

MAGLUMI® Набір реагентів для визначення кортизолу

ПРИЗНАЧЕННЯ

Цей набір реагентів призначений для кількісного визначення кортизолу в сироватці крові або сечі людини *in vitro* методом імунохемілюмінесцентного аналізу з використанням повністю автоматизованих імунохемілюмінесцентних аналізаторів серії MAGLUMI (в т.ч. Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus і MAGLUMI X8).

СТИСЛИЙ ОПИС І ПОЯСНЕННЯ ПРИНЦИПУ АНАЛІЗУ

Кортизол – це стероїдний гормон, який належить до класу глюкокортикоїдів. У людей цей гормон виробляється в пучковій зоні кори надниркових залоз¹. Вивільнення кортизолу відбувається як реакція на стрес і низьку концентрацію глюкози в крові. Функціями цього гормона є: підвищення концентрації цукру в крові за рахунок глюконеогенезу, пригнічення реакції імунної системи, а також сприяння метаболізму жирів, білків і вуглеводів²⁻³. Він також зменшує активність остеогенезу².

Виділення кортизолу регулюється гіпоталамусом, який розташований в головному мозку. Кортиколиберин, який секретується гіпоталамусом, активує секрецію іншого гормона – адренокортикотропіну (АСТН) з клітин розташованої поблизу передньої частки гіпофіза в кровоносні судини, по яких кров переносить його до кори надниркових залоз. АСТН стимулює синтез кортизолу, глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів і дегідроепіандростерону⁴⁻⁶. Пептид гіпофіза АСТН є основним регулятором кортизолу. Механізм цієї регуляції полягає, імовірно, в контролі транспорту кальцію в клітини, які секретують кортизол⁷. У свою чергу, АСТН регулюється пептидом гіпоталамуса кортиколиберином (CRH), який контролюється нервовою системою. CRH діє синергічно з аргініном, вазопресиним, ангіотензином II і адреналіном⁸.

Кортизол, як і більшість стероїдів, слабо розчиняється у воді, тому в організмі він переноситься у зв'язаній з білком формі. Цим білком є α2-глобулін, який називають також кортизол-зв'язуючим глобуліном (СВГ) або транскортиним. Приблизно 92% кортизолу в кровообігу зв'язано з СВГ, а ~ 8% знаходиться у вільному стані і являє собою біологічно активну форму цього гормона^{4,9}. Вимірювання рівня кортизолу використовується для безпосереднього моніторингу стану надниркових залоз, а також для непрямого визначення гіпер- або гіпофункції гіпофіза. Підвищення рівня кортизолу в сироватці крові, яке може відбуватися як реакція у відповідь на стрес, при психіатричних захворюваннях, ожирінні, діабеті, алкогалімі і вагітності, може ускладнювати діагностику у пацієнтів з синдромом Кушинга. Низькі рівні кортизолу виявляються у пацієнтів з генералізованою гіпофункцією наднирників або порушенням шляху метаболізму процесу біосинтезу кортизолу⁹⁻¹¹.

ПРИНЦИП ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

Для кількісного визначення кортизолу з використанням даного набору застосовується конкурентний метод імунохемілюмінесцентного аналізу.

Пробу (або, у відповідних випадках калібратор/контроль), очищені антигени кортизолу, мічені АВЕІ, моноклональні антитіла до кортизолу, мічені FITC, і мікрочастинки, які мають магнітні властивості, покриття яких містить овечі поліклональні антитіла до FITC, ретельно змішують і перебуває й інкубується. При цьому формуються імунні комплекси. Після осадження в магнітному полі надосадову рідину декантують і виконують цикл промивання. Потім додають Starter 1+2, які ініціюють хемілюмінесцентну реакцію. Світловий сигнал вимірюється фотоелектронним помножувачем. Результат вимірювання, виражений у відносних одиницях люмінесценції (RLU), є обернено пропорційним концентрації кортизолу у пробі (або, у відповідних випадках, в калібраторі/контролі).

СКЛАД НАБОРУ

Матеріали, які постачаються

Компоненти	Склад	100 тестів (КОД: 130298002M)	50 тестів (КОД: 130698002M)
Мікрочастинки, які мають магнітні властивості	Покриття цих мікрочастинок містить овечі поліклональні антитіла до FITC і NaN ₃ (<0,1%).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор низький	Містить антигени кортизолу, BSA і NaN ₃ (<0,1%).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор високий	Містить антигени кортизолу, BSA і NaN ₃ (<0,1%).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
FITC, який використовується як мітка	Містить моноклональні антитіла до кортизолу, мічені FITC, BSA і NaN ₃ (<0,1%).	10,5 мл (mL)	7,0 мл (mL)
АВЕІ, який використовується як мітка	Антигени кортизолу, мічені АВЕІ, які містять BSA і NaN ₃ (<0,1%).	10,5 мл (mL)	7,0 мл (mL)
Зразок для внутрішнього контролю якості	Містить антигени кортизолу, BSA і NaN ₃ (<0,1%).	2,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)

Всі реагенти постачаються в готовій до використання формі.

Необхідне приладдя, яке не входить в комплект постачання

Серія MAGLUMI:

Реакційні модулі (пробірки)	КОД: 630003
Стартовий реагент 1+2	КОД: 130299004M, 130299027M
Концентрат для промивання	КОД: 130299005M
Оптичний контроль	КОД: 130299006M
Реакційна колба	КОД: 130105000101

Приладдя можна замовити у компанії Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) або у наших уповноважених представників.

КАЛІБРУВАННЯ

Простежуваність: Цей метод стандартизовано за методом ID-GC/MS (газова хроматографія – мас-спектрометрія з розбавленням ізотопів).

Контроль з використанням спеціальних калібраторів дозволяє підлаштувати задану основну вимірювальну характеристику за отриманими значеннями RLU. Результати визначаються за допомогою індивідуальної калібрувальної функції аналізатора, для задання якої використовується двоточкова процедура калібрування (10 калібрувань), і основної вимірювальної характеристики, яка зчитується з мікросхеми радіочастотної дистанційної ідентифікації (RFID) на реагенті.

Перекалібрування рекомендується проводити в таких випадках:

- Після кожної зміни партії (реагенту або Starter 1+2).
- Що два тижні та/або при кожному використанні нового набору реагентів (рекомендується).
- Після того, як виникла необхідність в технічному обслуговуванні аналізатора.
- У випадку, якщо результати контрольних вимірювань виходять за межі очікуваного діапазону.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Необхідно дотримуватися вимог державних нормативних документів або вимог акредитації, які стосуються періодичності контролю якості.

Зразок для внутрішнього контролю якості можна використовувати тільки з системою MAGLUMI. Інструкції з використання і цільове значення подані в **інформаційному листку даних контролю якості "Кортизол (CLIA)"**. Отримані результати користувач має співвідносити з діючими стандартами та наявними знаннями.

Докладні відомості щодо введення значень, пов'язаних з контролем якості, наведені в інструкції з експлуатації повністю автоматизованих імунохемілюмінесцентних аналізаторів серії MAGLUMI.

Для контролю ефективності системи і трендів характеристики необхідно використовувати наявні на ринку матеріали для контролю якості. Усі зразки, які використовуються для контролю якості, належить обробляти так само, як проби, отримані у пацієнтів. Задовільний рівень ефективності досягається, коли отримані значення концентрації речовини, яка визначається при аналізі, знаходяться в допустимих межах контролю аналізатора або в межах діапазону, установленого в лабораторії відповідно до внутрішньої процедури контролю якості. Якщо результати контролю якості виходять за межі діапазону очікуваних значень або діапазону значень, установленого в лабораторії, не повідомляйте про результати аналізу. Виконайте зазначені нижче дії:

- Переконайтеся в тому, що термін придатності матеріалів не сплинув.
- Перевірте, чи було виконано необхідне технічне обслуговування.
- Перевірте, чи був проведений аналіз відповідно до інструкцій з використання.
- Повторно виконайте аналіз зі свіжими зразками для контролю якості.
- У разі потреби зверніться за допомогою до місцевих провайдерів технічної підтримки або дистриб'юторів.

ЗБИРАННЯ І ПІДГОТОВКА ПРОБ

Матеріал проби – сироватка крові

- Для збирання проб використовуйте стандартні пробірки для проб або пробірки, які містять розділюючий гель. Кров для аналізу необхідно брати, дотримуючись вимог асептики і уживаючи універсальних запобіжних заходів при венотомії.
- Перед центрифугуванням необхідно переконаватися в тому, що в пробах повністю сформувалася згусток зіркої крові. У деяких пробах, особливо, отриманих у пацієнтів, які приймають антикоагулянти або тромболітики, утворення згустка зіркої крові може тривати довше.
- Результати аналізу проб, центрифугування яких було виконано до того, як повністю сформувалася згусток зіркої крові, можуть бути помилковими через наявність фібрину. Не допускається наявність у пробах фібрину та інших дрібних частинок.
- Для проведення аналізу не можна використовувати гемолізовані або сильно ліпемічні проби, а також проби, які містять дрібні частинки або мають явні ознаки мікробного забруднення. Проконтролюйте відсутність повітряних бульбашок у всіх пробах. Якщо бульбашки наявні, їх необхідно видалити до проведення аналізу, щоб отримати оптимальні результати.
- Не надавайте проби багаторазовому заморожуванню і розморожуванню. Проби сироватки крові дозволяється заморожувати і розморожувати не більше двох разів. Проби, які перебували на зберіганні, необхідно ретельно перемішати перед аналізом (використовуючи вихровий міксер). Заморожені проби необхідно РЕТЕЛЬНО перемішати після розморожування, використовуючи НИЗЬКОШВИДКІСНИЙ вихровий міксер. За додатковою інформацією з будь-яких питань, які викликають сумніви, просимо звертатися до місцевого представника компанії SNIBE.
- Центрифуговані проби з ліпідним шаром зверху необхідно перенести в ємність для проб або допоміжну пробірку. Необхідно вжити заходів для передання лише освітленої проби без ліпемічного матеріалу.
- Проби, які не містять сепаратора, еритроцитів чи згустка зіркої крові, можна зберігати до 7 діб при температурі 2-8°C і до 3 місяців в замороженому стані при -20°C або більш низькій температурі.

Матеріал проби – сеча

- Зібрати свіжу сечу протягом 24 годин в чисту ємність, в якій не повинно бути жодних антисептичних речовин, або додати до пробі сечі 10 г борної кислоти на кожний літр.
- Змішати і добре перемішати пробу перед виміром. Деякі проби, які містять певні гранули, необхідно центрифугувати перед використанням.
- Проби сечі можна зберігати до 24 годин при температурі 2-8°C і до 3 місяців в замороженому стані при -20°C або більш низькій температурі. Заморожувати і розморожувати проби сечі можна не більше двох разів.
- Аналіз всіх проб (отриманих у пацієнтів або контрольних) необхідно виконати протягом 3 годин з моменту поміщення їх в аналізатор MAGLUMI. Більш детальні відомості щодо обмежень, які стосуються знаходження проб в аналізаторі, можна отримати, звернувшись до сервісного відділу компанії SNIBE.
- Перед відправкою проб рекомендується видалити з них згусток зіркої крові, еритроцити або сепаратор. Проби, які пересилаються, мають бути упаковані і марковані етикетками відповідно до чинних державних, федеральних та міжнародних нормативних актів, які регулюють транспортування клінічних проб та інфекційних матеріалів. Проби сироватки крові необхідно пересилати в замороженому стані.
- Об'єм проби, необхідний для одноразового кількісного визначення кортизолу, становить 40 мкл (µL).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ

IVD

- Для проведення діагностичних аналізів *In Vitro*.
- Необхідно неухильно дотримуватися інструкцій, наведених у вкладці в цьому пакуванні. При будь-якому відхиленні від інструкцій, наведених у цій вкладці, надійність результатів аналізу не гарантується.

Заходи безпеки

- **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** В процесі використання цього продукту необхідно працювати з біологічними пробами, отриманими у пацієнтів. Рекомендується вважати всі матеріали, отримані у пацієнтів, потенційно інфекційними і поводитися з ними відповідно до 29 CFR 1910.1030 "Професійний контакт з патогенами, які передаються через кров". В процесі роботи з матеріалами, які фактично чи ймовірно містять збудники інфекцій, необхідно дотримуватися вимог 2-го рівня біологічної безпеки або інших відповідних практичних методів біологічного захисту.
- Всі проби, біологічні реагенти і матеріали, які використовуються для проведення аналізу, слід вважати такими, що потенційно можуть являти собою переносники збудників інфекції. Тому утилізувати їх необхідно відповідно до практичних методів утилізації, установлених у вашому закладі. Утилізація всіх матеріалів має здійснюватися прийнятним безпечним способом і у відповідності до вимог діючих нормативних документів.
- До складу даного продукту входить азид натрію. Утилізацію компонентів і пакувань необхідно здійснювати відповідно до вимог усіх місцевих, регіональних і загальнодержавних нормативних документів.
- Необхідні відомості подані в листках даних з безпеки, які надаються за запитом.

Запобіжні заходи в процесі поводження з матеріалами

- Не використовуйте набори реагентів, термін придатності яких сплинув.
- Не використовуйте реагенти з інших наборів або партій для заміни компонентів набору реагентів.
- В процесі доставки мікрочастинки, які мають магнітні властивості, осідають, тому перед тим, як перший раз установлювати набір реагентів в аналізатор, необхідно ресуспензувати ці мікрочастинки шляхом перемішування.
- Вказівки щодо перемішування суспензії мікрочастинок наведені в розділі "Підготовка реагенту" вкладки в цьому пакуванні.
- Щоб запобігти забрудненню, працювати з набором реагентів і пробами необхідно в чистих рукавичках.
- З часом на перегородці можуть з'явитися висохлі залишки рідин. Зазвичай вони являють собою висохлі солі, які не впливають на ефективність аналізу.
- Більш детально запобіжні заходи, яких необхідно ужити в процесі роботи з аналізатором, описані в технічній інформації компанії SNIBE.

ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

- В запечатаному стані: Зберігати при температурі 2-8°C до закінчення терміну придатності.
- В розпечатаному стані при 2-8°C: Стабільність зберігається не менше 4 тижнів.
- При знаходженні в аналізаторі: Стабільність зберігається не менше 4 тижнів.
- Для забезпечення максимальної якості рекомендується поміщати розпечатані набори в холодильник після виконання аналізів, проведених протягом робочого дня. Після закінчення терміну, встановленого для використання розпечатаних наборів або наборів, установлених в аналізатор, можна продовжувати використовувати набір реагентів за умови, що результати контролю знаходяться в межах очікуваних діапазонів.
- Зберігати у вертикальному положенні, щоб полегшити виконання у подальшому належного ресуспензування мікрочастинок, які мають магнітні властивості.
- Захищати від сонячного світла.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

Підготовка реагенту

- В процесі ресуспензування, яке виконується автоматично після установлення набору реагентів в аналізатор, забезпечується повне відновлення гомогенної суспензії мікрочастинок, які мають магнітні властивості, перед використанням.
- Для забезпечення належної ефективності аналізу необхідно неухильно дотримуватися інструкції з експлуатації повністю автоматизованих імунохемілюмінесцентних аналізаторів серії MAGLUMI. Кожний параметр аналізу визначається шляхом зчитування з мікросхеми радіочастотної дистанційної ідентифікації (RFID) на реагенті. Більш докладні відомості наведені в інструкції з експлуатації повністю автоматизованих імунохемілюмінесцентних аналізаторів серії MAGLUMI.

РОЗБАВЛЕННЯ ПРОБ

При використанні даного набору реагентів розбавлення проб в аналізаторі не передбачено.

Проби, концентрація яких перевищує діапазон вимірювання, можна розбавити вручну. Результат, отриманий після ручного розбавлення, необхідно помножити на коефіцієнт розбавлення. Перед розбавленням вручну необхідно вибрати відповідний розріджувач або звернутися за консультацією до компанії SNIBE.

ОБМЕЖЕННЯ

- Необхідною умовою отримання достовірних результатів аналізу є кваліфіковане виконання роботи і неухильне дотримання інструкцій. Для отримання достовірних результатів необхідно також неухильно дотримуватися вказівок щодо проведення аналізу і ретельно виконувати його процедуру. Будь-яке відхилення від установленної процедури аналізу може вплинути на отримані результати.
- При проведенні аналізів з використанням антигену існує ймовірність спотворення результатів через наявність гетерофільних антигенів у пробах, отриманих у пацієнтів. В пробах, отриманих у пацієнтів, які регулярно контактують з тваринами або отримували імунотерапію, можуть міститися антимишачі антигена

людини (НАМА), що може спричинити помилкове завищення або заниження результатів аналізу. Крім того, у пробах, отриманих у пацієнтів, можуть також міститися інші гетерофільні антитіла, зокрема, антикозичні антитіла людини. Для визначення стану пацієнта може знадобитися додаткова клінічна або діагностична інформація.

- Результат аналізу може також бути спотворений через бактеріальне забруднення або багаторазове заморожування і розморожування проб.
- Через те що рівні кортизолу у нормальних суб'єктів змінюються протягом доби, необхідно при всіх вимірюваннях кортизолу в сироватці крові враховувати час доби, в який була взята проба.

РЕЗУЛЬТАТИ

Розрахунок результатів

Аналізатор автоматично розраховує концентрацію кортизолу в кожній пробі, використовуючи калібрувальну функцію, для задання якої застосовується двоточкова процедура калібрування основної вимірювальної характеристики. Результати відображаються в нг/мл (ng/mL). Більш докладні відомості наведені в інструкції з експлуатації повністю автоматизованих імунохемилюмінесцентних аналізаторів серії MAGLUMI.

Інтерпретація результатів

Сироватка крові:

Після серії обстежень 125 клінічно здорових осіб у Китаї було визначено допустимі норми вмісту кортизолу в сироватці крові, розрахункові значення яких наведено нижче:

Час доби	Кількість проб (N)	2,5 ^й -97,5 ^й процентилі (нг/мл (ng/mL))
8:00-10:00	125	57.2-194.2
16:00-18:00	125	20.2-131.0

Сеча:

Після серії обстежень 120 клінічно здорових осіб у Китаї було визначено допустимі норми вмісту кортизолу в сечі, розрахункові значення яких наведено нижче: 30–350 мкг (µg) /24 год.

Мкг (µg) /24 год = (концентрація в нг/мл (ng/mL)) × (об'єм сечі в мілілітрах, виділений протягом 24 годин) × 10⁻³.

Через відмінності у популяціях населення і методах тестування результати, отримані в різних лабораторіях, можуть не співпадати. Рекомендується в кожній лабораторії установити свій діапазон очікуваних значень.

РОБОЧІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точність

Точність результатів, отриманих з використанням даного набору для кількісного визначення кортизолу, було визначено відповідно до інструкції CLSI EP5-A2. Три пули сироватки крові людини і 3 контрольні проби з різними концентраціями речовини, яка виявляється під час аналізу, двічі аналізували в двох незалежних циклах в день протягом 20 днів. Отримані результати представлені в узагальненому вигляді в таблиці нижче:

Проба	Середнє значення (нг/мл (ng/mL)) (N=80)	В циклі		Між циклами		Загалом	
		SD (нг/мл (ng/mL))	CV, %	SD (нг/мл (ng/mL))	CV, %	SD (нг/мл (ng/mL))	CV, %
1-й пул сироватки	51,866	2,682	5,17	3,629	7,00	4,512	8,70
2-й пул сироватки	156,278	7,631	4,88	5,687	3,64	9,517	6,09
3-й пул сироватки	312,483	6,335	2,03	18,238	5,84	19,307	6,18
Контроль 1	38,706	1,972	5,09	1,515	3,91	2,487	6,43
Контроль 2	206,470	7,305	3,54	11,203	5,43	13,374	6,48
Контроль 3	315,418	6,032	1,91	15,912	5,04	17,017	5,40

Граничне значення нульового рівня (LoB)

Граничне значення нульового рівня даного набору для кількісного визначення кортизолу дорівнює 2,5 нг/мл (ng/mL).

Діапазон вимірювання

2,5-600 нг/мл (ng/mL) (визначається граничним значенням нульового рівня і максимумом основної вимірювальної характеристики). Результати нижче граничного значення нульового рівня відображаються як <2,5 нг/мл (ng/mL). Результати, які перевищують діапазон вимірювання, відображаються як >600 нг/мл (ng/mL).

Точність вимірювання, визначена розрахунковим шляхом

Кортизол у відомих концентраціях додавали до нормальних проб. Використовуючи даний набір для кількісного визначення кортизолу, визначали концентрацію цього гормону і розраховували точність результатів вимірювання в процентному вираженні. Точність результатів вимірювання, визначена розрахунковим шляхом, має бути в діапазоні 90%-110%.

Проба	Додана концентрація (нг/мл (ng/mL))	Виміряна концентрація (нг/мл (ng/mL))	Точність вимірювання, визначена розрахунковим шляхом, %
S1	-	32,412	-
	18,47	49,922	94,80
	252,30	287,488	101,10
S2	-	103,612	-
	18,47	121,740	98,15
	252,30	348,595	97,10
S3	-	295,857	-
	18,47	314,734	102,20
	252,30	537,687	95,85

Порівняльна характеристика методу

Було виконано 123 аналізи сироватки з концентраціями в діапазоні від 11,18 до 589,18 нг/мл (ng/mL) з використанням даного набору для кількісного визначення кортизолу (y) і іншого наявного на ринку засобу імуноаналізу (x). Дані, отримані шляхом обробки результатів методом лінійної регресії, можна представити в узагальненому вигляді наступним чином: $y=0,978x+5,0268$, $r=0,975$. Було виконано 136 аналізів сечі з концентраціями в діапазоні від 14,81 до 541,69 мкг (µg) /24 год з використанням даного набору для кількісного визначення кортизолу (y) і іншого наявного на ринку засобу імуноаналізу (x). Дані, отримані шляхом обробки результатів методом лінійної регресії, можна представити в узагальненому вигляді наступним чином: $y=0,981x+4,0893$, $r=0,966$.

Аналітична специфічність

Специфічність аналізу було визначено шляхом додавання до двох проб сироватки крові, які містили кортизол в концентраціях 52 і 350 нг/мл (ng/mL), таких речовин в зазначених концентраціях: тестостерон (100 нг/мл (ng/mL)), прогестерон (100 нг/мл (ng/mL)) і андростендіон (100 нг/мл (ng/mL)). Спотворень результатів аналізу не було виявлено.

Вплив ендогенних речовин

Перелічені нижче речовини в концентраціях, які не перевищують наведених значень, не впливають на результати аналізу, отримані з використанням цього набору реагентів:

- Білірубін 60 мг/дл (mg/dL)
- Гемоглобін 1900 мг/дл (mg/dL)

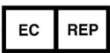
- Тригліцерид 2700 мг/дл (mg/dL)

ПОСИЛАННЯ НА ЛІТЕРАТУРУ:

1. Scott, E. (2011). Cortisol and stress: How to stay healthy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1), 138-146.
2. Chyun YS, Kream BE, Raisz LG (February 1984). "Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation". *Endocrinology*. 114 (2): 477–80.
3. Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2007). *Human anatomy & physiology*. Pearson Education.
4. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009; 42(12):1205-1217.
5. Dallman, M. F., & Yates, F. E. (1969). Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 156(2), 696-721.
6. Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine reviews*, 5(1), 1-24.
7. Davies E, Kenyon CJ, Fraser R (June 1985). "The role of calcium ions in the mechanism of ACTH stimulation of cortisol synthesis". *Steroids*. 45 (6): 551–60.
8. Plotsky PM, Otto S, Sapolsky RM (September 1986). "Inhibition of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation by delayed glucocorticoid feedback". *Endocrinology*. 119 (3): 1126–30.
9. Turpeinen U, Hämmäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27(6):795-801.
10. Gold, E. M. (1979). The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Annals of Internal Medicine*, 90(5), 829-844.
11. Hsu, T. H. (1983). The pituitary-adrenal axis: clinical considerations. *J Clin Immunoassay*, 6, 277-87.



Шеньчжень Нью Індастріз Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд.
 №23 Джінксіу Еаст Роад, Пінгшан Дістрікт, 518122 Шеньчжень, Китайська Народна Республіка
 Тел: +86 755 21536601 Факс: +86 755 28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
 Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
 Тел.: +49-40-2513175 Факс: +49-40-255726



Уповноважений представник в Україні:
 ТОВ «Кратія Медтехніка», вул. Багговугівська, 17-21, 04107, м. Київ, Україна.
 Тел.: 0 800 21-52-32 (безоплатно можуть телефонувати абоненти фіксованого та мобільного телефонного зв'язку з будь-якої точки України).
 Електронна пошта: ua@rep@cratia.ua

ПОЯСНЕННЯ СИМВОЛІВ

	Див. інструкцію з використання		Виробник
	Температурний діапазон (зберігати при температурі 2–8 °С)		Кінцева дата терміну придатності
	Вмісту достатньо для <n> тестів		Бережіть від прямих сонячних променів
	Цим боком догори		Уповноважений представник в Європейському союзі
	Медичний виріб для діагностики in vitro		Склад набору
	Номер за каталогом		Код партії
	Знак відповідності технічним регламентам		

Дата останнього перегляду інструкції із застосування: червень 2020 року.