J Endocrinol.* 2013;128907.
4. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. (Антимюллеровский гормон: больше, чем биомаркер женской репродуктивной функции.) *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Jan;48(1):19-24.
5. Broer S, Broekmans F, Laven J, Fauser B. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. (Антимюллеровский гормон: тестирование овариального резерва и его потенциальные клинические последствия.) *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):688-701.
6. Broer S, Eijkemans M, Scheffer G, van Rooij I, de Vet A, Themmen A, Laven J, de Jong F, te Velde E, Fauser B, Broekmans F. Anti-Müllerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women. (Антимюллеровский гормон предсказывает менопаузу: долгосрочное последующее исследование у женщин с нормальной овуляцией.) *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2532-9.
7. Visser J, de Jong F, Laven J, Themmen A. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. (Антимюллеровский гормон: новый маркер функции яичников.) *Reproduction.* 2006 Jan;131(1):1-9.
8. Broer S, van Disseldorp J, Broeze K, Dolleman M, Opmeer B, Bossuyt P, Eijkemans M, Mol B, Broekmans F; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. (Добавленная ценность тестирования овариального резерва на характеристики пациенток в прогнозировании реакции яичников и продолжающейся беременности: индивидуальный подход к данным пациенток.) *Hum Reprod Update.* 2013 Jan- Feb;19(1):26-36.
9. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. (Базовый уровень антимюллеровского гормона связан с качеством ооцитов в стимулированных циклах.) *Hum Reprod.* 2006 Aug;21(8):2022-6.
10. Sun H, Mao H, Cai J, Zhao Y. Research progress on anti-müllerian hormone clinical applications and immunoassay development. (Прогресс исследований в области клинического применения антимюллеровского гормона и разработки иммуноанализа.) *Frontiers in Laboratory Medicine.* 2018 2(1):14-18.
11. Anckaert E, Öktem M, Thies A, Cohen-Bacrie M, Daan NM, Schiettecatte J, Müller C, Topcu D, Gröning A, Ternaux F, Engel C, Engelmann S, Milczynski C. Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Müllerian hormone assay and reference interval determination. Clinical biochemistry (Многоцентровая аналитическая оценка эффективности полностью автоматизированного анализа антимюллеровского гормона и определение референтного интервала. Клиническая биохимия) 2016, 49(3), 260–267.

12. Anderson R A, Anckaert E, Bosch E, Dewailly D, Dunlop CE, Fehr D, Nardo L, Smitz J, Tremellen K, Denk B, Geistanger A, Hund M. Prospective study into the value of the automated Elecsys antimüllerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool. Fertility and sterility (Проспективное исследование ценности автоматизированного анализа антимюллеровского гормона Elecsys для оценки пула растущих фолликулов яичников. Фертильность и стерильность) 2015, 103(4), 1074–1080.e4.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины.) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertility and sterility (Тестирование и интерпретация показателей овариального резерва: мнение комитета. Фертильность и стерильность) 2012, 98(6), 1407–1415.

СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ НА УПАКОВКЕ И ЭТИКЕТКАХ

Символ	Значение символа
	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
	ДАТА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
	ЕВРОПЕЙСКОЕ СООТВЕТСТВИЕ
	НОМЕР ИЗДЕЛИЯ ПО КАТАЛОГУ
	КОД ПАРТИИ
	МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ IN VITRO
	ПРЕДЕЛ ТЕМПЕРАТУРЫ
	ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
	СОДЕРЖИТ ДОСТАТОЧНО ДЛЯ <N> ТЕСТОВ
	ГОДЕН ДО
	ОСТОРОЖНО


 DRG Instruments GmbH
 Frauenbergstr. 18, D-35039 Marburg
 Tel. +49(0)421/1700-0, Fax +49(0)421/1700-50
 e-mail: drg@drg-diagnostics.de

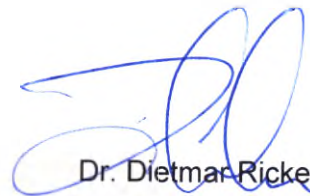
Urkundenverzeichnis-Nummer 172/2023 R

Aufgrund der vor mir erfolgten Fertigung beglaube ich hiermit die vorstehenden Namensunterschriften von:

Herrn Jörg Schlößer, geboren am 2. April 1966, wohnhaft in 59368 Werne, Am Stadtpark 18,
- dem Notar von Person bekannt -.

Die Frage nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Magdeburg, den 31. Mai 2023



Dr. Dietmar Ricke, Notar

ИНСТРУКЦИЯ

/Подпись/

/Подпись/

/штамп:

DRG Instrumente GmbH (DRG instruments GmbH)
Фрауенбергштр. 18, D-35039 Марбург
Тел. +49 (0) 6421 / 17 00 - 0, Факс 17 00 - 50
e-mail: org@drg-diagnostics.de

Номер в нотариальном реестре 172/2023 R

В связи с производством, которое имело место до меня, настоящим удостоверяю вышеуказанные подписи:

Г-на Йорга Шлёссера (Jörg Schlößer), дата рождения 2 апреля 1966 г., проживающего по адресу:
59368 Верне, Ам Штадтпарк 18,
- известного нотариусу лично -.

На вопрос нотариуса относительно предварительных действий по данному вопросу в соответствии с пар. 3 Разд.1 , номер 7 Закона об установлении обязательной формы документации был дан отрицательный ответ.

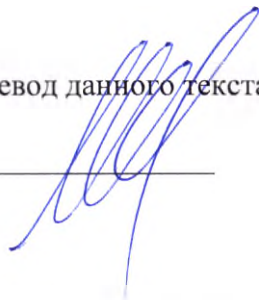
Марбург, 31 мая 2023 г.

/Подпись/

Д-р Дитмар Рике (Dietmar Ricke), Нотариус

23r0172.docx

Перевод данного текста выполнен переводчиком Шоинбодовой Мархабо Пайшанбеевной.



Российская Федерация

Город Москва

Одиннадцатого августа две тысячи двадцать третьего года

Я, Симонян Диана Артуровна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Корсик Марии Александровны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Шоинбодовой Мархабо Пайшанбеевны.
Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2023-

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



Д.А. Симонян



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

ВРИО нотариуса

