IBL International GmbH
Флугафенштрассе, 52 а
22335 Гамбург, Німеччина

Тел. +49 (0) 40 53 28 91-0
Факс +49 (0) 40 53 28 91-11

IBL@tecan.com
www.tecan.com/ibl

Інструкція із застосування

17-бета-естрадіол, слина ІФА

Імуноферментний аналіз для кількісного визначення 17β-естрадіолу в слині людини.

REF **30121045**

Σ **96**

Тільки за рецепт

2°C 8°C

EU: IVD CE 2797 U.S.: *For in-vitro diagnostic use only.*

Уповноважений представник: ТОВ «АЙ ВІ СЕТ», 01010, м. Київ, вул. Омеляновича-Павленка, буд. 19 А, оф. 1, тел. (044) 223-83-18, info@ivset.ua www.ivset.ua

IBL International GmbH
Flughafenstrasse 52a 22335 Гамбург, Німеччина

ІСТОРІЯ ПЕРЕГЛЯДІВ ІНСТРУКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯ

Зміни від попередньої версії 2019-10 до актуальної версії 2023-02	
Титульна сторінка	Зміна макета
Розділ 2	Додатковий розділ
Розділ 3	Оновлення для наукової обґрунтованості
Розділ 5	Додаткова інформація
Розділ 6	Оновлення
Розділ 7	Оновлення та додаткові дані
Розділ 8	Оновлення та додаткові дані
Розділ 13	Оновлення та додаткові дані
Розділ 15	Оновлення та додаткові дані
Розділ 16	Оновлення та додаткові дані
Розділ 17	Зміна макета та додаткові дані
Розділ 18	Оновлення
Розділ 19	Оновлення
Сторінка символів	Зміна макета

1. ПРИЗНАЧЕННЯ

Імуноферментний аналіз для кількісного визначення 17β-естрадіолу в слині людини.

2. ПРИЗНАЧЕННЯ

ІФА-тест на 17-бета-естрадіол у слині призначений для вимірювання 17-бета-естрадіолу в слині людини. Естрадіол є найважливішим природним естрогеном і присутній як у жінок, так і в чоловіків. Вимірювання рівня гормону корисне для виявлення дефіциту естрогену. Естрадіол впливає на статеве дозрівання, первинну та вторинну аменорею та менопаузу. Цей тест не призначений для оцінки функції плаценти при ускладненій вагітності. Для інтерпретації рівня естрадіолу рекомендуються додаткові гормональні аналізи.

ІФА-тест на 17-бета-естрадіол у слині базується на принципі конкуренції та вимірюється за допомогою зчитувача абсорбції. Аналіз є напівавтоматизованим, що вимагає використання універсальних лабораторних інструментів та витратних матеріалів, таких як зчитувач/промивач мікропланшетів для визначення абсорбції, вортекс та піпетки для проведення тесту. Результати тесту можна розрахувати вручну за стандартною кривою та порівняти з лабораторно встановленими референтними діапазонами для здорових дорослих (тобто нормальними діапазонами). Пристрій можна адаптувати до різних процесорів ІФА та застосовувати на відкритих автоматизованих платформах, таких як EVOlyzer. Тестовий набір призначений для професійного лабораторного використання навченим персоналом. Тестовий набір не призначений для домашнього або непрофесіонального використання. Тестовий набір призначений для ручного використання.

3. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ТА ПОЯСНЕННЯ

17β-Естрадіол [1, 3, 5 (10)-естратрієн-3, 17β-діол; E2] - це стероїдний гормон C18 та важливий природний естроген, який походить від попередника холестерину та належить до групи стероїдних гормонів, що називаються естрогенами, що присутні у жінок та чоловіків.[1; 2] Естрадіол є основним естрогеном в організмі, що бере участь у різних функціях фізіології людини протягом життя.[3] Естрадіол, найпотужніший біоактивний естроген, синтезується переважно з тестостерону у фолікулах яєчників у жінок, тоді як у чоловіків він виробляється яєчками та екстрагландулярним перетворенням андрогенів.[4; 5] Естрадіол синтезується з тестостерону або естрону, похідного холестерину.[6]

Основними гормонами, відповідальними за розвиток вторинних статевих ознак, є два андрогени: тестостерон і дегідроепіандростерон (ДГЕА), які сприяють розвитку чоловічої статі, та естрадіол, естроген, який сприяє розвитку жіночої статі.[7] Естрадіол - це основний естроген, що вивільняється із гонад та інших периферичних тканин.[8]

Рівень секреції 17β-естрадіолу збільшується з прогресуванням статевого дозрівання. Естрадіол є важливим гормоном, присутнім як у жінок, так і у чоловіків. Дефіцит естрогену у хлопчиків та дівчаток, але особливо у молодих дівчаток, впливає на статеве дозрівання. У дівчаток із затримкою статевого дозрівання спостерігається прискорене статеве дозрівання при введенні естрадіолу. Вимірювання рівня естрадіолу корисне щодо статевого дозрівання, щоб з'ясувати, чи відбувається раннє статеве дозрівання (передчасне статеве дозрівання) у дівчаток. Рівень естрадіолу в 4-9 разів вищий у дівчаток пізнього підліткового віку порівняно з дитинством.[9] Об'єм яєчників збільшується зі стадією статевого дозрівання молочних залоз і позитивно корелює з рівнем естрадіолу в крові.[10]

Аменорею класифікують на первинну та вторинну. Первинна аменорея визначається як відсутність менархе до 14 років, тоді як вторинна аменорея описує відсутність менструацій більше шести місяців у жінок, які раніше менструювали.[11] У жінок старшого віку рівень естрогенів

слід спостерігати щодо менопаузи.[12] Крім того, естрадіол відіграє певну роль в овуляції, менструальному циклі та менопаузі, а отже, і в цьому відношенні у функції яєчників і плаценти.[13-17]

Окрім своєї ролі як природного гормону, естрадіол використовується в галузі замісної гормональної терапії під час менопаузи.[18]

Природно, рівень естрадіолу як у жінок, так і у чоловіків знижується з віком, проте рівень естрадіолу у літніх чоловіків вищий, ніж у жінок у постменопаузі, і виконує різні функції в чоловічому організмі (дозрівання кісток та сексуальний інтерес). Рівень естрадіолу пов'язаний з масою жиру в організмі, здоров'ям кісток, впливає на метаболізм шкіри та сексуальний інтерес у чоловіків. Рівень естрадіолу у чоловіків вищий, ніж у жінок у постменопаузі, і порівнянний з рівнем естрадіолу на ранній фолікулярній фазі. Варто також зазначити, що існує кореляція між рівнем тестостерону та естрадіолу, оскільки тестостерон є основним попередником естрадіолу.[19]

Для інтерпретації результатів слід виміряти додаткові параметри, наприклад, ДГЕА або тестостерон.[7] Іншими фізіологічними аспектами, де бере участь естрадіол, є аменорея (первинна та вторинна) та менопауза, на які вказує низький рівень естрадіолу.[11; 21]

У сироватці крові стероїдні гормони зв'язуються з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG), та з сироватковим альбуміном, лише 1-3% естрадіолу циркулює в плазмі та присутній у вільній формі. Тільки ця частина являє собою біоактивну форму ендокринної регуляції. Однак у слині присутній лише вільний гормон, оскільки гормони, зв'язані з білками, не можуть пройти через мембрани в ротову порожнину. Гарна кореляція між гормонами в слині та вільною фракцією в сироватці крові.[20] Частки рівнів естрадіолу в слині подібні, від 0,2% до 7,9% від загальної концентрації в сироватці крові.[22] Таким чином, вимірювання естрадіолу в слині є дуже привабливим для клініцистів завдяки його численним перевагам над венепункцією - неінвазивність, менший стрес для пацієнта, кілька зразків може бути зібрано неспеціалістом після короткого ознайомлення.

Стероїдні гормони мають чіткі циркадні ритми, особливо естрадіол і прогестерон у жінок тісно корелюють з менструальним циклом [23; 24].

4. ПРИНЦИП ВИПРОБУВАННЯ

ІФА-тест на 17β-естрадіол у слині - це твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА), заснований на принципі конкурентного зв'язування.

Мікротитраційні лунки покриті моноклональним антитілом, спрямованим на антигенний сайт молекули 17β-естрадіолу. Ендогенний 17β-естрадіол зразка пацієнта конкурує з кон'югатом естрадіол-пероксидаза хрону за зв'язування з покритим антитілом. Після інкубації незв'язаний кон'югат змивається. Кількість зв'язаного кон'югату пероксидази обернено пропорційна концентрації 17β-естрадіолу у зразку. Після додавання розчину субстрату інтенсивність забарвлення, що розвивається, обернено пропорційна концентрації 17β-естрадіолу у зразку пацієнта.

5. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

1. Тільки для діагностики in vitro. Для професійного використання лише фахівцями, які пройшли навчання за стандартами GLP.
2. Перед початком аналізу уважно та повністю прочитайте інструкції. Використовуйте дійсну версію вкладиша, що додається до набору. Переконайтеся, що ви все зрозуміли.
3. У разі серйозного пошкодження упаковки комплекту, будь ласка, зв'яжіться з IBL або вашим постачальником у письмовій формі не пізніше ніж через тиждень після отримання комплекту. Не використовуйте пошкоджені компоненти в тестових запусках, але зберігайте їх у безпечному місці для можливого виникнення рекламацій.
4. Розбите скло може спричинити травму. Поводьтеся зі скляним посудом обережно.
5. Дотримуйтесь номера партії та терміну придатності. Не змішуйте реагенти різних партій. Не використовуйте реагенти, термін придатності яких минув.
6. Дотримуйтесь належної лабораторної практики та правил безпеки. За необхідності одягайте лабораторні халати, одноразові латексні рукавички та захисні окуляри.
7. Реагенти цього набору, що містять небезпечні матеріали, можуть спричинити подразнення очей та шкіри. Див. МАТЕРІАЛИ, ЩО ПОСТАЧАЮТЬСЯ, та етикетки для отримання детальної інформації. Паспорти безпеки для цього продукту доступні на головній сторінці IBL або за запитом безпосередньо від IBL.
8. Хімічні речовини та підготовлені, використані, невикористані або прострочені реагенти повинні розглядатися як небезпечні відходи відповідно до національних інструкцій або правил щодо біологічної небезпеки та безпеки.
9. Персонал з прибирання повинен бути врахований фахівцями щодо потенційних небезпек та правил поводження.
10. Про всі серйозні інциденти, що сталися стосовно цього пристрою, необхідно повідомляти виробнику та компетентному органу держави-члена, в якій проживає користувач та/або пацієнт.
11. Пристрій містить матеріал тваринного походження, який сертифікований як такий, що не містить інфекційних або заразних захворювань та шкідливих паразитів. Проте з цим матеріалом слід поводитися вкрай обережно.

12. Уникайте контакту з СТОП розчином . Це може спричинити подразнення шкіри та опіки.
13. Деякі реагенти містять ProClin 300 як консервант. У разі потрапляння в очі або на шкіру негайно промийте їх водою. Під час утилізації реагентів промийте їх великою кількістю води, щоб уникнути їх накопичення.

6. ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Набір постачається за кімнатної температури та повинен зберігатися за зазначеної температури зберігання. Зберігати подалі від тепла або прямих сонячних променів. Зберігання та стабільність зразків і приготованих реагентів зазначено у відповідних розділах.
Невідкриті реагенти стабільні до зазначеної дати закінчення терміну придатності. Набір стабільний до 6 місяців після першого відкриття (не пізніше дати закінчення терміну придатності), якщо мікропланшет упакований у щільно закритий пакет, флакони закриті гвинтовими кришками, а набір зберігається за зазначеної температури зберігання.

7. ЗБІР ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

Збір зразків

Пацієнт не повинен їсти, пити, жувати жуйки або чистити зуби протягом 30 хвилин перед взяттям проби.
Ретельно прополощіть рот холодною водою за 5 хвилин до забору проби.
Не збирайте зразки, якщо є захворювання ротової порожнини, запалення або ураження (забруднення кров'ю). Червонуватий колір вказує на забруднення крові та призводить до неправильних результатів.
Слід зібрати щонайменше 0,5 мл рідини. Слиновиділення можна стимулювати, жуючи шматочок парафільму Parafilm®.
Рекомендується заморозити зразки при температурі -20°C перед лабораторними дослідженнями.
Після розморожування перемішайте та центрифугуйте 10 хвилин при 2000-3000 xg для видалення твердих частинок.
Через пульсуючу динаміку секреції стероїдів рекомендується повторний забір зразків слини.
IBL рекомендує зібрати від 3 до 5 зразків слини протягом 2 годин. У лабораторії можна змішувати рівні об'єми окремих зразків слини. В результаті цього змішаного зразка отримують середнє значення, яке відтворюваним чином відображає активну концентрацію гормону.

Пристрій для збору зразків

Слину можна зібрати за допомогою відповідного пристрою для відбору проб.

Зберігання зразків

Зразки слини можна зберігати при температурі від 2°C до 25°C протягом ≤ 7 днів.
Рекомендується заморожувати зразки та зберігати їх при температурі -20°C для тривалого зберігання (< 6 місяців). Рекомендується обмежити кількість циклів заморожування/розморожування максимум 3.
Тримати подалі від тепла або прямих сонячних променів.

8. НАДАНІ МАТЕРІАЛИ

Кількість	Символ	Походження	Компонент
1 x 12 x 8	MTP	BIO	**Мікропланшет** Розбірні стріпи. МТП (12 стріпів по 8 лунок кожен), покритих ослячими антитілами проти овець та овечими антитілами проти 17β-естрадіолу у розчині, що містить бичачий сироватковий альбумін. Висушено у вакуумі.
1 x 6 x 1 мл	CAL A-F	BIO	**Стандарт A-F** Готовий до використання. 0; 2; 4; 8, 24; 64 пг/мл Містить 17β-естрадіол у фосфатному буфері, ≤ 0,5% бичачого сироваткового альбуміну та ≤ 0,1% ProClin (мас./мас.).
1 x 2 x 1 мл	CONTROL 1+2	BIO	**Контроль 1+2** Готовий до використання. Містить 17β-естрадіол у фосфатному буфері, ≤ 0,5% бичачого сироваткового альбуміну та ≤ 0,1% ProClin (мас./мас.). Концентрації / допустимі діапазони див. у сертифікаті контролю якості.
1 x 13 мл	ENZCONJ	BIO	**Ферментний кон'югат** Готовий до використання. Містить естрадіол, кон'югований з пероксидазою, овечі антитіла до естрону, < 0,01 % ProClin 300 (мас./мас.), ≤ 0,02 % метилізотіазолінону та ≤ 0,02 % бромнітродіоксану.
1 x 100 мл	WASHBUF CONC		**Концентрат промивного буфера**(10 разів) Фосфатний буфер, що містить 0,5% Твіну 20 (мас./мас.).
1 x 15 мл	TMB SUBS		**Розчин субстрату ТМБ** Готовий до використання. Містить розчин 3,3',5,5' тетраметилбензидину.
1 x 15 мл	СТОП ТМБ		**Стоп розчин ТМБ** Готовий до використання. Містить: 1 М сірчану кислоту
3 x	ФОЛЬГА		**Клейка фольга**

9. НЕОБХІДНІ МАТЕРІАЛИ, ЯКІ НЕ НАДАЮТЬСЯ

1. Мікропіпетки (Multipette Eppendorf або аналогічні пристрої, < 3 % CV). Об'єм: 50; 100; 250 мкл
2. Вихровий змішувач
3. Розчинник зразка (можна замовити окремо від IBL за REF KLZZ731).
4. Слід використовувати відповідний пристрій для відбору зразків.
5. 8-канальна мікропіпетка з резервуарами для реагентів

6. Промивна пляшка, автоматизована або напівавтоматична система промивання мікротитровальних планшетів.
7. Рідер для мікротитровальних планшетів, здатний зчитувати поглинання при 450 нм (референтна довжина хвилі 600 - 650 нм)
8. Бідистильована або дейонізована вода
9. Паперові рушники, наконечники для піпеток та таймер

10. ПРИМІТКИ ЩОДО ПРОЦЕДУРИ

1. Будь-яке неправильне поводження зі зразками або модифікація процедури тестування може вплинути на результати. Зазначені об'єми піпетування, час інкубації, температури та етапи попередньої обробки повинні виконуватися суворо відповідно до інструкцій. Використовуйте лише калібровані піпетки та пристрої.
2. Після початку тесту всі кроки слід виконувати без перерви. Переконайтеся, що необхідні реагенти, матеріали та пристрої підготовлені у відповідний час. Дайте всім реагентам і зразкам нагрітися до кімнатної температури (18-25°C) і обережно перемішайте кожен флакон з рідким реагентом і зразком перед використанням. Змішайте реагенти без утворення піни.
3. Уникайте забруднення реагентів, піпеток та лунок/пробірок. Використовуйте нові одноразові пластикові наконечники для піпеток для кожного компонента та зразка. Не міняйте кришки. Завжди закривайте невикористані флакони. Не використовуйте лунки/пробірки або реагенти повторно.
4. Рекомендується виконувати дубліковані вимірювання, щоб мати змогу виявити потенційні помилки піпетування.
5. Використовуйте схему піпетування, щоб перевірити правильність розташування планшета.
6. Час інкубації впливає на результати. Усі лунки слід обробляти в однаковому порядку та часовій послідовності. Рекомендується використовувати 8-канальний мікропіпеттор для піпетування розчинів у всі лунки.
7. Промивання мікротитровальних планшетів є важливим. Неправильно промиті лунки дадуть помилкові результати. Рекомендується використовувати багатоканальну піпетку або автоматичну систему промивання мікротитровальних планшетів. Не допускайте висихання лунок між інкубаціями. Не дряпайте покриті лунки під час промивання та аспірації. Обережно промивайте та заповнюйте всі реагенти. Під час промивання переконайтеся, що всі лунки точно заповнені промивним буфером і що в лунках немає залишків.
8. Вологість впливає на покриті лунки/пробірки. Не відкривайте пакет, доки він не нагріється до кімнатної температури. Невикористані лунки/пробірки слід негайно повернути у знову закритий пакет разом із осушувачем.

11. ІНСТРУКЦІЇ З ПЕРЕДТЕСТОВОГО НАЛАШТУВАННЯ

11.1. Приготування концентрованих компонентів

Розбавити / розчинити	Компонент		Розріджувач	Відношення	Зауваження	Зберігання	Стабільність
100 мл	WASHBUF CONC	Додати 1000 мл	Бідист. вода	1:10	Енергійно перемішайте	2 - 8°C	4 тижні

11.2. Розведення зразків

Зразки, у яких підозрюється вміст концентрацій, вищих за найвищий стандарт, необхідно розбавити розчинником для зразків (REF KLZZ731). Розведення слід проводити у скляних пробірках. Результати вимірювань необхідно помножити на коефіцієнт розведення, щоб отримати скориговані результати.

12. ПРОЦЕДУРА ВИПРОБУВАННЯ

1.	Піпеткою внесіть по 50 мкл кожного стандарту, контролю та зразка у відповідні лунки мікротитровального планшета.
2.	Ретельно перемішайте протягом 3 секунд.
3.	**Інкубувати 60 хвилин** при температурі 18 - 25°C (кімнатної температури).
4.	У кожну лунку піпеткою внесіть 100 мкл ферментного кон'югату.
5.	Ретельно перемішайте протягом 10 секунд.
6.	Накрийте пластину клейкою фольгою. Інкубуйте 60 хвилин при температурі 18-25°C.

7.	Зніміть клейку фольгу. Викиньте інкубаційний розчин. Промийте планшет 3 рази по 250 мкл розведеного промивного буфера. Видаліть надлишки розчину, постукуючи перевернутою тарілкою об паперовий рушник.
8.	У кожну лунку піпеткою внесіть 100 мкл розчину субстрату ТМБ.
9.	**Інкубувати 30 хвилин** при температурі 18 - 25°C (вручну). У разі автоматизації аналізу час інкубації можна скоротити до 25 хвилин.
10.	Зупиніть реакцію субстрату, додавши 100 мкл стоп-розчину ТМБ у кожну лунку. Злегка перемішайте вміст, обережно струшуючи планшет. Колір змінюється з синього на жовтий.
11.	**Вимірювання** оптична густина за допомогою фотометра при 450 нм (опорна довжина хвилі: 600-650 нм) в межах **15 хвилин** після піпетування стоп-розчину.

13. АВТОМАТИЗАЦІЯ

Для відкритих систем ІФА можуть бути надані автоматизовані протоколи, наприклад: Freedom EVOlyzer®. Для отримання додаткової інформації звертайтеся:ProductSupport.IBL@tecan.com

Для використання продуктів на автоматизованих приладах абсолютно необхідно проводити та підтримувати валідацію відповідно до законодавчих вимог. Успішна валідація процесу є передумовою для діагностичного використання. Відповідальність за впровадження та документування валідації відповідно до вимог країни несе організація або установа.

14. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Результати тесту дійсні лише за умови, що тест було проведено відповідно до інструкцій. Крім того, користувач повинен суворо дотримуватися правил GLP (Належної лабораторної практики) або порівнянних стандартів/законів. Користувач та/або лабораторія повинні мати валідовану систему для постановки діагнозу відповідно до GLP. Усі контролі набору повинні знаходитися в межах допустимих діапазонів, зазначених на етикетках та у сертифікаті контролю якості. Якщо критерії не відповідають, аналіз є недійсним і його слід повторити. Кожна лабораторія повинна використовувати відомі зразки як подальші контролі.

У разі будь-якого відхилення слід підтвердити такі технічні питання: терміни придатності (приготованих) реагентів, умови зберігання, піпетки, пристрої, умови інкубації та методи промивання.

Рекомендується брати участь у відповідних випробуваннях з оцінки якості.

15. РОЗРАХУНОК РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані оптичні густини стандартів (вісь y, лінійна) наносяться на графік відносно їх концентрації (вісь x, логарифмічна) або на напівлогарифмічному міліметровому папері, або за допомогою автоматизованого методу. Гарне наближення забезпечується кубічним сплайном, 4-параметричною логістикою або логістично-логарифмічним методом.

Для розрахунку стандартної кривої застосуйте кожен сигнал стандартів (один очевидний випадок дублікатів можна пропустити та використати більш правдоподібне окреме значення).

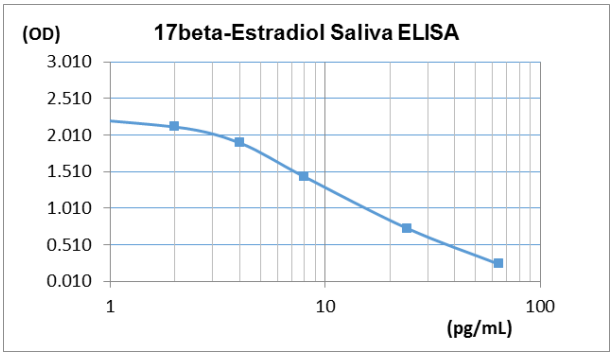
Концентрацію зразків можна зчитати безпосередньо зі стандартної кривої.

Зразки, концентрації яких перевищують найвищий стандарт, необхідно розвести, як описано в ІНСТРУКЦІЯХ З ПЕРЕДТЕСТОВОГО НАЛАШТУВАННЯ, та повторно проаналізувати.

Конверсія: 17β-естрадіол (пг/мл) x 3,67 = пмоль/л

Типова калібрувальна крива

(Приклад. Не використовувати для розрахунку!)



Стандарт	17β-естрадіол	ОГ Середнє значення	ОГ/ОГ max
A	0 пг/мл	2.433	100%
B	2 пг/мл	2.122	87%
C	4 пг/мл	1.904	78%
D	8 пг/мл	1.441	59%
E	24 пг/мл	0,735	30%
F	64 пг/мл	0,245	10%

Діапазон вимірювання: від 2,1 пг/мл (LoQ як функціональна чутливість) до 61,2 пг/мл.

16. ОЧІКУВАНІ ЗНАЧЕННЯ

Самі результати не повинні бути єдиною причиною будь-яких терапевтичних наслідків. Вони повинні бути пов'язані з іншими клінічними спостереженнями та діагностичними тестами.

Опубліковані діапазони «нормальних» показників чоловіків і жінок, як правило, дещо відрізняються залежно від методу, який використовується для оцінки.

Концентрація 17β-естрадіолу у жінок (17-80 років) становила від 3,0 до 11,9 пг/мл. У літературі зазначено діапазон від 0,54 до 4,78 пг/мл для жінок у постменопаузі [5] та від 0,98 до 11,91 пг/мл для жінок у пременопаузі [25; 24]. Діапазон для дівчат у період статевого дозрівання становить від 0,82 до 4,3 пг/мл [25; 26].

Концентрація 17β-естрадіолу у чоловіків (24 та 63 роки) становила від 2,1 до 4,1 пг/мл (медіана: 2,8 пг/мл); 10% - 90% процентиль.

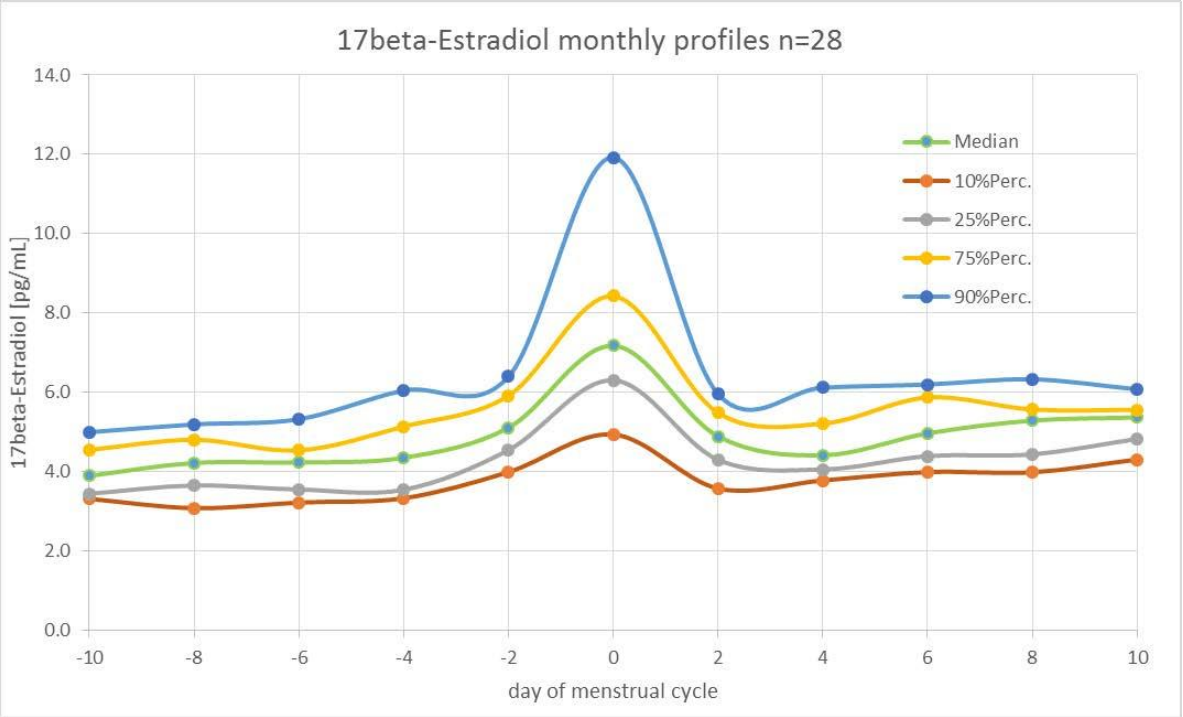
У літературі зазначено діапазон від 0,53 до 3,55 пг/мл для здорових чоловіків [25; 24]. Це узгоджується з наступними даними, виміряними при IBL.

У здорових осіб спостерігаються такі значення:

	n	**Вік**	**10% - 90% процентиль**	**Медіана**
Жінки (пременопауза)	28	17 - 49 років	Фолікулярна фаза: 3.1 - 6.4пг/мл	4,4 пг/мл
			Середина циклу: 4.9 - 11,9 пг/мл	7,2 пг/мл
			Лютеїнова фаза: 3,6 - 6,3пг/мл	5,0 пг/мл
Жінки (постменопауза)	117	65 - 80 років	3,0 - 7,5 пг/мл	4,2 пг/мл
Чоловіки	34	24 - 63 роки	2,1 - 4,1 пг/мл	2,8 пг/мл

Рекомендується, щоб кожна лабораторія встановлювала свій власний діапазон нормальних значень. Щоб встановити нормальний діапазон слини для цього тесту, було проведено дослідження з жінками у пременопаузі, які не використовували контрацептиви. Зразки слини збирали п'ять разів протягом 2 годин після пробудження, охоплюючи весь менструальний цикл, максимум 30 днів. Зразки об'єднували щодня, і вимірювали концентрацію естрадіолу для отримання добового значення протягом менструального циклу.

На наступній діаграмі показано результати дослідження:



Референтні діапазони для ураженої популяції

У літературі зазначено такі діапазони для дефіциту естрогенів.

Населення	Концентрація	Метод	Довідка
Естрогенна терапія (ЕТ) Вік: 48 - 65 років; n = 43 жінки в постменопаузі (31 отримувала естроген, 12 – ні)	Середнє значення ЕТ: 1,61 ±0,23 пг/мл Контрольні зразки: 1,39 ± 0,33 пг/мл	Імуноаналіз	Тівіс та ін., 2005 [5]
Аменорея n = 4 жінки	5 - 18 пг/мл (проліферативна фаза) 8 - 35 пг/мл (секреторна фаза)	Імуноферментний аналіз (РІА)	Чоу та ін., 1983 [27]

17. ОБМЕЖЕННЯ ПРОЦЕДУРИ

Збір та зберігання зразків суттєво впливають на результати тестування. Див. ЗБІР ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ для отримання детальної інформації. Інформацію про перехресну реактивність див. у розділі ХАРАКТЕРИСТИКИ.

Наступні речовини не мають суттєвого впливу на результати випробувань до зазначених нижче концентрацій (+/- 20 %).

Речовина	Концентрація	Відновлення очікуваного результату
Лимонна кислота	0,1%	98% (82 - 118%)
Молоко	1,0 %	99% (91 - 111%)
Кров	1,0 %	96% (80 - 108%)

Примітка: ІФА-тест на 17β-естрадіол у слині не слід використовувати пацієнтам, які отримують лікування препаратом Фулвестрант (Фазлодекс®) та/або препаратами, що містять епіестріол, оскільки вони перехресно реагують з ІФА-тестом на 17β-естрадіол у слині та можуть призвести до хибно завищених результатів тесту.

18. ПРОДУКТИВНІСТЬ

18.1. Аналітична специфічність (перехресна реактивність)

Дослідження перехресної реактивності проводилося протягом восьми днів тестування одним оператором. На день виконувалося максимум один аналіз з контрольними зразками високої та низької концентрації, а також з трьома різними зразками людської слини, до яких додавали потенційно інтерферуючу речовину в шести різних концентраціях (0, 0,1, 1, 10, 100, 1000, 10000 та 100000 пг/мл). Кожен зразок тестували у двох повторностях з використанням однієї партії реагентів.

Речовина	Перехресна реактивність
16-Епієстріол	26,6%
Естрадіол-3-глюкоронід	2,93 %
Фулвестрант	2,49 %
Медроксипрогестерон	1,57 %
Естрон	1,03 %
Естріол	0,73 %
Дигідротестостерон	0,21%
Етинілестрадіол	0,05 %
Дегідроепіандростерон (ДГЕА)	0,04 %
Естрон-3-сульфат	0,03%
альфа-естрадіол	0,02 %
11-Дезоксикортикостерон	≤ 0,01 %
11-Дезоксикортизол	≤ 0,01 %
17-альфа-гідроксипрегненолон	≤ 0,01 %
17-альфа-гідроксипрогестерон	≤ 0,01 %
17-альфа-метилтестостерон	≤ 0,01 %
21-Дезоксикортизол	≤ 0,01 %

Речовина	Перехресна реактивність
6-бета-гідроксикортизол	≤ 0,01 %
Андростендіон	≤ 0,01 %
Андростерон	≤ 0,01 %
Кортикостерон	≤ 0,01 %
Кортизол	≤ 0,01 %
Кортизон	≤ 0,01 %
Дексаметазон	≤ 0,01 %
Естріол-16-глюкоронід	≤ 0,01 %
Медроксипрогестерон-17-ацетат	≤ 0,01 %
Міфепристон	≤ 0,01 %
Норетистерон	≤ 0,01 %
Норгестрел	≤ 0,01 %
Преднізон	≤ 0,01 %
Преднізолон	≤ 0,01 %
Прегненолон	≤ 0,01 %
Прогестерон	≤ 0,01 %
Тестостерон	≤ 0,01 %

Межа бланк (LoB)

Дослідження LoB було проведено з нульовим калібратором (стандарт A), вимірюваним у дублікатах на зразок протягом трьох днів з двома партіями набору. Межа холостого аналізу = 1,3 пг/мл.

Межа виявлення (LoD)

Дослідження рівня виявлення (LoD) було проведено з використанням чотирьох різних зразків низької концентрації, виміряних у 3 повторностях на зразок протягом трьох днів з використанням двох партій наборів. Межа виявлення = 2,1 пг/мл

Межа кількісного визначення (LoQ як функціональна чутливість)

Дослідження LoQ як функціональної чутливості було проведено з використанням 7 різних зразків. 4 зразки з низькою концентрацією вимірювалися у 3 повторностях, а 3 зразки з вищою концентрацією вимірювалися у 4 повторностях на зразок протягом трьох днів з двома партіями набору. Межа кількісного визначення як функціональна чутливість = 2,1 пг/мл

Метрологічна простежуваність

Концентрації, призначені калібраторам та контролям наборів, простежуються до еталонної процедури вимірювання LC-MS/MS через нерозривний ланцюг калібрування відповідно до EN ISO 17511:2021.

Сумарна невизначеність вимірювання розрахована як 17,6 % для визначення 17β-естрадіолу в слині відповідно до «Керівництва щодо вираження невизначеності вимірювання» (JCGM 100:2008).

Метрологічну простежуваність підтверджують шляхом порівняння обраної референтної процедури LC-MS/MS та методу ІФА для визначення IBL 17β-Естрадіолу у слині. Коефіцієнт кореляції r = 0,975 вказує на добру кореляцію між референтною процедурою LC-MS/MS та методом ІФА для визначення IBL 17β-Естрадіолу у слині.

Порівняння методів

Клінічні докази були продемонстровані шляхом порівняння ІФА слини IBL 17β-естрадіол із заздалегідь визначеними зразками LC-MS/MS (золотий стандарт).

Порівняльне дослідження методів проводилося протягом одного дня тестування одним оператором. Аналіз проводився з контрольними наборами високого та низького рівня, а також з різними зразками людської слини. Кожен зразок тестувався у двох повторностях з використанням однієї партії реагентів. Кореляцію між аналізом IBL ІФА та LC-MS/MS визначали за допомогою регресійного аналізу Пассинга-Баблока. IBL-аналіз = 1,0856 x LC-MS/MS - 0,7627; r = 0,98; n = 50

Лінійність

Дослідження лінійності було проведено шляхом вимірювання трьох різних зразків слини з концентраціями між 6,7 та 61,2 пг/мл у серійному розведенні. Аналіз показав лінійну поведінку аж до розведення 1:8. Середнє відновлення в розведенні становило 93,9 % (діапазон: 86,1 - 103,5 %).

Відновлення
Дослідження відновлення було проведено, вимірюючи три різні зразки слини з концентраціями між 4,5 та 20,1 пг/мл. До зразків слини додавали зростаючу кількість естрадіолу.
Середнє відновлення при розведенні становило 87,9 % (діапазон: 80,5 % - 96,1 %).

Точність
Внутрішньосерійне дослідження проводилося протягом 20 днів з використанням однієї партії реагентів. Щодня виконувалося два аналізи з контрольними наборами з високим та низьким рівнем концентрації, а також з панеллю з 4 зразків людської слини. Кожен зразок аналізували у двох дублікатах.

Зразок	Середня концентрація	в межах циклу (в аналізі)	
		Середнє відхилення	CV
1	2,31 пг/мл	0,39 пг/мл	16,8%
2	5,08 пг/мл	0,37 пг/мл	7,30 %
3	12,9 пг/мл	0,66 пг/мл	5,10 %
4	26,1 пг/мл	1,53 пг/мл	5,90 %

В аналізі точність, розрахована з чотирьох різних зразків людської слини, показала середній коефіцієнт варіації 8,78 % (діапазон: 5,1 % - 16,8 %).
Міжсерійне дослідження проводилося протягом 20 днів з використанням однієї партії реагентів. Щодня виконувалося два аналізи з контрольними наборами з високим та низьким рівнем концентрації, а також з панеллю з 4 зразків людської слини. Кожен зразок аналізували у двох дублікатах.

Зразок	Середня концентрація	загальна точність (між аналізами)	
		Середнє відхилення	CV
1	2,31 пг/мл	0,51 пг/мл	22,3%
2	5,08 пг/мл	0,54 пг/мл	10,7%
3	12,9 пг/мл	0,89 пг/мл	6,90 %
4	26,1 пг/мл	1,92 пг/мл	7,40 %

Міжсерійна точність, розрахована з чотирьох різних зразків людської слини, показала середній коефіцієнт варіації 11,8 % (діапазон: 6,9 % - 22,3 %).
Дослідження варіацій між партіями проводилося протягом 5 днів тестування. Кожен прогін виконувався з контрольними наборами з високим та низьким рівнем концентрації, а також з панеллю з 4 зразків людської слини. Кожен зразок тестувався у трьох повторностях для кожного прогіну з 3 різними партіями реагентів.

Зразок	Середня концентрація	загальна точність (міжпартійна)	
		Середнє відхилення	CV
1	3,96 пг/мл	0,68 пг/мл	17,1%
2	7,08 пг/мл	0,61 пг/мл	8,6%
3	13,0 пг/мл	0,97 пг/мл	7,5%
4	28,7 пг/мл	3,47 пг/мл	12,1%

Міжпартійна варіація, розрахована за чотирма різними зразками людської слини, показала середній коефіцієнт варіації 11,3% у діапазоні 7,5-17,1%.

Діапазон вимірювання
Діапазон вимірювання визначається між LoQ (як функціональна чутливість) та найвищою концентрацією, яка показала лінійну поведінку. Діапазон вимірювання для ІФА слини на 17β-естрадіол знаходиться між
2,1 пг/мл (LoQ як функціональна чутливість) та 61,2 пг/мл.

19. ПОСИЛАННЯ НА ЛІТЕРАТУРУ ЩОДО ПРОДУКТУ

[1] Райан, К. Дж. (1982). Біохімія ароматази: значення для жіночої репродуктивної фізіології. Дослідження раку, 42(8 Supplement), 3342-3344.

[2] Грінспен, Ф.С. та Гарднер, Д.Г. (2001). Базова та клінічна ендокринологія.

[3] Гаврилова, Н., та Ліндау, С.Т. (2009). Вимірювання рівня статевих гормонів у слині в національному популяційному дослідженні людей похилого віку. Журнали геронтології, серія B: Психологічні науки та соціальні науки, 64(додаток_1), i94-i105.

[4] Mendoza, K., Curran, M., Salimetrics, LLC, & Lindau, ST (2007). Вимірювання рівня естрадіолу в слині в першій хвилі проекту «Здоров'я та старіння в соціальному житті». J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. Листопад 2009 р.; 64B (додаток 1): i94-i105. doi: 10.1093/geronb/gbn028

[5] Тівіс, Л.Дж., Річардсон, доктор медичних наук, Педді, Е. та Арджманді, Б. (2005). Слина проти естрадіолу в сироватці крові: значення для досліджень за участю жінок у постменопаузі. Прогрес у нейропсихофармакології та біологічній психіатрії, 29(5), 727-732.

[6] Джеймсон Дж. Л., Де Грут Л. Дж. (25 лютого 2015 р.). Ендокринологія: електронна книга для дорослих та дітей. Elsevier Health Sciences. С. 2179. ISBN 978-0-323-32195-2.

[7] Ширткліфф, Е.А., Даль, Р.Е. та Поллак, С.Д. (2009). Пубертатний розвиток: відповідність між гормональним та фізичним розвитком. Розвиток дитини, 80(2), 327-337.

[8] Фернандес-Гарсія, Б., Люсія, А., Ойос, Дж., Чічарро, Х.Л., Родрігес-Алонсо, М., Бандрес, Ф., та Терradос, Н. (2002). Реакція статевих гормонів та гормонів стресу у чоловіків-про-велосипедистів під час безперервних інтенсивних змагань. Міжнародний журнал спортивної медицини, 23(08), 555-560.

[9] Ікегамі, С., Морівейк, Т., Танака, Х., Іное, М., Кубо, Т., Сузукі, С., ... та Сейно, Ю. (2001). Ультрачутливий аналіз виявив вікові зміни рівня естрадіолу в сироватці крові при низьких концентраціях у обох статей від немовлячого віку до статевого дозрівання. Клінічна ендокринологія, 55(6), 789-795.

[10] Kang, JY, Park, JY, Chun, SI, Suh, HS, Lee, K., & Ahn, RS (2014). Зміни секреції кортизолу, дегідроепіандростерону та естрадіолу-17β, пов'язані з статевим дозріванням, протягом першої години після пробудження у дівчаток до настання менструації. Neuroendocrinology, 99(3-4), 168-177.

[11] Маківер, Б., Романскі, С.А., і Ніппольдт, Т.Б. (1997, грудень). Оцінка та лікування аменореї. У матеріалах клініки Майо (том 72, № 12, стор. 1161-1169). Elsevier.

[12] Баклер, Х. (2005). Перехід до менопаузи: ендокринні зміни та клінічні симптоми. Журнал Британського товариства менопаузи, 11(2), 61-65.

[13] Голетіані, Н.В., Кіт, Д.Р. та Горський, С.Дж. (2007). Прогестерон: огляд безпеки клінічних досліджень. Експериментальна та клінічна психофармакологія, 15(5), 427.

[14] Боуен Р. (2000-08-06). «Плацентні гормони». Отримано 2020-29-12.http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/reprod/placenta/endocrine.html

[15] Холл, Дж. Е. (2004). Нейроендокринний контроль менструального циклу. У Дж. Ф. Штрауса III та Р. Л. Барб'єрі (ред.), Репродуктивна ендокринологія Єна та Джаффе: Фізіологія, патофізіологія та клінічне лікування (5-те видання, с. 195-211). Філадельфія: Elsevier.

[16] Кейбл, Дж. К. та Грідер, М. Х. (2020). Фізіологія, прогестерон. StatPearls

[17] Френк, Г. Р. (2003). Роль естрогену та андрогену у фізіології скелета в період статевого дозрівання. Медична та педіатрична онкологія, 41(3), 217-221.

[18] Herrera et al., 2017: Herrera, AY, Hodis, HN, Mack, WJ, & Mather, M. (2017). Терапія естрадіолом після менопаузи пом'якшує вплив стресу на кортизол та робочу пам'ять. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102(12), 4457-4466

[19] Vermeulen, A., Kaufman, JM, Goemaere, S., & Van Pottelberg, I. (2002). Естрадіол у літніх чоловіків. Старіючий чоловік, 5(2), 98-102.

[20] Ділен, К., Фірс, Т., Сомерс, С., Дешеппер, Е., та Герріс, Дж. (2017). Кореляція між концентрацією естрадіолу в слині та сироватці крові у жінок, які перенесли гіперстимуляцію яєчників гонадотропінами для ЕКЗ/ІКСІ. Факти, погляди та бачення в ObGyn, 9(2), 85.

[21] Lu, YC, Bentley, GR, Gann, PH, Hodges, KR, & Chatterton, RT (1999). Рівні естрадіолу та прогестерону в слині в циклах зачаття та без зачаття у жінок: оцінка нового методу визначення естрадіолу в слині. Fertility and sterility, 71(5), 863-868.

[22] Бекон, Дж. Л. (2017). Перехід до менопаузи. Клініки акушерства та гінекології, 44(2), 285-296.

[23] Гандара, Б.К., Лереше, Л., та Манкл, Л. (2007). Закономірності рівня естрадіолу та прогестерону в

слині протягом менструального циклу. Літопис Нью-Йоркської академії наук, 1098, 446.

[24] Шмідт, Й., Венцель, Ф. та Блессінг, Ф. (2020) Практична оцінка двох комерційних імуноферментних аналізів для кількісного визначення стероїдних гормонів у слині людини. Журнал клітинної біотехнології (препринт), 1-9.

[25] Ширткліфф, Е.А., Д.А. Грейнджер та ін. (2000). «Оцінка естрадіолу в біоповедінкових дослідженнях з використанням слини та плям крові: прості протоколи радіоімунологічного аналізу, надійність та порівняльна валідність».
Horm Behav 38(2): 137-47

[26] Quaiser-Pohl, C., Jansen, P., Lehmann, J., & Kudielka, BM (2016). Чи існує зв'язок між результатами хронометричного тесту на ментальні ротації та рівнем тестостерону та естрадіолу в слині у дітей віком 9-14 років?. Developmental psychobiology, 58(1), 120-128.

[27] Чой, Дж. К., Хан-Давуд, Ф. С. та Юсофф-Давуд, М. (1983). Прогестерон та естрадіол у слині та плазмі протягом менструального циклу. Американський журнал акушерства та гінекології, 147(5), 557-562

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

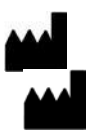
REF	№ Кат.:
LOT	№ Партії:
	Використати до:
	Кількість тестів:
CONC	Концентрат
LYO	Ліофілізований
IVD	Медичний пристрій для діагностики in vitro
	Оціночний набір
	Прочитайте інструкцію перед використанням
	Зберігати поодаль від джерел тепла і прямого сонячного світла.
	Зберігати при температурі:
	Виробник:
	Увага!
	Містить біологічний матеріал людського походження
	Містить біологічний матеріал тваринного походження
UDI	Унікальна ідентифікація пристрою
	Дистриб’ютор
Умовні позначення компонентів див. у розділі «Матеріали, що входять до набору».	

СКАРГИ: Первинно скарги можна пред’явити в письмовому вигляді або усно. Згодом необхідно подати їх, включаючи хід дослідження та отримані результати, в письмовому вигляді, з аналітичних міркувань.

ГАРАНТІЯ: Гарантується відсутність у продукті дефектних матеріалів у межах відповідного терміну придатності, а також дотримання специфікацій, поданих разом із продуктом. Продукт слід використовувати за призначенням, відповідно до всіх інструкцій, наведених в інструкції з використання та в межах відповідного терміну придатності продукту. Будь-яка модифікація процедури аналізу, або обміну, або змішування компонентів різних партій може негативно вплинути на результати. Ці випадки анулюють будь-які вимоги про заміну.

ОБМЕЖЕННЯ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ: ЗА БУДЬ-ЯКИХ ОБСТАВИН РІВЕНЬ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ВИРОБНИКА ОБМЕЖУЄТЬСЯ ЗАКУПІВЕЛЬНОЮ ВАРТІСТЮ ВКАЗАНОГО (-ИХ)НАБОРУ(ІВ) . ЗА ЖОДНИХ УМОВ ВИРОБНИК НЕ МАЄ НЕСТИ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА ВИПАДКОВІ ЧИ ПОБІЧНІ ЗБИТКИ, У ТОМУ ЧИСЛІ ВТРАТУ ПРИБУТКУ, ВТРАТУ ПРОДАЖ, ТРАВМИ ЛЮДЕЙ ЧИ ПОШКОДЖЕННЯ ВЛАСНОСТІ АБО ІНШІ ВИПАДКОВІ ЧИ НЕПРЯМІ ЗБИТКИ.

Уповноважений представник: ТОВ «АЙ ВІ СЕТ», 01010, м. Київ, вул. Омеляновича-Павленка, буд. 19 А, оф. 1,тел. (044) 223-83-18, info@ivset.ua



IBL International GmbH Flughafenstrasse 52a 22335 Гамбург, Німеччина

Телефон: +49 (0)40-53 28 91-0
Факс: +49 (0)40-53 28 91-11

IBL@tecan.com
www.tecan.com/ibl

Always there for you