

MAGLUMI® Набір реагентів для визначення проінсуліну

ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір використовується для кількісного визначення вмісту проінсуліну *in vitro* в сироватці крові людини методом імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА) за допомогою повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI (зокрема, 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 ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

Проінсулін – попередник (прогормон) інсуліну, який синтезується в бета-клітинах підшлункової залози в острівцях Лангерганса. Молекула проінсуліну містить 81 амінокислотний залишок і складається з трьох ланцюгів: А, В і з'єднувальної ділянки під назвою С-пептид¹⁻². Синтез проінсуліну відбувається на рибосомах мембрани шорсткої ендоплазматичної сітки, де після згортання його молекули окислюються дисульфідні зв'язки. Далі відбувається перенесення молекул проінсуліну в апарат Гольджі з подальшим упакуванням у секреторні гранули, де під дією низки протеаз він перетворюється на зрілий інсулін. Довжина такого зрілого інсуліну є коротшою на 35 амінокислот; 4 повністю видаляються, а решта 31 утворюють С-пептид. С-пептид відщеплюється від центра молекули проінсуліну, два інші кінці (В-ланцюг і А-ланцюг) залишаються зв'язаними дисульфідними містками³. Дані, отримані під час аналізу й досліджень патогенезу цукрового діабету, свідчать про те, що підвищення рівня нативного й частково розщепленого проінсуліну є показником порушення функції β-клітин, а також прогностичним фактором розвитку цукрового діабету другого типу в окремих популяціях⁴⁻⁷. Із цукровим діабетом також можуть бути пов'язані порушення дозрівання проінсуліну (сімейна гіперпроінсулінемія), хоча не в усіх випадках⁸⁻⁹. Отже, з точки зору специфічності для підтвердження резистентності до інсуліну або дефіциту інсуліну в пацієнтів із діабетом другого типу потрібно призначати аналізи на інсулін, нативний і частково розщеплений проінсулін¹⁰. Підвищення концентрації циркулюючого в крові проінсуліну порівняно з концентрацією зрілого інсуліну може свідчити про резистентність до інсуліну на початковій стадії діабету другого типу¹¹. Проінсулін у постнатальний період має вирішальне значення для обміну речовин. У новонароджених він також зумовлює нормальний розвиток зорового нерва, серця й загальне виживання ембріональних клітин. Вирішальне значення в процесі ембріонального розвитку має контроль концентрації проінсуліну, оскільки як надлишок, так і дефіцит цього пептиду може призвести до вад або загибелі плода¹².

ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

В основі тесту на проінсулін лежить імунохемілюмінесцентний аналіз типу «сандвіч».

Зразок (або калібратор / контрольний зразок, якщо застосовно), магнітні мікросфери, укріті моноклональним антитілом до анти-С-пептиду, і моноклональне антитіло до антиінсуліну з міткою АВЕІ, ретельно перемішуються й перебувають у інкубується для утворення імунокомплексів типу «сандвіч». Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується цикл відмивання. Після цього додаються стартери 1 і 2 для запуску хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем упродовж 3 секунд у відносних світлових одиницях (ВСО) і є пропорційною до концентрації проінсуліну в досліджуваному зразку (або в калібраторі / контрольному зразку, якщо застосовно).

СКЛАД НАБОРУ

Надані матеріали

Компоненти	Вміст	100 тестів (REF: 130205004M)	50 тестів (REF: 130605004M)
Магнітні мікросфери	Укріті моноклональним антитілом до анти-С-пептиду, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор низького рівня	Антиген проінсуліну, містить бичачу сироватку, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор високого рівня	Антиген проінсуліну, містить бичачу сироватку, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Мітка АВЕІ	Моноклональне антитіло до антиінсуліну з міткою АВЕІ, містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (< 0,1 %).	7,5 мл (mL)	5,0 мл (mL)
Внутрішній контроль якості	Містить бичачу сироватку й антиген інсуліну, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)

Усі реагенти надаються в готовому до використання стані.

Необхідні аксесуари, які не входять до комплекту 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

Аксесуари можна замовити в компанії Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) або її вповноважених представників.

КАЛІБРУВАННЯ

Відстеження: цей метод було стандартизовано шляхом порівняння з першою еталонною речовиною ВООЗ 84/611.

Застосування спеціально призначених калібраторів дає змогу адаптувати значення відносних світлових одиниць (ВСО) до відповідної референсної кривої. Результати визначаються за калібральною кривою, яка створюється для кожного вимірювального інструмента окремо на підставі калібрування за двома точками й референсною кривою (за 10 калібруваннями), що надається на чипі радіочастотної ідентифікації реагенту.

Повторне калібрування потрібно виконати в таких випадках:

- після кожної заміни партії (реагенту або стартера 1 і 2);
- щотижня й / або перед початком використання нового набору реагентів (рекомендовано);
- після технічного обслуговування інструмента;
- якщо показники контрольних зразків виходять за межі норми;

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Необхідно дотримуватись урядових нормативів або сертифікаційних вимог щодо інтервалів контролю якості.

Внутрішній контроль якості застосовується лише до систем MAGLUMI. Інструкції з використання й цільові показники наведено в розділі **Контроль якості для проінсуліну (ІХЛА)**. Оцінка результатів має здійснюватися виходячи з власних стандартів і досвіду користувача.

Докладну інформацію щодо введення значень для контролю якості можна знайти в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Для моніторингу ефективності системи й графіків змін потрібні матеріали для контролю якості серійного виробництва. З контрольними зразками слід поводитися так само, як і зі зразками пацієнта. Рівень ефективності вважається задовільним, якщо значення аналізованих компонентів не виходять за межі допустимого діапазону регулювання, визначеного для системи, або користувачького діапазону, відповідно до схеми контролю якості, складеної у внутрішній лабораторії. Якщо контроль якості показав, що результати виходять за межі норми або встановленого лабораторією діапазону, такі значення не слід заносити до звітів. У такому випадку слід:

- перевірити, чи не сплив термін придатності матеріалів;
- переконатися, що було проведено планове технічне обслуговування;
- упевнитися, що було дотримано інструкції із використання під час виконання тестів;
- виконати тест повторно, використовуючи свіжі контрольні зразки;
- за потреби звернутися по допомогу до місцевої служби технічної підтримки або дистриб'юторів.

ЗБІР І ПІДГОТОВКА ЗРАЗКІВ

- Використовуються стандартні пробірки або пробірки з розділювальним гелем. Кров потрібно збирати асептичним методом, з дотриманням загальноприйнятих застережень щодо венепункції.
- Перш ніж починати центрифугування, переконайтеся, що процес коагуляції в зразку повністю завершився. Деякі зразки, особливо взяті в пацієнтів, які приймають антикоагулянти або препарати проти тромбоемболії, можуть потребувати більше часу для коагуляції.
- Якщо почати центрифугування до повної коагуляції, присутність фібрину в зразку може призвести до отримання хибних результатів. Зразки не мають містити фібрин або інші тверді домішки.
- Для аналізу не мають використовуватися гемолізовані або високоліпімічні зразки, як і зразки, що містять тверді домішки або мають явні ознаки мікробного забруднення. Усі зразки потрібно перевіряти на наявність бульбашок повітря; для забезпечення оптимального результату бульбашки потрібно видалити перед початком аналізу.
- Не піддавайте зразки повторному заморожуванню й розморожуванню. Зразки сироватки можна заморожувати й розморожувати лише двічі. Після зберігання зразки потрібно ретельно перемішати перед аналізом (у вихровому змішувачі). Заморожені зразки після розморожування потрібно РЕТЕЛЬНО перемішати у вихровому змішувачі на НИЗЬКІЙ швидкості. З усіма питаннями звертайтеся до місцевого представництва компанії SNIBE.
- Центрифуговані зразки з ліпідним шаром на поверхні потрібно перенести в чашу для зразків або в допоміжну пробірку. Переносити очищені зразки до пробірки слід дуже обережно, щоб до неї не потрапив ліпідний матеріал.
- Усі зразки (узяті в пацієнта й контрольні) мають бути проаналізовані протягом 3 годин після завантаження в систему MAGLUMI. З усіма питаннями щодо умов збереження зразків у системі можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.
- Зразки, очищені від розділювача, еритроцитів і згустків, можуть зберігатися до 6 годин при температурі 2–8 °C або в замороженому стані до 30 днів при –20 °C чи нижчій.
- Перед відправленням зразки рекомендовано очистити від розділювача сироватки, еритроцитів і згустків. Зразки, призначені для перевезення, мають бути упаковані й промарковані відповідно до застосованих вимог державного, федерального й міжнародного законодавства стосовно транспортування клінічних зразків й інфікованих речовин. Зразки мають транспортуватися в замороженому стані.
- Об'єм зразка, потрібний для одноразового визначення проінсуліну, становить 100 мкл (µL).

ПОПЕРЕДЖЕННЯ Й ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ

IVD

- Призначено для діагностики *in vitro*.
- Дотримуйтеся вказівок на вкладиші з інструкцією з використання. Інакше достовірність результатів тесту не гарантується.

Застереження щодо безпеки

- **УВАГА.** Цей виріб передбачає обробку біологічних матеріалів людини. Усі людські біологічні матеріали слід вважати потенційно інфікованими й поводитися з ними відповідно до вимог стандарту 29 CFR 1910.1030 «Професійні ризики, пов'язані з патогенами, що передаються з кров'ю». Під час роботи з матеріалами, що містять або можуть містити інфіковані речовини, слід застосовувати 2-й рівень біологічного захисту або інші відповідні методики біологічної безпеки.
- Усі зразки, біологічні реагенти й матеріали, що використовуються під час проведення тестів, мають вважатися такими, що ймовірно можуть переносити інфекції. Зважаючи на це, утилізувати їх потрібно з дотриманням прийнятих у вашому закладі правил. Утилізацію матеріалів слід здійснювати в безпечний і прийнятний спосіб відповідно до нормативних вимог, виконання яких є пріоритетнішим.
- Цей виріб містить азид натрію. Вміст і контейнери мають бути проаналізовані відповідно до вимог місцевих, регіональних і державних нормативів.
- Докладні відомості наведено в паспорті безпеки речовини, що надається на вимогу.

Застереження щодо роботи із системою

- Не використовуйте набір реагентів після закінчення терміну його придатності.
- Не використовуйте компоненти з різних партій або від різних реагентів одночасно.
- Перед першим завантаженням у систему набір реагентів потрібно перемішати, щоб повернути магнітні мікросфери, які осіли під час транспортування, до стану суспензії.
- Інструкції щодо перемішування магнітних мікросфер наведено в розділі цього вкладиша, присвяченому підготовці реагентів.
- Щоб запобігти забрудненню, потрібно вдягати чисті рукавички під час роботи з набором реагентів і зразками.
- З часом на прокладці можуть накопичуватися висохлі залишки рідин. Сольовий осад, що утворюється внаслідок цього, не впливає на результат аналізу.
- З усіма питаннями щодо умов роботи із системою можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.

ЗБЕРІГАННЯ Й СТАБІЛЬНІСТЬ

- У герметичній упаковці: зберігати при температурі 2–8 °C до кінця терміну придатності.
- У відкритому стані при 2–8 °C: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- У середині системи: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- Для забезпечення максимально ефективного використання набору рекомендовано ставити відкриті набори в холодильник після завершення всіх аналізів протягом дня.
- Зберігайте набір у вертикальному положенні, щоб у майбутньому полегшити повернення магнітних мікросфер до стану суспензії.
- Бережіть від прямих сонячних променів.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ТЕСТУ

Підготовка реагентів

- Ресуспензування магнітних мікросфер відбувається автоматично після завантаження набору, чим забезпечується повне рівномірне відновлення суспензії перед використанням.
- Для отримання максимально ефективних результатів потрібно точно дотримуватися інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Кожний параметр тестування визначається за допомогою чипа радіочастотної ідентифікації на наборі реагентів. Докладну інформацію наведено в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

РОЗВЕДЕННЯ

Можливість автоматичного розведення в аналізаторі для цього набору реагентів не передбачена.

Зразки, концентрація яких виходить за межі діапазону вимірювання, можуть бути розведені вручну, після чого слід помножити результат на коефіцієнт розведення. Використовуйте відповідні розріджувачі або зверніться до компанії SNIBE щодо виконання розведення вручну.

Понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій

У тестах на проінсулін понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій (до 100 000 пг/мл (pg/mL)) не спостерігався.

ОБМЕЖЕННЯ

- Запорукою отримання достовірних результатів є досконале володіння операціями аналізу й чітке дотримання всіх інструкцій. Для отримання дійсних результатів необхідно точно дотримуватися інструкцій щодо виконання процедури та ретельно виконувати всі операції. Будь-які відхилення від процедури можуть призвести до хибних результатів.

- Для аналізів із застосуванням антитіл можливі впливи з боку гетерофільних антитіл у зразку пацієнта. У пацієнтів, які регулярно контактували з тваринами або отримували імунотерапію, можуть бути антимишачі антитіла (НАМА), наслідком чого можуть бути хибно підвищені або знижені значення. Крім того, у зразках пацієнтів можуть бути присутні також інші гетерофільні антитіла, наприклад, антикозячі антитіла людини. Для визначення статусу пацієнта може знадобитися додаткова клінічна або діагностична інформація.
- Для визначення діагнозу результати потрібно оцінювати й перевіряти з урахуванням історії хвороби, даних клінічного обстеження пацієнта та інших ознак.

РЕЗУЛЬТАТИ

Розрахунок результатів

Аналізатор автоматично розраховує концентрацію проінсуліну в кожному зразку на основі калібрувальної кривої, яка будується за методом двоточкового калібрування референсної кривої. Одиницею вимірювання є пг/мл (pg/mL). Докладну інформацію наведено в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуоаналізатора серії MAGLUMI.

Інтерпретація результатів

Після обстеження 60 клінічно здорових осіб у Китаї було визначено допустимі норми для тестів на проінсулін, значення яких наведено нижче: 30–180 пг/мл (pg/mL) (2,5–97,5-й перцентиль, натще).

Можливі розбіжності в результатах різних лабораторій, що пояснюються відмінностями в складі популяції й методиках дослідження. Рекомендовано в кожній лабораторії визначити власний діапазон нормальних значень.

ТЕХНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точність

Точність для тестів на проінсулін визначалася відповідно до вимог документа EP5-A2, виданого Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). У двох окремих паралельних випробуваннях протягом 20 днів досліджувалися 3 пули з людською сироваткою й 1 контрольний зразок із різною концентрацією аналізованих компонентів. Результати представлено в наведеній нижче таблиці:

Зразок	Середнє (пг/мл) (pg/mL) (N = 80)	У межах випробування		Між випробуваннями		Загалом	
		Станд. відх. (пг/мл (pg/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (пг/мл (pg/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (пг/мл (pg/mL))	% коеф. вар.
Пул із сироваткою 1	31,309	1,755	5,61	2,401	7,67	2,974	9,50
Пул із сироваткою 2	205,676	10,916	5,31	7,015	3,41	12,975	6,31
Пул із сироваткою 3	2077,591	56,465	2,72	113,781	5,48	127,021	6,11
Контроль	330,359	13,751	4,16	12,057	3,65	18,289	5,54

Межа холостої проби

Межа холостої проби для тестів на проінсулін становить 2,0 пг/мл (pg/mL).

Межа виявлення

Межа виявлення для тестів на проінсулін становить 4,0 пг/мл (pg/mL).

Діапазон вимірювання

2,0–5000 пг/мл (pg/mL) (визначається за межею холостої проби й максимумом референсної кривої). Значення, нижчі за межу холостої проби, позначаються у звітах як < 2,0 пг/мл (pg/mL). Значення, що виходять за верхню межу діапазону вимірювання, позначаються як > 5000 пг/мл (pg/mL).

Лінійність

Тест має лінійну залежність в інтервалі від 4,0 пг/мл (pg/mL) до 5000 пг/мл (pg/mL), визначену за методикою, рекомендованою в документі EP6-A CLSI. У результаті змішування зразка сироватки, що містить проінсулін у кількості 5500 пг/мл (pg/mL), зі зразком сироватки без проінсуліну (0,0 пг/мл (pg/mL)) було підготовлено дев'ять рівномірно розподілених за рівнем зразків. Середній показник видобування для зразків був у межах від 90 % до 110 %.

Порівняння методик

100 зразків із різним вмістом проінсуліну – від 20,30 до 4972,89 пг/мл (pg/mL) – було досліджено за допомогою тесту на проінсулін (y) й іншої імунологічної проби серійного виробництва (x). Дані щодо лінійної регресії підсумовано таким чином: $y = 1,015x - 0,694$; $r^2 = 0,991$.

Аналітична специфічність

Специфічність аналізу визначалася додаванням C-пептиду (20 нг/мл (ng/mL)) й інсуліну (200 пг/мл (pg/mL)) до зразків сироватки з указаною концентрацією. Факту спотворення результатів не виявлено.

Вплив ендогенних факторів

Речовини, концентрація яких не перевищує вказані нижче результати аналізу:

- Білірубін 6 мг/дл (mg/dL)
- Гемоглобін 16 мг/дл (mg/dL)
- Тригліцериди 1250 мг/дл (mg/dL)

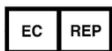
ПОСИЛАННЯ

1. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM (March 1980). "Sequence of the human insulin gene". *Nature*. 284 (5751): 26–32.
2. Nolan, Chris; Margoliash, E.; Peterson, James D.; Steiner, Donald F. (1971-05-10). "The Structure of Bovine Proinsulin". *Journal of Biological Chemistry*. 246 (9): 2780–2795.
3. Groskreutz, Debyra (1993). "Genetically Engineered Proinsulin Constitutively Processed and Secreted as Mature, Active Insulin" (PDF). *The Journal of Biological Chemistry*. 8: 6241–6245 – via JBC.
4. Ward, W. K., LaCava, E. C., Paquette, T. L., Beard, J. C., Wallum, B. J., & Porte, D. (1987). Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*, 30(9), 698-702.
5. Yoshioka, N., Kuzuya, T., Matsuda, A., Taniguchi, M., & Iwamoto, Y. (1988). Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 31(6), 355-360.
6. Williams, D. R., Byrne, C., Clark, P. M., Cox, L., Day, N. E., Rayman, G., ... & Hales, C. N. (1991). Raised proinsulin concentration as early indicator of beta cell dysfunction. *BMJ: British Medical Journal*, 303(6794), 95.
7. Kahn, S. E., Leonetti, D. L., Prigeon, R. L., Boyko, E. J., Bergstrom, R. W., & Fujimoto, W. Y. (1995). Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes*, 44(2), 173-179.
8. Cohen, R. M., Given, B. D., Licinio-Paixao, J., Provow, S. A., Rue, P. A., Frank, B. H., ... & Rubenstein, A. H. (1986). Proinsulin radioimmunoassay in the evaluation of insulinomas and familial hyperproinsulinemia. *Metabolism*, 35(12), 1137-1146.
9. Yamamoto, R., Iwamoto, Y., Sakura, H., Yoshioka, N., Hsieh, S. D., Matsuda, A., & Kuzuya, T. (1987). Reduced urinary insulin clearance in patient with abnormal insulinemia. *Diabetes*, 36(5), 602-606.
10. Clark, P. M. (1999). Assays for insulin, proinsulin (s) and C-peptide. *Annals of clinical biochemistry*, 36(5), 541-564.
11. Mykkänen, Leena; Haffner, Steven M.; Hales, C. Nick; Rönnemaa, Tapani; Laakso, Markku (1997-12-01). "The Relation of Proinsulin, Insulin, and Proinsulin-to-Insulin Ratio to Insulin Sensitivity and Acute Insulin Response in Normoglycemic Subjects". *Diabetes*. 46 (12): 1990–1995.
12. Hernández-Sánchez, C.; Mansilla, A.; de la Rosa, E. J.; de Pablo, F. (2006-06-01). "Proinsulin in development: New roles for an ancient prohormone". *Diabetologia*. 49 (6): 1142–1150.



Шеньжень 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. Багговутівська, 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 °C)		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.