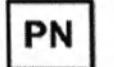
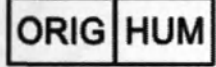


**Инструкция по применению
на медицинское изделие
«Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2
(NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»**

Утверждено:

Полное имя	Ефимов Леонид Николаевич
Должность:	Генеральный директор
Компания:	АО «ПРИБОРЫ»
Дата:	
Подпись:	
Печать:	

Символ	Обозначение
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Код партии
	Номер по каталогу
	Номер упаковки
	Использовать до
	Предел температуры
	Добавить жидкость
	Содержимого достаточно для проведения n тестов
	Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель
	Пригодно для последующей переработки
	Содержит вещества человеческого происхождения
	Указанное направление должно совпадать с направлением вверх
	Символ соответствия требованиям директив Европейского союза

СОДЕРЖАНИЕ

НАИМЕНОВАНИЕ	6
НАЗНАЧЕНИЕ	6
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ	6
ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АНАЛИТЫ	6
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	8
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ (АК)	10
НАРУШЕНИЯ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОЖК)	11
НАРУШЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ОРГАНИЧЕСКИМИ АЦИДУРИЯМИ (ОА)	11
НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ	11
ПЕРОКСИСОМАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	11
СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА	12
ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ	14
ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ НАБОРА	14
ОПИСАНИЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ И ДРУГИХ ИЗДЕЛИЙ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ, КОТОРЫЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЕМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ <i>IN VITRO</i>	16
ПРОМЫВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ СИСТЕМЫ	17
ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ	17
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	19
ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА	19
ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ	20
ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА	21
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ	22
ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ	22
ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ	23
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА	23
ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ	24
ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА	25
РЕГИСТРАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ	41
ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ⁵ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ	43
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СКРИНИНГА ⁶	45
ГАРАНТИЯ	48
ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ	49
ВЕДОМОСТЬ ИТОГОВОГО ПРОТОКОЛА	52
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	54
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	58
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:	58
УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:	58
ТИП АНАЛИЗИРУЕМОГО ОБРАЗЦА	58
ПОПУЛЯЦИОННЫЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ	58
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ	58
КОНКРЕТИЗАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ	58
ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	58
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	58
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	58
ОЖИДАЕМЫЕ И ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ	59
ОСТАТОЧНЫЕ РИСКИ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЖИДАЕМЫЕ И ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕДИЦИНСКОГО	

ИЗДЕЛИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ, ОПРЕДЕЛЕННОМУ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ	59
СРОК ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ	59
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ	59
СТАБИЛЬНОСТЬ	60
ГАБАРИТЫ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ И ЕГО УПАКОВКИ	61
МАРКИРОВКА	63
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МАРКИРОВКА ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	65
ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ МАТЕРИАЛОВ ЖИВОТНОГО И (ИЛИ) ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	68
ИНФОРМАЦИЯ О ПОРЯДКЕ УСТАНОВКИ, МОНТАЖА, НАСТРОЙКИ, КАЛИБРОВКИ И ИНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВВОДА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ В ЭКСПЛУАТАЦИЮ	68
МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ	69
ИНФОРМАЦИЯ О МАТЕРИАЛАХ ДЛЯ ВЗЯТИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ ОБРАЗЦА ИЛИ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТЕРИАЛОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ЭТИХ ЦЕЛЕЙ ТРЕБОВАНИЯ К ПОМЕЩЕНИЯМ, В КОТОРЫХ ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ УСТАНОВКА (МОНТАЖ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, А ТАКЖЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПОДГОТОВКЕ ИЛИ КВАЛИФИКАЦИИ ЛИЦ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УСТАНОВКУ (МОНТАЖ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ (ПРИ НАЛИЧИИ)	69
ОБСЛУЖИВАНИЕ И РЕМОНТ	69
ИНФОРМАЦИЯ О ПОРЯДКЕ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ЕГО ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ОЧИСТКУ, ДЕЗИНФЕКЦИЮ, УПАКОВКУ И ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ МЕТОД ПОВТОРНОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МНОГОРАЗОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ), А ТАКЖЕ КРИТЕРИИ НЕПРИГОДНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ	69
ИНФОРМАЦИЯ В ОТНОШЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ САМОТЕСТИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕМ	70
ИНФОРМАЦИЯ О ПРИРОДЕ, ТИПЕ, А ТАКЖЕ (ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ) ОБ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПРЕДЕЛЕНИИ ИЗЛУЧЕНИЯ (ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ, ИОНИЗИРУЮЩЕЕ, ИНОЕ) МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ И СПОСОБАХ ЗАЩИТЫ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И ТРЕТЬИХ ЛИЦ ОТ НЕПРЕДНАМЕРЕННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЛУАТАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ СОЗДАЕТ ОПАСНЫЙ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЙ УРОВЕНЬ ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ)	70
ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ, ПРИ КОТОРЫХ ПОТРЕБИТЕЛЬ ДОЛЖЕН ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКОМ	70
СВЕДЕНИЯ ОБ ОГРАНИЧЕНИЯХ ИЛИ НЕСОВМЕСТИМОСТИ С МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЕМ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ (ЕСЛИ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ)	70
ПЕРЕЧЕНЬ И ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ, ВСТУПАЮЩИХ В НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ КОНТАКТ С ТЕЛОМ ПАЦИЕНТА (ТЕЛОМ ЧЕЛОВЕКА)	70
ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ ЭМС	70
ВАЛИДАЦИЯ И ВЕРИФИКАЦИЯ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	70
ИНФОРМАЦИЯ О РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ВЕРСИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	70
УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ	70
УТИЛИЗАЦИЯ	71
ЗАЩИТА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ	71
ИНФОРМАЦИЯ О НЕОБХОДИМОСТИ НАПРАВЛЕНИЯ СООБЩЕНИЯ	

ПРОИЗВОДИТЕЛЮ ИЛИ ЕГО УПОЛНОМОЧЕННОМУ ПРЕДСТАВИТЕЛЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЯХ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ПРИЗНАКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО СОБЫТИЯ (ИНЦИДЕНТА)	71
ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ	71
ДАнные О ВЫПУСКЕ ИЛИ ПОСЛЕДНЕМ ПЕРЕСМОТРЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ	72

НАИМЕНОВАНИЕ

«Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»

(далее по тексту - набор, NeoBase 2, NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit, медицинское изделие, изделие)

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) предназначен для количественного определения и анализа концентраций целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) в образцах цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, методом tandemной масс-спектрометрии без derivатизации (МС/МС).

Только для профессионального применения.

Для диагностики in vitro.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Вспомогательное средство в диагностике для определения профилей концентрации целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов). Скрининг новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АНАЛИТЫ

Количественный анализ этих аналитов и соотношений между ними проводится с целью определения профилей концентрации этих веществ, что может быть полезным при скрининге новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

Количественный анализ этих аналитов и соотношений между ними проводится с целью определения профилей концентрации этих веществ, что может быть полезным при скрининге новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.

Таблица 1. Аналиты, определяемые с помощью набора для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2.

НАЗВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ВЕЩЕСТВА	СОКРАЩЕННОЕ НАЗВАНИЕ
Аминокислоты	
Аланин	Ala
Аргинин	Arg
Аргинин-янтарная кислота ^{1,3}	Asa
Цитруллин	Cit
Глутамин/лизин ^{2,3}	Gln\Lys
Глутаминовая кислота ³	Glu
Глицин	Gly
Лейцин/изолейцин/гидроксипролин ²	Leu\Ile\Pro-OH
Метионин	Met
Орнитин	Orn
Фенилаланин	Phe
Пролин	Pro
Тирозин	Tyr
Валин	Val
Карнитины	
Свободный карнитин	C0

Ацетилкарнитин	C2
Пропионилкарнитин	C3
Малонилкарнитин/3-гидрокси-бутирилкарнитин ²	C3DC\C4OH
Бутирилкарнитин	C4
Метилмалонил/3-гидрокси-изовалерилкарнитин ²	C4DC/C5OH
Изовалерилкарнитин	C5
Тиглилкарнитин	C5:1
Глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитин ²	C5DC\C6OH
Гексаноилкарнитин	C6
Адипилкарнитин	C6DC
Октаноилкарнитин	C8
Октеноилкарнитин	C8:1
Деканоилкарнитин	C10
Декеноилкарнитин	C10:1
Декадиеноилкарнитин	C10:2
Додеканоилкарнитин	C12
Додекеноилкарнитин	C12:1
Тетрадеканоилкарнитин (миристиолкарнитин)	C14
Тетрадекеноилкарнитин	C14:1
Тетрадекадиеноилкарнитин	C14:2
3-гидрокси-тетрадеканоилкарнитин	C14OH
Гексадеканоилкарнитин (пальмитоилкарнитин)	C16
Гексадекеноилкарнитин	C16:1
3-гидрокси-гексадеканоилкарнитин	C16OH
3-гидрокси-гексадекеноилкарнитин\гептадеканоилкарнитин ^{2, 3}	C16:1OH\C17
Октадеканоилкарнитин (стероилкарнитин)	C18
Октадекеноилкарнитин (олеилкарнитин)	C18:1
Октадекадиеноилкарнитин(линолеилкарнитин)	C18:2
3-гидрокси-октадеканоилкарнитин	C18OH
3-гидрокси-октадекеноилкарнитин	C18:1OH
3-гидрокси-октадекадиеноилкарнитин ³	C18:2OH
Эйкозаноилкарнитин (арахидоилкарнитин) ³	C20
Докозаноилкарнитин (бегеноилкарнитин) ³	C22
Тетракозаноилкарнитин (лигноцероилкарнитин) ³	C24
Гексакозаноилкарнитин (церотоилкарнитин) ³	C26
Кетоны	
Сукцинилацетон ¹	SA
Нуклеозиды	
Аденозин ³	ADO
2'-деоксиаденозин ³	D-ADO
Лизофосфолипиды	
C20:0 лизофосфатидилхолин ³	C20:0-LPC
C22:0 лизофосфатидилхолин ³	C22:0-LPC
C24:0 лизофосфатидилхолин ³	C24:0-LPC
C26:0 лизофосфатидилхолин ³	C26:0-LPC

¹ Для измерения аргинин-янтарной кислоты и сукцинилацетона необходимо использовать «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (3046-0010).

² Аналиты, указанные в этих строках, являются либо изомерами, либо изобарами, и

различить их в рамках tandemного масс-спектрометрического эксперимента невозможно.

³ Для аналитов, указанных в этих строках, была проведена оценка случайной погрешности на образцах пациентов. Аналитическая эффективность в клинических испытаниях не оценивалась.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Отклонение от нормы уровней содержания в крови какого-либо из аналитов, измеряемых с помощью набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (табл. 1), может свидетельствовать о наличии врожденного нарушения обмена веществ (генетически обусловленного дефекта метаболизма) [1-27]. Например, свободный карнитин (C0) и ацилкарнитины являются лабораторными индикаторами (маркерами) нарушений окисления жирных кислот (ОЖК) или органических ацидурий (ОА); аминокислоты являются маркерами аминокислотопатий или гипераммониемии; сукцинилацетон (SA) является первичным маркером аминокислотопатии, известной под названием «тирозинемия 1-го типа»; нуклеозиды аденозин (ADO) и 2'-деоксиаденозин (D-ADO) являются маркерами нарушения метаболизма пуринов, тяжелого комбинированного иммунодефицита аденозиндезаминазы; а C26:0 лизофосфатидилхолин (C26:0-LPC) является маркером X-сцепленной аденолейкодистрофии.

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 позволяет измерять 57 различных аналитов (т. е. 14 аминокислот, 36 карнитинов, 2 нуклеозида, сукцинилацетон и 4 лизофосфатидилхолина) за один анализ (табл. 2). При этом данный набор поставляется с репрезентативным комплектом реагентов, включающим только 30 контрольных аналитов и 30 внутренних стандартов. Это возможно, поскольку некоторые аналиты с одинаковой длиной цепи или другими схожими характеристиками химической структуры также имеют преимущественно схожие характеристики при масс-спектрометрическом измерении. Поэтому аналогичные карнитину аналиты могут быть количественно определены с использованием их ближайшего общего суррогатного внутреннего стандарта и контроля, поставляемых в комплекте. Например, внутренний стандарт C18 может использоваться для определения концентрации ацилкарнитина типов C18, C18:1, C18:2, C18:OH, C18:1OH и C18:2OH. При таком подходе допускается, что результат анализа может быть недостаточно точным, однако его прецизионность не страдает. Кроме этого, в силу вышеуказанного сходства немеченый C18 может использоваться в качестве суррогатного внешнего контроля при анализе всего ряда ацилкарнитинов типа C18. Пока внутренний стандарт и суррогатный внешний контроль, выбранные для количественного анализа определенного вещества, остаются неизменными при анализе взятых у того или иного пациента образцов, имеется возможность различать образцы с предположительно нормальным содержанием и с предположительно повышенным содержанием вещества.

Для измерения C20-C26-ацилкарнитинов с наибольшей длиной цепи и лизофосфатидилхолинов (LPC) аналогичным образом используются молекулы с наибольшей длиной цепи (C26-ацилкарнитин и C26:0-LPC) и их соответствующие меченые изотопом аналоги в качестве суррогатных контролей и внутренних стандартов. Это связано с тем, что различия в длине цепи в этих группах аналитов с наибольшей длиной цепи относительно малы, поэтому их характеристики при масс-спектрометрическом измерении очень схожи. Из-за структурных сходств и схожего масс-спектра фрагментации в масс-спектрометре внутренний стандарт аргинина ($^2\text{H}_4$, ^{13}C -Arg) также используется в качестве общего суррогатного внутреннего стандарта для измерения аргинина (Arg) и аргинин-янтарной кислоты (Asa), даже если предусмотрены специальные контроли для анализа обоих аналитов.

Установленное соответствие между измеряемыми аналитами из набора и соотносящимися с ними контролями и внутренними стандартами приведено в табл. 2.

Таблица 2. Аналиты, измеряемые с помощью набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2, и соответствующие им внутренние стандарты и контроли.

АМИНОКИСЛОТЫ		
Аналит	Внутренний стандарт	Контроль
Ala	$2H_3$ -Ala	Ala
Arg	$2H_4, ^{13}C$ -Arg	Arg
Asa ¹	$2H_4, ^{13}C$ -Arg	Asa
Cit	$2H_2$ -Cit	Cit
Gln\Lys	$^{13}C_5$ -Gln	Gln
Glu	$^{13}C_5$ -Gln	Gln
Gly	$^{15}N, 2-^{13}C$ -Gly	Gly
Leu\Ile\Pro-OH	$^2H_3$ -Leu	Leu
Met	$^2H_3$ -Met	Met
Orn	$^2H_6$ -Orn	Orn
Phe	$^{13}C_6$ -Phe	Phe
Pro	$^{13}C_5$ -Pro	Pro
Tyr	$^{13}C_6$ -Tyr	Tyr
Val	$^{15}N-^{13}C_5$ -Val	Val
КЕТОНЫ		
Аналит	Внутренний стандарт	Контроль
SA	$^{13}C_5$ -MPP ²	SA
НУКЛЕОЗИДЫ		
Аналит	Внутренний стандарт	Контроль
ADO	$^{13}C_5$ -ADO	ADO
D-ADO	$^{13}C_5$ -dADO	ADO
ЛИЗОФОСФОЛИПИДЫ		
Аналит	Внутренний стандарт	Контроль
C20:0-LPC	$2H_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C22:0-LPC	$2H_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C24:0-LPC	$2H_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
C26:0-LPC	$2H_4$ -C26:0-LPC	C26:0-LPC
КАРНИТИНЫ		
Аналит	Внутренний стандарт	Контроль
C0	$2H_9$ -C0	C0
C2	$2H_3$ -C2	C2
C3	$^2H_3$ -C3	C3
C3DC\C4OH	$^2H_3$ -C4	C4
C4	$^2H_3$ -C4	C4
C4DC\C5OH	$2H_9$ -C5	C5
C5	$2H_9$ -C5	C5

C5:1	2H9-C5	C5
C5DC\C6OH	2H6-C5DC	C5DC
C6	² H3-C6	C6
C6DC	2H6-C5DC	C5DC
C8	² H3-C8	C8
C8:1	² H3-C8	C8
C10	² H3-C10	C10
C10:1	² H3-C10	C10
C10:2	² H3-C10	C10
C12	² H3-C12	C12
C12:1	² H3-C12	C12
C14	² H3-C14	C14
C14:1	² H3-C14	C14
C14:2	² H3-C14	C14
C14OH	² H3-C14	C14
C16	² H3-C16	C16
C16:1	² H3-C16	C16
C16OH	² H3-C16	C16
C16:1OH\C17	² H3-C16	C16
C18	² H3-C18	C18
C18:1	² H3-C18	C18
C18:2	² H3-C18	C18
C18OH	² H3-C18	C18
C18:1OH	² H3-C18	C18
C18:2OH	² H3-C18	C18
C20	² H3-C26	C26
C22	² H3-C26	C26
C24	2H3-C26	C26
C26	² H3-C26	C26

¹ Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

² Меченое стабильными изотопами производное соединение сукцинилацетона (SA) 3-(5-метил-1 Н-пиразол-3-ил) пропановая кислота (MPP).

Нарушения метаболизма аминокислот (АК)

При аминокислотопатиях имеет место отсутствие или сниженная активность ферментов, необходимых для метаболизма определенных аминокислот. В результате чего в организме новорожденного ребенка повышается концентрация аминокислот и альтернативных метаболитов (например, сукцинилацетона) [11,12]. Повышение содержания этих веществ оказывает серьезное негативное воздействие на здоровье младенца и может стать даже причиной его смерти. Ниже приведены некоторые примеры наиболее распространенных аминокислотопатий.

Фенилкетонурия (ФКУ) является нарушением обмена ароматических аминокислот, при котором не происходит превращения фенилаланина (Phe) в тирозин (Tyr). При отсутствии лечения ФКУ обуславливает развитие умственной отсталости различной степени. Гиперфенилаланинемия является причиной развития умственной отсталости и ригидности мышц. Гомоцистинурия приводит к развитию окклюзии сосудов, остеопороза, накоплению гомоцистеина и метионина (Met), а также различных видов отставания в развитии. Болезнь кленового сиропа (валинолейцинурия) вызывается нарушением обмена аминокислот с разветвленными цепями, которое приводит к повышению содержания в крови лейцина (Leu), изолейцина (Ile) и валина (Val). При отсутствии лечения развиваются летаргия (при

прогрессировании переходящая в кому), отставание в развитии и конвульсии. Тирозинемия 1-го типа (наследственная тирозинемия) ведет к развитию острой печеночной недостаточности или хронического цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Цитруллинемия приводит к развитию конвульсий, анорексии, рвоты и летаргии, вслед за которыми быстро наступает кома с опасностью летального исхода [1-10].

Гипераммонемии, или нарушения цикла мочевины, обусловлены дефицитом одного из ферментов в цикле мочевины. Тяжелые формы гипераммонемии приводят к накоплению аммиака и метаболитов его предшественников в организме и могут потенциально привести к коме, судорогам и возможной смерти. Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ДОТК) приводит к снижению уровня цитруллина (Cit) и повышенному уровню глутамина (Gln) и оротовой кислоты в крови. Дефицит аргининосукцинат-лиазы (ДАСЛ), фермента, ответственного за расщепление аргинино-янтарной кислоты (Asa) до аргинина (Arg) и фумаровой кислоты, приводит к повышенному уровню аргинино-янтарной кислоты (Asa) в крови [13-18].

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)

Свободный карнитин (C0) и ацилкарнитины являются маркерами нарушений окисления жирных кислот (ОЖК) или органических ацидурий (ОА). При нарушениях ОЖК (например, дефект поглощения карнитина (ДПК) и дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (ДАДС)) имеет место отсутствие или сниженная активность ферментов, необходимых для расщепления жирных кислот. Расщепление (или окисление) жирных кислот необходимо для выработки энергии в условиях сниженного содержания глюкозы. При отсутствии этого источника энергии у некоторых людей могут отмечаться повторяющиеся эпизоды снижения содержания сахара крови. В случае ограничения приема пищи, часто обусловленного такими болезнями, как инфекции уха или грипп, может развиваться метаболический криз. У лиц, страдающих этим нарушением, может отмечаться рвота, диарея, летаргия, судорожные припадки и кома. Если у ребенка не диагностировано имеющееся нарушение ОЖК, то оно может стать причиной избыточного накопления жиров в печени, сердце и почках. Такое накопление может обуславливать развитие ряда симптомов, таких как печеночная недостаточность, энцефалопатия, осложнения со стороны сердца и глаз, вплоть до нарушения развития мышц общего характера. Многие из этих клинических симптомов могут приводить к летальному исходу [1-10].

Нарушения, сопровождающиеся органическими ацидуриями (ОА)

При органических ацидуриях (ОА) (например, глутаровая ацидемия 1-го типа (ГА1) и изовалериановая ацидемия (ИВА)) нарушаются пути метаболизма органических кислот, и возникающее вследствие этого накопление кислот в крови и моче изменяет кислотно-щелочной баланс в организме. Развивающиеся в итоге этого изменения или приспособительные механизмы в промежуточных путях метаболизма могут обуславливать множество клинических симптомов, в том числе метаболический ацидоз, кетоз, гипераммониемию, плохое прибавление в весе, сепсис и кому [1-10].

Нарушение метаболизма пуринов

Тяжелый комбинированный иммунодефицит аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) является наследственным расстройством метаболизма пуринов. Из-за дефицита фермента аденозиндезаминазы в крови накапливаются аденозин (ADO) и 2'-деоксиаденозин (D-ADO). ТКИД-АДА повреждает иммунную систему, приводит к медленно ухудшающейся иммунной функции и, в крайних случаях, при отсутствии лечения — к летальному исходу [19-21].

Пероксисомальные нарушения

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) — это прогрессирующее метаболическое заболевание, которое поражает надпочечники и нервную систему. У пациентов с Х-АЛД нарушено ω -окисление длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦ), что приводит к их накоплению в плазме и тканях. Известно, что накопление длинноцепочечных жирных кислот у пациентов с Х-АЛД приводит к накоплению C26:0-LPC В зависимости от степени накопления Х-АЛД может приводить к различным последствиям: от легкой формы склероза до тяжелого поражения головного мозга [22-27].

СУЩНОСТЬ АНАЛИЗА

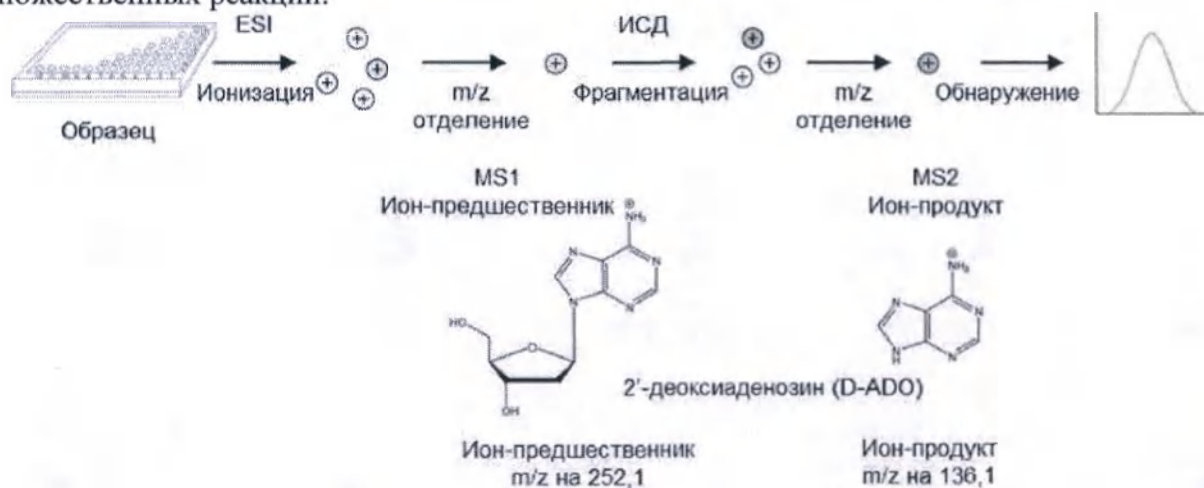
Измерение концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов с использованием медицинского изделия включает в себя этап экстракции аналитов из высушенных пятен крови раствором, содержащим меченые стабильными изотопами внутренние стандарты, и этап анализа с использованием системы tandemной масс-спектрометрии (MSMS) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) (рис. 1). Результат, получаемый по каждому аналиту, соотносенный с его внутренним стандартом, пропорционален концентрации аналита.

Масс-спектрометрическая система состоит из системы доставки образцов, которая связана с устройством для ионизации электроспреем (ESI) и трехквадрупольного масс-спектрометра. Регистрация и обработка данных осуществляется пакетом программ, входящим в состав системы.

Аналиты, присутствующие в экстракте образца, доставляются в масс-спектрометр через систему доставки образцов. В источнике ионизации электроспреем аналиты приобретают положительный или отрицательный заряд и переходят из растворенной в газообразную фазу. Затем ионы переносятся в масс-спектрометр, который состоит из двух квадруполь (MS1 и MS2) и камеры соударений, расположенной между ними. Масс-спектрометр сортирует и отделяет ионы в зависимости от соотношения их массы к заряду (значение m/z).

При получении данных в режиме MRM MS1 настраивается для выбора родительских ионов определенного типа. После отбора с помощью квадруполь MS1 ион-предшественник передается в камеру соударений, где происходит индуцированная столкновениями диссоциация (ИСД), и ион-предшественник фрагментируется на несколько ион-продуктов. После этого только ионы-продукты заданного типа могут проходить через квадруполь MS2 для последующего детектирования и регистрации MRM-перехода ионов-предшественников, специфичных для данного аналита. Все остальные ионы-продукты отфильтровываются. В качестве примера на рис. 1 показаны химические структуры D-ADO, его предшественников и ионов-продуктов в режиме положительной ионизации.

Рисунок 1. Система tandemной масс-спектрометрии (TMC) в режиме мониторинга множественных реакций.



Экстракция аналита с помощью недериватизированного набора MSMS NeoBase 2 для определения концентраций аминокислот, карнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов осуществляется путем простого добавления рабочего раствора для экстракции (EWS), состоящего из Экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) (далее по тексту - экстракционного раствора NeoBase 2) и Внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) (далее по тексту - внутренних стандартов NeoBase 2), в образец на этапе инкубации. Однако для экстракции и измерения сукцинилацетона (SA) соединение

необходимо дериватизировать. Это происходит одновременно с экстракцией других аналитов при добавлении аликвоты раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 к раствору EWS.

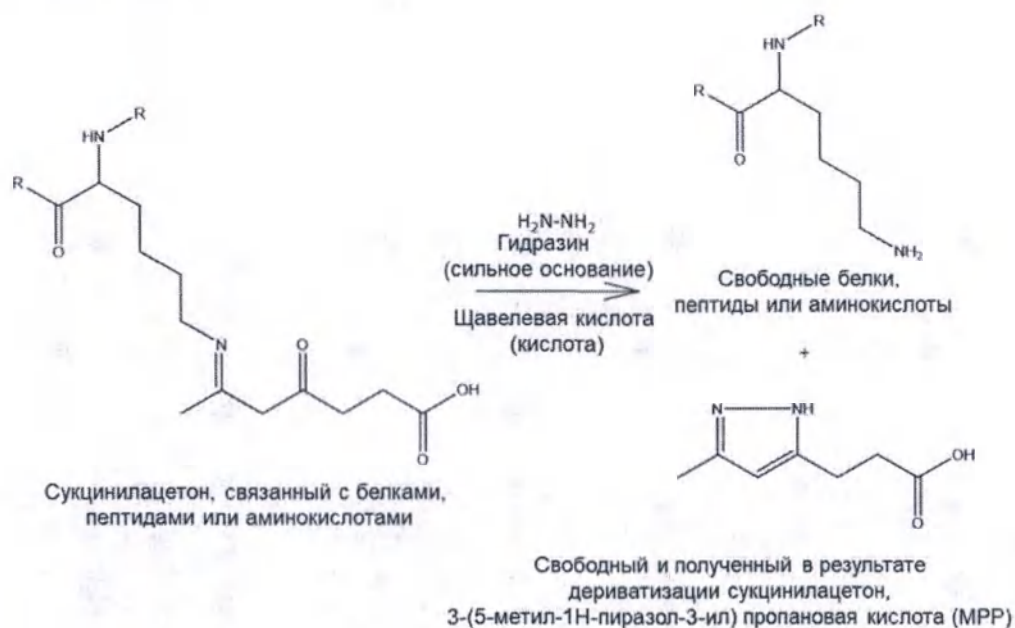
SA является реакционно-способным дикетоном (рис. 2). В силу чего данный аналит имеет склонность к вступлению в реакцию с аминокетонами аминокислотных остатков имеющихся в крови пептидов и белков. Поэтому, как правило, SA присутствует в образце в связанном с белками виде (рис. 2). В связи с этим в анализе с использованием набора NeoBase 2 экстрагирование SA осуществляется с помощью гидразина (более сильного основания, чем аминокислотные остатки). В ходе этой реакции взаимодействие SA с белками устраняется и замещается более стабильным взаимодействием с диамином (гидразином). В результате такой реакции образуется высокостабильный продукт типа пиразола, который впоследствии подвергается экстракции с другими веществами, определяемыми в рамках этого анализа. Вследствие этого содержание SA в рамках анализа с использованием системы tandemной масс-спектрометрии (MSMS) определяется как содержание производного соединения, 3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановой кислоты, который обозначается в данном документе сокращением «MPP» (рис. 3). В конечном итоге количественное определение SA производится путем добавления в раствор EWS меченого радиоактивными изотопами аналога MPP в качестве внутреннего стандарта.

Примечание. Помимо SA, «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» используется для измерения аргинин-янтарной кислоты (Asa).

Рисунок 2. Свободные и связанные с белками формы сукцинилацетона (SA).



Рисунок 3. Дериватизация и экстракция сукцинилацетона (SA) опциональным раствором для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (3046-0010).



ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

СОСТАВ:

«Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)», в составе:

1. Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) – 1 пробирка, лиофилизированные;
2. Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) - 3 кассеты фильтровальной бумаги, содержащие по 3 пятна каждого уровня;
3. Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed) – 20 шт.;
4. Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers) – 20 листов;
5. Этикетки со штрихкодами для планшетов (Barcode labels for the plates) - 30 шт. (10 различных штрихкодов, по 3 шт. на каждый планшет);
6. Сертификат контроля качества партии (Lot-specific quality control certificate) – 1 шт.;
7. Инструкция по применению - 1 шт.

ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ НАБОРА

В каждом наборе для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 содержатся реактивы для проведения 960 анализов. Этот набор предназначен для использования с «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)» (3045-0010), состоящими из растворителя проточной системы НЕО МС/МС (Neo MSMS Flow Solvent) и экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution). Для измерения SA и Asa необходимо использовать «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (3046-0010).

Компонент	Количество
Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards)	1 пробирка, лиофилизированные

Точные концентрации внутренних стандартов аминокислот, меченных изотопами, сукцинилацетона, свободных карнитинов, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфатидилхолина, измеренные изготовителем, указаны в Сертификате контроля качества для каждой партии, имеющемся в наборе.

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 откалиброван

по немеченым эталонным соединениям с известными количественными характеристиками и чистотой. Эталонные соединения взвешивают, растворяют и разбавляют объемно до определенных концентраций.

Компонент	Количество
Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High)	3 кассеты фильтровальной бумаги, содержащие по 3 пятна каждого уровня
Приблизительные концентрации показаны в табл. 3.	

Таблица 3. Аналиты в наборе контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 и их приблизительные концентрации (мкмоль/л).

Аналит	Контроль низкого уровня (L)	Контроль высокого уровня (H)
Ala	450	1000
Arg	25.0	140
Asa	3.00	36.0
Cit	40.0	160
Gln	650	1400
Gly	480	1200
Leu	230	900
Met	40.0	200
Orn	160	500
Phe	90.0	300
Pro	250	750
Tyr	150	560
Val	220	500
C0	38.0	150
C2	30.0	90.0
C3	4.70	14.0
C4	0.80	3.00
C5	0.80	3.00
C5DC	0.35	1.70
C6	0.30	1.50
C8	0.60	3.00
C10	0.30	2.00
C12	0.30	1.50
C14	0.35	2.00
C16	2.20	12.0
C18	1.30	4.50
C26	0.60	1,60
SA	2.60	10.0
ADO	1.20	5.00
C26:0-LPC	1.00	3.00

Концентрации и стандартные отклонения контролей, измеренные изготовителем, приведены в Сертификате контроля качества партии, содержащемся в наборе, для каждой определенной партии. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и приемлемый

диапазон.

Контроли приготовлены из крови человека со скорректированной концентрацией гемоглобина 17 ± 0.5 г/дл.

Компонент	Количество
Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed)	20 шт.
Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers)	20 листов
Этикетки со штрихкодами для планшетов (Barcode labels for the plates) Примечание: штрихкоды индивидуальны для каждой партии.	30 шт. (10 различных штрихкодов, по 3 шт. на каждый планшет)
Сертификат контроля качества партии (Lot-specific quality control certificate)	1 шт.

Описание принадлежностей и других изделий, включая медицинские изделия, которые предназначены для использования в сочетании с медицинским изделием для диагностики *in vitro*

Необходимые, но не предоставляемые материалы:

Набор для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 представляет собой часть комплексной системы реактивов и приборов для скрининга новорожденных. Для системы требуются нижеуказанные изделия, которые можно приобрести в Wallace Oy или PerkinElmer, Inc., а также у дистрибьюторов:

1. «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением тандемной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии»;
2. «Аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»;
3. «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»;
4. Панчер для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [например, Прибор для выбивания бумажных дисков с образцами крови (Wallace DBS Puncher) с головками диаметром 3,2 мм, 4,7 мм, 6 мм (кат. № 1296-071), РУ № ФСЗ 2010/06208 от 05.02.2010, Устройство для выбивания образцов крови «Panthera-Puncher 9» с принадлежностями (кат. № 2081-0010), РУ № РЗН 2014/1839 от 01.08.2014];
5. Инкубируемый шейкер, зарегистрированный в установленном порядке в Российской Федерации, например, Инкубатор - шейкер "ТриНест" для лабораторной диагностики *in vitro* (TriNEST Incubator Shaker) (кат. № 1296-0050), РУ №ФСЗ 2010/07445 от 20.07.2010;
6. Программное обеспечение QSight Simplicity 3Q MD.

Кроме того, необходимы:

- Дозатор (30-300 мкл);
- Наконечники для дозатора;
- Дозаторы или мерные цилиндры для измерения миллилитровых объемов жидкостей и реагентов;

- Смеситель для восстановления внутренних стандартов NeoBase 2 (например, лабораторная качалка или встряхиватель);
- Ультразвуковая баня с подогревом;
- Ёмкости для реагентов;
- Химический вытяжной шкаф;
- Тест-бланки из фильтровальной бумаги, соответствующие применимым местным нормам;
- Ацетонитрил для ЖХ-МС;
- Метанол для ЖХ-МС;
- Реагентная вода для клинических лабораторий (РВКЛ, согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)) или аналогичная деионизированная вода;
- Влагопоглощающие пакеты, содержащие приблизительно 2 г силикагеля.

ПРОМЫВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ СИСТЕМЫ

Приготовьте растворы для «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением тандемной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии» (далее — QSight 225MD).

Промывка 1 и 2 (QSight 225MD):

Смесь ацетонитрила и воды в соотношении 84 : 16. Метод выборки тандемной масс-спектрометрии включает циклы промывки между каждым образцом. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 500 мл промывочного раствора перед началом анализа.

Промывочный раствор для уплотнений QSight 225MD: смесь метанола и воды в соотношении 20: 80. Убедитесь, что флакон с промывочным раствором содержит не менее 250 мл промывочного раствора для уплотнений перед началом анализа.

ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Для скрининга новорожденных рекомендуется брать кровь из пятки, нанося ее непосредственно на фильтровальную бумагу [28]. Если образец не помещается сразу же на фильтровальную бумагу (как того требует метод), то запрещается использовать пробирки или капиллярные трубки, содержащие ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) или цитраты.

Подходящее время забора образцов необходимо уточнять в местных нормативных документах.

Метод исследования сухих образцов крови требует профессиональных навыков их взятия, хранения и транспортировки. Техника забора проб подробно описана в стандартах и руководствах, например, в документе NBS01-A6 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [28]. В них также содержится рекомендация касательно временных рамок, в пределах которых должна быть взята кровь для проведения скрининга новорожденного. Рекомендация стандарта CLSI касается забора крови в течение 24 часов после рождения.

Информация, указанная на бланке для сбора проб, должна быть приведена в полном объеме. Некоторые лаборатории могут требовать наличия дополнительной информации на устройстве забора проб, в частности, был ли ребенок недоношен или переносен и если да, то на какой срок, является ли он или она одним из близнецов, а также информацию о питании, приеме антибиотиков или переливании крови. Минимальный объем информации необходимо уточнять в местных нормативных документах и организациях.

Образцы перед анализом следует хранить в условиях с низкой влажностью (относительная влажность, ОВ < 30%) при температуре окружающей среды (+18 °C ... +25 °C). Для длительного хранения образцов рекомендуются низкая влажность и более низкие температуры (заморозка при температуре -20 °C) [28]. Ретроспективный анализ хранящихся долгое время образцов, взятых у новорожденных, в некоторых случаях может дать

ложноотрицательные или ложноположительные результаты ввиду потенциальной нестабильности отдельных аналитов в крови.

Таблица 4. Влияние срока, температуры и влажности хранения на исследуемые аналиты. Показана средняя стабильность шести образцов в дни 1, 5 и 14 по сравнению с концентрацией нулевого дня, исследуемых в четырех различных условиях.

Аналит	+4 °C в герметичном пакете с влагопоглотителем			+4 °C при условиях окружающей среды			+21 °C при условиях окружающей среды (ОВ 25-70%)			+35 °C, ОВ 80% при условиях окружающей среды		
	1 день	5 дней	14 дней	1 ден	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней
Ala	-1%	2%	5%	-4%	0.5%	0%	-1%	-2%	-0.5%	-2%	1%	2%
Arg	-1%	3%	6%	-4%	-5%	-1%	0%	1%	-4%	-15%	-31%	-41%
Asa	-4%	-3%	-10%	-5%	-6%	-10%	6%	-3%	-10%	-6%	-9%	-28%
Cit	-5%	1%	3%	-2%	-0.8%	-2%	-0.3%	-4%	-0.5%	-2%	-3%	-2%
Gln\Lys	-0.3%	4%	1%	-2%	3%	-5%	-1%	-0.7%	-8%	-18%	-53%	-79%
Gly	-2%	2%	6%	-3%	-0.1%	-2%	-3%	-5%	-2%	-7%	-8%	-12%
Leu\Ile\Pro-	-1%	2%	4%	-3%	0.7%	-1%	-0.5%	-2%	-2%	-2%	-3%	-6%
Met	-1%	2%	3%	-4%	-2%	-6%	-2%	-5%	-8%	-24%	-47%	-69%
Orn	-0.2%	2%	6%	-1%	1%	0.3%	-0.3%	-5%	-4%	-0.8%	-3%	-7%
Phe	-1%	1%	3%	-3%	0.8%	-2%	-1%	-2%	-2%	-4%	-8%	-14%
Pro	-2%	1%	9%	-4%	0.4%	3%	-2%	-3%	5%	-3%	-1%	4%
Tyr	-2%	2%	7%	-3%	1%	3%	-2%	-2%	3%	-4%	-7%	-10%
Val	-2%	2%	9%	-3%	2%	4%	-1%	-3%	4%	-2%	-1%	3%
CO	-2%	4%	2%	-3%	2%	-2%	0.4%	2%	2%	12%	36%	53%
C2	-3%	2%	6%	-7%	1%	-0.1%	-2%	-6%	-6%	-20%	-50%	-79%
C3	-3%	-1%	5%	-4%	2%	-3%	-4%	-1%	-2%	-14%	-34%	-60%
C4	-1%	3%	7%	1%	0.9%	9%	6%	-1%	3%	-7%	-15%	-34%
C4DC\C5OH	-2%	1%	-0.1%	-5%	3%	-5%	-2%	-2%	-4%	-5%	-11%	-26%
C5	1%	5%	9%	-	4%	5%	3%	3%	7%	0.9%	2%	-1%
C5DC\C6OH	0%	7%	7%	-2%	-0.2%	7%	3%	2%	4%	-1%	-5%	-20%
C6	-2%	3%	2%	-	2%	3%	5%	2%	4%	-6%	-13%	-30%
C8	-2%	2%	4%	0.7	0.6%	5%	5%	1%	0.3%	-2%	-0.2%	-8%
C10	1%	3%	5%	2%	2%	4%	4%	2%	0.9%	-2%	1%	-5%
C12	0.6%	0.1%	6%	-	2%	2%	3%	1%	1%	-3%	2%	-3%
C14	3%	2%	7%	-	2%	5%	6%	3%	4%	-0.3%	2%	-1%
C16	-0.3%	5%	8%	-2%	4%	1%	-0.9%	-1%	3%	-3.0%	-4%	-9%
C18	-0.7%	2%	4%	-5%	2%	-1%	-2%	-3%	0.1%	-4%	-7%	-13%
C18:1	-2%	1%	2%	-6%	0.6%	-5%	-4%	-5%	-5%	-12%	-14%	-24%
C18:2	-3%	0.8%	2%	-6%	1%	-7%	-5%	-3%	-5%	-12%	-14%	-24%
C26	0.5%	2%	0.7%	-	-0.4%	-6%	1%	-3%	-0.6%	-1%	-4%	-8%
SA	2%	4%	11%	-4%	-20%	-41%	-2%	-14%	-22%	-46%	-67%	-75%
ADO	-0.9%	1.6%	4%	-	4%	1%	4%	-1%	3%	59%	250%	490%
C26:0-LPC	0.6%	2.9%	-2%	-2%	-4%	-8%	-1%	-6%	-10%	-13%	-19%	-15%

Образцы можно хранить в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °C до +8 °C и относительной влажности не более 30%.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Только для диагностики *in vitro*.
- Допускается использование этого теста только специально обученным персоналом.
- Все оборудование, используемое в тесте, должно обслуживаться только квалифицированными специалистами.
- Медицинское изделие содержит материал человеческого происхождения. Хотя материал человеческого происхождения, из которого изготовлено это медицинское изделие, не содержит антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg, что было подтверждено с помощью методов, одобренных FDA, не существует известного способа гарантировать, что продукты человеческого происхождения не передают гепатит или ВИЧ. Обращайтесь со всеми контролями как с потенциально инфицированными.
- Обращайтесь со всеми образцами крови пациентов как с потенциально инфицированными.
- Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.
- Из-за потенциальной нестабильности некоторых аналитов в крови (например, SA) при повышенных значениях температуры и влажности высушенные образцы должны храниться в условиях низкой влажности (например, в запечатанном полиэтиленовом пакете с влагопоглотителем).
- Применять набор по назначению в соответствии с данной инструкцией. Отклонение от прописанных процедур и порядка действий может привести к получению недостоверных результатов исследования.
- Повышенная или пониженная температура (за пределами рекомендуемых эксплуатационных характеристик) может неблагоприятно повлиять на эффективность работы данного набора.
- Запрещено смешивать реагенты из разных партий набора.
- Не использовать набор, если нарушена внутренняя упаковка или внешний вид реагентов не соответствует описанию.
- Не использовать набор, если не соблюдались условия транспортирования и хранения согласно инструкции. Нарушения условий хранения компонентов могут неблагоприятно повлиять на работу набора.
- Не использовать набор после истечения срока годности.
- НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.
- Использовать защитную одежду. Все операции проводить только в одноразовых неопудренных перчатках для исключения контакта с организмом человека.
- Не есть, не пить и не курить в процессе использования набора. Избегать вдыхания паров, контакта реагентов с кожей, глазами и слизистой оболочкой. Не глотать.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Более подробную информацию об эксплуатации и обслуживании масс-спектрометра см. в руководстве пользователя «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением тандемной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Примечание: используйте восстановленные Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) сразу же для приготовления рабочего экстракционного раствора (EWS).

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) можно предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего

экстракционного раствора (EWS). После добавления раствора EWS в лунки с выбитыми дисками образцов и контролей полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы tandemной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае системы QSight 225MD при температуре окружающей среды (+18 °C ... +25 °C).

Подготовка реагентов

1. Восстановление внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и приготовление рабочего экстракционного раствора (EWS):

a) Перед использованием необходимо убедиться, что температура внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards), экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) и раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) была доведена до комнатной (от +18 °C до +25 °C).

b) Добавить во флакон с внутренними стандартами NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) 1.4 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) и плотно закрутить крышку. Тщательно перемешивать флакон в горизонтальном положении в течение 60-70 минут, а затем обрабатывать в ультразвуковой ванне в течение 3 минут при температуре +35 °C.

c) Примечание: в случае анализа на SA и Asa раствор EWS готовится следующим образом. Перенести 126 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) в измерительный цилиндр и вылить в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой. Пипетировать 2.6 мл раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) и 1.3 мл восстановленных внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) в стеклянный лабораторный флакон, содержащий Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution). Тщательно смешать раствор, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

В результате образуется раствор EWS, содержащий внутренние стандарты аминокислот, ацилкарнитинов, сукцинилацетона, нуклеозидов и лизофосфолипидов.

d) Примечание: в случае анализа, отличного от SA и Asa, раствор EWS готовится следующим образом.

Перенести 129 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) в измерительный цилиндр и вылить в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой. Пипетировать 1.3 мл восстановленных внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) в стеклянный лабораторный флакон, содержащий Экстракционный раствор NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) Тщательно смешать раствор, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

В результате образуется раствор EWS, содержащий внутренние стандарты аминокислот, ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов.

e) Рабочий экстракционный раствор стабилен в течение 2 недель. Когда раствор не используется, храните его в защищенном от света стеклянном лабораторном флаконе с закручивающейся крышкой при температуре от +2 °C до +8 °C.

f) Перед использованием доведите раствор EWS до комнатной температуры (от +18 °C до +25 °C) и тщательно перемешайте. Не допускайте контакта раствора с закручивающейся крышкой. После использования незамедлительно охладите контейнер с раствором EWS до температуры от +2 °C до +8 °C.

2. Убедитесь в том, что температура упаковки контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 была доведена до комнатной (от +18 °C до +25 °C) за 30 минут до вскрытия упаковки.

Процедура анализа

1. Выбить диски фильтровальной бумаги из высушенных пятен крови с помощью автоматического или ручного панчера и поместить их в лунки микропланшета, входящего в комплект набора. Диаметр диска должен быть приблизительно 3.2 мм (1/8 дюйм). В каждую ячейку помещается только один диск. Рекомендуется использовать первые две лунки каждого планшета только для раствора EWS (добавляя в них только рабочий экстракционный раствор), что позволяет достичь синхронизации системы доставки образцов и масс-спектрометра. Рекомендуемая карта заполнения лунок планшета приведена на рис. 4. Примечание: Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) и образцы можно предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего экстракционного раствора (EWS).

Рисунок 4. Рекомендуемая карта заполнения планшета.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	EWS	EWS	LC	HC	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6	Sample 7	Sample 8
B	Sample 9	Sample 10	Sample 11	Sample 12	Sample 13	Sample 14	Sample 15	Sample 16	Sample 17	Sample 18	Sample 19	Sample 20
C	Sample 21	Sample 22	Sample 23	Sample 24	Sample 25	Sample 26	Sample 27	Sample 28	Sample 29	Sample 30	Sample 31	Sample 32
D	Sample 33	Sample 34	Sample 35	Sample 36	Sample 37	Sample 38	Sample 39	Sample 40	Sample 41	Sample 42	Sample 43	Sample 44
E	Sample 45	Sample 46	Sample 47	Sample 48	Sample 49	Sample 50	Sample 51	Sample 52	Sample 53	Sample 54	Sample 55	Sample 56
F	Sample 57	Sample 58	Sample 59	Sample 60	Sample 61	Sample 62	Sample 63	Sample 64	Sample 65	Sample 66	Sample 67	Sample 68
G	Sample 69	Sample 70	Sample 71	Sample 72	Sample 73	Sample 74	Sample 75	Sample 76	Sample 77	Sample 78	Sample 79	Sample 80
H	Sample 81	Sample 82	Sample 83	Sample 84	Sample 85	Sample 86	Sample 87	Sample 88	Sample 89	Sample 90	LC	HC

EWS — рабочий экстракционный раствор, LC — контроли низкого уровня «NeoBase 2 Controls Low», HC — контроли высокого уровня «NeoBase 2 Controls High», Sample — Образец.

2. С помощью обратного пипетирования добавить 125 мкл раствора EWS в каждую лунку с диском из фильтровальной бумаги. Накрыть планшет клеящейся пленкой, обеспечив достаточно хорошую герметичность, чтобы свести к минимуму испарение.

3. Сразу же после того, как планшет будет накрыт пленкой, поместить его в инкубатор/встряхиватель и встряхивать при температуре +45 °C в течение 30 минут. Скорость вращения при встряхивании планшета может составлять от 650 до 750 об/мин.

4. Чтобы избежать конденсации растворителя на поверхности крышки планшета, осторожно снять клеящуюся пленку с планшета сразу после инкубации.

5. Перенести 100 мкл из содержимого каждой лунки на другой микропланшет как можно скорее и накрыть микропланшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение раствора.

6. Инкубировать в течение 60 минут при комнатной температуре между этапом переноса и первым количественным определением, чтобы обеспечить полную дериватизацию экстрагированного сукцинилацетона. Во время этого этапа можно производить ежедневное техническое обслуживание и настройку прибора.

Примечание: если анализ содержания SA и Asa не проводится, данный этап можно пропустить.

7. Поместить накрытый планшет в автоматический пробоотборник.

Примечание: полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в

автоматическом пробоотборнике системы тандемной масс-спектрометрии в течение 35 часов в случае системы QSight 225MD при температуре окружающей среды (+18 °C ... 25 °C).

8. Чтобы начать анализ, необходимо запустить рабочую программу тандемной масс-спектрометрической системы, создать рабочие списки и использовать надлежащий метод регистрации данных. Более подробную информацию см. в руководстве пользователя системы тандемной масс-спектрометрии.

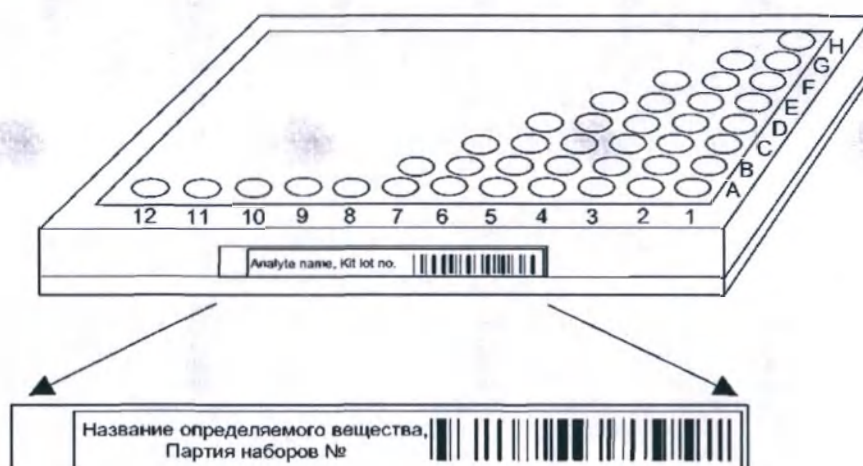
Примечание: убедитесь, что позиции планшета в автоматическом пробоотборнике соответствуют рабочим спискам.

9. Утилизировать планшет после использования в соответствии с местными правилами.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТИКЕТОК СО ШТРИХКОДАМИ

Ярлыки со штрихкодами, входящие в комплект набора, разработаны таким образом, что их можно сканировать, связывая определенный рабочий список с каждым отдельным планшетом. Ярлык со штрихкодом можно наклеивать на любую боковую поверхность планшета (рис. 5).

Рисунок 5.



ПРИМЕЧАНИЯ ПО МЕТОДИКЕ

1. Для успешного применения набора необходимо тщательно изучить инструкцию по применению набора и руководство пользователя системы скрининга методом тандемной масс-спектрометрии. Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High), поставляемые в этом наборе, предназначены для комплексного использования, как указано в Сертификате контроля качества партии. Не смешивайте идентичные реагенты из разных партий. Не используйте реагенты после окончания срока хранения, указанного на этикетке.

2. До проведения анализа квалифицированный персонал Wallac Oy (Валлак Ою) должен подготовить необходимые приборы и выбрать подходящий метод.

3. Следует использовать точные концентрации, которые указаны в Сертификате контроля качества для каждой партии внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards).

4. Настройка файлов регистрации данных должна осуществляться только квалифицированным специалистом.

5. Любые отклонения от процедуры анализа могут негативно повлиять на результат.

6. Результаты анализа с применением набора NeoBase 2 были проверены при условии использования специальных микропланшетов и покровных пленок для планшетов из набора. Запрещалось использовать другие изделия. В ходе анализа необходимо соблюдать осторожность при использовании посуды и инструментов из пластмассы. Пластификаторы могут выщелачиваться в экстрагированный образец. Если используется пластиковая посуда и инструменты, не поставляемые в комплекте (например, наконечники пипеток и пробирки Falcon), убедитесь, что изделия совместимы с ацетонитрилом и метанолом и не мешают

анализу NeoBase 2.

7. Клеящиеся покровные пленки, используемые для накрывания микропланшета, необходимо плотно закреплять на поверхности микропланшета, чтобы свести к минимуму испарение. Во избежание разливания образца клеящуюся пленку необходимо снимать с планшета осторожно.

8. Растворы, которые уже вылиты из флаконов с реагентами, повторно использовать не следует.

9. Убедитесь, что во всех лунках микропланшетов есть диск из фильтровальной бумаги после выбивания образца.

10. Обращайтесь с планшетами аккуратно, чтобы диски не выскочили из лунок. Избегайте резкого опускания планшетов и проявляйте осторожность, чтобы их не ударить.

11. Параметры промывки системы QSight 225MD: 100 мкл промывочных растворов 1 и 2 для шприцев, а затем промывочные растворы 1 и 2 для промывочных портов системы. Следует активировать промывку статорной установки.

12. Параметры температуры для автоматического пробоотборника в системе QSight 225MD составляют +20 °C.

13. Надевайте перчатки во время выбивания сухих пятен с образцами крови. Рекомендуется использовать нитрильные перчатки.

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрации рассчитываются путем сравнения величины интенсивности аналита с величиной интенсивности внутренних стандартов, умноженных на концентрацию внутреннего стандарта и относительный коэффициент (RRF). RRF – относительный коэффициент (relative response factor), который определяется в процессе валидации системы методистом уполномоченного представителя производителя. RRF можно использовать для выравнивания параметров систем tandemной масс-спектрометрии в пределах лаборатории или между лабораториями.

В состав «Система скрининговая «QSight 225MD UHPLC Screening System» для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением tandemной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии» входит Программное обеспечение QSight Simplicity 3Q MD для вычисления величин концентрации отдельных аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов, нуклеозидов и лизофосфолипидов, а также программы для расчета величин соотношения их концентраций.

Мониторинг кривых TIC

Чтобы удостовериться в бесперебойной работе системы tandemной масс-спектрометрии во время отдельных инъекций образца требуется следить за профилями общей ионной хроматограммы (TIC) и уровнями интенсивности внутренних стандартов на протяжении выполнения анализа. Для этой процедуры ожидаемую форму TIC следует проверять в соответствии с руководством NBS04 [31], а сигнал для внутреннего стандарта должен быть в диапазоне, рекомендованном техническим персоналом Wallac Oy (Валлак Ою) во время установки аппарата или постановки набора. Если форма TIC неприемлема или результаты анализа внутренних стандартов выходят за допустимые пределы, анализ образца в этой лунке следует повторить.

Контроль качества

Анализ контролей пятен крови верхнего и нижнего уровней, входящих в комплект набора, необходимо выполнять двойной серией на каждом планшете (рекомендуемую карту планшета см. на рис. 4). Контрольные образцы должны проверяться таким же образом, как и исследуемые. Средние значения и одно стандартное отклонение (CO) по каждому определяемому веществу в каждом из двух контролей указаны в Сертификате контроля качества партии. Каждая лаборатория должна выработать свой собственный средний и

приемлемый диапазон. Установленное среднее значение должно быть в пределах ± 3 стандартных отклонений значений, указанных в Сертификате контроля качества партии. Проверьте согласованность с соответствующими местными и федеральными нормативными документами.

Мы также рекомендуем лабораториям участвовать в программах независимой оценки качества.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 является инструментом скринингового лабораторного анализа и не может использоваться в качестве подтверждающего или пренатального тестирования. Как и в случае других скрининговых анализов *in vitro*, данные, полученные с использованием этого набора, должны использоваться как дополнение к данным, полученным с использованием других закрепленных в медицинской практике методик, а интерпретацию результатов осуществлять с учетом других клинических данных, имеющихся у врача. Для подтверждения предполагаемых нарушений в профилях концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов должна применяться соответствующая диагностическая методика. Пользователи набора должны соблюдать методические и нормативные указания соответствующей страны/региона в отношении дальнейшего ведения ребенка и анализов в рамках подтверждения предполагаемого нарушения.

Недериватизированный анализ MSMS NeoBase 2 не предназначен для скрининга на предмет редких или недавно обнаруженных нарушений процесса обмена веществ, чьи индикативные биохимические маркеры не включены в список в таблице 1.

Если анализ NeoBase 2 выполняется без раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) и этапа инкубации, концентрации SA и Asa не измеряются.

Следует обратить внимание на то, что ретроспективный анализ образцов новорожденных, хранящихся долгое время, может дать ложноотрицательные результаты ввиду потенциально нестабильной природы отдельных анализируемых веществ.

Ниже приведены причины неправильного результата:

- образец неравномерно пропитался кровью
- диск пробы вырезан слишком близко к краю пятна крови
- ненадлежащий сбор образцов, например чрезмерное сдавливание места прокола, может вызвать гемолиз или примешивание к образцу тканевой жидкости. Расслоение последовательных капель крови в образце может исказить результаты измерений.
- ненадлежащее высушивание образцов, например нагревание или наложение устройств для сбора образцов в процессе высушивания
- сырость и влага или воздействие прямых солнечных лучей недопустимы для сухих образцов крови. Образцы и контроли можно предварительно выбить на микропланшеты за 2 часа до добавления раствора EWS.
- отсутствие элюирования крови из образца в связи с его повреждением
- загрязнение пятна крови на фильтровальной бумаге, например фекалиями, мочой и питательной смесью [32]
- дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с бензокаином или лидокаином для обезболивания, используемые для вытирания пятки новорожденного при отборе образца, могут мешать анализу аналитов (см. раздел «ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА. Мешающее влияние»). Кроме того, избегайте использования других дезинфицирующих средств (например, гексахлорфена или повидон-йода или эквивалентных имеющихся в продаже продуктов) [28]
- на интерпретацию полученных значений могут влиять такие переменные, как гематокрит, недоношенность, преждевременные роды, заболевания матери, лекарственные

средства и полное парентеральное питание [31,33]. В концентрациях аминокислот, ацилкарнитинов и свободных карнитинов отмечаются возрастные вариации [34-36].

См. также раздел «ПРИМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕТОДИКИ» и «ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА. Мешающее влияние».

- Было обнаружено, что общий гемоглобин выше 217 г/л оказывает негативное влияние на анализ путем снижения измеряемой концентрации C26:0-LPC. Это может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на ХАЛД. Полную информацию о таком влиянии см. в разделе «Влияющие факторы».

- Образцы цельной капиллярной крови, взятые у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенные на фильтрованной бумаге (DBS-dried blood spots) не подлежат длительному хранению (см. раздел «ЗАБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ»).

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА¹

С помощью набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 можно производить количественное определение 57 аналитов. Однако аналитические характеристики 27 аналитов были определены и указаны в соответствии с характеристиками очень близкого общего суррогата этих аналитов. Вещества, указанные в таблице 5 как общие суррогаты, являются фактически существующими аналитами, аналитические характеристики которых были определены, и делается допущение, что они являются репрезентативными для той или иной характеристики всех аналогов аналитов, входящих в соответствующую группу. Поскольку внутренний стандарт аргинина (²H₄, ¹³C-Arg) также используется в качестве общего суррогатного внутреннего стандарта для измерения Asa, аналитические характеристики Asa были определены с использованием этого общего суррогатного внутреннего стандарта для количественного определения.

Таблица 5. Аналоги аналитов NeoBase 2 и их общие суррогаты.

Аналоги аналитов NeoBase 2	Общий суррогат NeoBase 2
Glu	Gln
C3DC\C4OH	C4
C5:1, C4DC\C5OH	C5
C6DC	C5DC
C8:1	C8
C10:1, C10:2	C10
C12:1	C12
C14:1, C14:2, C14OH	C14
C16:1, C16OH, C16:1OH\C17	C16
C18:1, C18:2, C18OH, C18:1OH, C18:2OH	C18
C20, C22, C24	C26
D-ADO	ADO
C20:0-LPC, C22:0-LPC, C24:0-LPC	C26:0-LPC

Технические характеристики аналитического метода для набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 были продемонстрированы с использованием системы скрининга QSight 225 MD.

Два протокола анализа NeoBase 2 (с дериватизацией сукцинилацетона (SA) или без нее) были оценены на основании Руководства Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) EP15-A3 [37]. Относительная разница всех аналитов, кроме Asa, составляла менее 13%. Измерения Asa значительно отличаются (33%) между двумя протоколами анализа. Поэтому для измерения SA и Asa необходимо использовать «Раствор

¹ Исследования проводились в компании Wallac Oy, Турку (Финляндия), и компании PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс (США).

для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» (3046-0010).

Следующие исследования были проведены с дериватизацией сукцинилацетона.

Точность

Точность была определена в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP05-A3 [38]. Сходимость и отклонения в пределах лаборатории для набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 основаны на 80 определениях: в течение 20 рабочих дней измеряли 40 планшетов, в каждом из которых имелось 2 повтора на образец. Образцы измеряли методом tandemной масс-спектрометрии в системе скрининга QSight 225MD. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сходимость, отклонения в пределах лаборатории, между партиями, между аппаратами и общий разброс, определенные для набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight 225MD.

Ala

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	161	11	6.5	17	9.8	4.1	2.8
2	361	21	5.5	27	7.1	6.2	1.8
3	414	24	5.4	30	6.8	4.2	1.0
4	518	28	5.3	34	6.3	15	3.1
5	2760	132	4.6	158	5.5	82	3.0

Arg

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	7.5	0.45	6.0	0.62	8.3	0.47	6.8
2	23	1.3	5.7	1.7	7.3	0.11	0.49
3	69	3.4	4.9	3.7	5.4	1.7	2.6
4	157	5.2	3.3	8.0	5.0	5.2	3.5
5	1292	45	3.4	60	4.5	39	3.3

Asa¹

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.31	0.06	29	0.09	43	< 0.01	0.74
2	2.2	0.14	6.7	0.24	11	0.07	3.1
3	8.1	0.39	5.0	0.76	9.9	0.44	5.3
4	21	0.74	3.6	1.7	8.1	0.95	4.5
5	57	2.3	3.8	5.6	9.2	2.1	4.6

¹ Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Cit

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	10	1.1	12	1.2	12	0.33	3.0

2	68	3.3	5.0	4.3	6.5	2.1	3.1
3	202	10	5.1	11	5.3	5.4	2.7
4	470	27	5.8	29	6.3	11	2.3
5	957	50	5.1	55	5.7	27	3.0

Gln\Lys

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	43	2.8	5.9	3.7	7.8	1.0	2.5
2	487	24	4.6	30	5.7	15	3.3
3	675	35	4.9	43	6.0	3.3	0.52
4	1064	52	4.6	65	5.7	37	3.7
5	2274	94	3.9	136	5.7	20	0.90

Gly

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	247	16	6.6	24	9.8	7.9	3.0
2	324	19	6.3	23	7.6	6.6	1.9
3	524	32	6.3	41	8.1	6.1	1.1
4	930	52	5.7	82	8.9	26	2.8
5	2751	128	4.7	197	7.2	77	2.7

Leu\Ile\Pro-ОН

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	58	2.5	4.3	3.2	5.5	0.54	0.87
2	202	9.0	4.5	11	5.7	4.7	2.3
3	350	16	4.4	16	4.4	2.7	0.80
4	656	31	4.7	33	4.9	17	2.6
5	1121	45	3.9	54	4.7	27	2.5

Met

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	2.2	0.28	18	0.28	18	0.26	8.3
2	51	2.6	5.1	3.1	6.2	1.9	3.7
3	155	8.2	5.4	9.1	5.9	2.3	1.5

4	369	19	5.0	23	6.3	9.8	2.7
5	696	26	3.7	37	5.2	14	2.0

Orn

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	29	1.9	6.7	2.9	10	0.50	1.7
2	109	4.1	3.8	7.0	6.4	1.5	1.4
3	204	10	4.9	12	5.7	2.3	1.2
4	382	14	3.8	17	4.5	9.9	2.7
5	1253	53	4.2	62	4.9	18	1.5

Phe

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	22	1.1	5.1	1.2	5.8	0.43	1.7
2	127	4.3	3.4	5.6	4.5	3.5	2.7
3	340	15	4.5	16	4.8	4.7	1.4
4	778	35	4.5	43	5.5	29	3.8
5	1436	39	2.6	65	4.4	17	1.2

Pro

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	40	1.8	4.6	2.2	5.6	0.57	1.4
2	178	7.0	3.9	8.1	4.5	4.6	2.6
3	316	14	4.4	15	4.7	2.6	0.86
4	596	28	4.5	30	4.8	16	2.8
5	1437	55	3.7	69	4.7	36	2.6

Tyr

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	20	1.2	6.3	1.5	7.5	0.52	2.6
2	109	4.1	3.9	4.7	4.5	3.6	3.3
3	264	9.2	3.6	9.2	3.6	4.1	1.6
4	586	21	3.6	26	4.6	15	2.6
5	1520	55	3.7	66	4.5	40	2.6

Val

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	55	2.4	4.5	2.8	5.2	0.81	1.3
2	205	8.7	4.2	11	5.4	5.6	2.8
3	314	15	4.8	15	4.8	4.2	1.4

4	540	27	4.9	29	5.2	15	3.0
5	1161	49	4.1	59	4.9	35	3.2

C0

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	8.4	0.46	5.6	0.54	6.5	0.04	0.47
2	42	1.8	4.4	2.1	5.0	1.5	3.7
3	89	4.9	5.4	5.4	5.9	1.1	1.2
4	186	8.3	4.3	11	5.5	6.7	3.7
5	1246	55	4.3	75	5.8	31	2.6

C2

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	3.6	0.17	4.8	0.21	5.7	0.09	2.5
2	12	0.58	4.7	0.72	5.9	0.47	3.9
3	18	0.87	4.7	0.91	4.9	0.09	0.49
4	30	1.3	4.3	1.5	4.9	0.66	2.2
5	331	13	3.8	15	4.5	11	3.3

C3

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.44	0.03	6.7	0.04	8.1	0.01	2.9
2	4.5	0.18	3.8	0.27	5.5	0.14	3.2
3	13	0.73	5.1	0.95	6.6	0.16	1.2
4	32	1.6	4.8	2.3	6.8	1.2	4.0
5	66	2.9	3.9	4.4	6.0	0.74	1.3

C4

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.06	0.01	11	0.01	12	< 0.01	3.5
2	0.57	0.03	4.9	0.03	5.5	0.02	2.9
3	1.8	0.09	4.8	0.09	4.8	0.01	0.31
4	4.2	0.18	4.1	0.20	4.6	0.08	2.0
5	21	0.82	3.8	1.0	4.7	0.54	2.7

C5

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.04	0.01	19	0.01	19	< 0.01	2.6
2	1.0	0.04	4.2	0.06	6.3	0.03	2.8
3	3.6	0.17	4.9	0.18	5.2	0.04	1.1

4	8.9	0.37	4.2	0.43	4.9	0.31	3.6
5	21	0.88	3.6	1.2	5.0	0.36	2.5

C5DC\C6OH

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	17	0.01	23	< 0.01	9.2
2	0.44	0.03	7.5	0.03	7.9	0.01	3.1
3	1.5	0.09	5.9	0.10	6.2	0.02	1.1
4	3.8	0.22	5.7	0.24	6.2	0.07	1.9
5	36	1.6	4.5	2.1	5.7	1.1	3.1

C6

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	43	0.01	47	< 0.01	15
2	0.38	0.02	4.4	0.02	6.0	0.01	2.4
3	1.4	0.07	5.0	0.07	5.0	0.03	1.8
4	3.4	0.16	4.7	0.17	4.9	0.10	3.1
5	23	0.96	4.1	1.2	5.0	0.73	3.3

C8

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	25	0.01	26	< 0.01	0.99
2	2.0	0.10	4.8	0.12	6.0	0.08	3.8
3	7.5	0.35	4.7	0.37	4.9	0.12	1.6
4	18	0.86	4.6	0.99	5.3	0.64	3.6
5	35	1.3	3.5	1.6	4.4	0.44	1.3

C10

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.03	0.01	36	0.01	39	< 0.01	13
2	0.46	0.02	5.5	0.03	6.8	0.01	2.4
3	1.6	0.09	5.8	0.11	7.1	0.02	1.2
4	3.9	0.24	6.2	0.29	7.7	0.11	2.9
5	21	0.94	4.5	1.4	6.5	0.72	3.6

C12

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	0.01	31	0.01	31	< 0.01	5.2
2	0.49	0.02	5.1	0.03	6.4	0.02	3.4
3	1.8	0.10	5.8	0.10	5.8	0.01	0.76

4	4.3	0.25	5.8	0.26	6.0	0.16	3.7
5	20	0.92	4.6	0.99	5.0	0.49	2.4

C14

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.05	< 0.01	9.0	0.01	10	< 0.01	3.5
2	0.56	0.03	5.1	0.03	6.0	0.01	1.6
3	1.8	0.09	5.0	0.09	5.0	0.03	1.6
4	4.3	0.24	5.7	0.25	5.8	0.12	2.8
5	19	0.87	4.4	0.99	5.0	0.43	2.3

C16

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.99	0.05	5.1	0.06	5.8	0.02	2.3
2	3.6	0.16	4.4	0.20	5.7	0.13	3.6
3	11	0.52	5.0	0.66	6.4	0.07	0.62
4	24	1.2	5.2	1.5	6.3	0.35	1.5
5	58	2.2	3.9	3.2	5.6	1.3	2.2

C18

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.49	0.03	5.5	0.03	5.9	0.01	2.0
2	1.2	0.06	4.5	0.08	6.1	0.03	2.7
3	2.9	0.15	4.9	0.15	5.1	0.03	1.0
4	6.2	0.28	4.4	0.34	5.3	0.03	0.58
5	37	1.3	3.3	1.5	4.0	0.79	2.2

C26

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.02	< 0.01	5.5	< 0.01	9.3	< 0.01	1.9
2	0.20	0.01	5.0	0.01	5.7	0.01	3.6
3	0.68	0.03	4.0	0.04	4.9	0.01	2.4
4	1.8	0.06	3.2	0.09	4.8	0.05	3.5
5	3.5	0.11	2.8	0.21	5.5	0.08	2.6

SA

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.39	0.04	17	0.05	19	0.01	2.1
2	3.5	0.20	6.3	0.25	7.9	0.09	2.4
3	13	0.62	5.4	1.0	8.6	0.22	1.6

4	35	1.3	4.0	2.6	7.8	0.77	2.2
5	85	5.4	5.6	8.4	8.7	1.7	3.1

ADO

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.13	0.02	19	0.02	20	< 0.01	2.1
2	1.4	0.07	5.1	0.10	6.8	0.02	1.3
3	5.7	0.20	3.5	0.22	3.8	0.07	1.2
4	15	0.50	3.2	0.58	3.7	0.23	1.6
5	30	0.81	2.6	1.2	3.8	0.43	1.5

C26:0-LPC

Образец	Общее среднее мкмоль/л	Сходимость		В пределах лаборатории		Между партиями	
		СО	КВ %	СО	КВ %	СО	КВ %
1	0.26	0.04	16	0.06	23	0.01	4.5
2	0.78	0.08	10	0.10	12	0.01	1.1
3	1.5	0.11	7.1	0.11	7.7	0.01	0.47
4	3.0	0.18	5.8	0.19	6.4	0.01	0.55
5	5.5	0.29	5.0	0.37	6.5	0.10	2.1

Линейность

Линейность была определена с использованием системы QSight 225MD в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP06-A [39]. Было продемонстрировано, что метод анализа является линейным, как показано в таблице 7. (Оценка линейности в клинических испытаниях не проводилась).

Таблица 7. Диапазоны линейности, определенные для набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight 225MD

Аналит	QSight 225MD	
	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л)
Ala	163	1450
Arg	1.84	359
Asa ¹	0.22	67.2
Cit	9.18	1040
Gln\Lys	42.2	2450
Gly	268	2070
Leu\Ile\Pro-OH	57.8	1430
Met	1.66	802
Orn	25.6	807
Phe	20.9	1500
Pro	37.3	1240
Tyr	19.7	1270
Val	51.0	1130
CO	7.80	407
C2	3.53	147
C3	0.41	64.2

Аналит	QSight 225MD	
	Нижний предел диапазона линейности (мкмоль/л)	Верхний предел диапазона линейности (мкмоль/л)
C4	0.05	11.3
C5	0.04	17.8
C5DC\C6OH	0.02	7.30
C6	0.01	7.99
C8	0.03	41.2
C10	0.03	7.24
C12	0.02	10.3
C14	0.05	9.45
C16	0.84	46.7
C18	0.48	12.8
C26	0.02	4.62
SA	0.24	88.2
ADO	0.17	41.3
C26:0-LPC	0.22	7.08

¹ Аргинин-янтарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янтарной кислоты и ее ангидридов.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность (наименьшая измеряемая концентрация аналита) была продемонстрирована с использованием системы QSight 225MD. Результаты представлены в таблице 8. (Оценка аналитической чувствительности в клинических испытаниях не проводилась).

Таблица 8. Пределы аналитической чувствительности, определенные для набора для недериватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight 225MD.

Аналит	QSight 225MD	
	Предел аналитической чувствительности (мкмоль/л)	
Ala	3.66	
Arg	0.64	
Asa ¹	0.16	
Cit	2.63	
Gln\Lys	6.31	
Gly	8.61	
Leu\Ile\Pro-OH	0.40	
Met	1.56	
Orn	1.83	
Phe	0.29	
Pro	0.34	
Tyr	1.84	
Val	0.84	
C0	0.18	
C2	0.04	
C3	0.02	
C4	0.01	
C5	0.01	

Аналит	QSight 225MD
	Предел аналитической чувствительности (мкмоль/л)
C5DC\AC6OH	0.04
C6	0.03
C8	0.01
C10	0.01
C12	0.01
C14	0.01
C16	0.02
C18	0.01
C26	0.01
SA	0.24
ADO	0.07
C26:0-LPC	0.14

¹ Аргинин-янттарная кислота (Asa) определяется как общая концентрация аргинин-янттарной кислоты и ее ангидридов.

Мешающее влияние

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 оценивали на возможность искажения результатов анализа в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), изложенными в документе EP07-A2 [40], с использованием масс-спектрометрической системы QSight 225MD. Вещества, которые потенциально могут оказывать препятствующее влияние на проведение tandemной масс-спектрометрии (массовое перекрытие ± 1 Да целевых аналитов), исследовали при тестовой концентрации аналитов 50 мкмоль/л в буфере с 0,1% муравьиной кислоты и 50% ацетонитрила с помощью анализа методом прямого ввода в поток — (FIA-MSMS) и регистрировали массы ионов-предшественников и ионов-продуктов. Вещества, исследуемые методом FIA-MSMS, представлены в табл. 9. (Оценка мешающего влияния в клинических испытаниях не проводилась).

Таблица 9. Вещества, испытываемые на потенциально препятствующее проведению масс-спектрометрии влияние при концентрации 50 мкмоль/л в ходе исследования частичного совпадения при переходе масс.

Исследуемое вещество	Аналит или внутренний стандарт NeoBase 2 и применяемый MRM-переход		Массы ионов-предшественников и ионов-продуктов, зарегистрированные для исследуемых веществ	Потенциально ограничивающее влияние (Да/Нет)
Саркозин	Ala	90.1 > 44.0	90.1, 44.1	Да
Креатин	Ala	90.1 > 44.0	90.0, 44.0	Да
Формаминоглутаминовая кислота (Figlu)	Arg	175.1 > 70.1	175.0, 70.9	Да
D617(метаболит верапамила)	Asa	291.1 > 70.1	291.0, 70.1	Да
L-лизин	Gln	147.1 > 84.0	147.2, 84.0	Да
	Glu	148.1 > 84.0	148.1, 85.1	Да
L-глутаминовая кислота (Glu)	Gln	147.1 > 84.0	147.1, 84.1	Да
О-ацетил-L-серин	Glu	148.1 > 84.0	148.0, 84.2	Да
Креатин	Leu	132.1 > 86.1	132.2, 86.1	Да
6-аминокапроновая кислота	Leu	132.1 > 86.1	132.0, 86.3	Да

Исследуемое вещество	Аналит или внутренний стандарт NeoBase 2 и применяемый MRM-переход		Массы ионов-предшественников и ионов-продуктов, зарегистрированные для исследуемых веществ	Потенциально ограничивающее влияние (Да/Нет)
DL-яблочная кислота	Leu IS	135.1 > 89.1	135.1, 88.9	Да
D-пеницилламин	Met	150.1 > 104.1	149.1, 103.9	Нет
L-аспарагин	Om	133.0 > 70.1	133.1, 70.2	Да
Салициловая кислота	Om IS	139.1 > 76.1	139.0, 76.8	Нет
L-метионина сульфон	Tyr	182.1 > 136.1	182.0, 136.1	Да
4-аминоантипирин	C2	204.1 > 85.0	204.0, 85.1	Да
Лидокаин	C4 IS	235.2 > 85.0	235.3, 86.2	Да
Пропранолол	C6	260.2 > 85.0	260.1, 86.1	Да
Тауролитохолевая кислота	C22	484.4 > 85.0	484.3, 85.1	Да
2,5-дигидроксibenзойная кислота	SA	155.1 > 109.1	155.0, 108.8	Да
DL-гомоцистеин	ADO	268.1 > 136.1	269.2, 136.4	Нет

Были дополнительно испытаны вещества, потенциально ограничивающие анализ, и дополнительные 9 веществ, в избытке присутствующие в матриксе образца сухого пятна крови, которые могут оказывать неспецифическое воздействие на результаты испытаний. Вещества, потенциально влияющие на анализ, добавляли к цельной крови в двух концентрациях (обе концентрации пограничные). Представленные вещества не оказывали влияния на анализ в приведенных ниже концентрациях (табл. 10).

Таблица 10. Вещества, не оказывающие влияния на анализ NeoBase 2.

Исследуемое вещество	Добавленная концентрация исследуемого вещества (в крови)
Формаминоглутаминовая кислота (Figlu)	37.1 мкмоль/л
L-глутаминовая кислота (Glu) ¹	3000 мкмоль/л
O-ацетил-L-серин	1000 мкмоль/л
6-аминокапроновая кислота	6.07 мкмоль/л
DL-яблочная кислота	3000 мкмоль/л
4-аминоантипирин	500 мкмоль/л
Пропранолол	7.74 мкмоль/л
2,5-дигидроксibenзойная кислота	127 мкмоль/л
Тауролитохолевая кислота	30.5 мкмоль/л
Связанный билирубин	15 мг/дл
Несвязанный билирубин	10 мг/дл
Кальцифедиол	250 нмоль/L
Ацетаминофен	5.5 мг/дл
Хлоргексидин	0.04%

¹ Аналит Glu набора NeoBase 2 испытывали на потенциально ограничивающее влияние на определение аналита Gln набора NeoBase 2.

В ходе данных исследований были определены следующие ограничивающие анализ вещества.

Саркозин: было обнаружено, что производная аминокислоты саркозин оказывает

ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Ala. Концентрация саркозина выше 62.5 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга. Концентрация саркозина в плазме новорожденных возраста от 0 до 1 месяца находится в диапазоне 0-625 мкмоль/л [41]. Однако в крови новорожденных саркозин обычно не содержится и выявляется в обнаруживаемых количествах только в том случае, если у ребенка имеется гиперсаркозинемия [42]. Таким образом, саркозин вряд ли будет мешать анализу Ala в обычных условиях.

Креатин: было обнаружено, что заменимая аминокислота креатин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций Ala, Glu и Leu. Концентрации креатина выше 498 мкмоль/л для Ala, выше 3000 мкмоль/л для Glu или выше 3000 мкмоль/л для Leu могут привести к ложноположительному результату скрининга. Обычный ожидаемый уровень креатина у новорожденных возраста от 0 до 1 месяца составляет 107-640 мкмоль/л [43]. Таким образом, креатин вряд ли будет мешать анализу Glu и Leu в обычных условиях. Предлагаемый уровень пограничного значения, измеряемый с помощью анализа NeoBase 2, для Ala составляет более 400 мкмоль/л (например, 99-й перцентиль, 578 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза креатина: 883 мкмоль/л для повышения концентрации Ala от эндогенного уровня (316 мкмоль/л) до пограничной области (400 мкмоль/л). Обычный ожидаемый уровень креатина у новорожденных возраста от 0 до 1 месяца (107-640 мкмоль/л) находится на существенно более низком уровне концентрации, чем требуемая дополнительная доза. Креатин вряд ли будет мешать анализу Ala в обычных условиях.

Метаболит верапамила D617: D617 является метаболитом блокатора кальциевых каналов верапамила. Было обнаружено, что D617 оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Asa. Концентрация D617 выше 0.72 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Asa. Диапазон терапевтических концентраций верапамила в плазме составляет 0.11-1.32 мкмоль/л [40]. Было обнаружено, что выводимый с мочой D617 представляет собой приблизительно 20% данной пероральной дозы [44], т. е. уровень D617 вряд ли превысит концентрацию 0.72 мкмоль/л в крови. Таким образом, метаболит верапамила D617 вряд ли будет мешать анализу Asa в обычных условиях.

L-лизин: было обнаружено, что L-лизин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций Gln и Glu. L-лизин является незаменимой аминокислотой и является изобарическим веществом для аналита Gln набора NeoBase 2. Анализ NeoBase 2 не разделяет данные соединения, поэтому результат Gln представляет собой сумму Gln и L-лизина (Gln\Lys). Эталонные уровни L-лизина, Gln и Glu в плазме крови новорожденных в возрасте 0-1 месяца составляют 92-325 мкмоль/л, 376-709 мкмоль/л и 62-620 мкмоль/л соответственно [41]. L-лизин может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Gln. Предполагаемая пограничная область значений, измеряемая с помощью анализа NeoBase 2, для Gln обычно высокая (например, 99-й перцентиль, 1270 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза L-лизина 730 мкмоль/л для повышения концентрации Gln от эндогенного уровня (465 мкмоль/л) до пограничной области (1100 мкмоль/л). Концентрация L-лизина выше 1000 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Glu. При гиперлизинемии концентрация L-лизина в плазме крови относительно высока. Сообщалось, что уровни L-лизина в плазме превышают 600 мкмоль/л и могут достигать 2000 мкмоль/л [45]. Если образец крови получен от новорожденного с таким заболеванием, L-лизин может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Gln и/или Glu.

L-аспарагин: было обнаружено, что заменимая аминокислота L-аспарагин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Orn. Концентрация L-аспарагина выше 750 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Orn. Эталонный уровень L-аспарагина в

плазме крови новорожденных в возрасте 0-1 месяца составляет 29-132 мкмоль/л [41]. Таким образом, L-аспарагин вряд ли будет мешать анализу Orn в обычных условиях.

L-орнитин (Orn): было обнаружено, что аналит набора NeoBase 2 L-орнитин (Orn) оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Pro. Ограничивающее влияние обусловлено частичным совпадением между фрагментами Orn, образованными в источнике ионов, и Pro при переносе масс. Концентрация Orn выше 93.8 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Pro. Уровень пограничного значения, измеряемого с помощью анализа NeoBase 2 для Pro, выше 230 мкмоль/л (например, 99-й перцентиль, 268 мкмоль/л). Потребуется дополнительная доза Orn 247 мкмоль/л для повышения концентрации Pro от эндогенного уровня (180 мкмоль/л) до пограничного уровня 230 мкмоль/л. Предполагаемая обычная популяция для измерения Orn с помощью набора NeoBase 2 (например, диапазон пограничных перцентилей 194-211 мкмоль/л) находится на более низком уровне концентрации, чем требуемая дополнительная доза. Orn вряд ли будет мешать анализу Pro в обычных условиях.

L-метионина сульфид: было обнаружено, что производная аминокислоты L-метионина сульфид оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации Tug. Концентрация L-метионина сульфида выше 15.6 мкмоль/л может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на Tug. Эталонная концентрация метионинсульфида у новорожденных не установлена. Однако, учитывая то, что метионинсульфид является продуктом окисления сульфоксида метионина, а сульфоксид метионина является производным метионина (Met), максимальная концентрация Met не должна превышать обычного уровня метионина у новорожденных возраста от 0 до 1 года (10-60 мкмоль/л) [41]. Доза L-метионина сульфида 62.5 мкмоль/л повышала эндогенную концентрацию Tug (53 мкмоль/л) до 76 мкмоль/л. Поскольку уровень пограничного значения, измеряемый с помощью анализа NeoBase 2 для Tug выше (например, 99-й перцентиль, 211 мкмоль/л), L-метионина сульфид вряд ли будет мешать анализу в обычных условиях.

Лидокаин: было обнаружено, что лидокаин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем снижения измеряемой концентрации C4. Концентрация лидокаина выше 38.4 мкмоль/л может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на C4. Лидокаин представляет собой препарат, используемый для местной анестезии. В случае если для протирания пяток новорожденных при взятии образцов применяются тампоны с дезинфицирующим средством, содержащим лидокаин, то при этом существует возможность перенесения лидокаина в образец. Однако то остаточное количество данного химического соединения, которое имеется на коже после ее подготовки к взятию образца, должно представлять собой лишь небольшую часть от всей совокупности ограничивающих факторов, оказывающих ограничивающее влияние, и его влияние должно быть наименее вероятным. Диапазон терапевтических концентраций лидокаина в плазме составляет 5.125-6 мкмоль/л. Концентрации выше 25,6 мкмоль/л считаются токсическими [40]. Таким образом, лидокаин вряд ли будет мешать анализу в обычных условиях.

Альбумин: было обнаружено, что альбумин оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации ADO. Эталонный диапазон альбумина в плазме/сыворотке новорожденных в возрасте 0-12 месяцев составляет 2.8-4.7 г/дл, что соответствует концентрации альбумина в цельной крови приблизительно 1.4-2.4 г/дл [41]. Концентрация альбумина выше 1.5 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на ADO. Поскольку ограничивающее влияние альбумина на ADO обнаруживается в обычном эталонном диапазоне, ограничивающее влияние присутствует в измерениях ADO и в пограничных значениях. Альбумин вряд ли будет мешать анализу ADO в обычных условиях.

Интралипид (триглицерид): было обнаружено, что интралипид (триглицерид) оказывает ограничивающее влияние на анализ путем повышения измеряемых концентраций C20:0-LPC и C24:0-LPC. Концентрация триглицерида выше 0.75 г/дл может привести к получению

ложноположительных результатов скрининга на C20:0-LPC. Концентрация триглицерида выше 0.25 г/дл может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на C24:0-LPC. Однако ограничивающие анализ концентрации триглицеридов выходят за пределы физиологической концентрации триглицеридов у новорожденных в возрасте 0-7 дней, которая составляет от 0.02 до 0.18 г/дл в сыворотке крови, что соответствует концентрации приблизительно 0.01-0.09 г/дл в цельной крови [41].

Гемоглобин: было обнаружено, что свободный добавленный гемоглобин (например, у гемолитических новорожденных) оказывает мешающее влияние на анализ путем повышения измеряемой концентрации ADO и снижения измеряемых концентраций C26:0-LPC. Концентрация добавленного гемоглобина выше 25.0 г/л (общий гемоглобин 205 г/л, где эндогенный уровень составляет 180 г/л) может привести к получению ложноположительных результатов скрининга на ADO. Концентрация добавленного гемоглобина выше 37.5 г/л (общий гемоглобин 217 г/л, где эндогенный уровень составляет 180 г/л) может привести к получению ложноотрицательных результатов скрининга на C26:0-LPC.

Хотя ограничивающее влияние гемоглобина на анализ C26:0-LPC наблюдалось при концентрации в пределах эталонного диапазона для новорожденных (120-220 г/л) с возможностью ложноотрицательного результата скрининга, на основании результатов внешних исследований можно сделать вывод о том, что ограничивающее влияние не выражено в достаточной мере, чтобы помешать разграничению патологии и нормы. Образцы гемоглобина не позволяли изучать ограничивающее влияние гемоглобина на анализ Arg.

Кроме вышеизложенных экспериментальных данных, сообщалось также о нижеследующих потенциально ограничивающих анализ влияниях.

Бензокаин: дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с местным анестетиком бензокаином, не следует использовать для вытирания пятки новорожденного. Бензокаин и Phe являются изомерами, и поэтому бензокаин может оказывать ограничивающее влияние при скрининге Phe (биохимический маркер для фенилкетонурии, ФКУ) [46].

Изомер пивалилкарнитина C5: пивалевая (пивалиновая) кислота может оказывать ограничивающее влияние на анализ при скрининге изовалериановой ацидемии (ИВА), диагностическим маркером которой является ацилкарнитин C5. Пивалиновая кислота может быть высвобождена из пролекарства, содержащего этерифицированную пивалиновую кислоту (например, пиваловый эфир, содержащий антибиотики, кортикостероиды или другие фармацевтические препараты), вводимого матери или новорожденному. Пивалиновая кислота далее метаболизируется до изомера C5, пивалилкарнитина. Пивалилкарнитин был причиной ложноповышенных концентраций C5. Применение пролекарств, содержащих пивалиновую кислоту, может привести к истощению карнитина [47,48]. Повышенные концентрации C5 были связаны со случаями, когда пивалилкарнитин образовывался из неопентаноатных эфиров, входящих в состав мази для лечения трещин соска, используемой кормящими грудью матерями [49].

Изомер вальпроилкарнитина C8: вальпроевая кислота, назначаемая матерям или новорожденным, может оказывать ограничивающее влияние на анализ при скрининге дефицита среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (ДАДС), диагностическим маркером которой является ацилкарнитин C8. Вальпроевая кислота метаболизируется до изомера C8, вальпроилкарнитина. Вальпроилкарнитин был причиной ложноповышенных концентраций C8 [50].

C3DC\C4OH, C4DC\C5OH и C5DC\C6OH: аналиты в парах C3DC\C4OH, C4DC\C5OH и C5DC\C6OH являются природными ацилкарнитинами, которые могут присутствовать в высушенных пятнах крови, и их невозможно отделять друг от друга в рамках анализа с использованием набора NeoBase 2 из-за частичного совпадения при переносе масс. Величины отношения массы к заряду ионов-предшественников составляют 248 (в случае C3DC, C4OH), 262 (в случае C4DC, C5OH) и 276 (в случае C5DC, C6OH), и все эти вещества имеют аналогичный идентифицирующий их ион- продукт (масса/заряд 85). Вследствие этого

при использовании набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 результаты по этим анализам получают в паре как суммарную величину, что практически аналогично случаю определения содержания Leu/Ile/гидроксипролина и Gln/Lys. В связи с существованием такого частичного перекрытия результаты по этим анализам должны представляться в отчете как кумулятивная концентрация соответствующих двух анализом в паре.

C16:1OH\C17: гептадеканоилкарнитин (C17) идентифицировали как новый биомаркер, специфичный для пациентов с пропионовой ацидезией (PROP) и метилмалоновой ацидезией (MUT) [51]. Соотношение массы к заряду C17 и аналита NeoBase 2 ацилкарнитина C16:1OH (масса/заряд 414) частично перекрывается. С помощью анализа с использованием набора NeoBase 2 у пациентов с таким нарушением могут быть получены повышенные уровни C16:1OH. Кроме того, высокие уровни C16:1OH в сочетании с другими гидроксированными ацилкарнитинами с длинной цепью связаны с дефицитом длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD) и трифункциональной белковой недостаточностью (TFP).

C26:0-LPC: в пятнах крови новорожденных и послеродовых образцах крови, взятых у детей с диагностированным синдромом Экарди — Гутьер (AGS), присутствовали повышенные концентрации C26:0-LPC, что приводило к ложноположительным результатам скрининга первого уровня на X-АЛД [52].

Ограничивающее влияние со стороны пиков изотопов M+2: аналиты и внутренние стандарты, концентрация которых измеряется с помощью набора NeoBase 2, дают не только пик M (моноизотопный пик, используемый при измерении), но и пики M+1, M+2 и M+3. Эти дополнительные пики типа M+n появляются вследствие существования в природе стабильных изотопов большей массы, таких как ^{13}C , ^{15}N или ^{18}O . При tandemной масс-спектрометрии сложных образцов, когда производится одновременный анализ ряда аналитов (как в случае с набором NeoBase 2), пики типа M+n одного химического соединения могут частично накладываться на пики, образуемые другими соединениями, имеющими близкое по величине отношение массы к заряду. В анализе NeoBase 2 такое потенциальное наложение проявляется фактически в виде потенциальных ограничивающих влияний вследствие наличия пиков M+2 следующим образом: M+2 компонента C5 дает частичное перекрытие с C3DC\C4OH; M+2 компонента C6 дает частичное перекрытие с C4DC\C5OH; M+2 компонента C8 дает частичное перекрытие с C6DC. Однако это влияние значительно только при том условии, что C5, C6 и C8 присутствуют в больших концентрациях. При обычных концентрациях, встречающихся в природе, это влияние пренебрежимо мало. Однако в случаях, когда эти определяемые вещества присутствуют в повышенных концентрациях, необходимо проводить оценку измеренных величин концентрации C3DC\C4OH, C4DC\C5OH или C6DC. В частности, в случаях изовалериановой ацидемии (ИВА), при которых повышено содержание C5, может также наблюдаться кажущееся повышение содержания C3DC\C4OH. Аналогично этому, в случаях ДАДС, при которых может наблюдаться повышенная концентрация C6 и C8, такие результаты измерений могут сопровождаться кажущимся повышением содержания C4DC\C5OH и C6DC. И наоборот, в случае выявления по результатам измерений повышенных концентраций C3DC\C4OH, C4DC\C5OH или C6DC рекомендуется произвести измерения концентраций C5, C6 и C8, чтобы удостовериться в том, что полученные результаты не обусловлены описанным в этом параграфе влиянием M+2.

Пластификаторы: пластификаторы или другие добавки могут выщелачиваться из пластмассы, используемой при подготовке образца, в упаковках для хранения и медицинском оборудовании, и оказывать ограничивающее влияние на результаты скрининга новорожденных. Например, известно, что добавка для скольжения олеамид (m/z 282) оказывает ограничивающее влияние на определение внутреннего стандарта C5DC и может вызывать ложноотрицательные результаты в отношении ацилкарнитина C5DC. Аналогичным образом, было обнаружено, что общий антистатический агент диэтаноламид

лауриновой кислоты (LDEA) оказывает ограничивающее влияние на количественное определение ацилкарнитина C8 (m/z 288). Кроме того, было выявлено искусственное повышение уровней ацилкарнитина C8 у двух новорожденных, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЕСМО) [53]. Ограничивающее влияние обнаружили при использовании ПВХ-трубок, используемых при ЕСМО, и пластификатора диэтилгексилфталата (ДЭГФ), используемого обычно при производстве ПВХ. Ограничивающее влияние на анализ также было обнаружено в ходе использования метаболита ДЭГФ — 2-этилгексановой кислоты, которая далее метаболизировалась у новорожденных, подвергаемых воздействию C8-изомера, 2-этилгексакосаноилкарнитина. В образце другого новорожденного был обнаружен также повышенный уровень ацилкарнитина C6DC. Мешающее влияние, вероятно, было вызвано другим пластификатором, ди-(2-этилгексил) адипатом (ДЭГА), метаболитом адипиновой кислоты, который метаболизировался до C6DC. Результаты анализа с применением набора NeoBase 2 были проверены при условии использования специальных микропланшетов и покровных пленок для планшетов из набора. Запрещалось использовать другие изделия.

Занос

Возможность переноса определяли путем анализа 12 идентичных планшетов в системе QSight 225MD с использованием обогащенных образцов цельной крови при разных концентрациях от эндогенной до верхней части диапазона измерения. Результаты показывают, что в течение максимального непрерывного времени анализа 39 часов в системе QSight 225MD, при полной загрузке автоматического пробоотборника перенос отсутствует. (Оценка заноса в клинических испытаниях не проводилась).

Унос

Возможность переноса измеряли с использованием двух систем QSight 225MD. Образцы цельной крови, близкие к эндогенному уровню, измеряли после обогащенного образца цельной крови с высокой концентрацией аналита, и впоследствии рассчитывался потенциальный перенос. Функционально значимого переноса не наблюдалось ни с одним из аналитов. (Оценка уноса в клинических испытаниях не проводилась).

Воспроизводимость

Обогащенные образцы были подготовлены путем последовательного добавления варьирующих уровней аналитов к цельной крови взрослого человека, содержащей известные эндогенные концентрации аналитов. Воспроизводимость была измерена с использованием трех партий наборов с использованием системы QSight 225MD. Результаты представлены в табл. 11.

Таблица 11. Значения воспроизводимости (%), определенные для набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием трех партий наборов, а также средние значения воспроизводимости для партий наборов.

Анализируемое вещество	Воспроизводимость для партии наборов 1 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 2 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 3 (%)	Средняя воспроизводимость для партий наборов (%)
Ala	103	107	111	107
Arg	87	75	85	83
Asa	28	23	26	26
Cit	93	82	90	88

Анализируемое вещество	Воспроизводимость для партии наборов 1 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 2 (%)	Воспроизводимость для партии наборов 3 (%)	Средняя воспроизводимость для партий наборов (%)
Gln	108	102	110	107
Gly	106	88	95	96
Leu	95	85	92	91
Met	89	79	85	84
Orn	85	78	84	82
Phe	95	81	88	88
Pro	95	81	88	88
Tyr	92	82	89	88
Val	104	90	98	97
C0	124	98	107	110
C2	108	97	102	102
C3	125	109	119	118
C4	92	79	87	86
C5	87	75	82	81
C5DC	83	73	79	78
C6	100	85	95	93
C8	99	86	95	93
C10	103	90	99	97
C12	94	83	94	90
C14	98	87	95	93
C16	121	107	118	115
C18	106	97	104	102
C26	122	110	124	119
SA	49	46	50	48
ADO	102	89	99	97
C26:0-LPC	109	110	118	113

Регистрация результатов

Диапазон измерений для набора для неderivатизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight 225MD представлен в сводном виде в табл. 12.

Таблица 12. Сводные диапазоны измерений, определенные для набора для неderivатизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 с использованием системы QSight 225MD.

Анализируемое вещество	QSight 225MD Диапазон измерений (мкмоль/л)
Ala	3.66 - 1450
Arg	7.48 - 359
Asa	0.16 - 67.2
Cit	2.63 - 1040
Gln\Lys	6.31 - 2450
Glu	6.31 - 2450
Gly	8.61 - 2070
Leu\Ile\Pro-OH	0.40 - 1430
Met	1.56 - 802
Orn	1.83 - 807
Phe	0.29 - 1500

Анализируемое вещество	QSight 225MD Диапазон измерений (мкмоль/л)
Pro	0.34 - 1240
Tyr	1.84 - 1270
Val	0.84 - 1130
CO	0.18 - 407
C2	0.04 - 147
C3	0.02 - 64.2
C3DC\C4OH	0.01 - 11.3
C4	0.01 - 11.3
C4DC\C5OH	0.01 - 17.8
C5	0.01 - 17.8
C5:1	0.01 - 17.8
C5DC\C6OH	0.04 - 7.30
C6	0.03 - 7.99
C6DC	0.04 - 7.30
C8	0.01 - 41.2
C8:1	0.01 - 41.2
C10	0.01 - 7.24
C10:1	0.01 - 7.24
C10:2	0.01 - 7.24
C12	0.01 - 10.3
C12:1	0.01 - 10.3
C14	0.01 - 9.45
C14:1	0.01 - 9.45
C14:2	0.01 - 9.45
C14OH	0.01 - 9.45
C16	0.02 - 46.7
C16:1	0.02 - 46.7
C16OH	0.02 - 46.7
C16:1OH\C17	0.02 - 46.7
C18	0.01 - 12.8
C18:1	0.01 - 12.8
C18:2	0.01 - 12.8
C18OH	0.01 - 12.8
C18:1OH	0.01 - 12.8
C18:2OH	0.01 - 12.8
C20	0.01 - 4.62
C22	0.01 - 4.62
C24	0.01 - 4.62
C26	0.01 - 4.62
SA	0.24 - 88.2
ADO	0.07 - 41.3
D-ADO	0.07 - 41.3
C20:0-LPC	0.14 - 7.08
C22:0-LPC	0.14 - 7.08
C24:0-LPC	0.14 - 7.08
C26:0-LPC	0.14 - 7.08

Образцы, которые дают искомые значения показателей ниже диапазона измерения, не рекомендуется считать точными, но, если используется низкий пограничный уровень отсечки значений (cut-off), образец следует считать предположительно положительным в

отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма.

Образцы, которые дают искомые значения показателей выше диапазона измерения, не рекомендуется считать точными, но, если используется высокий пограничный уровень отсечки значений (cut-off), образец следует считать предположительно положительным в отношении врожденного дефекта метаболизма.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ⁵И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение потенциально положительных результатов исследования на метаболические нарушения у новорожденных основано на использовании пограничных значений, которые различаются у потенциально положительного и потенциально отрицательного результата.

Учтите, что значения, приведенные в этом разделе, являются приблизительными и каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные диапазоны и пограничные значения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Нельзя устанавливать пограничные значения доверительного диапазона на основании данных, собранных в другом месте или с помощью каких-либо иных продуктов, кроме «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)», (кат. № 3044-0010).

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 испытывали в лаборатории, которая специализируется на выполнении скрининга, путем измерения концентрации аналитов с помощью масс-спектрометрической системы скрининга QSight 225MD. Используя данные, полученные с использованием стандартных скрининговых образцов новорожденных, пограничные значения доверительного интервала для аналитов 3044-0010 NeoBase 2 были определены путем расчета концентрации аналитов, соответствующих 1-му, 99-му и 99.5-му процентилям. Проценти́ли и описательные значения, рассчитанные на основе результатов для 1902 стандартных скрининговых образцов, приведены ниже в таблице 13.

Значения, приведенные в этой таблице, относятся только к данному исследованию.

Таблица 13. Описательная статистика исследования с использованием масс-спектрометрической системы QSight 225MD (n = 1902).

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Проценти́ли		
			1-й	99-й	99.5-й
Ala	285	269	141	578	741
Arg	11.6	9.88	2.05 ¹	36.7	49.8
Asa	0.28	0.27	0.12 ¹	0.54	0.59
Cit	14.7	14.0	6.45	29.9	36.3
Gln\Lys	788	772	457	1270	1330
Glu	291	283	149	502	515
Gly	565	551	304	1010	1080
Leu\Ile\Pro-OH	108	102	60.9	222	266
Met	22.3	21.6	11.7	40.1	44.4
Orn	85.0	78.2	39.6	194	211
Phe	55.5	53.8	35.5	94.5	103
Pro	150	145	89.8	268	305
Tyr	93.9	87.0	40.4	211	241
Val	106	100	57.0	221	247
CO	19.8	18.3	7.89	48.6	53.4
C2	24.1	22.9	10.6	49.5	55.7
C3	2.46	2.24	0.95	5.76	7.35
C3DC\C4OH	0.20	0.19	0.07	0.39	0.41
C4	0.24	0.21	0.10	0.70	0.81

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			1-й	99-й	99.5-й
C4DC\C5OH	0.26	0.24	0.12	0.50	0.59
C5	0.10	0.09	0.04	0.28	0.33
C5:1	0.01 ¹	0.01 ¹	0.00 ¹	0.02	0.02
C5DC\C6OH	0.11	0.11	0.05	0.23	0.26
C6	0.05	0.05	0.02 ¹	0.11	0.12
C6DC	0.06	0.06	0.02 ¹	0.15	0.15
C8	0.06	0.06	0.02	0.14	0.15
C8:1	0.09	0.08	0.03	0.22	0.25
C10	0.10	0.09	0.02	0.24	0.27
C10:1	0.04	0.04	0.02	0.08	0.08
C10:2	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C12	0.12	0.11	0.02	0.29	0.33
C12:1	0.10	0.09	0.02	0.27	0.30
C14	0.25	0.24	0.10	0.52	0.55
C14:1	0.14	0.13	0.04	0.37	0.42
C14:2	0.03	0.02	0.01	0.06	0.06
C14OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.04	0.05
C16	4.12	3.99	1.75	7.87	8.34
C16:1	0.29	0.28	0.09	0.54	0.57
C16OH	0.03	0.03	0.01 ¹	0.06	0.07
C16:1OH\C17	0.05	0.05	0.03	0.10	0.12
C18	0.94	0.91	0.45	1.81	2.00
C18:1	1.29	1.26	0.58	2.38	2.50
C18:2	0.17	0.15	0.06	0.47	0.55
C18OH	0.02	0.02	0.00 ¹	0.03	0.03
C18:1OH	0.02	0.02	0.01	0.04	0.05
C18:2OH	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
C20	0.02	0.02	0.01	0.05	0.06
C22	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.01
C24	0.01	0.01	0.00 ¹	0.02	0.02
C26	0.01	0.01	0.00 ¹	0.01	0.02
SA	0.22 ¹	0.21 ¹	0.09 ¹	0.44	0.47
ADO	0.56	0.52	0.21	1.30	1.55
D-ADO	0.02 ¹	0.02 ¹	0.01 ¹	0.04 ¹	0.05 ¹
C20:0-LPC	0.14	0.14	0.06 ¹	0.26	0.30
C22:0-LPC	0.18	0.17	0.07 ¹	0.36	0.38
C24:0-LPC	0.48	0.47	0.24	0.79	0.84
C26:0-LPC	0.30	0.29	0.13	0.56	0.58

¹ Значение находится вне диапазона измерений и не может считаться точным (см. раздел «Регистрация результатов»).

Если используется нижний пограничный уровень значений доверительного интервала, то образцы, при скрининге которых установлены значения ниже пограничного уровня, должны расцениваться как потенциально положительные в отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма и немедленно подвергаться повторному анализу и/или должны быть подтверждены диагностической тестовой процедурой.

Если используется верхний пограничный уровень значений доверительного интервала, то образцы, при скрининге которых установлены значения выше пограничного уровня, должны расцениваться как потенциально положительные в отношении исследуемого врожденного

дефекта метаболизма и немедленно подвергаться повторному анализу и/или должны быть подтверждены диагностической тестовой процедурой.

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 представляет собой количественный метод профилирования метаболических нарушений. По определению первичные маркеры представляют собой аналиты, которые всегда отклоняются от нормы (выше или ниже, в зависимости от нарушения) при наличии определенного нарушения. Вторичные маркеры могут быть либо аналитами, которые часто являются отклоняющимися от нормы при определенном нарушении, либо соотношениями аналитов, которые будут отклоняться от нормы, если их относительная концентрация изменится вследствие определенного метаболического блока. Эти вторичные маркеры могут помочь выявлять нарушения, для которых первичный маркер может иметь пограничное значение [31].

Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (RUSP) представляет собой список нарушений, рекомендованных Секретарем Департамента здравоохранения и социальных служб (HHS) для применения персоналом лабораторий в рамках программ всеобщего скрининга новорожденных (NBS). Нарушения в панели RUSP выбраны на основе данных, подтверждающих потенциальную выгоду от проведения скрининга, способности персонала лабораторий выполнять скрининг нарушений и наличия эффективных методов лечения. Американская академия педиатрии (AAP) идентифицирует первичные маркеры для основных и вторичных нарушений RUSP [55], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [56]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [31] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

Примечание. Дополнительная информация относительно профилей аналитов, относящихся к нарушениям метаболизма, представлена в Приложении 1 в конце этой инструкции по применению набора.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СКРИНИНГА⁶

«Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010) сравнивали с набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase (кат. № 3040-0010) в лаборатории, которая специализируется на выполнении скрининга, путем измерения концентрации аналитов с помощью масс-спектрометрической системы QSight 225MD. Используя данные стандартного скрининга новорожденных, пограничные уровни обоих методов определяли путем вычисления 99.5-го и 99-го перцентиля для всех аналитов, кроме C2. Для C2 применяемый пограничный уровень основан на 1-м перцентиле. Для C0, C3, C16, C18, C18:1 и Cit применяемые пограничные уровни основаны на 1-м, 99.5-м и 99-м перцентиле. Следует отметить, что пограничные значения, используемые для оценки результативности скрининга, относятся только к данному исследованию.

Нарушения и количество подтвержденных положительных образцов, включенных в исследование, приведены в таблице 14. Всего было включено 16 образцов в группу нарушений метаболизма аминокислот, 12 образцов в группу нарушений окисления жирных кислот и 15 образцов в группу нарушений метаболизма органических кислот. Кроме того, в группу других нарушений было включено 4 образца тяжелого комбинированного иммунодефицита аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) и X-сцепленной аденолейкодистрофии (X-АЛД).

Таблица 14. Нарушения и количество ретроспективно подтвержденных положительных образцов, включенных в исследование.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		
Нарушение	Сокращенное название	Количество положительных образцов

Аргининемия	ARG	1
Аргининосукциновая ацидемия	ASA	1
Дефект биоптерина в биосинтезе кофактора	BIOPT-BS	1
Цитруллинемия, 1-го типа	CIT I	3
Доброкачественная гиперфенилаланинемия	H-PHE	2
Гиперметионинемия	MET	1
Болезнь кленового сиропа	MSUD	3
Дефицит орнитинтранскарбамилазы	OTCD	1
Классическая фенилкетонурия	PKU	2
Тирозинемия, 3-го типа	TYR III	1
Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)		
Дефект поглощения карнитина	CUD	2
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью	LCHAD	2
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА- дегидрогеназы	MCAD	2
Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА- дегидрогеназы	SCAD	2
Трифункциональная белковая недостаточность	TFP	1
Дефицит длинноцепочечной ацил-КоА- дегидрогеназы	VLCAD	3
Нарушения обмена органических кислот (ОК)		
Нарушение	Сокращенное название	Количество положительных образцов
2-метилбутирилглицинурия	2MBG	1
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	3MCC	2
Глутаровая ацидемия, 1-го типа	GA I	3
Изобутирилглицинурия	IBG	1
Изовалериановая ацидемия	IVA	2
Дефицит голокарбоксилазы синтетазы	MCD	1
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил-КоА- мутаза)	MUT	1
Метилмалоновая ацидемия (нарушения обмена кобаламина)	cblA, cblB	1
Пропионовая ацидемия	PROP	3
Другие нарушения		
Тяжелый комбинированный иммунодефицит аденозиндезаминазы	ADA-SCID	2
X-сцепленная адренолейкодистрофия	X-ALD	2

В табл. 15 представлены данные по результативности скрининга, включающие ретроспективные подтвержденные положительные образцы, исследованные с помощью масс-спектрометрической системы QSight 225MD.

Результативность скрининга в отношении тяжелого комбинированного иммунодефицита аденозиндезаминазы (ТКИД-АДА) и X-сцепленной адренолейкодистрофии (X-АЛД) была установлена путем сравнения результата, полученного с помощью набора для недриватизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2, и клиническими проявлениями. Результаты представлены в табл. 16.

Таблица 15. Совпадение результатов, полученных с помощью наборов для

недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 и NeoBase.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	62 ²	70	132	45 ¹	41	86
	Отрицательный результат скрининга	28	1591	1619	20	1645	1665
	Итого	90	1661	1751	65	1686	1751

¹ Включает все 15 подтвержденных положительных образцов на нарушения обмена АК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Нарушения обмена аминокислот (АК)		NeoBase		
		1-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
NeoBase 2	Положительный результат скрининга	16 ¹	18	34
	Отрицательный результат скрининга	16	1687	1703
	Итого	32	1705	1737

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
NeoBase 2	Положительный результат скрининга	80 ³	40	120	45 ¹	17	62
	Отрицательный результат скрининга	45	1581	1626	23	1661	1684
	Итого	125	1621	1746	68	1678	1746

¹ Включает все 10 подтвержденных положительных образцов на нарушения ОЖК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Нарушения окисления жирных кислот (ОЖК)	NeoBase		
	1-й процентиль		
	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого

² Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДОТК, обнаруженный обоими методами с использованием 1-го процентилей для граничных уровней.

³ Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДПК, обнаруженный обоими методами с использованием 1-го процентилей для пограничных уровней.

NeoBase 2	Положительный результат скрининга	87 ¹	23 ⁴	110
	Отрицательный результат скрининга	42	1586	1628
	Итого	129	1609	1738

Нарушения обмена органических кислот (ОК)		NeoBase					
		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого	Положительный результат скрининга	Отрицательный результат скрининга	Итого
NeoBase 2	Положительный результат скрининга	57 ¹	23	80	36 ¹	13	49
	Отрицательный результат скрининга	11	1660	1671	5	1697	1702
	Итого	68	1683	1751	41	1710	1751

¹ Включает все 15 подтвержденных положительных образцов на нарушения обмена ОК, обнаруженных обоими методами с использованием 99-го и 99.5-го процентилей для пограничных уровней.

Таблица 16. Результативность скрининга в отношении ТКИД-АДА и Х-АЛД с использованием 99-го и 99.5-го процентилей.

ТКИД-АДА		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный	Норма	Итого	Положительный	Норма	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	2 ¹	75	77	2 ¹	36	38
	Отрицательный результат скрининга	0	1661	1661	0	1700	1700
	Итого	2	1736	1738	2	1736	1738

¹ Включает оба подтвержденных положительных образца на ТКИД-АДА.

Х-АЛД		99-й процентиль			99.5-й процентиль		
		Положительный	Норма	Итого	Положительный	Норма	Итого
Neo-Base 2	Положительный результат скрининга	2 ¹	61	63	2 ¹	15	17
	Отрицательный результат скрининга	0	1675	1675	0	1721	1721
	Итого	2	1736	1738	2	1736	1738

¹ Включает оба подтвержденных положительных образца на Х-АЛД.

ГАРАНТИЯ

Производитель гарантирует качество медицинского изделия до истечения срока его годности (12 месяцев), при условии, что его упаковка не повреждена и соблюдены условия хранения, транспортирования и правильного применения, установленные нормативными документами

⁴ Включает 1 подтвержденный положительный образец на ДПК, не обнаруженный анализом NeoBase, однако обнаруженный анализом NeoBase 2 с использованием 1-го процентилей для пограничных уровней.

и инструкцией по применению.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilcken, B. et al. (2009): Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. *Pediatrics* 124, e241-e248.
2. McHugh, D.M.S. et al. (2011): Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet. Med.* 13, 230-254.
3. Lund, A.M. et al. (2012): Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland - Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 107, 281-293.
4. Nyhan, W.L. et al. (2012): *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*, Third edition, CRC Press.
5. Sun, A. et al. (2012): Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Overview and Outcomes. *Adv. Pediatr.* 59, 209-245.
6. Wilcken, B. et al. (2012): Chapter 3. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. In J.-M. Saudubray et. al (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Pp. 75-86.
7. la Marca, G. (2014): Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101, 174-182.
8. Therrell, B.L. et al. (2015): Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.* 39, 171-187.
9. Al-Jasmi, F.A. et al. (2016): Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Reports* 28, 127-135.
10. Ombrone, D. et al. (2016). Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom. Rev.* 35, 71-84.
11. Giguere, Y. and Berthier, M-T. (2017): Chapter 13. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Quebec: Update. In R.M. Tanguay (ed.), *Hereditary Tyrosinemia, Advances in Experimental Medicine and Biology* 959, Pp. 139-146.
12. Stinton, C. et al. (2017): Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 4855.
13. Therrell, B.L. et al. (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 121, 308-313.
14. Trinh, M.-U. et al. (2003): Quantification of Glutamine in Dried Blood Spots and Plasma by Tandem Mass Spectrometry for the Biochemical Diagnosis and Monitoring of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Clin. Chem.* 49 (4), 681-684.
15. Cavicchi, C. et al. (2009): Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC- MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49, 1292-1295.
16. Batshaw, M.L. et al. (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 113, 127-130.
17. Rufenacht, V. and Haberle, J. (2015): Mini-Review: Challenges in Newborn Screening for Urea Cycle Disorders. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 27-35.
18. De Biase, I. et al. (2015): Quantitative amino acid analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry: Implications for the diagnosis of argininosuccinic aciduria. *Clin. Chim. Acta* 442, 73-74.
19. Azzari, C. et al. (2011): Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127 (6), 1394-1399.
20. la Marca, G. et al. (2013): Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (6), 1604-1610.
21. la Marca, G. et al. (2014): The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by

tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 88, 201-206.

22. Theda, C. et al. (2014): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Further evidence high throughput screening is feasible. *Mol. Genet. Metab.* 111, 55-57.

23. Turgeon, C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 114, 46-50.

24. Vogel, B.H. et al. (2015): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol. Genet. Metab.* 114, 599-603

25. Haynes, C.A. and De Jesus, V.R. (2015): Simultaneous quantitation of hexacosanoyl lysophosphatidylcholine, amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone during FIA-ESI-MS/MS analysis of dried blood spot extracts for newborn screening. *Clin Biochem.* 49, 161-165.

26. Moser, A.B. et al. (2016): Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int. J. Neonatal Screen.* 2:15.

27. Kemper, A.R. et al. (2017): Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet. Med.* 19 (1), 121-126.

28. CLSI, 2013. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard - Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

29. Strnadova, K.A. et al. (2007): Long-Term Stability of Amino Acids and Acylcarnitines in Dried Blood Spots. *Clin. Chem.* 53, 717-722.

30. Adam, B.W. et al. (2011): The stability of markers in dried-blood spots for recommended newborn screening disorders in the United States. *Clin. Biochem.* 44, 1445-1450.

31. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

32. Winter, T. et al. (2017): Contamination of dried blood spots - an underestimated risk in newborn screening. *Clin. Chem. Lab. Med.* 56, 278-284.

33. Hall, E.M. et al. (2015): Influence of Hematocrit and Total-Spot Volume on Performance Characteristics of Dried Blood Spots for Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen.* 1, 69-78.

34. Cavedon, C.T. et al. (2005): Age-Related Variations in Acylcarnitine and Free Carnitine Concentrations Measured by Tandem Mass Spectrometry. *Clin. Chem.* 51, 745-752.

35. Clark, R.H. et al. (2014): Gestational Age and Age at Sampling Influence Metabolic Profiles in Premature Infants. *Pediatrics* 134, e37-e46.

36. Gucciardi, A. et al. (2015): Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatr. Res.* 77 (1), 36-47.

37. CLSI (2014): User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline - Third Edition; CLSI Document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

38. CLSI (2014): Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition; CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

39. CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

40. CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

41. Soldin, S. J. et al. (2011). *Pediatric Reference Intervals*, 7th edition, AACCC Press, Washington DC, USA.

42. Lee, S-Y. et al. (2006): A Report of Two Families with Sarcosinaemia in Hong Kong and Revisiting the Pathogenetic Potential of Hypersarcosinaemia. *Ann. Acad. Med. Singapore* 35, 582-584.

43. Carducci, C. et al. (2006): Quantitative determination of guanidinoacetate and creatine in dried blood spot by flow injection analysis-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta*

364, 180-187.

44. Pauli-Magnus, C. et al. (2000): Characterization of the Major Metabolites of Verapamil as Substrates and Inhibitors of P-glycoprotein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 376-382.
45. Houten, S.M. et al. (2013): Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J. Rare Dis.* 8:57.
46. Williams, J.P. et al. (2015): Waters application note. Gas-Phase Separation of Benzocaine Protonation Site Isomers and Phenylalanine Using Travelling-Wave Ion Mobility MS.
47. Abdenur, J.E. et al. (1998): Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: False positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J. Inher. Metab. Dis.* 21, 624-630.
48. Yamada, K. et al. (2015): Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol. Genet. Metab.* 116, 192-194.
49. Boemer, F. et al. (2014): Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 111, 52-54.
50. Minkler, P.E. et al. (2017): Correcting false positive medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency results from newborn screening; synthesis, purification, and standardization of branched-chain C8 acylcarnitines for use in their selective and accurate absolute quantitation by UHPLC-MS/MS. *Mol. Genet. Metab.* 120, 363-369.
51. Malvagia, S. et al. (2015): Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin. Chim. Acta* 450, 342-348.
52. Armangué, T. et al. (2017): Neonatal detection of Aicardi Goutieres Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. *Mol. Genet. Metab.* 122, 134-139.
53. Kratz, L.E. and Albert, J.S. (2016): 2-Ethylhexanoic acid, found in common plasticizers, leads to an artificial increase in C8 acylcarnitine levels in two neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Clin. Chim. Acta* 461, 59-60.
54. CLSI (2013): Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Third Edition; CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
55. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 117, S308-S314.
56. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>

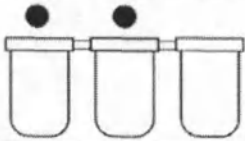
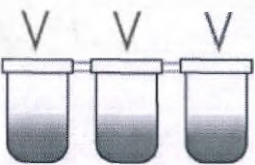
**«Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2
(NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»**

Ведомость итогового протокола

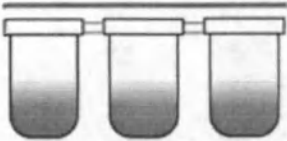
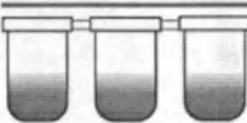
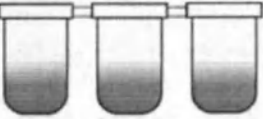
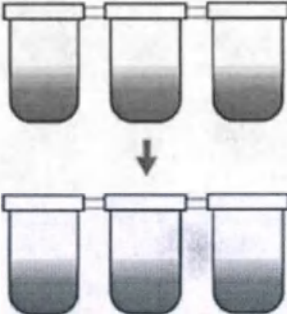
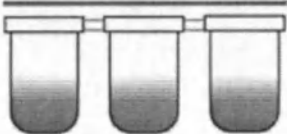
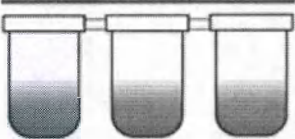
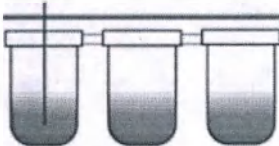
ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

Восстановить флакон внутреннего стандарта NeoBase 2		Добавить 1.4 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) во флакон внутреннего стандарта. Смешивать в течение 60-70 мин, обрабатывать ультразвуком в течение 3 мин при +35 °С.
В случае анализа на SA и Asa приготовить рабочий экстракционный раствор (EWS)		Перенести 126 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) во флакон. Пипетировать 2.6 мл раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) и 1.3 мл восстановленного внутреннего стандарта. Тщательно смешать, избегая контакта с закручивающейся крышкой.
Если анализ на SA и Asa не требуется, приготовить рабочий экстракционный раствор (EWS)		Перенести 129 мл экстракционного раствора NeoBase 2 (NeoBase 2 Extraction Solution) во флакон. Пипетировать 1.3 мл восстановленного внутреннего стандарта. Тщательно смешать, избегая контакта с закручивающейся крышкой.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Выбить диски с контрольными и неизвестными образцами		Использовать микропланшет
Добавить EWS		125 мкл на одну лунку

Продолжение →

Накрыть планшет		Накрыть микропланшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение EWS
Инкубировать сухие пятна крови		Встряхивать на скорости 650-750 об/мин при +45 °С в течение 30 мин
Снять крышку		Осторожно снять крышку микропланшета
Перенести на новый микропланшет		Перенести 100 мкл на новый микропланшет
Накрыть планшет		Накрыть планшет клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение EWS
Загрузить планшет в автоматический пробоотборник		Запустить рабочую программу и создать рабочие списки с помощью подходящих концентраций внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и метода сбора данных
В случае анализа на SA и Asa оставить на 1 час при комнатной температуре		Оставить автоматический пробоотборник на 1 час при комнатной температуре перед измерением
Выполнить измерение		Запустить измерения в рабочей программе

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (RUSP) представляет собой список нарушений, рекомендованных Секретарем Департамента здравоохранения и социальных служб (HHS) для применения персоналом лабораторий в рамках программ всеобщего скрининга новорожденных (NBS). Нарушения в панели RUSP выбраны на основе данных, подтверждающих потенциальную выгоду от проведения скрининга, способности персонала лабораторий выполнять скрининг нарушений и наличия эффективных методов лечения [1]. Американская академия педиатрии (AAP) идентифицирует первичные маркеры для основных и вторичных нарушений RUSP [2], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [3]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [4] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

Табл. 1 включает основные метаболические нарушения RUSP и связанные с ними первичные маркеры из контрольного листа и алгоритма подтверждения АСТ, составленных AAP и ACMG для новорожденных, а также первичные и вторичные маркеры, перечисленные в Руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание). Табл. 2 включает ту же информацию для вторичных метаболических нарушений RUSP. Наличие вторичных маркеров является дополнительным подтверждением результатов скрининга, но их недостаточно для самостоятельного/первичного скрининга конкретного нарушения.

Таблица 1. Основные метаболические нарушения RUSP и другие нарушения, связанные с ними первичные маркеры согласно AAP и ACMG и связанные с ними первичные и вторичные маркеры согласно Руководству CLSI NBS04, 2-е издание.

Основное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Пропионовая ацидемия	X			PROP	C3	C3,C16:1OH\ C17
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил-КоА-мутаза)	X			MUT, MMA	C3	C3,C16:1OH\ C17
Метилмалоновая ацидемия (нарушения обмена кобаламина)	X			cblA, cblB	C3	C3,C16:1OH\ C17
Изовалериановая ацидемия	X			IVA	C5	C5
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы	X			3MCC	C5OH	C5OH
3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия	X			HMG	C5OH	C5OH, C6DC
Дефицит голокарбоксилазы синтазы	X			MCD	C5OH	C5OH,C3
Дефицит В-кетотиолазы	X			BKT	C5OH	C5:1, C5OH, C4:OH

Глутаровая ацидемия, 1-го типа	X			GA I	C5DC	C5DC
Дефект поглощения карнитина/дефект транспортировки карнитина		X		CUD	C0	CO(низк.), C2(низк.), C3(низк.), C16(низк.), C18(низк.), C18:1(низк.)
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		MCAD	C8, C6, C10	C8, C6, C10:1, C10
Дефицит длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		VLCAD	C14:1	C14, C14:1, C14:2, C12, C12:1
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью		X		LCHAD	C16-OH, C18:1-OH	C18OH, C16OH, C16:1OH, C17, C18:1OH, C14OH, C18:2OH
Трифункциональная белковая недостаточность		X		TFP	C16-OH, C18:1-OH	C18OH, C16OH, C16:1OH, C17, C18:1OH, C14OH, C18:2OH
Аргининосукциновая ацидурия			X	ASA	Cit	ASA, Cit
Цитруллинэмия, 1-го типа			X	CIT I	Cit	Cit
Болезнь кленового сиропа			X	MSUD	Лейцин	Leu/Ile/Pro-OH, Val
Гомоцистинурия			X	HCY	Met	Met
Классическая фенилкетонурия			X	PKU	Phe	Phe
Тирозинемия, 1-го типа			X	TYR I	Tyr	SA, Tyr

Основное нарушение RUSP	Другое нарушение	Сокращенное название	Первичный маркер [4]	Первичные и вторичные маркеры [4,5,6]
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (аденозиндезаминазы) ⁵	X	(ADA)-SCID	ADO, D-ADO	ADO, D-ADO
X-сцепленная адренолейкодистрофия ⁶	X	X-ALD	C26:0-LPC	C26:0-LPC, C24:0-LPC, C22:0-LPC, C20:0-LPC, C26, C24, C22, C20

⁵ Указанные маркеры, ADO и D-ADO, связаны только с ТКИД-АДА, но не с другими видами ТКИД.

⁶ Указанные первичные и вторичные маркеры, связанные с X-АЛД, основаны на данных Руководства CLSI NBS04 (2-е издание) [4] и литературных данных [5,6].

Таблица 2. Вторичные метаболические нарушения RUSP, связанные с ними первичные маркеры согласно AAR и ACMG и связанные с ними первичные и вторичные маркеры согласно Руководству CLSI NBS04, 2-е издание.

Вторичное нарушение RUSP	Метаболическое нарушение			Сокращенное название	Первичный маркер [2,3]	Первичные и вторичные маркеры [4]
	Нарушения обмена органических кислот	Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения обмена аминокислот			
Метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией	X			cbIC, cbID	C3	C3, C16:1OH \ C17
Малоновая ацидемия	X			MAL	C3DC	C3DC
Изобутирилглицинурия	X			IBG	C4	C4
2-метилбутирилглицинурия	X			2MBG	C5	C5
3-метилглутаконовая ацидемия, 1-го типа	X			3MGA	C5OH	C5OH
2-метил-3-гидроксимасляная ацидурия	X			2M3HBA	C5OH	C5OH, C5:1
Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы		X		SCAD	C4	C4
Дефицит L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы со средней/короткой цепью		X		M/SCHAD	C4-OH	C4OH, C6OH
Глутаровая ацидемия, 2-го типа		X		GA II (MADD)	C4, C5; C4-C18, насыщенные и ненасыщенные виды	C4-C18, насыщенные и ненасыщенные виды
Дефицит кетоацил-КоА-тиолазы со средней цепью		X		MCKAT	C8, C8-OH, C10-OH	C8, C10
Дефицит 2,4 диеноил-КоА-редуктазы		X		DE RED	C10:2	C10:2
Дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы 1-го типа		X		CPT-1	C0 (выс.), C0/C16+C18	C0 (выс.), C16 (выс.), C18 (выс.), C18:2 (выс.), C18:1 (выс.)
Дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы 2-го типа		X		CPT-2	C16 и/или C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (низк.)

Дефицит карнитина ацилкарнитина транслоказы		X		CACT	C16 и/или C18:1	C14, C16, C18, C16:1, C18:2, C18:1, C2 (низк.)
Аргининемия			X	ARG	Arg	Arg
Цитруллинемия, 2-го типа			X	CIT-2	Cit	Cit
Гиперметионинемия			X	MET	Met	Met
Доброкачественная гиперфенилаланинемия			X	H-PHE	Phe	Phe
Дефект биоптерина в биосинтезе кофактора			X	BIOPT (BS)	Phe	Phe
Дефект биоптерина в регенерации кофактора			X	BIOPT (REG)	Phe	Phe
Тирозинемия, 2-го типа			X	TYR-2	Tyr	Tyr
Тирозинемия, 3-го типа			X	TYR-3	Tyr	Tyr

Перечень литературы:

1. Рекомендуемая унифицированная скрининг-панель (по состоянию на июль 2018 г.). См. на веб-странице: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf>
2. Sweetman, L. et al. (2006): Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* **117**, S308-S314.
3. ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001-. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>
4. CLSI (2017): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline, 2nd edition; CLSI Document NBS04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
5. Turgeon C.T. et al. (2015): Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* **114**(1), 46-50.
6. Huffnagel, I.C. et al. (2017): Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* **122**(4), 209-215.

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**Официальный производитель:**

Wallac Oy (Валлак Ою)
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland
(Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)
Тел: 358-(0)2-267 8111
Факс: 358-(0)2-267 8357

Уполномоченный представитель в РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

Акционерное общество «ПРИБОРЫ»
109028, г. Москва, Певческий переулок, дом 4, строение 1, помещение I, комната 10
Телефон/факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92
Адрес электронной почты: info@pribori.com

Тип анализируемого образца

Образцы цельной капиллярной крови, взятые у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенные на фильтрованной бумаге (DBS-dried blood spots).

Популяционные и демографические аспекты применения

Данное медицинское изделие используется для диагностики *in vitro*, для диагностики у новорожденных на предмет выявления нарушений обмена веществ.
Проводят анализ лица старше 18 лет, со средним профессиональным и высшим медицинским и биологическим образованием.

Потенциальный пользователь

Медицинское изделие создано исключительно для профессионального применения, не предназначено для самодиагностики.
Медицинское изделие могут использовать специалисты в области клинической лабораторной диагностики.

Конкретизация профессионального уровня потенциальных пользователей

Медицинское изделие могут применять врачи клинической лабораторной диагностики, медицинские лабораторные техники (фельдшер, лаборант), биологи клинической лабораторной диагностики.

Область применения

Клиническая лабораторная диагностика

Показания к применению

Набор для неderivatизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) предназначен для количественного определения и анализа концентраций целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) в образцах цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, методом tandemной масс-спектрометрии без derivatизации (MC/MC).

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

Противопоказания

Противопоказаний к применению медицинского изделия для диагностики *in vitro* не выявлено.

Ожидаемые и прогнозируемые побочные действия, связанные с использованием медицинского изделия по назначению

Побочных действий при применении медицинского изделия для диагностики *in vitro* не выявлено.

Остаточные риски, противопоказания, ожидаемые и предсказуемые побочные эффекты, связанные с применением медицинского изделия по назначению, определенному производителем

Результаты процесса управления рисками показывают, что общий остаточный риск медицинского изделия является приемлемым, приняты соответствующие меры для получения производственной и постпроизводственной информации.

Срок хранения и срок годности

Срок хранения «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»: 12 месяцев.

Срок годности «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» составляет 12 месяцев.

Срок годности после вскрытия первичной упаковки «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» составляет 4 недели.

Условия хранения и эксплуатации

Условия хранения и эксплуатации набора:

- Рабочая температура: от +18°C до +25°C (комнатная температура).
- Температура хранения: от +2°C до +8°C.
- Относительная влажность (RH): от 20 до 80% без конденсации.
- Давление: атмосферное.

Хранить в защищенном от света месте.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards)

Срок годности при температуре хранения от +2 °C до +8 °C составляет 12 месяцев.

После вскрытия и восстановления внутренние стандарты стабильны в течение 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C, если они хранятся в повторно закрытом оригинальном флаконе.

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High)

Хранить в холодном и защищенном от влаги и света месте в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем при температуре хранения от +2 °C до +8 °C составляет 12 месяцев.

После вскрытия Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) можно хранить до 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем, который помещается внутри герметизируемого полиэтиленового пакета с влагопоглотителем.

Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed)

Срок годности при температуре хранения от +2 °C до +30 °C составляет 5 лет.

Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers)

Срок годности при температуре хранения от +2 °C до +30 °C составляет 12 месяцев.

Хранение образцов

Известно, что большая часть аминокислот и ацилкарнитинов относительно стабильны, если высушенные образцы крови хранятся при более низких температурах в условиях низкой влажности. Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риски ложноотрицательных результатов скрининга, особенно для аналитов Met,

SA, Gln, C0, C2 и C3.

При хранении образцов следуйте требованиям принятых федеральных, государственных или локальных нормативных документов. Рекомендуется хранить образцы можно хранить в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °C до +8 °C и относительной влажности не более 30%.

СТАБИЛЬНОСТЬ

Стабильность компонентов в режиме реального времени и ускоренные исследования стабильности

Результаты исследований стабильности «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (3044-0010) в режиме реального времени и ускоренные исследования стабильности, а также декларации производителей подтверждают выпуск продукта со следующими сроками годности компонентов:

- 12 месяцев для внутренних стандартов NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и Контролей низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) с момента изготовления при хранении при (+2) - (+8) °C
- 60 месяцев для Микропланшетов. U-образных (Microplate. U-bottomed) с даты изготовления позиции из сырьевого материала при хранении при (+2) - (+30) °C
- 24 месяца для Клеящейся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers) с даты получения партии сырья при хранении при (+2) - (+30) °C.

Стабильность компонентов при транспортировке

На основании исследования с моделированием условий транспортировки все компоненты «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)», (кат. № 3044-0010) могут транспортироваться при температуре окружающей среды. Цикл нагрузки для моделирования условий перевозки при температуре окружающей среды был следующим:

- 1 день -20°C (-30 до -16 °C)
- 5 дней при +25°C (+23 до +27°C)
- 1 день при +35°C (+33 до +37°C)

Данный цикл соответствует средней кинетической температуре 27,5°C за 6 дней.

Стабильность компонентов после вскрытия упаковки

Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards)

После вскрытия и восстановления Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) стабильны в течение 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C, если они хранятся в повторно закрытом оригинальном флаконе.

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High)

После вскрытия Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) можно хранить до 4 недель при температуре от +2 °C до +8 °C в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем, который помещается внутри герметизируемого полиэтиленового пакета с влагопоглотителем.

Стабильность образцов

Известно, что большая часть аминокислот и ацилкарнитинов относительно стабильны, если высушенные образцы крови хранятся при более низких температурах в условиях низкой влажности [29,30]. Хранение образцов в условиях повышенной температуры и влажности увеличивает риски ложноотрицательных результатов скрининга, особенно для аналитов Met,

SA, Gln, C0, C2 и C3.

Влияние срока, температуры и влажности во время хранения на концентрации аналитов было изучено на шести пробах сухих пятен крови взрослого человека. Среднее значение, рассчитанное по шести образцам относительно концентрации нулевого дня в дни 1, 5 и 14 в четырех группах при различных условиях, приведено в табл. 4. Результаты представлены для аналитов, чьи внутренние или обогащенные концентрации позволяют выявлять потенциальные тенденции.

Образцы можно хранить в герметичном пакете с влагопоглотителем не более 5 дней при температуре от +2 °C до +8 °C и относительной влажности не более 30%.

Габариты медицинского изделия и его упаковки

Таблица 17. Габариты и внешний вид медицинского изделия NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit и его упаковки

№ п/п	ТРЕБОВАНИЯ (параметры, характеристики)	ТРЕБУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ (в соответствии с технической документацией)
1.	Коробка «Набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»	Длина: 21,0 см ±5% Ширина: 14,0 см ±5% Высота: 16,0 см ±5% Масса: 884 г ±5%
2.	Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) – 1 пробирка, лиофилизированные	Масса пробирки с крышкой 1,6 г ±5% Высота с крышкой 4,7 см ±5% Высота без крышки 4,4 см ±5% Диаметр крышки 1,3 см ±5% Диаметр пробирки 1 см ±5%
3.	Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) - 3 кассеты фильтровальной бумаги, содержащие по 3 пятна каждого уровня	Масса 3 кассет: 17 г ±5% Масса 1 кассеты: 5,67 г ±5% Длина: 13,8 см ±5% Ширина: 9,8 см ±5%
4.	Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed) – 20 шт.	Масса 20 планшетов: 625 г ±5% 1 планшет: Масса: 31,25 г ±5% Длина: 12,5 см ±5% Ширина: 8,5 см ±5% Толщина: 1,4 см ±5%
5.	Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers) – 20 листов	Масса: 64 г ± 5% Длина: 12,8 см ±5% Ширина: 9,0 см ±5% Толщина: 1,0 см ±5%
6.	Этикетки со штрихкодами для планшетов (Barcode labels for the plates) - 30 шт. (10 различных штрихкодов, по 3 шт. на каждый планшет)	1 Этикетка со штрихкодом: Длина: 6,5 см ±5% Ширина: 0,7 см ±5%
Внешний вид компонентов		
7.	Коробка «Набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»	Картонная коробка.

№ п/п	ТРЕБОВАНИЯ (параметры, характеристики)	ТРЕБУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ (в соответствии с технической документацией)
8.	Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) – 1 пробирка, лиофилизированные	Белый кристаллический порошок упакован в пластиковую пробирку, типа эппендорф, с завинчивающейся крышкой- 1 шт.
9.	Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) - 3 кассеты фильтровальной бумаги, содержащие по 3 пятна каждого уровня	Бумажная кассета, упакованная в фольгированный пакет- 3 уп.
10.	Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed) – 20 шт.	96-луночный пластиковый планшет, без сколов и повреждений, упакованы по 10 штук в пластиковую упаковку- 2 уп.
11.	Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers) – 20 листов	Клейкая пленка, упакована по 10 шт. в пластиковый пакет и картонную упаковку-2 уп.
12.	Этикетки со штрихкодами для планшетов (Barcode labels for the plates) - 30 шт. (10 различных штрихкодов, по 3 шт. на каждый планшет)	Штрих-коды, 30шт.

Маркировка**Этикетки на вторичной упаковке**

Этикетка на боковой стороне коробки:

NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit

REF 3044-0010

PN Packing number: 1066666601

Kit insert version: 1

LOT 666666

2001-01-01

(01)06430000000000
(17)010101
(10)666666

5 0 0 0

Made in Finland

Made in Finland	Сделано в Финляндии
Packing number	Номер упаковки
Kit insert version	Версия инструкции по применению в наборе

Этикетка содержит следующую информацию:

- Код партии
- Срок годности (ДД-ММ-ГГГГ)
- Номер упаковки
- Версия инструкции по применению в наборе
- Уникальный идентификационный код изделия (UDI)

Этикетка на лицевой стороне коробки:

NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit

3044-0010

2

For the quantitative determination of amino acid, succinylacetone, free carnitine, acylcarnitine, nucleoside and lysophospholipid concentrations in dried blood spots / Pour la mesure quantitative des concentrations d'acides aminés, d'acétone succinyl, de carnitine libre, d'acylcarnitine, de nucléoside et de lysophospholipide dans des taches de sang séché / Zur quantitativen Bestimmung der Aminosäure-, Succinylacetone-, freien Carnitin-, Acylcarnitin-, Nukleosid- und Lysophospholipid-Konzentrationen in getrockneten Blutproben / Para la determinación cuantitativa de concentraciones de aminoácido, succinilacetona, carnitina libre, acilcarnitina, nucleósido y lisofosfolípidos en manchas de sangre seca / Per la determinazione quantitativa delle concentrazioni di aminoacidi, succinilacetone, carnitina libera, acilcarnitina, nucleosidi e lisofosfolipidi in macchie di sangue essiccato / Para a determinação quantitativa de concentrações de aminoácidos, succinilacetona, carnitina livre, acilcarnitina, nucleotídeos e lisofosfolídeos em manchas de sangue seco / För kvantitativ bestämning av koncentrationer av aminosyror, succinylacetone, fritt carnitin, acylcarnitin, nukleosid och lysosofolipid i torkade blodfläckar / Til kvantitativ bestemmelse af koncentrationer af aminosyre, succinylacetone, frit carnitin, acylcarnitin, nucleosid og lysophospholipid på tørrede blodpletter

NeoBase 2 Controls Low, High (dried human blood): concentrations on QC certificate, 3 cassettes / Contrôles NeoBase 2 bas, élevés (sang humain séché): concentrations sur le certificat CQ, 3 cassettes / NeoBase 2-Kontrollen, niedrig, hoch (getrocknetes Humanblut): Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, 3 Kassetten / Controles NeoBase 2 bajo, alto (sangre humana seca): concentraciones en el certificado de CC, 3 cassettes / Controlli NeoBase 2 basso, alto (sangue umano essiccato): concentrazioni sul certificato QC, 3 cassette / Controles NeoBase 2, baixa e alta (sangre seco humano): concentrações no certificado de QC, 3 cassetes / NeoBase 2-kontroll er Låg, Hög (torkat humant blod): koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 3 kassetter / NeoBase 2-kontroller lav/hø, (tørret humant blod): koncentrationer på kvalitetskontrolltesten, 3 kassetter

NeoBase 2 Internal Standards: concentrations on QC certificate, d.y. 1 vial / Standards internes NeoBase 2: concentrations sur le certificat CQ, sec. 1 flacon / NeoBase 2 Interne Standards: Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, trocken, 1 Fläschchen / Estándares internos NeoBase 2: concentraciones en el certificado de CC, seco, 1 vial / Standard interni NeoBase 2: concentrazioni sul certificato QC, secco, 1 flacone / Padrões internos NeoBase 2: concentrações no certificado de QC, seco, 1 frasco / NeoBase 2 interna standarder: koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, torr, 1 flaska / NeoBase 2 interne standarder: koncentrationer på kvalitetskontrolltesten, tør, 1 glas

Microplate, U-bottomed, 96 wells, 2 x 10 plates / Microplaque, fond en U, 96 puits, 2 x 10 plaques / Mikroplatte, mit U-Boden, 96 Wells, 2 x 10 Platten / Microplaca, con fondo en U, 96 pocillos, 2 x 10 placas / Micropietra, con fondo a U, 96 pozzetti, 2 x 10 piastre / Microplaca, com fundo em U, 96 poços, 2 x 10 placas / Mikroplatta, med U-formad botten, 96 brunnar, 2 x 10 plattor / Mikroplade, med U-bund, 96 brønde, 2 x 10 plader

Adhesive microplate covers, 2 x 10 sheets / Films protecteurs adhésifs pour microplaques, 2 x 10 films / Selbstklebende Mikroplatten-Abdeckungen, 2 x 10 Bögen / Tapas adhesivas para microplacas, 2 x 10 hojas / Coperture per micropiastre adesive, 2 x 10 fogli / Coberturas adesivas de microplaca, 2 x 10 folhas / Självhäftande höljen till mikroplattan, 2 x 10 blad / Selvkæbende mikropladeforsegler, 2 x 10 ark

0537

2°C / 8°C

For the quantitative determination of amino acid, succinylacetone, free carnitine, acylcarnitine, nucleoside and lysophospholipid concentrations in dried blood spots. (фраза дублируется на 8 языках)	Для количественного определения концентрации аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов в сухих пятнах крови.*
NeoBase 2 Controls Low, High (dried human blood): concentrations on QC certificate, 3 cassettes (фраза дублируется на 8 языках)	Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) (высушенная человеческая кровь): концентрации указаны в сертификате контроля качества, 3 кассеты
NeoBase 2 Internal Standards concentrations on QC certificate, dry, 1 vial (фраза дублируется на 8 языках)	Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards): концентрации указаны в сертификате контроля качества, лиофилизированные, 1 пробирка
Microplate, U-bottomed, 96 wells, 2x 10 plates (фраза дублируется на 8 языках)	Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed), на 96 лунок, 2×10 планшетов
Adhesive microplate covers, 2x10 sheets (фраза дублируется на 8 языках)	Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers), 2×10 листов

*Для Российской Федерации актуально следующее назначение:

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) предназначен для количественного определения и анализа концентраций целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) в образцах цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, методом tandemной масс-спектрометрии без дериватизации (МС/МС).

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование набора
- Назначение набора
- Состав набора и указания по концентрациям компонентов
- Номер по каталогу
- Символ соответствия требованиям директив Европейского союза
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Содержимого достаточно для проведения n тестов»
- Символ «Обратитесь к инструкции по применению»
- Символ «Предел температуры»

Дополнительная маркировка для Российской Федерации**Номер по каталогу:** 3044-0010**Наименование и состав:**

«Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)», в составе:

1. Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) – 1 пробирка, лиофилизированные;
2. Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High) - 3 кассеты фильтровальной бумаги, содержащие по 3 пятна каждого уровня;
3. Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed) – 20 шт.;
4. Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers) – 20 листов;
5. Этикетки со штрихкодами для планшетов (Barcode labels for the plates) - 30 шт. (10 различных штрихкодов, по 3 шт. на каждый планшет);
6. Сертификат контроля качества партии (Lot-specific quality control certificate) – 1 шт.;
7. Инструкция по применению - 1 шт.

Назначение: Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) предназначен для количественного определения и анализа концентраций целевых аналитов (аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина, ацилкарнитина, нуклеозидов и лизофосфолипидов) в образцах цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге, методом tandemной масс-спектрометрии без derivатизации (МС/МС). Только для профессионального применения. Для диагностики in vitro.

Наименование и адрес производителя:

Wallac Oy (Валлак Ою)

Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)

Наименование страны происхождения товара: Финляндия**Наименование и адрес уполномоченного представителя производителя:**

АО «ПРИБОРЫ»

109028, ГОРОД МОСКВА, ПЕР.ПЕВЧЕСКИЙ, Д.4, СТР.1, ПОМЕЩ.1, КОМНАТА 10

+7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92

info@pribori.com

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют.

РУ <указывается номер и дата регистрационного удостоверения>

Масса нетто: _____**Масса брутто:** _____

Этикетка содержит следующую информацию:

- Номер по каталогу
- Наименование и состав
- Назначение набора
- Наименование и адрес производителя
- Наименование страны происхождения товара
- Наименование и адрес уполномоченного представителя производителя
- Фразу «Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют»
- Номер и дата регистрационного удостоверения
- Масса нетто

- Масса брутто

Этикетки на первичной упаковке:

Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High)

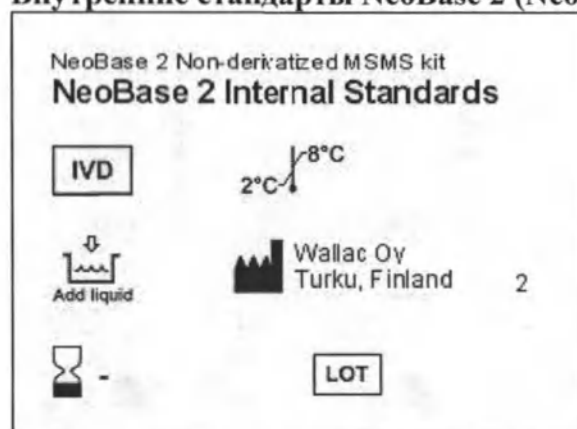


HUMAN ORIGIN	Человеческое происхождение
--------------	----------------------------

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование набора
- Наименование компонента набора
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Содержит вещества человеческого происхождения»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»
- Номер по каталогу компонента набора

Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards)



Add liquid	Добавить жидкость
------------	-------------------

Этикетка содержит следующую информацию:

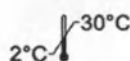
- Наименование набора
- Наименование компонента набора
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Предел температуры»

- Символ «Добавить жидкость»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»

Микропланшеты. U-образные (Microplate. U-bottomed)

Microplate, U-bottomed

10 plates / plaques / Platten / placas / piastre / placas / plattor / plader



Wallac Oy
Turku, Finland

1



Exp.date



Lot no.

Plates (слово дублируется на 8 языках)	Планшетов
Exp. date	Срок годности
Lot no.	Код партии

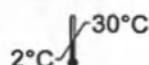
Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование компонента набора
- Количество единиц компонента в наборе
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Обратитесь к инструкции по применению»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»

Клеящиеся пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers)

Adhesive microplate covers

10 sheets / feuilles / Karten / hojas / fogli / folhas / blad / ark



Wallac Oy
Turku, Finland

1



Exp.date



Lot no.

Sheets (слово дублируется на 8 языках)	Листов
Exp. date	Срок годности
Lot no.	Код партии

Этикетка содержит следующую информацию:

- Наименование компонента набора
- Количество единиц компонента в наборе
- Символ «Медицинское изделие для диагностики *in vitro*»
- Символ «Обратитесь к инструкции по применению»
- Символ «Предел температуры»
- Символ «Изготовитель»
- Символ «Использовать до»
- Символ «Код партии»

Информация о содержащихся в медицинском изделии лекарственных препаратах для медицинского применения, фармацевтических субстанциях для медицинского применения

Не применимо. Не содержит лекарственных препаратов для медицинского применения. Не содержит фармацевтических субстанций для медицинского применения.

Информация о наличии в медицинском изделии материалов животного и (или) человеческого происхождения

Вещества человеческого происхождения

Данный набор содержит контроли, полученные из крови человека. Человеческая кровь была проверена методами, одобренными FDA, или аналогичными на наличие поверхностного антигена гепатита В, антител к гепатиту С и ВИЧ I и II типов с отрицательным результатом анализа.

Хотя материал человеческого происхождения, из которого изготовлено это медицинское изделие, не содержит антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg, не существует известного способа гарантировать, что продукты человеческого происхождения не передают гепатит или ВИЧ. Обращайтесь со всеми контролями как с потенциально инфицированными.

Вещества животного происхождения

Не применимо. В данном медицинском изделии не содержатся вещества животного происхождения.

Информация о порядке установки, монтажа, настройки, калибровки и иных действиях, необходимых для ввода медицинского изделия в эксплуатацию

Не применимо. Данное медицинское изделие не подлежит установке, монтажу и вводу в эксплуатацию.

Принцип калибровки

Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 откалиброван по немеченым эталонным соединениям с известными количественными характеристиками и чистотой.

В процессе работы с набором для расчета результата используется метод внутренней калибровки.

Основным принципом расчета результатов (количественного анализа) является определение соотношения между интенсивностью пика интересующего анализируемого вещества и интенсивностью пика внутреннего стандарта. Концентрация анализируемого вещества

определяется путем умножения этого отношения на концентрацию внутреннего стандарта. В расчет концентрации целевого анализируемого вещества включается ряд переменных, и эти переменные необходимо ввести в программное обеспечение tandemного масс-спектрометра для расчета. Формула для расчета концентрации анализируемого вещества вместе с соответствующими переменными представлена уравнением:

$$C_{\text{Аналита}} = \frac{I_{\text{Аналита}} \times V_{\text{экстракции}} \times C_{IS}}{I_{IS} \times V_{BS} \times RRF}$$

Где:

$C_{\text{Аналита}}$ – концентрация целевого аналита (мкМ)

$I_{\text{Аналита}}$ – интенсивность целевого аналита (счетов/сек)

$V_{\text{экстракции}}$ – объем экстракции образца (мкл)

C_{IS} – концентрация внутреннего стандарта (мкМ)

I_{IS} – интенсивность внутреннего стандарта (счетов/сек)

V_{BS} – объем крови, содержащийся в панче DBS (dried blood spot – сухое пятно крови)

RRF – относительный коэффициент (relative response factor), который определяется в процессе валидации системы методистом уполномоченного представителя производителя

Метрологическая прослеживаемость

Калибровка «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» осуществляется с помощью гравиметрии.

Референсные внутренние стандарты (меченые аналиты, вторичные калибраторы) калибруются по первичным калибраторам (немеченые аналиты). С первичными и вторичными калибраторами сопоставляются значения, полученные для внутренних стандартов набора (меченые аналиты) и контрольных образцов (немеченые аналиты).

Первичные калибраторы изготовлены из твердых материалов, которые взвешивают, растворяют и волуометрически разбавляют до определенных концентраций. Химическую чистоту референсных соединений проверяют с помощью ВЭЖХ; химический состав проверяют с помощью 1Н-ЯМР относительно стандарта малеиновой кислоты (Фармакопея США, номер по каталогу 1374500) или диметилсульфона (Sigma-Aldrich, номер по каталогу 41867).

Информация о материалах для взятия и транспортировки образца или характеристики материалов, рекомендованных для этих целей

Материалы не поставляются.

Требования к помещениям, в которых предполагается установка (монтаж) медицинского изделия, а также требования к подготовке или квалификации лиц, осуществляющих установку (монтаж) медицинского изделия (при наличии)

Не применимо.

Обслуживание и ремонт

Не применимо.

Информация о порядке обработки медицинского изделия для его повторного использования, включая очистку, дезинфекцию, упаковку и при необходимости метод повторной стерилизации (если медицинское изделие предназначено для многоразового использования), а также критерии непригодности медицинского изделия для применения

Не применимо.

Информация в отношении медицинского изделия, предназначенного для самотестирования потребителем

Не применимо. Данное медицинское изделие не предназначено для самотестирования.

Информация о природе, типе, а также (при необходимости) об интенсивности и распределении излучения (электромагнитное, ионизирующее, иное) медицинского изделия и способах защиты потребителей и третьих лиц от непреднамеренного излучения в процессе эксплуатации медицинского изделия (если медицинское изделие создает опасный или потенциально опасный уровень излучения при использовании по назначению)

Не применимо.

Информация об обстоятельствах, при которых потребитель должен проконсультироваться с медицинским работником

Не применимо.

Сведения об ограничениях или несовместимости с медицинским изделием отдельных лекарственных средств или биологических материалов (если медицинское изделие предназначено для введения лекарственных средств или биологических материалов)

Не применимо. Данное медицинское изделие не предназначено для введения лекарственных средств или биологических материалов.

Перечень и описание материалов медицинского изделия, вступающих в непосредственный контакт с телом пациента (телом человека)

Не применимо. Медицинское изделие не контактирует с телом пациента (телом человека) ни напрямую, ни опосредованно.

Данные о безопасности ЭМС

Не применимо.

Валидация и верификация программного обеспечения

Не применимо. Не содержит ПО.

Информация о ранее зарегистрированных версиях медицинского изделия

Наборы диагностических реагентов *in vitro* и расходные материалы NeoBase и CHS для tandemного масс-спектрометра с тремя квадруполями Waters, с принадлежностями.

Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2010/07492 от 22.07.2010.

Описание или полный список различных конфигураций/исполнений медицинского изделия для диагностики *in vitro*

NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit выпускается в одном варианте исполнения – на 960 тестов.

Условия транспортировки

Транспортировка набора может осуществляться любым способом с соблюдением условий хранения*.

Материалы и упаковка обеспечивают возможность использования набора после транспортировки и хранения в соответствии с рекомендациями, представленными в инструкции по применению.

*Условия транспортировки набора: +2...+8. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Утилизация

Наборы с истекшим сроком годности, использованные изделия, образцы утилизируют в соответствии с принятыми государственными или локальными нормативными документами государства, в котором осуществляется их продажа.

Сотрудники лаборатории, в которой производятся исследования, несут ответственность за обращение и утилизацию образующихся отходов и сточных вод в соответствии с их типом и степенью опасности, согласно всем применимым нормам и правилам.

Уничтожение изделий осуществляется организациями, имеющими соответствующую лицензию, на специально оборудованных площадках, полигонах и в помещениях в соответствии с требованиями, предусмотренными существующими законами государства, в котором осуществляется их продажа, и с соблюдением обязательных требований по охране окружающей среды.

Защита окружающей среды

Во время эксплуатации и хранения медицинское изделие не оказывает отрицательного влияния на пациента, медицинских работников и на окружающую среду при соблюдении правил, описанных в инструкции по применению.

Информация о необходимости направления сообщения производителю или его уполномоченному представителю о нежелательных событиях, которые имеют признаки неблагоприятного события (инцидента)

Для получения технической консультации и поддержки просьба обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории Российской Федерации:

АО «ПРИБОРЫ»

Адрес: 109028, город Москва, Певческий пер., д. 4 стр. 1, помещ. I, комната 10

Тел./факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92

e-mail: info@pribori.com

В случае выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, нежелательных реакций при его применении, особенностей взаимодействия медицинских изделий между собой, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий, необходимо направить сообщение, содержащее указанные сведения, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в соответствии с действующим законодательством.

Перечень стандартов

№	НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА
1	EN ISO 13485:2016 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования к регулированию
2	EN ISO 13612:2014 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
3	EN ISO 23640:2015 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
4	EN 13641:2002 Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro.
5	EN ISO 14971:2019 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
6	EN ISO 18113-1:2012 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие

	требования
7	EN ISO 18113-2:2012 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения
8	EN ISO 15223-1:2021 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
9	EN ISO 17511:2021 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибратором и контрольным материалам.
10	Директива Европейского парламента и совета Европы 98/79/EC от 27 октября 1998 года

Данные о выпуске или последнем пересмотре инструкции по применению

Выпуск инструкции по применению был осуществлен 01.08.2022 года.

Версия инструкции № 004.

Прошито и скреплено печатью:

37 (тридцать семь) листов

Пен. обл. АД
М. Ефимов