

Мелатонін прямий, слина

Інструкція з використання

ІФА



Уповноважений представник: ТОВ «НОВАМЕДЛАЙН», 01010, м. Київ, вул. Омеляновича-Павленка, буд. 19 А, оф. 1, тел. (044) 223-83-18, info@novamedline.com, www.novamedline.com

REF BA E-3400



1. ВИКОРИСТАННЯ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ

Імуноферментний аналіз для прямого кількісного визначення мелатоніну в слині людини.

2. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ТА ПОЯСНЕННЯ

Мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін), який синтезується з амінокислоти триптофан, є одним з основних гормонів епіфізу.(1) Існує циркадний ритм, пов'язаний з мелатоніном, і найвищі рівні в плазмі спостерігаються вночі.(2) На регуляцію секреції мелатоніну впливає світло через шлях, який починається в сітківці ока. Виробництво мелатоніну різко припиняється під впливом світла. Рівні мелатоніну в плазмі та слині корелюють протягом циркадного ритму. Концентрація мелатоніну в слині відповідає приблизно одній третині концентрації в сироватці крові в середньому. Початок дії мелатоніну неясного світла (DLMO) може бути визначений підвищенням концентрації мелатоніну в сироватці / плазмі, слині та сечі відповідно. Абсолютний поріг рівня мелатоніну не обов'язково є найкращим методом для визначення DLMO. Для нашого аналізу слини на мелатонін ми рекомендуємо наступну процедуру згідно з Benloucif et. al.(4): проби слід брати кожні 30-60 хвилин при слабкому освітленні (<30 люкс) принаймні за одну годину до і протягом очікуваного підвищення рівня мелатоніну. Потім DLMO можна розрахувати як першу вибірку, що перевищує подвоєне стандартне відхилення (2 СВ) для перших трьох базових зразків. Дослідження рівня мелатоніну зазвичай проводять у здорових популяціях людей. Повідомляється, що зміни рівня мелатоніну та чергування в схемі секреції збігаються з: якістю сну,(5) безсонням, (6) денною сонливістю, (7) відставанням струменя, (8) депресією,(9) окислювальним стресом, (10) вагітністю, (11)та сліпотою.

3. ПРИНЦИП ТЕСТУ

Процедура аналізу дотримується основного принципу конкурентного ІФА, завдяки чому існує конкуренція між біотинільованим та небіотинільованим антигеном за фіксовану кількість сайтів зв'язування антитіл. Кількість біотинільованого антигену, зв'язаного з антитілом, обернено пропорційна концентрації аналіту у зразку. Коли система знаходиться в рівновазі, вільний біотинільований антиген видаляється етапом промивання, а біотинільований антиген, зв'язаний з антитілами, визначається за допомогою стрептавідин - пероксидази як маркера і ТМБ в якості субстрату. Кількісна оцінка невідомих досягається порівнянням ферментативної активності невідомих із кривою реакції, підготовленою з використанням відомих стандартів.

4. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

1. Лише для діагностики in vitro. Тільки для професійного використання.
2. Перш ніж розпочати аналіз, уважно прочитайте інструкцію. Використовуйте дійсну версію інструкції, що входить до набору Будьте впевнені, що все зрозуміло.
3. У разі серйозного пошкодження упаковки набору, будь-ласка, зв'яжіться з IBL або вашим постачальником у письмовій формі, не пізніше ніж через тиждень після отримання набору. Не використовуйте пошкоджені компоненти під час тестових запусків, але зберігайте безпеку для вирішення питань, пов'язаних зі скаргами.
4. Розбите скло може спричинити травму. Поводьтесь зі скляними посудинами обережно.
5. Дотримуйтеся номера партії та терміну придатності. Не змішуйте реагенти різних партій. Не використовуйте реагенти з простроченим терміном придатності.
6. Дотримуйтеся належної лабораторної практики та правил техніки безпеки. За необхідності носіть лабораторні халати, одноразові латексні рукавички та захисні окуляри.
7. Реагенти цього набору, що містять небезпечні речовини, можуть викликати

- подразнення очей та шкіри. Детальніше див. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ та етикетки. Паспорти безпеки цього матеріалу доступні за запитом безпосередньо від виробника.
8. Хімічні речовини та підготовлені, використані, невикористані реагенти чи реагенти із закінченим терміном придатності повинні розглядатися як небезпечні відходи відповідно до національних вказівок та правил щодо біологічної небезпеки.
 9. Персонал прибиральників повинен керуватися професіональними керівництвами щодо потенційних небезпек та поводження з ними.
 10. Про всі серйозні випадки, що сталися з пристроєм, повідомляється виробнику та компетентному органу держави-члена, в якій знаходиться користувач та / або пацієнт.
 11. Набір містить матеріал тваринного походження, який, мабуть, не містить інфекційних або заразних хвороб та шкідливих паразитів. І все-таки з матеріалом слід поводитися з особливою обережністю.
 12. Уникайте контакту з стоп розчином. Це може спричинити подразнення та опіки.

5.ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Набір постачається при температурі навколишнього середовища і повинен зберігатися при температурі 2-8 ° С. Зберігати подалі від тепла або прямих сонячних променів. Зберігання та стабільність зразків та підготовлених реагентів зазначено у відповідних розділах. Стріпи мікропланшетів стабільні до зазначеного терміну придатності після відкриття набору. Переконайтесь, що відкритий пакет щільно закритий при зберіганні при температурі 2-8 ° С.

6.ЗБІР І ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

Збір зразків

Пацієнт не повинен їсти, пити, жувати гумку або чистити зуби протягом 30 хв перед забором. Не збирайте зразки, якщо існують захворювання порожнини рота, запалення або ураження (забруднення крові). Червонуватий колір вказує на забруднення крові та призводить до неправильних результатів. Не слід брати проби у пацієнтів, які протягом останніх 48 годин приймали полівітаміни або добавки, що містять біотин. Ретельно прополощіть рот холодною водою за 5 хв до забору зразка. Потік слини можна стимулювати, розжовуючи шматочок Парафільму®. Слина може бути зібрана у відповідному пристрої для відбору проб. Не слід використовувати системи збору зразків, які містять целюлозні прокладки. Слід зібрати мінімум 0,5 мл рідини. Перед лабораторними дослідженнями зразки рекомендується заморожувати при -20 ° С. Після розморожування перемішують і центрифугують 10 хв при 2000 - 3000 x g для видалення твердих частинок.

Зберігання зразків

Зразки слини можна зберігати при кімнатній температурі протягом 1 доби або при 2-8 ° С протягом 7 днів. Рекомендується заморозити зразки та зберігати при -20 ° С для тривалого зберігання (<6 місяців). Уникайте повторних циклів заморожування-відтавання. Зберігати подалі від тепла або прямих сонячних променів.

7. МАТЕРІАЛИ НАДАНІ

ВА E-3431 96 Мікропланшет

Вміст: Розбірні стріпи. Покритий анти-кролячим IgG (козячий, поліклональний).

Об'єм: 12 x 8 лунок

Стандарти і контролі – готові до використання
Для точної концентрації див. етикетки або сертифікат КЯ .

Кат. №.	Компонент	Концентрація (пг/мл)	Об'єм / флакон
ВА Е-3401	Стандарт А	0	10 мл
ВА Е-3402	Стандарт В	0.5	1 мл
ВА Е-3403	Стандарт С	1.5	1 мл
ВА Е-3404	Стандарт D	5.0	1 мл
ВА Е-3405	Стандарт E	15.0	1 мл
ВА Е-3406	Стандарт F	50.0	1 мл
ВА Е-3451	Контроль1	концентрації /прийнятний діапазон див. Сертифікат якості	1 мл
ВА Е-3452	контроль 2		

Містить :
стабілізатори

BA E-3410 MEL-AS **Мелатонін антисироватка** – готова до використання

Містить: Антисироватка (кроляча, поліклональна), стабілізатори.

Обсяг: 1 x 7 мл

BA E-3441 BIOTIN **Мелатонін Біотин готовий до використання**

Містить: Стабілізатори.

Обсяг: 1 x 12 мл

BA E-3440 CONJUGATE **Ферментний кон'югат Кон'югат** – готовий до використання

Вміст: Стрептавідин кон'югований до HRP, стабілізатори.

Volume: 1 x 12 мл

BA E-3430 WASH-CONC 20x **Промивний буфер** - концентрат (20x)

Вміст: Фосфатний буфер, Твін, стабілізатори.

Обсяг: 1 x 50 мл

BA E-3455 SUBSTRATE **ТМБ розчин субстрату** – готовий до використання

Вміст: ТМБ, буфер, стабілізатори.

Обсяг: 1 x 15 мл

BA E-3480 STOP-SOLN **ТМБ стоп розчин** – готовий до використання

Вміст: 1 M H₂SO₄

Обсяг: 1 x 15 мл

Ідентифікація небезпечних речовин:



H290 Може бути корозійним до металів.

H314 Викликає сильні опіки шкіри та пошкодження очей.

3 x клейові фольги

8. МАТЕРІАЛИ, НЕОБХІДНІ, АЛЕ НЕ НАДАНІ

1. Мікропіпетки (Micro pipette Eppendorf або подібні пристрої, <3% CV). Об'єм: 50: 100 мкл
2. Слід використовувати відповідний пристрій для відбору проб.
3. Орбітальний шейкер (400-600 об / хв)
4. Вихровий змішувач
5. 8-канальний мікропіпетка з резервуарами для реагентів
6. Мийка для пляшок, автоматизована або напіваавтоматизована система миття мікропланшетів
7. Центрифуга (бажано в холодильнику) 2000 - 3000 x g
8. Рідер мікропланшетів, здатний зчитувати поглинання при 450 нм (референтна довжина хвилі 600-650 нм)
9. Бідистильована або дейонізована вода
10. Паперові рушники, наконечники для піпеток і таймер
11. Холодильник (2-8 ° C)

9. ПРИМІТКИ ПРОЦЕДУРИ

1. Будь-яка неправильна обробка зразків або модифікація процедури випробування може вплинути на результати. Зазначені обсяги піпетування, час інкубації, температури та етапи попередньої обробки повинні виконуватися суворо відповідно до інструкцій. Використовуйте лише калібровані піпетки та пристрої.
2. Після початку тесту всі кроки слід виконувати без перерви. Переконайтесь, що необхідні реагенти, матеріали та пристосування підготовлені у відповідний час. Дайте всім реагентам та зразкам досягти кімнатної температури (18-25 ° C) і обережно закрутіть кожен флакон рідкого реагенту та зразка перед використанням. Змішайте реактиви без піноутворення.
3. Уникайте забруднення реагентів, піпеток та лунок / пробірок. Використовуйте нові одноразові пластикові наконечники для піпеток для кожного компонента та зразка. Не міняйте ковпачки. Завжди закривайте невикористані флакони. Не використовуйте лунки / пробірки чи реагенти повторно.
4. Рекомендується визначити дублікати, щоб виявити потенційні помилки піпетування.
5. Використовуйте схему піпетування для перевірки відповідного розташування планшету.
6. Час інкубації впливає на результати. Усі лунки слід обробляти в однаковому порядку та за часом. Для піпетування розчинів у всі лунки рекомендується використовувати 8-канальну мікропіпетку.
7. Миття мікропланшетів має важливе значення. Неправильно промиті лунки дадуть помилкові результати. Рекомендується використовувати багатоканальну піпетку або автоматичну систему промивання мікропланшетів. Не дозволяйте лункам висохнути між інкубаціями. Не дряпайте покриті лунки під час промивання та аспірації. Обережно промийте та заповніть усі реактиви. Під час промивання переконайтесь, що всі лунки заповнені точно промивним буфером, і що в лунках немає залишків.
8. Вологість впливає на покриті лунки / пробірки. Не відкривайте пакет, поки він не досягне кімнатної температури. Невикористані лунки / пробірки слід негайно повернути в герметично закритий пакет, включаючи осушувач.
9. Відносна відцентрова сила (g) не еквівалентна кількості обертів на хвилину (об / хв), але вона повинна розраховуватися залежно від радіуса центрифуги.

10. ІНСТРУКЦІЯ ПО ПЕРЕДТЕСТОВОМУ НАЛАШТУВАННЮ

Вміст набору для 96 визначень можна розділити на 3 окремі цикли. Нижче наведені обсяги для одного циклу з 4 стріпами (32 визначення). У будь-якому випадку слід уникати застосування тимеросалу

10.1 Приготування концентрованих компонентів

Промивний буфер:

Розведіть 10 мл промивного буфера бідист. водою до кінцевого об'єму 200 мл (відношення 1:20). Інтенсивно перемішайте. Зберігання: 2 - 8 ° C Стабільність: 4 тижні

10.2 Розведення зразків

Значення більше 50 пг / мл (стандарт F) слід розбавляти стандартом A у лінійному діапазоні стандартної кривої, напр. шляхом розведення 1:10 (Приклад: 50 мкл слини + 450 мкл стандарту A). Розведення повинно бути виготовлені у скляних трубочках. Виміряні результати потрібно помножити на коефіцієнт розведення, щоб отримати виправлені результати. Значення нижче 0 пг / мл слід повторити шляхом додаткового вимірювання. Додатковий стандарт A зі 100 мл можна замовити окремо.

9. ПРОЦЕДУРА АНАЛІЗУ

1. Піпетуйте по 100 мкл кожного стандарту, контролю та зразку у відповідні лунки мікропланшету.
2. Піпетуйте 50 мкл розчину антисироватки в кожну лунку. Покрийте планшет клейкою фольгою. Ретельно струшуйте планшет протягом 10 секунд.
3. Інкубуйте 16 - 20 год при 2 - 8 ° С. 4. Зніміть клейку фольгу. Видаліть інкубаційний розчин. Промийте планшет 4 рази 250 мкл розведеного буфера для промивання. Видаліть надлишки розчину, постукуючи перевернутим планшетом об паперовий рушник.
5. Прокачайте 100 мкл розчину біотину в кожну лунку. Покрийте планшет клейкою фольгою.
6. Інкубуйте 2 години при кімнатній температурі (18-25 ° С) на орбітальному шейкері (500 об / хв).
7. Зніміть клейку фольгу. Викиньте інкубаційний розчин. Промийте планшет 4 рази 250 мкл розведеного буфера для промивання. Видаліть надлишки розчину, постукуючи перевернутим планшетом об паперовий рушник.
8. Піпетуйте 100 мкл ферментного кон'югату в кожну лунку. Покрийте планшет клейкою фольгою.
9. Інкубуйте 1 год при кімнатній температурі (18 - 25 ° С) на орбітальному шейкері (500 об / хв).
10. Зніміть клейку фольгу. Видаліть інкубаційний розчин. Промийте планшет 4 рази 250 мкл розведеного буфера для промивання. Видаліть надлишки розчину, постукуючи перевернутим планшетом об паперовий рушник.
11. Прокачайте 100 мкл розчину субстрату ТМБ у кожну лунку.
12. Інкубуйте 15 хв при кімнатній температурі (18-25 ° С) на орбітальному шейкері (500 об / хв).
13. Зупиніть реакцію субстрату, додавши в кожну лунку 100 мкл стоп-розчину ТМБ. Коротко струсіть. Колір змінюється з синього на жовтий.
14. Виміряйте оптичну густину за допомогою фотометра при 450 нм (довжина референтної хвилі: 600-650 нм) протягом 15 хв після піпетування стоп-розчину.

12. АВТОМАТИЗАЦІЯ

Для відкритих систем ІФА можуть бути надані автоматизовані протоколи, наприклад: DSX®. Для отримання додаткової інформації звертайтеся до виробника. Для використання продуктів на автоматизованих приладах абсолютно необхідно проводити та підтримувати перевірку відповідно до законодавчих вимог. Успішна перевірка процесу є необхідною умовою для діагностичного використання. Відповідальність за впровадження та документування валідації відповідно до вимог конкретної країни несе організація чи установа.

13. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Результати тесту є дійсними лише в тому випадку, якщо тест був проведений відповідно до інструкцій. Крім того, користувач повинен суворо дотримуватися правил НЛП (належної лабораторної практики) або порівняних стандартів / законів. Користувач та / або лабораторія повинні мати перевірену систему для постановки діагнозу відповідно до НЛП. Всі контролю набору повинні знаходитись у допустимих межах, як зазначено на етикетках та сертифікаті контролю якості. Якщо критерії не виконуються, пробіг не є дійсним і повинен бути повторений. Кожна лабораторія повинна використовувати відомі зразки як подальший контроль. Рекомендується брати участь у відповідних випробуваннях з оцінки якості. У разі будь-яких відхилень слід довести наступні технічні проблеми: Терміни придатності (підготовлених) реагентів, умови зберігання, піпетки, пристрої, умови інкубації та способи промивання.

14. РОЗРАХУНОК РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані ОГ стандартів (вісь y, лінійна) наносяться на графік щодо їх концентрації (вісь x, логарифмічна) або на напівлогарифмічний міліметровий папір, або за допомогою автоматизованого методу. Хороша відповідність забезпечується кубічним сплайном, логістикою з 4 параметрами або Logit-Log. Для обчислення стандартної кривої застосовуйте кожен сигнал стандартів (один очевидний відступ дублікатів може бути опущений, а може бути використане більш вірогідне одиничне значення). Концентрацію зразків можна прочитати безпосередньо зі стандартної кривої. У випадку розведених зразків значення слід помножити на відповідний коефіцієнт розведення. Зразки, що містять концентрації, що перевищують найвищий стандарт, слід розбавляти, як описано в ІНСТРУКЦІЯХ ДО ТЕСТОВОГО НАБОРУ, та повторно аналізувати.

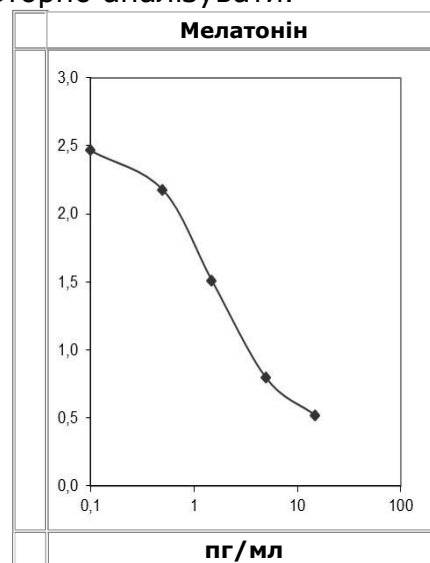
Перетворення:

Мелатонін (пг / мл) \times 4,30 = пмоль / л

Типова калібрувальна крива

(Приклад. Не використовувати для розрахунку!)

Стандарт	Концентрація (пг/мл)	ОГ середнє	ОГ/ОГ макс (%)
A	0	2.666	100
B	0.5	2.464	92
C	1.5	2.176	82
D	5.0	1.506	56
E	15.0	0.794	30
F	50.0	0.519	19



Діапазон вимірювання: від 0,854 пг / мл (LoQ) до 50 пг / мл (стандарт F)

15. ОЧІКУВАНІ ЗНАЧЕННЯ

Самі результати не повинні бути єдиною причиною будь-яких терапевтичних наслідків. Вони повинні співвідноситися з іншими клінічними спостереженнями та діагностичними тестами. Дослідження із, здавалося б, здоровими суб'єктами показало, що рівні мелатоніну у людей мають помітну циркадну ритмічність, що характеризується дуже низьким рівнем у денний час (0 - 8 пг / мл) і високим рівнем у нічний час (10-58 пг / мл) і демонструють значні міжособистісні відмінності. Нічний пік мелатоніну серед здорових людей значно варіюється. Рекомендується, щоб кожна лабораторія встановлювала власний діапазон нормальних значень.

16. ОБМЕЖЕННЯ ПРОЦЕДУРИ

Зразки від пацієнтів, які приймали полівітаміни або добавки, що містять біотин, можуть містити кількість біотину, що спричинить втручання в аналіз. Збір та зберігання зразків мають значний вплив на результати випробувань. Дивіться ЗБІР ЗБОРІВ І ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ для деталей. Щодо перехресних реакцій див. ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИКОНАННЯ. У будь-якому випадку слід уникати застосування тимеросалу. Наступні речовини не мають значного впливу на результати випробувань до зазначених нижче концентрацій (+/- 20%).

Речовина	Конц. в слині
Кров	0,125%
BSA	0,125%
NaN3	0,125%

Лимонна кислота 0,01%

17.ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИКОНАННЯ

17.1. Аналітична специфічність (перехресна реактивність)

Перехресну реактивність мелатонінової антисироватки вимірювали щодо різних сполук. Відсоток перехресної реактивності виражається як відношення концентрації мелатоніну до концентрації реакційно здатного з'єднання при 50% зв'язуванні нульового стандарту. Результати показані у наступній таблиці.

Речовина Перехресна реактивність (%)

Серотонін 0,54

5-Метокситриптамін <0,01

N-ацетилсеротонін <0,01

5-метокситриптопол <0,01

17.2.Обмеження Бланк (LoB)

Дослідження LoB проводили за допомогою нульового калібратора (стандарт А), вимірюваного в 28 повтореннях за один пробіг. Межа Бланк = 0,4 пг / мл.

17.3. Обмеження кількості (LoQ)

Дослідження LoQ проводили з 10 зразками слини, вимірюваними в 10 повторах за один пробіг. Обмеження кількості: 0,854 пг / мл (CV = 20%)

17.4. Метрологічна простежуваність

Простежуваність була доведена шляхом порівняння результатів вимірювань між прямим мелатонін слини ІФА із вимірюваннями LC-MS / MS, проведеними сертифікованою незалежною лабораторією (ZRT Laboratory, США). Результати, отримані за допомогою ІФА Мелатонін прямий ІФА, є метрологічно простежуваними до одиниці SI пг / мл за допомогою мас-спектрометрії з використанням 10 зразків контролю якості слини.

Розрахована максимальна невизначеність ІФА слини прямого мелатоніну становить 14,7%.

$y = \text{IBL мелатонін прямий слини ІФА} = 0,938x \text{ LC-MS / MS} + 0,088 \text{ г} = 0,991$

17.5. Лінійність

Дослідження лінійності проводили, вимірюючи 5 різних зразків з різною концентрацією та серійним розведенням до 1:16. Аналіз показав лінійну поведінку до розведення 1:16.

17.6. Відновлення

Дослідження відновлення проводили, вимірюючи чотири різні концентрації у трьох різних зразках слини. До зразків слини додавали все більшу кількість мелатоніну. Всі зразки (збагачені та незбагачені) аналізували у двох примірниках. Вимірювали концентрації мелатоніну та обчислювали відсоток коефіцієнтів відновлення. Середнє відновлення мелатоніну, включаючи всі зразки слини, становило 98% (діапазон 74 - 114%). Співвідношення між очікуваною та виміряною концентраціями мелатоніну не суттєво відхилялось у досліджуваному діапазоні концентрацій.

17.7. Порівняння методів

Проведено порівняння методів з комерційним ІФА. 71 зразок слини було виміряно з таким результатом: $r = 0,9899$. Було проведено порівняння методів з РІА мелатоніну . 82 зразки слини було виміряно з таким результатом: $r = 0,9539$.

17.8. Точність

Дослідження в / між аналізами проводили з двома денними зразками та трьома нічними зразками (3,5 - 25 пг / мл), використовуючи 1 партію набору протягом 20 днів з двома циклами на день та повторювали. Точність внутрішнього аналізу показала середнє значення CV для денних проб (<8 пг / мл) 17,0% (15,0 - 19,0%) та для нічних проб (> 10 пг / мл) 13,9%, діапазон 13,2 - 14,4%. Точність в аналізі показала середнє значення CV для денних проб (<8 пг / мл) 20,5% (17,1 - 23,8%) та для нічних проб (> 10 пг / мл) 18,4%, діапазон 16,5 - 19,7%. Для встановлення між точністю партії було використано наступний дизайн дослідження, що відібрав п'ять різних зразків: 3 різні партії реагентів / 5 днів / 1 серія на день на партію / 5 повторень на серію Середнє значення варіації партії становило 13,4% (діапазон 8,8 - 17,7%).

18. ЛІТЕРАТУРА

1. Fink, G., Pfaff, D. & Levine, J. Handbook of Neuroendocrinology. Handbook of Neuroendocrinology (Elsevier Inc., 2012). doi:10.1016/C2009-0-04284-6
2. Klein, D. C. Arylalkylamine N-acetyltransferase: 'The timezyme'. Journal of Biological Chemistry 282, 4233–4237 (2007).
3. Voultsios, A., Kennaway, D. J. & Dawson, D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. J. Biol. Rhythms 12, 457–466 (1997).
4. Benloucif, S. et al. Measuring melatonin in humans. J. Clin. sleep Med. JCSM Off. Publ. 4, 66–69 (2008).
5. Jockovich, M., Cosentino, D., Cosentino, L., Wears, R. L. & Seaberg, D. C. Effect of exogenous melatonin on mood and sleep efficiency in emergency medicine residents working night shifts. Acad. Emerg. Med. 7, 955–958 (2000).
6. Almeida Montes, L. G., Ontiveros Uribe, M. P., Cortés Sotres, J. & Heinze Martin, G. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. J. Psychiatry Neurosci. 28, 191–6 (2003).
7. Rose, D. A. & Kahan, T. L. Melatonin and sleep qualities in healthy adults: pharmacological and expectancy effects. J. Gen. Psychol. 128, 401–21 (2001).
8. Arendt, J. et al. Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. Ergonomics 30, 1379–1393 (1987).
9. Beck-Friis, J. et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. Acta Psychiatr. Scand. 71, 319–330 (1985).
10. Miller, E., Walczak, A., Majsterek, I. & Kedziora, J. Melatonin reduces oxidative stress in the erythrocytes of multiple sclerosis patients with secondary progressive clinical course. J. Neuroimmunol. 257, 97–101 (2013).
11. Tamura, H. et al. Melatonin and pregnancy in the human. Reproductive Toxicology 25, 291–303 (2008).
12. Sack, R. L., Lewy, A. J., Blood, M. L. & Nakagawa, H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: Incidence and clinical significance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 75, 127–134 (1992).

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

 <p>Температура зберігання</p>	 <p>Виробник</p>	 <p>Містить достатньо <N> випробувань</p>
 <p>Дата закінчення терміну придатності</p>	<p>LOT Код партії</p>	<p>IVD Тільки для ін вітро діагностики в лабораторних умовах!</p>
 <p>Зверніться до інструкції з використання</p>	<p>CONT Зміст</p>	<p>CE Маркування</p>
 <p>Небезпека</p>	<p>REF Каталожний номер</p>	<p>RUO тільки для дослідницьких цілей</p>