



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 23. DEZ. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

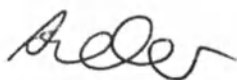


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Diagnostikс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 20 December 2022****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp****Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim****2022**

REF

I

Σ

SYSTEM

07027940190

07027940500

100

cobas e 402

cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
TP1NP	10119

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего P1NP в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используют для контроля эффективности терапии после диагностики остеопороза^{1,2,3} у женщин в постменопаузе и у пациентов с болезнью Педжета.^{4,5,6}

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах **cobas e**.

Теоретическое обоснование

Коллаген 1 типа является важным компонентом костного матрикса; остеобласты секретируют молекулу его предшественника — проколлагена — во время формирования костной ткани.⁷

Проколлаген 1 типа содержит как N-(амино), так и C-(карбокси) терминальные фрагменты. Эти фрагменты (пропептиды) отщепляются под воздействием ферментов во время формирования костного матрикса и высвобождаются в кровоток. Пропептид, определяемый с использованием теста Elecsys total P1NP, отщепляется от N-конца, поэтому P1NP — это N-терминальный-пропептид проколлагена-1 типа. P1NP высвобождается в процессе образования коллагена 1 типа и его последующего включения в костный матрикс и поэтому может считаться истинным маркером формирования костной ткани.^{8,9} P1NP, по-видимому, высвобождается в виде тримера (отщепившегося от тримера проколлагена), но быстро распадается на мономеры в результате термической деградации.^{10,11} Тест Elecsys P1NP выявляет обе фракции, присутствующие в крови, и поэтому называется тестом на общий P1NP.

В течение нескольких месяцев после начала антирезорбтивной терапии^{12,13} или применения анаболических¹³ уровни циркулирующего общего P1NP значительно изменяются. Субоптимальный ответ на лечение может указывать на несоблюдение режима лечения или наличие вторичных причин остеопороза, на которые нужно обратить внимание.

Уровень P1NP в сыворотке крови был выбран рабочей группой IOF-IFCC по стандартам маркеров костного ремоделирования в качестве маркера формирования костной ткани, в основном исходя из следующих критериев:

- изучено применение этого параметра как для прогнозирования переломов, так и для контроля эффективности терапии остеопороза;
- тест широко доступен, подходит для образцов сыворотки и плазмы крови, алгоритмы работы с образцами и поддержание их стабильности подробно описаны и проверены.⁷

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 12 мкл образца инкубируют с биотинилированным моноклональным антителом, специфичным к P1NP.
- 2-я инкубация: После добавления покрытых стрептавидином микрочастиц и специфичного к P1NP моноклонального антитела, меченного рутиниевым комплексом³, формируется сэндвич-комплекс, который связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через **cobas link**.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета **cobas e** промаркирована как TP1NP.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-P1NP-Ат-биотин, 1 флакон, 10.3 мл: Биотинилированное моноклональное анти-P1NP антитело (мышинное) 2.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2 Анти-P1NP-Ат- $Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 флакон, 7.2 мл: Моноклональное анти-P1NP антитело (мышинное), меченное рутиниевым комплексом, 2.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для *in vitro* диагностики для использования квалифицированным медицинским персоналом. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциально биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методами.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

Elecsys total P1NP

cobas®

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:

в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Для сбора плазмы крови можно использовать пробирки с Li-гепарином и разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\pm 2x$ предел измерения холостой пробы + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 24 часа при 15-25 °C, 5 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать и размораживать до 5 раз без негативных последствий.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Примечание: избегайте гемолиза! Видимый гемолиз в образцах может стать причиной интерференции.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 03141080190, total P1NP CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл

- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов

- Общее лабораторное оборудование

- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно стандартных образцов, приготовленных путем добавления точных навесок нативного P1NP в сыворотку крови человека, не содержащую аналита.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего набора реагентов (т.е. кассеты cobas e, которая находилась на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты cobas e на анализаторе
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Elecsys total P1NP

cobas®

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в мкг/л или нг/мл).

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.062 ммоль/л или ≤ 100 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 205 нмоль/л или ≤ 50 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл

Критерий: для концентраций ≤ 15 нг/мл отклонение составляет ≤ 1.5 нг/мл. Для концентраций > 15 нг/мл отклонение составляет $\leq 10\%$.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях P1NP до 3900 мкг/л (нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация мг/л
Ибандронат	6
Актонель (ризедронат)	150
Фосамакс (алендронат)	350
β -эстрадиол	2.5
β -эстрадиола-17-валерат	2.5
β -эстрадиола-3-сульфат	2.5
Карбонат кальция	2500
Витамин D3	0.075

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Цитотоксические препараты могут влиять на метаболизм костной ткани. У пациентов, получавших такую терапию, результаты теста следует интерпретировать с осторожностью.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

5-1200 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1200 нг/мл (или до 2400 нг/мл для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 2.5 нг/мл

Предел обнаружения = 5 нг/мл

Предел количественного определения = 10 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы с концентрациями P1NP выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 100 мкг/л (нг/мл).

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

При анализе сывороток крови пациентов с почечной недостаточностью может наблюдаться феномен нелинейного разведения.

Ожидаемые значения

У 573 здоровых женщин-добровольцев, которые были включены в исследование детерминант потери костной массы (OFELY^{14,15}), были отобраны образцы сыворотки крови и определен уровень общего P1NP. Были получены следующие результаты (мкг/л или нг/мл):¹⁶

	Постменопауза			Пременопауза
	Все	ЗГТ ^b +	ЗГТ-	Все
N	444	154	290	129
5-й перцентиль	16.27	14.28	20.25	15.13
Медиана	37.09	28.48	42.94	27.80
Среднее значение	40.43	31.74	45.05	30.10

Elecsys total P1NP

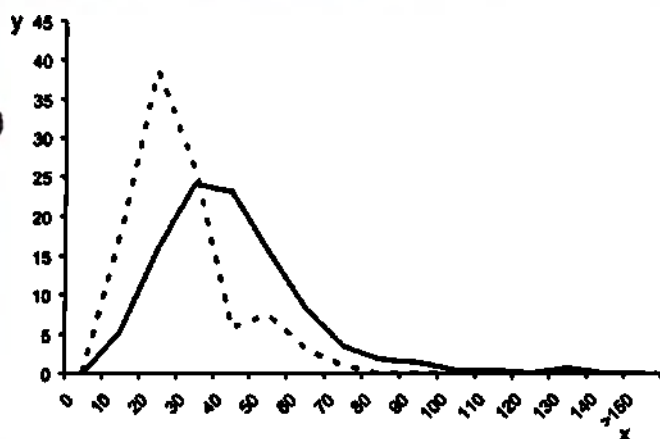
cobas®

	Постменопауза			Пременопауза
	Все	ЗГТ ^{b)} +	ЗГТ-	Все
95-й процентиль	73.87	58.92	76.31	58.59

b) ЗГТ = пациентки, получающие заместительную гормональную терапию

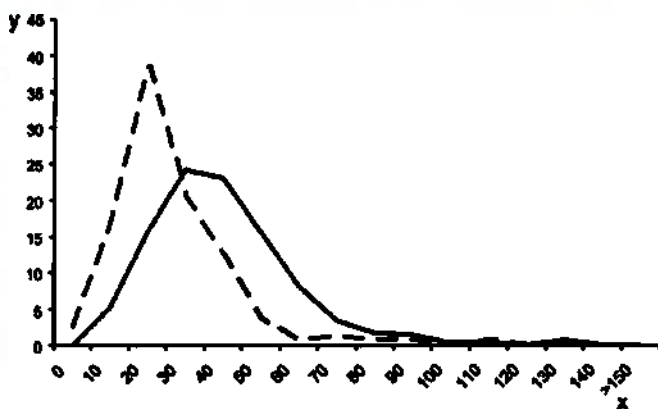
Ниже сопоставлены графики частоты встречаемости диапазонов концентраций общего P1NP у клинически здоровых, не получавших лечение женщин в пре- и постменопаузе (рис. 1). На рис. 2 сопоставлены диапазоны концентраций P1NP у женщин в постменопаузе, получающих и не получающих ЗГТ.

Рисунок 1: Частота встречаемости концентраций общего P1NP (мкг/л или нг/мл) у клинически здоровых, не получавших лечение женщин в пре- (n = 129) и пост- (n = 290) менопаузе



x: общий P1NP (мкг/л или нг/мл) — —: пременопауза
y: частота (%) —: постменопауза

Рисунок 2: Влияние заместительной гормональной терапии на частоту встречаемости концентраций общего P1NP (мкг/л или нг/мл) у женщин в постменопаузе, получавших («ЗГТ+»; n = 154) и не получавших лечение («ЗГТ-»; n = 290)



x: общий P1NP (мкг/л или нг/мл) — —: ЗГТ+
y: частота (%) —: ЗГТ-

По данным измерений наблюдаются минимальные суточные или сезонные колебания (приблизительно 6 %) общего P1NP^{17,18}, а прием пищи или рацион значимо не влияют на его уровень в сыворотке крови.^{19,20}

Выраженное повышение уровня общего P1NP в сыворотке крови наблюдается при метастатическом поражении костной ткани и может встречаться при почечной недостаточности.^{21,22,23} Состояния, вызывающие вторичный остеопороз, могут влиять на уровень общего P1NP.^{24,25}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение мкг/л (нг/мл)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) мкг/л (нг/мл)	Коеф. вариации (C-V) %	Станд. откл. (SD) мкг/л (нг/мл)	Коеф. вариации (C-V) %
Сыворотка крови человека 1	6.24	0.137	2.2	0.144	2.3
Сыворотка крови человека 2	15.6	0.246	1.6	0.313	2.0
Сыворотка крови человека 3	577	10.2	1.8	13.8	2.4
Сыворотка крови человека 4	596	11.8	2.0	13.8	2.3
Сыворотка крови человека 5	1163	41.2	3.5	44.5	3.8
PC ^{c)} Varia1	29.7	0.480	1.6	0.599	2.0
PC Varia2	211	3.78	1.8	4.48	2.1

c) PC = PreciControl

Сравнение методов

a) При сравнении теста Elecsys total P1NP, [REF] 07027940190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys total P1NP, [REF] 03141071190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 139

Регрессия Пассинга — Баблока²⁶ Линейная регрессия

$$y = 0.986x - 1.73$$

$$y = 0.980x - 2.30$$

$$r = 0.975$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 7.24 до 1161 нг/мл.

b) При сравнении теста Elecsys total P1NP, [REF] 07027940190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys total P1NP, [REF] 07027940190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 135

Регрессия Пассинга — Баблока²⁶ Линейная регрессия

$$y = 0.978x - 1.18$$

$$y = 1.03x - 5.81$$

$$r = 0.983$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 6.09 до 1076 нг/мл.

Elecsys total P1NP

cobas®

Аналитическая специфичность

Не наблюдалось перекрестной реактивности со следующими аналитами: β -CrossLaps, N-MID Osteocalcin, паратиреоидный гормон (ПТГ) и 25-гидроксивитамин D.

Список литературы

- Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11(4):295-303.
- Garnero P, Stevens RE, Ayres SA, et al. Short-term effects of new synthetic conjugated estrogens on biochemical markers of bone turnover. *J Clin Pharmacol* 2002;42(3):290-296.
- Sharp CA, Evans SF, Risteli L, et al. Effects of low- and conventional-dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older post-menopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996;26:763-771.
- Alvarez L, Guanabens N, Peris P, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to treatment of Paget's disease. *Bone* 2001;29(5):447-452.
- Alvarez L, RicOs C, Peris P, et al. Components of biological variation of biochemical parameters in Paget's bone disease. *Bone* 2000;26(6):571-576.
- Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004;35:224-230.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
- Orum O, Hansen M, Jensen CH, et al. Procollagen type 1 N-terminal Propeptide (P1NP) as an indicator of type 1 collagen metabolism: ELISA development, reference interval, and hypovitaminosis D induced hyperparathyroidism. *Bone* 1996;19(2):157-163.
- Brandt J, Frederiksen JK, Jensen CH, et al. The N- and C-terminal propeptides of human procollagen type 1 (P1NP and P1CP): molecular heterogeneity and assay technology. Pgs. 73-81 In *Bone Markers Biochemical and Clinical perspectives*. Eds. Eastell R, Baumann M, Hoyle NR and Wiczorek L. Dunitz, London 2001.
- Jensen CH, Hansen M, Brandt J, et al. Quantification of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 (P1NP): Comparison of ELISA and RIA with respect to different molecular forms. *Clin Chim Acta* 1998;269(1):31-41.
- Brandt J, Krogh TH, Jensen CH, et al. Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 in relation to assay technology. *Clin Chem* 1999;45(1):47-53.
- Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBM* 2010;25(10):2251-5.
- Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for Total N-Terminal Propeptide of Type I Collagen in Postmenopausal Osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54(1):188-96.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over four years: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Clausat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-1536.
- Data on File at Roche. Evaluation Report V 2.0 Elecsys P1NP 2004 Project #E14016 Study # X02P023/B01P029.
- Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, et al. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect upon bone turnover in adult growth hormone deficiency. *Bone* 2003;32(2):170-179.
- Blumsohn A, Naylor KE, Timm W, et al. Absence of marked seasonal change in bone turnover: A longitudinal and multicentre cross-sectional study. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1274-1281.
- Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002;30(6):886-890.
- Clowes JA, Robinson RT, Heller SR, et al. Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: Euglycemic and hypoglycaemic hyperinsulinemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3324-3329.
- Marin L, Koivula MK, Jukkola-Vuorinen A, et al. Comparison of total and intact aminoterminal propeptide of type I procollagen assays in patients with breast cancer with or without bone metastases. *Ann Clin Biochem* 2011;48(5):447-451.
- Oremek GH, Sauer-Eppel H and Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer Res* 2007;27(4a):1961-2.
- Koizumi M, Takahashi S, and Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003;23(5b):4095-9.
- Eastell R. and Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):908-923.
- Cavalier E, Lukas P, Carlisi A, et al. Aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in chronic kidney disease patients: the assay matters. *Clin Chim Acta* 2013;425:117-8.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

СИМВОЛЫ

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после растворения или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Показания

Иммуноtest для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения общего P1NP в сыворотке и плазме крови человека.

Данный тест используют для контроля эффективности терапии после диагностики остеопороза у женщин в постменопаузе и у пациентов с болезнью Педжета.

Электрохемилюминесцентный иммуноtest "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 5 мкг/л (нг/мл).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 15 - 1200 нг/мл в пределах 90-110 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7 %

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (PC V1) и образца 2 (PC V2) находится в пределах 90-110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
20%	70 – 250
50%	330 – 560
80%	680 – 1100

pH

R1	7,1 - 7,3
R2	7,1 - 7,3
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,918-1,122 г/см ³
R2	0,918-1,122 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты — до истечения указанного срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP).

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки

изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой — M, объем реагента во флаконе 6,4 мл, флакон с черной крышкой — R1, объем реагента во флаконе 10,3 мл, флакон с черной крышкой — R2, объем реагента во флаконе 7,2 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 110 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ± 10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 107 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

В соответствии с Регламентом EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики in vitro
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики in vitro
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
22. Уникальный идентификатор товара

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Состав
4. ACN (номер теста)
5. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурный диапазон
9. Только для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Логотип изготовителя
12. Предупреждение: Опасность для здоровья
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"),

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Издание предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО

«Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495

229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше).

Кат. номер 07027940190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Модули иммунохимических cobas e:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801).

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c303, cobas e402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (total P1NP CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany.

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 декабря 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

07027940500V6.0

Elecsys total P1NP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения общего N-терминального пропептида проколлагена I типа P1NP в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys total P1NP cobas e analyzers/TP1NP).

производства «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 20 декабря 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикас ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdä); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Финк Е., Кормьер К., Штайнметц П. (Fink E, Cormier C, Steinmetz P) и др. "Различия в способности нескольких биохимических маркеров костной ткани оценивать высокий метаболизм костной ткани в ранней менопаузе и ответ на терапию алендронатом". Журнал "Остеопороз. Международный" 2000;11(4):295-303.
- 2 Гарнеро П., Стивенс Р.Е., Айрес С.А. (Garnero P, Stevens RE, Ayres SA) и др. "Краткосрочное влияние новых синтетических конъюгированных эстрогенов на биохимические маркеры метаболизма костной ткани". "Журнал клинической фармакологии" 2002;42(3):290-296.
- 3 Шарп К.А., Эванс С.Ф., Ристели Л. (Sharp CA, Evans SF, Risteli L) и др. "Влияние низких и обычных доз транскутанной HRT в течение 2 лет на метаболизм костной ткани у молодых и пожилых женщин в постменопаузе". "Европейский журнал клинических исследований" 1996;26:763-771.
- 4 Альварес Л., Гуанабенс Н., Перис П. (Alvarez L, Guanabens N, Peris P) и др. "Полезность биохимических маркеров метаболизма костной ткани в оценке ответа на лечение болезни Педжета". Журнал "Кость" 2001;29(5):447-452.
- 5 Альварес Л., РикОс К., Перис П. (Alvarez L, RicOs C, Peris P) и др. "Компоненты биологической вариации биохимических параметров при болезни Педжета". Журнал "Кость" 2000;26(6):571-576.
- 6 Рейд И.Р., Дэвидсон Д.С., Ватти Д. (Reid IR, Davidson JS, Wattie D) и др. "Сравнительная реакция маркеров метаболизма костной ткани на терапию бисфосфонатами при болезни Педжета". Журнал "Кость" 2004;35:224-230.
- 7 Васикаран С., Истелл Р., Брюер О. (Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O) и др. "Маркеры метаболизма костной ткани для прогнозирования риска переломов и мониторинга лечения остеопороза: необходимость в международных референсных стандарта x". Журнал "Остеопороз. Международный" 2011;22:391-420
- 8 Орум О., Хансен М., Дженсен К.Х. (Orum O, Hansen M, Jensen CH) и др. "N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) как индикатор метаболизма коллагена 1 типа: разработка ELISA, референсный интервал и гиперпаратиреоз, вызванный гиповитаминозом D". Журнал "Кость" 1996;19(2):157-163.
- 9 Брандт Д., Фредериксен Д.К., Дженсен К.Х. (Brandt J, Frederiksen JK, Jensen CH) и др. "N- и C-терминальные пропептиды человеческого проколлагена 1 типа (P1NP и P1CP): молекулярная гетерогенность и технология анализа". Стр. 73-81 В книге "Маркеры костной ткани. Биохимические и клинические перспективы". Ред. Эстелл Р., Баумэнн М., Хойли Н.Р. и Вейкзорек Л. (Eastell R, Baumann M, Hoyle NR and Wiczorek L). Изд-во "Дунитц" (Dunitz), Лондон 2001.
- 10 Дженсен К.Х., Хансен М., Брандт Д. (Jensen CH, Hansen M, Brandt J) и др. "Количественное определение N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1 типа (P1NP): Сравнение ELISA и RIA в отношении различных молекулярных форм". Журнал "Протоколы клинической химии" 1998;269(1):31-41.
- 11 Брандт Д., Крог Т.Х., Дженсен К.Х. (Brandt J, Krogh TH, Jensen CH) и др. "Термическая нестабильность тримерной структуры N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1 типа в связи с технологией анализа". Журнал "Клиническая химия" 1999;45(1):47-53.
- 12 Грей А., Болланд М., Ватти Д. (Grey A, Bolland M, Wattie D) и др. "Длительная антирезорбтивная активность золедроната: рандомизированное контролируемое исследование". "Журнал исследований костей и минералов" (JBMR) 2010;25(10):2251-5.
- 13 Гарнеро П., Верне П., Хойл Н. (Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N). "Оценка полностью автоматизированного анализа сыворотки крови на общий N-терминальный пропептид коллагена I типа при постменопаузальном остеопорозе". Журнал "Клиническая химия" 2008;54(1):188-96.
- 14 Гарнеро П., Сорней-Рендю Е., Чапуи М.К. (Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC) и др. "Маркеры метаболизма костной ткани предсказывают постменопаузальную потерю костной массы предплечья в течение четырех лет: исследование OFELY". "Журнал исследований костей и минералов" 1999;14:1614-1621.
- 15 Гарнеро П., Сорней-Рендю Е., Клаусрат Б. (Garnero P, Sornay-Rendu E, Clausrat B) и др. "Биохимические маркеры метаболизма костной ткани, эндогенные гормоны и риск переломов у женщин в постменопаузе: исследование OFELY". "Журнал исследований костей и минералов" 2000;15:1526-1536
- 16 Данные в файле компании "Рош" (Roche). "Отчет об оценке V 2.0 Elecsys P1NP 2004 Проект #E14016 Исследование # X02P023/B01P029".
- 17 Ахмад А.М., Хопкинс М.Т., Фрейзер В.Д. (Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD) и др. "Секреторный характер паратиреоидного гормона, циркулирующая активность и влияние на метаболизм костной ткани при дефиците гормона роста у взрослых". Журнал "Кость" 2003;32(2):170-179.
- 18 Блумсон А., Нейлор К.Е., Тимм В. (Blumsohn A, Naylor KE, Timm W) и др. "Отсутствие выраженных сезонных изменений в метаболизме костной ткани: Продольное и многоцентровое кросс-секционное исследование". "Журнал исследований костей и минералов" 2003;18(7):1274-1281.
- 19 Кловес Д.А., Ханнон Р.А., Яп Т.С. (Clowes JA, Hannon RA, Yap TS) и др. "Влияние питания на маркеры метаболизма костной ткани и его воздействие на биологическую вариабельность измерений". Журнал "Кость" 2002;30(6):886-890.
- 20 Кловес Д.А., Робинсон Р.Т., Хеллер С.Р. (Clowes JA, Robinson RT, Heller SR) и др. "Острые изменения метаболизма костной ткани и ПТГ, индуцированные инсулином и глюкозой: Исследования эугликемического и гипогликемического гиперинсулинемического зажима". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2002;87:3324-3329.

- 21 Мейрин Л., Койвула М.К., Джаккола-Вуоринен А. (Marin L, Koivula MK, Jukkola-Vuorinen A) и др. "Сравнение анализов общего и интактного аминотерминального пропептида проколлагена I типа у пациентов с раком молочной железы с костными метастазами или без них". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2011;48(5):447-451.
- 22 Оремек Д.Х., Сауэр-Эппель Х. и Клепзиг М. (Oremek GH, Sauer-Eppel H, Klepzig M). "Общий аминотерминальный пропептид проколлагена 1 типа (общий P1NP) как маркер костного метастазирования в гинекологических карциномах". Журнал "Противораковые исследования" 2007;27(4a):1961-2.
- 23 Койзуми М., Такахаши С и Огата Е. (Koizumi M, Takahashi S, Ogata E). "Сравнение сывороточных маркеров костной резорбции в диагностике скелетных метастазов". Журнал "Противораковые исследования" 2003;23(5b):4095-9.
- 24 Истелл Р. и Зулк П. (Eastell R, Szulc P). "Использование маркеров метаболизма костной ткани при постменопаузальном остеопорозе". Журнал "Ланцет. Диабет и Эндокринология" 2017;5(11):908-923.
- 25 Кавалье Е., Лукас П., Карлиси А. (Cavalier E, Lukas P, Carlisi A) и др. "Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) у пациентов с хронической болезнью почек: анализ имеет значение". Журнал "Протоколы клинической химии" 2013;425:117-8.
- 26 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать восьмого апреля две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 5-2739.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

В.А. Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

В.А. Тумина

