

Инструкции по применению

© 2020 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

ACCESS AMH ADVANCED антимюллеров гормон (АМГ)

REF

C62997

ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Только по назначению врача

ПРИНЦИП

НАЗНАЧЕНИЕ

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH представляет собой хемилюминесцентный иммунный анализ с использованием парамагнитных частиц, применяемый для количественного определения концентрации антимюллеровского гормона (АМГ) в человеческой сыворотке и плазме с использованием систем иммунохимического анализа Access.

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными как вспомогательное средство при оценке резерва яичников. Кроме того, расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH может использоваться как вспомогательное средство для прогнозирования плохого ответа яичников (получения ≤ 4 ооцитов) у женщин, которые планируют проходить контролируемую стимуляцию яичников в рамках протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Определение АМГ (в пмоль/л), в сочетании с массой тела, используется для установления индивидуальной суточной дозы рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) человека фоллитропина дельта компании Ferring, в соответствии с актуальной информацией по назначению лекарственного препарата, при контролируемой стимуляции яичников для развития нескольких фолликулов у женщин, проходящих программу вспомогательной репродуктивной технологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Антимюллеров гормон (АМГ) представляет собой гликопротеин, который циркулирует как димер, состоящий из двух одинаковых мономеров 72 kDa, соединенных дисульфидными мостиками. АМГ относится к семейству трансформирующего фактора роста бета (β).^{1,2}

АМГ назван в честь его первой описанной функции дифференциации пола эмбриона: регрессии мюллеровых протоков у особей мужского пола на раннем этапе эмбрионального периода. У особей мужского пола АМН вырабатывается клетками Сертоли яичек. До пубертатного периода концентрации АМН очень высоки, а затем они медленно снижаются до остаточных постпубертатных уровней.³ Это снижение выработки АМН во время пубертатного периода связано с этапом полового развития. Наиболее существенное снижение концентрации АМН происходит в период между II и III стадиями Таннера, то есть одновременно с увеличением концентрации тестостерона в яичках, причем это происходит до повышения концентраций тестостерона в крови.⁴

На ранних стадиях развития плода женского пола отсутствие АМГ обеспечивает развитие мюллеровых протоков, что приводит к формированию внутренней женской анатомии.⁵ У особей женского пола экспрессия АМГ обнаруживается приблизительно на 36 неделе беременности в зернистых клетках яичников преантральных овариальных фолликулов и вырабатывается этими клетками до наступления менопаузы.^{6,7}

Концентрации АМГ у взрослых женщин отражают количество малых фолликулов, входящих в фазу роста жизненного цикла, которое пропорционально количеству примордиальных фолликулов, имеющихся в яичниках

или в овариальном резерве.^{5,8,9} Концентрация АМГ снижается на протяжении репродуктивного периода жизни женщины, что отражает постоянное сокращение пула ооцитов/фолликулов по мере старения организма и, соответственно, старения яичников.¹⁰ Несмотря на то, что концентрации АМГ снижаются с возрастом, исследования показали, что ежедневная вариабельность концентраций АМГ у менструирующих женщин настолько низка, что АМГ можно измерять в любой день менструального цикла.¹¹

Антимюллеров гормон (АМГ) используется при оценке овариального резерва главным образом для прогнозирования ответа бесплодных женщин на контролируемую стимуляцию яичников.¹² Научные исследования также продемонстрировали, что АМГ можно использовать для оценки времени до наступления менопаузы конкретной женщины, так как выявлено, что АМГ является хорошим индикатором репродуктивного возраста.¹⁰ Кроме того, исследования показали, что АМГ можно использовать для диагностики и мониторинга женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и что у нормогонадотропных ановуляторных женщин с таким синдромом концентрации АМГ повышаются.^{13,14}

Исследования выявили, что концентрации АМГ повышаются при гранулезоклеточных опухолях яичников, поэтому АМГ может служить чувствительным и специфическим маркером при наблюдении пациенток после овариэктомии. Очень важно определить АМГ на раннем этапе, так как гранулезоклеточные опухоли яичников характеризуются высокой степенью рецидивов.^{15,16}

Научные исследования выявили, что определение АМГ у девочек предпубертатного возраста позволяет дифференцировать гонадные и внегонадные случаи умеренной вирилизации.¹⁷ Необнаруживаемые уровни АМГ определены у препубертатных вирилизированных девочек с 46 парой XX хромосом, причем концентрации АМГ выше среднего уровня обнаружены у детей с нарушениями секреции тестостерона, нечувствительностью к андрогенам, дисгенетическими яичками и овотестисом. Очень высокие концентрации АМГ обнаружены у девочек с вирилизирующей овариальной опухолью из клеток Сертоли-Лейдига.¹⁸

Коэффициент заболеваемости крипторхизмом составляет 3–6% у доношенных новорожденных мальчиков, причем это значение снижается на 1–2% к трехмесячному возрасту из-за самопроизвольного опускания яичек. Исследования выявили, что по концентрациям АМГ можно различать случаи неопустившихся яичек, при которых у мужских особей наблюдаются обычные концентрации АМГ, от случаев анорхизма, при которых наблюдаются очень низкие или неопределяемые концентрации.¹⁸ Исследования, оценивающие гермафродитные состояния у детей, продемонстрировали, что концентрации АМГ отражают функцию клеток Сертоли и часто определяются в сочетании с измерением тестостерона. Дисгенезия яичек характеризуется низкими концентрациями АМГ и тестостерона по сравнению с таковыми у здоровых особей мужского пола. АМГ также изучался в сочетании с измерениями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона при преждевременном развитии и задержках полового созревания у мальчиков.¹⁹

МЕТОДОЛОГИЯ

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH представляет собой одновременный одноступенчатый иммуноферментный («сэндвич») анализ. Образец добавляется в реакционную пробирку вместе с мышиными моноклональными антителами к АМГ, конъюгированными со щелочной фосфатазой в буфере MES, забуференным раствором TRIS с белками и парамагнитными частицами, покрытыми мышиными моноклональными антителами к АМГ в буфере TRIS. После инкубации в реакционной пробирке компоненты, связавшиеся с твердой фазой, удерживаются в магнитном поле, а несвязанные компоненты анализа удаляются при отмывке. После этого в пробирку добавляется хемилюминесцентный субстрат, и излучение, генерируемое в процессе этой реакции, измеряется люминометром. Генерация света прямо пропорциональна концентрации АМН в пробе. Количество аналита в пробе рассчитывается по сохраненной многоточечной калибровочной кривой.

ОБРАЗЕЦ

СБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

1. Рекомендуется использовать сыворотку и плазму (гепарин лития).
2. При сборе, обработке и хранении проб крови необходимо соблюдать следующие инструкции:²⁰

- Соберите все пробы крови, соблюдая стандартные меры предосторожности при венопункции.
 - Дождитесь полного свертывания образцов крови перед центрифугированием.
 - Пробирки без антикоагулянта, содержащие гель или активатор свертывания, необходимо хранить в вертикальном положении сразу по завершении перемешивания.
 - Время контакта сыворотки/клеток до центрифугирования должно соответствовать рекомендациям производителя пробирки. Свертывание может замедлиться при более низких температурах или если пациент проходит антикоагулянтную терапию.
 - Храните пробирки все время закупоренными.
 - Как можно скорее физически оградите сыворотку или плазму от контакта с клетками.
 - Храните образцы плотно закупоренными при комнатной температуре (15–30°C) не дольше 24 часов.
 - Если анализ не будет выполнен в течение 24 часов, поместите образцы в холодильник при 2–8°C.
 - Если анализ не будет выполнен в течение 6 дней, а также при транспортировке в течение более 6 дней, заморозьте образцы при –20°C или ниже.
3. При подготовке образцов используйте следующие указания.
- Убедитесь в удалении остаточного фибрина и клеточного материала перед проведением анализа.
 - При центрифугировании следуйте рекомендациям производителя пробирок для сбора крови.
4. В каждой лаборатории следует установить пригодность используемых пробирок для сбора крови и продуктов разделения сыворотки. Данные продукты могут различаться в зависимости от производителя или партии.
5. Размораживайте пробы не более двух раз.
6. Не анализируйте липемичные или гемолизированные пробы.

РЕАГЕНТЫ

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ

Реагентный картридж расширенного исследования на антимюллеровский гормон Access AMH

Кат. № C62997: 100 определений, 2 картриджа, 50 тестов в картридже

- Поставляется готовым к использованию.
- Храните в вертикальном положении в холодильнике при 2-10°C.
- Охлаждать при 2-10°C не менее двух часов перед использованием на приборе.
- Стабилен до истечения срока годности, указанного на этикетке, при хранении в невскрытой упаковке при 2-10°C.
- Стабилен при 2–10°C в течение 31 дней после первичного использования.
- Признаками возможного разрушения реагентов является повреждение эластомерного слоя картриджа или выход контрольных значений за пределы установленного диапазона.
- Если реагентный картридж поврежден (например, нарушен эластомер), картридж следует выбросить.

R1a:	Парамагнитные частицы Dynabeads*, покрытые моноклональным противо-АМН, в буфере TRIS с ПАВ, белком (крупного рогатого скота), азидом натрия < 0,1% , ProClin** 300 0,1%.
R1b:	Конъюгат антител к АМГ с щелочной фосфатазой в буфере MES, ПАВ, белок (бычий, рекомбинантный), азид натрия < 0,1%, ProClin 300 0,1%.
R1c:	Буфер TRIS с поверхностно-активным веществом (ПАВ), белок (мышинный, крупного рогатого скота), азид натрия <0,1%, ProClin 300 0,1%.

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

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *in vitro*.
- Пробы пациента, а также продукты, полученные из крови, могут обрабатываться в стандартных условиях при минимальном риске с использованием описанной процедуры. Тем не менее, данные продукты, независимо от их происхождения, обработки или предварительной сертификации, следует обрабатывать как потенциально инфекционные в соответствии с универсальными мерами предосторожности и правилами проведения лабораторных и клинических испытаний. Для дезинфекции используйте соответствующее дезинфицирующее средство. Храните и утилизируйте данные материалы и емкости из-под них в соответствии с действующими местными предписаниями и руководствами.
- Сведения об опасности, представляемой продуктом, см. в следующих разделах: «АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ» И «КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ GHS».

ИНГРЕДИЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ

 **ВНИМАНИЕ!**

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

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ ПО СИСТЕМЕ СГС

Частицы
антимюллеровского гормона
(АМН) (Отделение R1a)

ОСТОРОЖНО!



H317

Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

H412

Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P273

Не допускать попадания в окружающую среду.

P280

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

	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.
	P362+P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
Конъюгат АМН (Отделение R1b)		реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 220-239-6](3:1) < 0,05%
	ОСТОРОЖНО!	
		
	H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
	H412	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
	P273	Не допускать попадания в окружающую среду.
	P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.
	P362+P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
		реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 220-239-6](3:1) < 0,05%
Буфер для обработки образцов АМН (Отделение R1c)	ОСТОРОЖНО!	
		
	H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
	H412	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
	P273	Не допускать попадания в окружающую среду.
	P280	Надевать защитные перчатки, защитную одежду, средства защиты органов зрения / лица.
	P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу.

P362+P364

Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.

реакционная смесь из 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-4-изотиазолин -3-он [ЕС № 220-239-6](3:1) < 0,05%

SDS

Паспорт безопасности доступен на сайте beckmancoulter.com/techdocs

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ВХОДЯТ В НАБОР РЕАГЕНТОВ

1. Access AMH Calibrators
Поставляются в нулевой концентрации и приблизительно 0,16, 0,6, 4, 10 и 24 нг/мл (1,1, 4,3, 29, 71 и 171 pmol/L).
Кат. № B13128
2. Контроль Access AMH QC или другие имеющиеся в продаже контрольные материалы.
Поставляются с приблизительной концентрацией 1, 5 и 15 нг/мл (7,1, 36 и 107 pmol/L).
Кат. № B13129
3. Access Sample Diluent A
Флакон Кат. № 81908
Упаковка разбавителя Кат. № A79783 (для использования со встроенной функцией разбавления системы UniCel DxI.)
4. Субстрат: Access Substrate
Кат. № 81906
5. Access Промывочный буфер II, Кат. № A16792
UniCel DxI Промывочный буфер II, Кат. № A16793

ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

R1 Реагентные картриджи расширенного исследования на антимюллеровский гормон Access AMH

КАЛИБРОВКА

ИНФОРМАЦИЯ О КАЛИБРОВКЕ

Для всех тестов необходима действительная калибровочная кривая. Для расширенного исследования на антимюллеровский гормон Access AMH необходимо проводить калибровку раз в 31 день. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по теории калибровки, программированию калибраторов, вводу запроса теста калибратора, а также просмотру данных калибровки.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Материалы контроля качества схожи по характеристикам образцами пациентов и имеют важнейшее значение для контроля функциональных характеристик системы иммунохимического анализа. Поскольку образцы могут обрабатываться в любое время не в «пакетном» формате, а в формате «произвольного доступа», измерение

контроля качества должно проводиться не менее одного раза в сутки.²¹ Используйте контроль Access AMH или другие доступные для приобретения материалы контроля качества, которые покрывают как минимум два уровня аналита. Более частое проведение контрольных анализов или использование дополнительных методов контроля является прерогативой пользователя системы с учетом требований надлежащей лабораторной практики, лабораторной аккредитации и действующего законодательства. Для восстановления концентрации и хранения следуйте инструкциям производителя. В каждой лаборатории следует установить средние значения и приемлемые диапазоны в целях проверки соответствующих рабочих параметров. Результаты контроля качества, не соответствующие приемлемому диапазону, могут указывать на ошибочные результаты тестирования. Изучите все полученные результаты тестирования после получения последней приемлемой точки тестирования контроля качества для данного анализируемого вещества. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по анализу результатов контроля качества.

Необходимо использовать материалы контроля качества Access AMH при использовании расширенного исследования на антимюллеровский гормон Access AMH для определения индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта компании Ferring. В сочетании с контролем качества Access AMH можно использовать дополнительные, подходящие материалы контроля качества, доступные в продаже. Следует соблюдать особую осторожность для обеспечения того, чтобы точность и прецизионность тестирования оставалась в приемлемых пределах. Пользователям требуется сначала проверить, что систематическая ошибка оценки в отношении заданного целевого значения находится в пределах $\pm 12\%$, CV внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 8\%$, а максимальная общая ошибка находится в пределах $\pm 25\%$ ($OO = | \text{систематическая ошибка оценки} | + 1,65 \cdot CV$). Пользователям требуется отслеживать функциональные характеристики своей системы, следуя инструкциям, которые содержатся в документе Access AMH Advanced Implementation and Guidance (Руководство по работе с расширенным исследованием на антимюллеровский гормон Access AMH).

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

ПРОЦЕДУРНЫЕ КОММЕНТАРИИ

1. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения подробной информации по установке, запуску, принципам работы, функциональным характеристикам системы, инструкциям по эксплуатации, калибровочным процедурам, функциональным ограничениям и мерам предосторожности, а также по предотвращению опасных ситуаций, техническому обслуживанию и выявлению и устранению неисправностей.
2. Перемешайте содержимое новых (невскрытых) упаковок реагента, осторожно переворачивая упаковку несколько раз перед загрузкой в прибор. Не переворачивайте открытые упаковки.
3. Используйте двадцать пять (25) мкл пробы (собранной) для каждого определения вдобавок к мертвому объему системы и контейнера для пробы. Для каждого определения с встроенной функцией разведения системы DxI используйте пятьдесят (50) мкл пробы (собранной) вдобавок к объему контейнера для пробы и мертвому объему системы (название теста: dAMH). Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации о минимальном объеме пробы.
4. По умолчанию системной единицей измерения для результатов пробы является нг/мл. Для перевода единиц представления результата в единицы Международной системы единиц (единицы СИ), pmol/L (пМ), обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе. Чтобы самостоятельно преобразовать значения концентраций в единицы СИ, умножьте нг/мл на коэффициент 7,14.

ПРОЦЕДУРА

Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения информации по управлению пробами, конфигурированию тестов, запросу на тестирование и анализу результатов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты испытаний образцов пациентов автоматически определяются программным обеспечением системы. Количество анализируемого вещества в пробе определяется на основе измерения свечения с использованием хранимых калибровочных данных. Результаты тестирования пациента можно просматривать на соответствующем экране. Обратитесь к соответствующим руководствам по эксплуатации систем и/или к справочной системе для получения более подробных инструкций по проверке результатов проб.

ВЫДАЧА РЕЗУЛЬТАТОВ

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. В каждой лаборатории следует установить собственные номинальные диапазоны в целях обеспечения единообразия результатов.
2. В одном исследовании концентрации АМН были определены в пробах сыворотки крови, полученных от практически здоровых взрослых женщин, взрослых мужчин и новорожденных (≤ 60 дней) и от нормальных педиатрических субъектов–мальчиков, классифицированных по стадиям Таннера, с помощью анализа Access AMH в системе иммунологического анализа Access 2.

Взрослая контрольная группа	Возрастной диапазон (лет)	N	Медиана нг/мл (pmol/L)	95% референтный интервал, нг/мл (pmol/L)
Женщины	18-25	80	3,71 (26,49)	0,96-13,34 (6,82-95,22)
Женщины	26-30	82	2,27 (16,21)	0,17-7,37 (1,22-52,66)
Женщины	31-35	80	1,88 (13,43)	0,07-7,35 (0,53-52,48)
Женщины	36-40	80	1,62 (11,60)	0,03-7,15 (0,20-51,03)
Женщины	41-45	79	0,29 (2,05)	0,00-3,27 (0,00-23,35)
Женщины	≥ 46	82	0,01 (0,06)	0,00-1,15 (0,00-8,19)
Мужчины	> 18	83	4,87 (34,77)	0,73-16,05 (5,20-114,60)

Детская контрольная группа	Возрастной диапазон (дней)	N	Медиана нг/мл (pmol/L)	95% референтный интервал, нг/мл (pmol/L)
Мужчины	≤ 60	55	46,94 (335,17)	15,11-266,59 (107,92-1 903,49)
Женщины	≤ 60	44	0,16 (1,17)	0,01-3,39 (0,04-24,19)

Детская контрольная группа	Возрастной диапазон (лет)	N	Медиана нг/мл (pmol/L)	95% референтный интервал, нг/мл (pmol/L)
Мужчины Стадия 1 по Таннеру	8-13	39	56,58 (403,97)	4,95-144,48 (35,37-1 031,59)
Мужчины Стадия 2 по Таннеру	8-17	40	26,55 (189,58)	5,02-140,06 (35,87-1 000,03)
Мужчины Стадия 3 по Таннеру	10-19	40	8,64 (61,70)	2,61-75,90 (18,63-541,92)
Мужчины Стадия 4 по Таннеру	12-18	40	7,15 (51,02)	0,43-20,14 (3,04-143,82)
Мужчины Стадия 5 по Таннеру	11-19	40	7,00 (49,96)	1,95-21,20 (13,90-151,38)

Использование АМГ для оценки резерва яичников

Многоцентровое клиническое исследование с участием 164 женщин использовалось для корреляции значений АМГ с числом антральных фолликулов (ЧАФ) у женщин, обратившихся в клиники репродукции для оценки. В исследование были набраны женщины из 13 географически разнообразных центров в США, в возрасте от ≥ 21 до < 46 лет (средний возраст 34,9 года, диапазон: от 23 до 45 лет). Эти женщины проходили первый цикл стимуляции яичников для ЭКО или ЭКО/ИКСИ, имели оба яичника и регулярный менструальный цикл, у них отсутствовал подтвержденный синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Средний индекс массы тела (ИМТ) всех участвующих женщин составлял усредненно 25,1, со стандартным отклонением $\pm 5,3$. Результат ЧАФ был определен трансвагинальной ультразвукографией, которая измеряла фолликулы диаметром от 2 до 10 мм. ЧАФ и АМГ определяли в дни 2–4 одного и того же спонтанного менструального цикла. Это исследование продемонстрировало, что уровни АМГ, измеренные для этих субъектов (N), хорошо коррелируют с результатами ЧАФ ($r = 0,77$, $p < 0,0001$). Результаты ЧАФ были распределены по двум группам: ≤ 15 (67%) или > 15 (33%). Для группы ЧАФ > 15 cutoff АМГ 1,77 нг/мл (12,64 пмоль/л). Соответствующая чувствительность и специфичность составили 88,9% и 59,1% соответственно.

Из пациентов с концентрацией АМГ, которая составила $> 1,77$ нг/мл (12,64 пмоль/л), 52% находились в группе ЧАФ > 15 и 48% находились в группе ЧАФ ≤ 15 . Результаты исследования свидетельствуют о том, что система способна проводить различия между женщинами со значениями ЧАФ > 15 (высокий резерв яичников) и женщинами со значениями ЧАФ ≤ 15 (нормальный или сниженный резерв яичников). Подробные результаты клинического исследования представлены в таблице ниже.

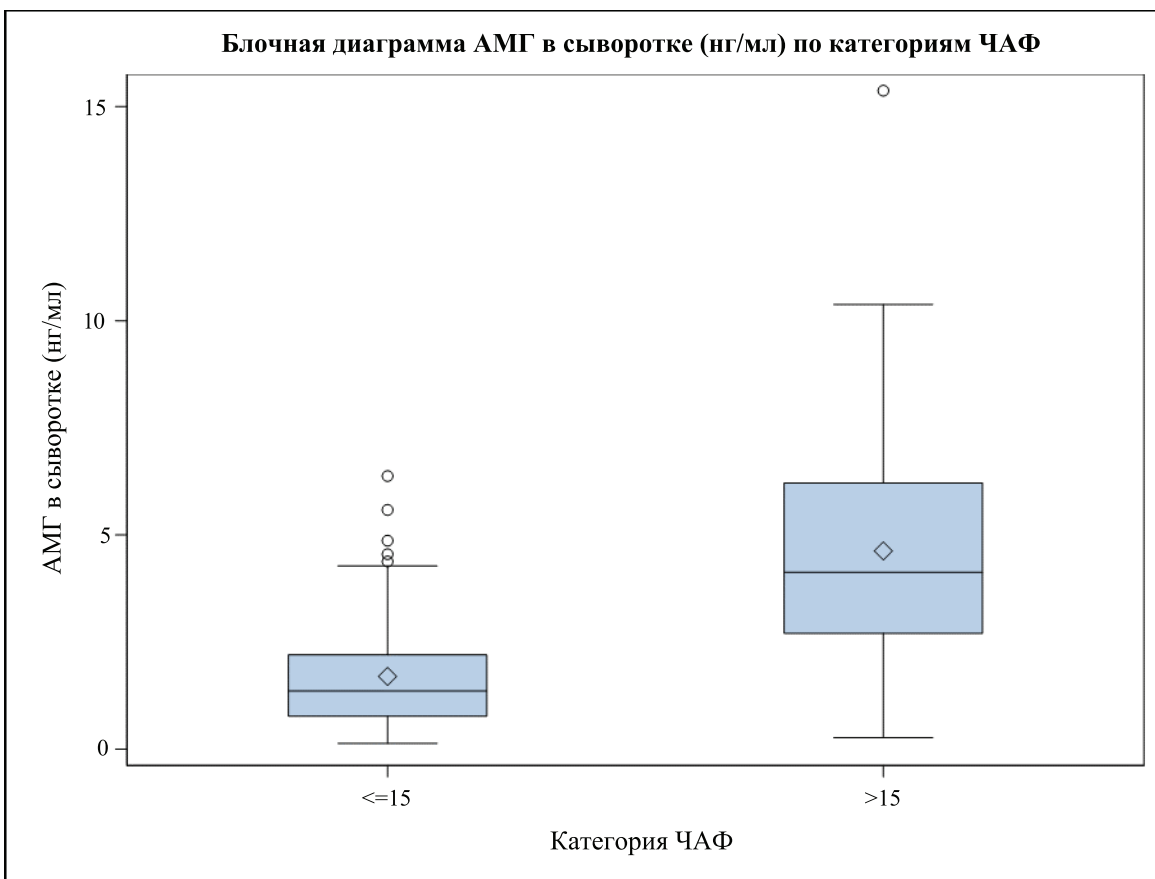
	Общее ЧАФ		
АМГ, нг/мл	≤ 15	> 15	Общая
От 0 до 1,77 (12,64 пмоль/л)			
N	65	6	71
(%)	(91,5)	(8,5)	(43,3)
$> 1,77$ (12,64 пмоль/л)			

	Общее ЧАФ		
АМГ, нг/мл	≤15	> 15	Общая
N	45	48	93
(%)	(48,4)	(51,6)	(56,7)
Общая N	110	54	164
(%)	(67,1)	(32,9)	

На основании описанного выше исследования:

- Для пациента со значением АМГ ≤1,77 нг/мл (12,64 пмоль/л) вероятность ЧАФ ≤15 составляет 91,5%, а вероятность ЧАФ >15 составляет 8,5%.
- Для пациента со значением АМГ >1,77 нг/мл (12,64 пмоль/л) вероятность ЧАФ >15 составляет 51,6%, а вероятность ЧАФ ≤15 составляет 48,4%.

Распределение АМГ показано ниже по категориям ЧАФ (ЧАФ ≤15, >15):



Использование АМГ для прогнозирования плохого ответа яичников

Многоцентровое, проспективное, поперечное исследование было проведено в 15 клинических центрах, в которых набирали субъектов. Исследование валидировало cutoff 0,93 нг/мл (6,64 пмоль/л) для прогноза плохого ответа яичников, определяемого как получение ≤4 ооцитов у женщин, проходящих контролируемую стимуляцию яичников в рамках протокола ЭКО. Подробные результаты клинического исследования представлены ниже.

Популяция исследования состояла из женщин ≥ 21 и < 46 лет, проходящих первый, второй или третий цикл ЭКО, с наличием обоих яичников, с регулярным менструальным циклом, без синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Субъектов исследования набирали из женщин, обратившихся в клиники репродукции для ЭКО. В исследование были включены в общей сложности 472 субъекта. Оцениваемыми образцами крови являлись проспективные образцы или проспективные архивные образцы (пробы, собранные по протоколу другого клинического исследования, которые соответствовали всем критериям включения).

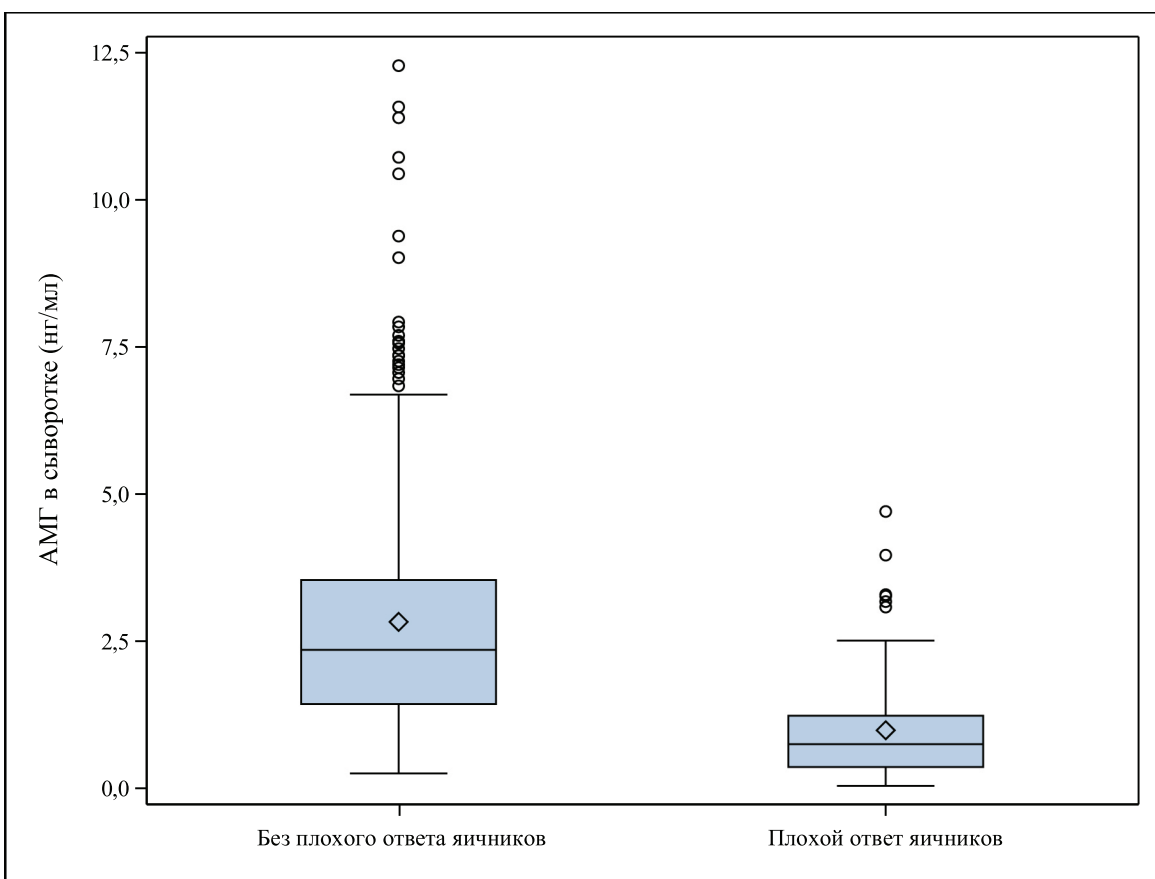
При cutoff 0,93 нг/мл (6,64 пмоль/л) исследование на антимюллеровский гормон Access AMH имеет положительное прогностическое значение (PPV) 52,2% и отрицательное прогностическое значение (NPV) 92,9%. При cutoff клиническая чувствительность составляет 63,5%, а клиническая специфичность составляет 89,2% с площадью под кривой (AUC) 0,851.

	Чувствительность			Специфичность		
	N	%	Односторонний нижний 95%-ный предел	N	%	Односторонний нижний 95%-ный предел
Все пациенты	47/74	63,5	52,1*	355/398	89,2	85,8*

**Номинальное значение 97,5% для учета множественности вследствие оценки как чувствительности, так и специфичности*

Положительное прогностическое значение (PPV)			Отрицательное прогностическое значение (NPV)		
N	%	95%-ные доверительные интервалы	N	%	95%-ные доверительные интервалы
47/90	52,2	42,0-62,2	355/382	92,9	89,9-95,1

Распределение АМГ показано ниже по пациентам с плохим ответом яичников (извлечено ≤ 4 ооцитов) и по пациентам, классифицированных как не демонстрирующих ПОЯ.



Использование АМГ для определения индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта компании Ferring

Синтез фоллитропина дельта осуществляется с использованием линии клеток человека по технологии рекомбинантной ДНК.^{22,23,24} Компания Ferring является владельцем регистрационного удостоверения на фоллитропин дельта.

Концентрация АМГ (в пмоль/л) в сочетании с массой тела была валидирована для определения индивидуальной суточной дозы фоллитропина дельта при контролируемой стимуляции яичников для развития нескольких фолликулов у женщин, проходящих программу вспомогательной репродуктивной технологии, например, цикл ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Индивидуально подобранный на основании результатов по АМГ режим дозирования фоллитропина дельта был валидирован в проспективном клиническом исследовании III фазы ESTHER 1, рандомизированном, контролируемом, слепом для проводящего оценку данных эксперта, многоцентровом, международном исследовании сравнения эффективности и безопасности фоллитропина дельта и фоллитропина альфа (рандомизация выполнена в соотношении 1:1). Женщины в возрасте 18–40 лет, проходящие контролируемую стимуляцию яичников для ЭКО или ИКСИ, были набраны в исследование и проходили исследование по протоколу антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).²⁵ В этом исследовании 665 пациентов ЭКО/ИКСИ, которые были рандомизированы в группу фоллитропина дельта, получали терапию индивидуальной дозой фоллитропина дельта, установленной на основе их массы тела и обнаруженной у них концентрации АМГ (в пмоль/л), измеренной коммерчески доступным исследованием АМГ. Индивидуальная суточная доза фоллитропина дельта поддерживалась в течение всей стимуляции, без корректировок дозы. Получены хорошие результаты сравнения исследования на антимюллеровский гормон Access AMH и коммерчески доступного исследования на антимюллеровский гормон (см. раздел «Сравнение методов» этой инструкции по применению).

Важная информация. Врачам, которые хотят использовать фоллитропин дельта, необходимо прочитать и изучить актуальную информацию по назначению препарата фоллитропин дельта (Ferring), применимую в

их стране, прежде чем вводить препарат; этот документ предоставляет сведения по фактическому режиму дозирования, по клинической эффективности и безопасности препарата.²⁶

ПРИМЕЧАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ АНАЛИЗА

ОГРАНИЧЕНИЯ

1. Точность измерения в образцах может быть гарантирована только в пределах аналитического диапазона от предела обнаружения до самой высокой концентрации калибратора (приблизительно 0,02–24 нг/мл [0,14–171 pmol/L]).

- Если значение анализа пробы меньше нижнего предела обнаружения, обозначьте результаты как не превышающие это значение (т.е. < 0,02 нг/мл [$< 0,14$ pmol/L]). При использовании встроенной в систему Dxl функции разбавления результаты будут представлены системой как не превышающие 20 нг/мл (146 pmol/L).
- Если результат пробы превышает установленное значение калибратора с наивысшей концентрацией Access AMH Calibrator (S5), обозначьте результаты как превышающие данное значение (т.е. > 24 нг/мл [> 171 pmol/L]). В ином случае растворите одну часть пробы в 15 частях жидкости Access Sample Diluent A (1/16) или растворите одну часть пробы в 9 частях жидкости Access Sample Diluent A (1/10). Для получения указаний по использованию жидкости для разбавления проб в заявке на тестирование см. соответствующие руководства по эксплуатации систем и/или справочные системы. Результаты системы будут представлены с учетом использования жидкости для разбавления.

Встроенная в систему Dxl функция разбавления позволяет автоматизировать процесс разбавления путем соединения одной части пробы и девяти частей жидкости Access Sample Diluent A, что дает возможность выполнения количественного анализа проб приблизительно до 240 нг/мл (1 714 pmol/L). Результаты системы будут представлены с учетом использования жидкости для разбавления.

2. При выполнении анализов с использованием антител возможна интерференция гетерофильными антителами в пробе пациента. У пациентов, имеющих постоянный контакт с животными или проходивших иммунотерапию или диагностические процедуры с использованием иммуноглобулинов или их фрагментов, могут вырабатываться антитела (т.е. НАМА), которые влияют на результаты иммунного анализа. Кроме того, в пробе пациента могут присутствовать прочие гетерофильные антитела (например, человеческие антикозьи антитела).^{27,28}

Влияние этих антител может привести к получению ошибочных результатов. Тщательно проверяйте результаты анализов пациентов с подозрением на наличие этих антител.

3. В пробе пациента могут присутствовать другие потенциальные вмешивающиеся вещества, которые могут привести к неправильным результатам при иммунохимическом анализе. Некоторые из документированных в литературе примеров включают в себя ревматоидный фактор, эндогенную щелочную фосфатазу, фибрин и белки, способные связываться со щелочной фосфатазой.²⁹ Тщательно проверяйте результаты пациентов, которые могут иметь данные виды влияющих факторов.
4. Результаты расширенного исследования на антимюллеровский гормон Access AMH должны интерпретироваться с учетом общих клинических проявлений пациента, включая симптомы, историю болезни, данные дополнительных тестов и другую информацию.
5. Анализ Access AMH не демонстрирует сверхдозовый «хук»-эффект до 1 000 нг/мл.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

КОРРЕЛЯЦИЯ

Репрезентативные данные по сравнению методов предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Было завершено исследование сравнения методов, в котором сравнивались исследование на антимюллеровский гормон Access AMH с образцом, исследованием на антимюллеровский гормон Roche Elecsys

AMH, по протоколу на основе CLSI EP09-A3.³⁰ Было выполнено сравнение 121 образца сыворотки по всему диапазону применения исследования, с использованием исследования на антимюллеровский гормон Access AMH и исследования на антимюллеровский гормон Roche AMH. Кроме того, было выполнено сравнение 103 проб сыворотки с концентрациями АМГ ≤ 10 нг/мл при использовании исследования на антимюллеровский гормон Access AMH и исследования на антимюллеровский гормон Roche AMH.

Исследования обеспечили следующие статистические данные при использовании регрессии Пассинга-Баблока и корреляции Спирмена для повторного расчета.

n	Диапазон наблюдений (нг/мл)	Пересечение (нг/мл)	Угловой коэффициент (95% ДИ)	Коэффициент корреляции (r)
121	0,070 to 22,80	0,04	1,03 (1,01 - 1,06)	0,99
103	0,070 to 9,48	0,01	1,07 (1,04 to 1,11)	0,99

Линейность

Репрезентативные данные по линейности предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Согласно CLSI EP6-A,³¹ для получения 7 образцов с равномерно распределенными концентрациями аналита использовался один образец с высокой концентрацией (>24 нг/мл) и один — с низкой концентрацией ($<0,02$ нг/мл). Четыре повтора 7 образцов, полученных путем смешивания, 8 повторов образца с низкой концентрацией и 4 повтора образца с высокой концентрацией были выполнены на одном приборе Access 2. Исследование на антимюллеровский гормон Access AMH является линейным с максимальным отклонением от линейности $\leq 5,0\%$ для проб $>0,16$ нг/мл и $\leq 0,04$ нг/мл для проб $\leq 0,16$ нг/мл. Одно исследование, проанализированное с помощью метода полиномиальной регрессии, продемонстрировало максимальное отклонение от линейности 2,45% для проб $>0,16$ нг/мл и $<0,00$ нг/мл для проб $\leq 0,16$ нг/мл.

Погрешность

Репрезентативные данные по погрешности предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH демонстрирует внутрилабораторную погрешность $\leq 10,0\%$ при концентрациях $\geq 0,16$ нг/мл и общее стандартное отклонение (CO) $\leq 0,032$ нг/мл при концентрациях $<0,16$ нг/мл. В одно исследование с использованием образцов сыворотки человека были включены 40 анализов с 2 повторами на анализ в течение 20 дней. Следующие данные были рассчитаны на основе инструкций CLSI EP05-A3³².

	АМГ (нг/мл) n = 240	В пределах анализа		Между сериями		Внутри исследования (в пределах лаборатории)		Между исследованиями		Общая погрешность	
	Среднее	Станд. откл. (SD)	Коэф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коэф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коэф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коэф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коэф. вариации (CV %)
Образец 1	0,09	0,002	2,8	0,001	1,7	0,003	3,3	0,004	4,4	0,005	5,5
Образец 2	2,61	0,052	2,0	0,041	1,6	0,066	2,5	0,035	1,3	0,075	2,9

	АМГ (нг/мл) n = 240	В пределах анализа		Между сериями		Внутри исследования (в пределах лаборатории)		Между исследованиями		Общая погрешность	
	Среднее	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)
Образец 3	8,56	0,161	1,9	0,175	2,0	0,238	2,8	0,152	1,8	0,282	3,3
Образец 4	17,16	0,380	2,2	0,289	1,7	0,478	2,8	0,155	0,9	0,502	2,9

Воспроизводимость оценивалась в четырех центрах. Тестирование проводили по шести пробам, распределенным по аналитическому диапазону измерений, и трем образцам контроля качества. Пробы оценивали на четырех приборах Access 2 в четырех повторах, две серии анализа в день, в течение 10 дней. Следующие данные были рассчитаны на основе инструкций CLSI EP05-A3³².

	АМГ (нг/мл) N = 320	В пределах серии (сходимость)		В пределах одного дня		Между днями		Между центрами		Воспроизводимость	
	Среднее	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV %)
Образец 1	0,48	0,010	2,1	0,003	0,6	0*	Н/П	0,010	2,1	0,015	3,1
Образец 2	0,94	0,017	2,1	0,001	0,1	0,005	0,5	0,024	2,5	0,030	3,2
Образец 3	2,58	0,049	1,9	0,010	0,4	0,018	0,7	0,055	2,1	0,076	2,9
Образец 4	5,14	0,100	1,9	0,050	1,0	0*	Н/П	0,094	1,8	0,146	2,8
Образец 5	10,21	0,182	1,8	0,060	0,6	0,051	0,5	0,158	1,5	0,253	2,5
Образец 6	16,16	0,292	1,8	0,107	0,7	0*	Н/П	0,181	1,1	0,360	2,2
QC1	1,00	0,023	2,0	0,002	0,2	0,004	0,4	0,021	2,1	0,032	3,2
QC2	5,04	0,106	2,2	0,015	0,3	0,035	0,7	0,086	1,7	0,141	2,8
QC3	15,22	0,345	2,3	0,054	0,4	0,051	0,3	0,006	0,0	0,353	2,3

* Значение по умолчанию при отрицательном расчетном значении дисперсии.

Аналитическая специфичность / интерференции

Репрезентативные данные по аналитической специфичности/интерференции предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

В образцы сыворотки со значениями концентрации АМГ приблизительно 2 и 10 нг/мл (14,3 и 71 пмоль/л) были добавлены различные концентрации веществ, указанных ниже. Измерения были выполнены на одной системе иммунохимического анализа Access 2. Общий белок (альбумин сыворотки человека) тестировался в пробах сыворотки с концентрациями АМГ приблизительно 2 и 7 нг/мл (14,3 и 50 пмоль/л). Значения были

рассчитаны в соответствии с CLSI EP07-A2.³³ Интерференция определялась при тестировании контрольных материалов (без добавления интерферирующих веществ) и соответствующих тестовых проб (с добавленными интерферирующими веществами). Не наблюдалось существенной интерференции (превышение 10% сдвига в дозе) при тестировании следующих веществ в указанных концентрациях. НАМА/гетерофильные антитела не оценивались как интерферирующие вещества.

Вещество	Наивысшая добавленная концентрация
Ацетаминофен	20 мг/дл
Ацетилсалициловая кислота	65 мг/дл
Натриевая соль ампициллина	1 000 mg/L
Аскорбиновая кислота	170 мкмоль/л
Билирубин (конъюгированный)	43 мг/дл
Билирубин (неконъюгированный)	40 мг/дл
Биотин	179 нг/мл
Натриевая соль цефокситина	2 500 mg/L
Циклоспорин А	5 мг/л
доксидиклина гиклат	50 mg/L
Фолиевая кислота	0,4 mg/L
Гамма-глобулин	60 мг/мл
Гемоглобин	1 g/dL
Гепарин (низкий молекулярный вес)	3 000 U/L
Ибупрофен	50 мг/дл
IgA	1,8 g/dL
IgG	2,5 g/dL
IgM	0,5 g/dL
Intralipids	37 mmol/L
Levodopa	20 mg/L
Levothyroxine sodium hydrate	0,2 mg/L
Metformin	2 000 mg/L
Methyldopa	20 mg/L
Metronidazole	200 mg/L
N-Acetyl-L-cysteine	150 mg/L
Phenylbutazone	400 mg/L
Rheumatoid Factor	1 000 IU/mL
Rifampicin	60 mg/L
Theophylline	100 mg/L
Triptoréline (Gonapeptyl)	0,1 mg/L
Total protein (human serum albumin)	12 g/dL
Uric Acid	1,4 mmol/L

Перекрестная реактивность тестировалась по образцам сыворотки со значениями концентрации АМГ приблизительно 2 и 10 нг/мл (14,3 и 71 пмоль/л), в которые были добавлены различные концентрации веществ, указанных ниже. Измерения выполнены на одной системе иммунохимического анализа Access 2. Активин А тестировался в пробах сыворотки с концентрациями АМГ приблизительно 1 и 5 нг/мл (7,1 и 36 пмоль/л). Значения были рассчитаны в соответствии с CLSI EP07-A2.³³ При тестировании следующих веществ в указанных концентрациях не наблюдалось значительной перекрестной реактивности (превышающей 5%-ное значение).

Вещество	Наивысшая добавленная концентрация
Ингибин А	100 нг/мл
Активин А	16,32 мкг/мл
hLH	100 мМЕ/мл
hFSH	115 мМЕ/мл
TGF β -1	65 нг/мл

Предел бланка

Репрезентативные данные для предела бланка предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH разработано таким образом, чтобы значение предела бланка (LoB) было $\leq 0,01$ нг/мл (0,07 пмоль/л). В одном исследовании предел бланка (LoB) измерялся по протоколу на основе CLSI EP17-A2.³⁴ Всего 240 повторных измерений пробы с нулевой концентрацией аналита (калибратор АМГ S0 Access AMH) были измерены в 12-ти прогонах с использованием нескольких реагентных картриджей и партий калибраторов на различных системах Access 2. Это исследование выявило, что предел бланка (LoB) для исследования на антимюллеровский гормон Access AMH составляет 0,0024 нг/мл (0,017 пмоль/л).

Предел обнаружения

Репрезентативные данные для предела обнаружения предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH разработано таким образом, чтобы значение предела чувствительности (LoD) составляло $\leq 0,02$ нг/мл (0,14 пмоль/л). В одном исследовании предел чувствительности (LoD) измерялся по протоколу на основе CLSI EP17-A2.³⁴ Девять повторов каждого из семи образцов с низкой концентрацией были измерены с использованием нескольких партий реагентных картриджей и одной партии калибратора в десяти сериях анализа на различных системах Access 2. Это исследование выявило, что предел чувствительности (LoD) для исследования на антимюллеровский гормон Access AMH составляет 0,0049 нг/мл (0,035 пмоль/л).

Предел количественного определения

Репрезентативные данные для предела количественного определения предоставлены исключительно для пояснений. Показатели, полученные в конкретной лаборатории, могут отличаться.

Расширенное исследование на антимюллеровский гормон Access AMH разработано таким образом, чтобы предел количественного определения (LoQ) составлял $\leq 0,08$ нг/мл (0,57 пмоль/л). В одном исследовании предел количественного определения (LoQ) измерялся по протоколу на основе CLSI EP17-A2.³⁴ Девять повторов семи образцов с низкой концентрацией были измерены с использованием нескольких партий реагентных картриджей и одной партии калибратора в десяти сериях анализа на различных системах Access 2. Это исследование выявило, что предел количественного определения (LoQ) для исследования на антимюллеровский гормон Access AMH составляет 0,010 нг/мл (0,071 пмоль/л).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Могут быть охвачены одним или более патентами. — см. www.beckmancoulter.com/patents.

ИСТОРИЯ ВЕРСИЙ

Версия В

Добавлены новые языки

КЛЮЧ СИМВОЛОВ

Глоссарий символов доступен на сайте beckmancoulter.com/techdocs (номер документа C02724).

ССЫЛКИ

1. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(15):5464-8.
2. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev*. 2001;22(5):657-74.
3. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-Müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674105.
4. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian Hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92.
5. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009;24(9):2264-75.
6. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3836-44.
7. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BCJM, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(2):77-83.
8. Ledger WL. Clinical utility of measurement of anti-müllerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5144-54.
9. Fişicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006;85(3):592-6.
10. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, Gracia CR. Contribution of the rate of change of antimüllerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2012; 98(5):1254-9.
11. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:959487.
12. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009;24 (4) 867-75.
13. Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum Reprod*. 2014; 29(6):1117-21.
14. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome; *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(3):941-45.
15. La Marca A, Volpe A. The anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Human Reprod Update*. 2007;13(3):265-73.
16. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, MacLaughlin DT. Serum Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):57-60.

17. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard JY, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Anti-Müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:198698.
18. Lee MM, Misra M, Donahoe PK, MacLaughlin DT. MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211(1-2): 91-8.
19. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211(1-2): 21-31.
20. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
21. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC $\Rightarrow$ QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
22. Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102(6):1633-40.e5.
23. Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(11):1299-307.
24. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):902-12.
25. ClinicalTrials.gov - Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01956110. Available at:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>
26. Applicable prescribing information of follitropin delta; Ferring
27. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037-1038.
28. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48: 613-621.
29. Lingwood D, Ballantyne JS. Alkaline phosphatase-immunoglobulin conjugate binds to lipids in vitro, independent of antibody selectivity. *Journal of Immunological Methods* 2006; 311: 174-177.
30. Approved Guideline - Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, EP09c, 3rd Edition, June 2018. Clinical and Laboratory Standards Institute.
31. Approved Guideline - Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach, EP06-A. April 2003. Clinical and Laboratory Standards Institute.
32. Approved Guideline - Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods, EP05-A3. August 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute.
33. Approved Guideline - Interference Testing in Clinical Chemistry, EP07-A2. November 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute.
34. Approved Guideline - Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, EP17-A2. June 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute.

 IMMUNOTECH SAS A Beckman Coulter Company, 130, Avenue de Lattre de Tassigny,
BP 177, 13276 Marseille Cedex 9, France, +(33) 4 91 17 27 27
www.beckmancoulter.com

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