



Wallac Oy
Mustionkatu 6
FI-20750 Turku, Finland

Phone +358 - (0)2 - 267 8111
Fax +358 - (0)2 - 267 8357
www.perkinelmer.com

**INSTRUCTION FOR USE
OF THE MEDICAL DEVICE
«NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution»**

Developer:

Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland
Tel: 358-(0)2-267 8111
Fax: 358-(0)2-267 8357

Name and address of the place of production:

Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland

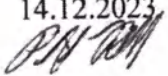
Official manufacturer:

Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland
Tel: 358-(0)2-267 8111
Fax: 358-(0)2-267 8357

Authorized Representative in the Russian Federation

JSC "PRIBORI"
109028, Moscow, Pevchesky Pereulok 4, building 1, premises I, room 10
Tel./fax: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92
Email address: info@pribori.com

Approved:

Full name Petri Kallio (Petri Kallio)
Position: Managing Director (Managing Director)
Company: Wallac Oy (Wallac Oy)
Date: 14.12.2023
Signature: 
Seal:

I confirm that in accordance with Finland's Trade Register, _____

Petri Kallio

has the right alone/~~have the right together~~ to represent the company

Wallac Oy

and that ~~he/she~~ has / ~~they have~~ signed this document personally.

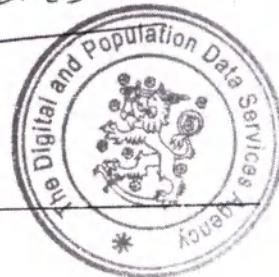
Turku, Finland

19th December 2023

Ex officio:

M
VEERA AIRIKKI
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradsskrivare, notarius publicus
District Registrar, Notary Public

Fee 20 €



Wallac Oy Business Identity Code: 0937168-4

Registered office: Turku

**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ
«Раствор для определения наличия сукцинилукетона NeoBase 2 (NeoBase
2 Succinylacetone Assay Solution)»**

Разработчик:

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

Наименование и адрес места производства:

Wallac Oy (Валлак Ою),
Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland (Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)

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

АО «ПРИБОРЫ»
109028, город Москва, Певческий пер., д. 4 стр. 1, помещ. 1, комната 10
Тел./факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92
Адрес электронной почты: info@pribori.com

Утверждено:

Полное имя: Petri Kallio (Петри Каллио)
Должность: Управляющий директор
Компания: Wallac Oy (Валлак Ою)
Дата: 14.12.2023
Подпись: 
Печать:

I confirm that in accordance with Finland's Trade Register, _____

Petri Kallio
has the right alone / have the right together to represent the company

Wallac Oy
and that he/she has / they have signed this document personally.

Turku, Finland 19th December 2023

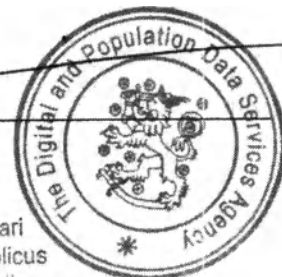
Ex officio:

Fee 20 €

Wallac Oy Business Identity Code: 0937168-4

Registered office: Turku

VEERA AIRIKKI
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradskrivare, notarius publicus
District Registrar, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa:
Land:
Country:

Suomi
Finland

Tämän yleisen asiakirjan
Denna allmänna handling
This public document

2. on allekirjoittanut
är underskriftad av
has been signed by

Veera Airikki

3. toimissaan
i egenskap av
acting in the capacity of

District Registrar, Notary Public.

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med stämpel/sigill av
Bears the seal/stamp of

The Digital and Population Data Services Agency.

Todistetaan
Intygas
Certified

- 5.

i
at Turku

- 6.

den
the 19.12.2023

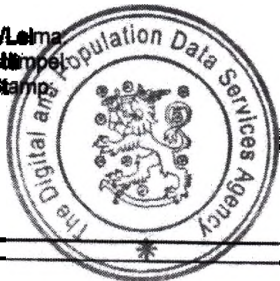
- 7.

av
by Larissa Timosaari, Senior Specialist, Notary Public

8. No
Nr

T 2180 / 2023

9. Sinetti/Leima
Sigill/stämpel
Seal/Stamp



- 10.

Allekirjoitus:
Underskrift:
Signature:

Tämä Apostille todistaa ainoastaan allekirjoituksen oikeasuorisyyden, missä ominaisuudessa yleisen asiakirjan allekirjoittaja on toiminut ja tarvittaessa yleisessä asiakirjassa olevan sinetin tai leiman.
Apostille ei todista oikeaksi sen asiakirjan sisällön, johon se on liitetty.

Denna Apostille bevisar endast äktheten av underskriften och i vilken egenskap underskriftnaren av det allmänna dokumentet har verkat, samt vid behov även äktheten av sigillet eller stämpeln i det allmänna dokumentet.
Apostillen bevisar ej äktheten av dokumentets innehåll till vilket det är bifogat.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Данные о выпуске или последнем пересмотре инструкции по применению
Выпуск инструкции по применению был осуществлен 02.10.2022 года.
Версия инструкции № 003.

Производитель, разработчик и место производства медицинского изделия:

Wallac Oy

Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland

(Валлак Ою)

(Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия)

1. Наименование

«Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»

Принятые сокращения:

Далее по тексту – NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution, медицинское изделие, изделие.

2. Назначение

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) предназначен для применения вместе с набором для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) и аналитическими растворами без derivатизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) (кат. №3045-0010) для экстракции сукцинилацетона из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге.

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

3. 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.

4. Показания к применению, противопоказания и побочные явления.

Показания – Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) предназначен для применения вместе с набором для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit) (кат. №3044-0010) и аналитическими растворами без derivатизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions) (кат. №3045-0010) для экстракции сукцинилацетона из образцов цельной капиллярной крови, взятых у новорожденных путем пункции пяточной области и высушенных на фильтрованной бумаге.

Только для профессионального применения.

Для диагностики *in vitro*.

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

Побочные явления – Побочных явления при применении медицинского изделия для диагностики *in vitro* не выявлено.

5. Потенциальные потребители.

Медицинское изделие создано исключительно для профессионального применения, не предназначено для самодиагностики.

Медицинское изделие могут использовать специалисты в области клинической лабораторной диагностики.

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

6. Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия.

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.

7. Комплект поставки изделия.

Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution), в составе:

1. Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) (2,8 мл) – 1 пробирка;
2. Инструкция по применению - 1 шт.

8. Описание компонентов набора

Каждая упаковка раствора для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 содержит раствор для проведения 960 анализов.

Дата истечения срока использования не вскрытой упаковки указана на внешней этикетке.

Хранение следует осуществлять с соблюдением указаний, содержащихся на этикетке.

Таблица 1

Компонент	Количество
Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)	1 пробирка, 2,8 мл

Готовый к использованию реагент является разбавленным водным раствором дигидрохлорида гидразина.

ПРИМЕЧАНИЕ. Дигидрохлорид гидразина может вызывать аллергическую реакцию кожи и онкологические заболевания.

9. Научная обоснованность определяемого пула аналитов

Отклонение от нормы уровней содержания в крови какого-либо из аналитов, измеряемых с помощью набора для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (табл. 2), может свидетельствовать о наличии врожденного нарушения обмена веществ (генетически обусловленного дефекта метаболизма) [1-27]. Например, свободный карнитин (CO) и ацилкарнитины являются лабораторными индикаторами (маркерами) нарушений окисления жирных кислот (ОЖК) или органических ацидурий (ОА); аминокислоты являются маркерами аминоацидопатий или гипераммониемии; сукцинилацетон (SA) является первичным маркером аминоацидопатии, 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 адренолейкодистрофии.

Набор для неderivатизированной 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. При этом данный набор «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» 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 карнитуны аналиты могут быть количественно определены с использованием их ближайшего общего суррогатного внутреннего стандарта и контроля, поставляемых в комплекте «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Nonderivatized MSMS kit)». 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 (2H4,13C-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.

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 цитрулина (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].

10. Описание принципа 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 тандемной масс-спектрометрии (MSMS) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) (рис. 1). Результат, получаемый по каждому аналиту, соотношенный с его внутренним стандартом, пропорционален концентрации аналита.

Масс-спектрометрическая система состоит из системы доставки образцов, которая связана с устройством для ионизации электроспреем (ESI) и трехквadrupольного 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 квадрупольных (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.

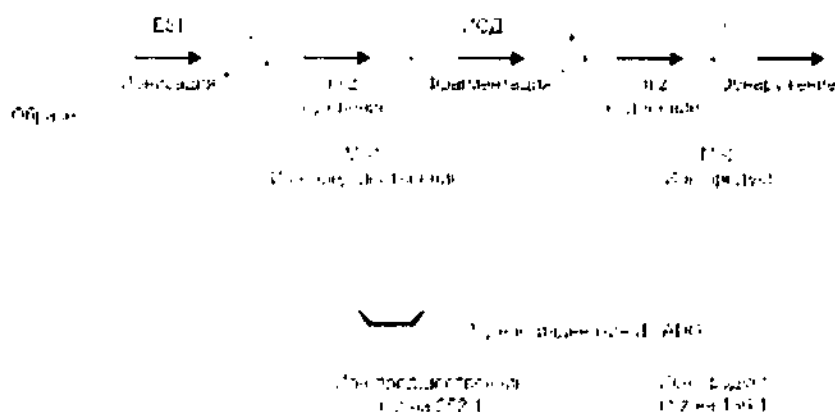


Рисунок 1 Система тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в режиме мониторинга множественных реакций.

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 аминогруппами 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 тандемной 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).



НАЗВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ВЕЩЕСТВА	СОКРАЩЕННОЕ НАЗВАНИЕ
Аминокислоты	
Аланин	Ala
Аргинин	Arg
Аргинин-янтарная кислота ^{1,3}	Asa
Цитруллин	Cit
Глутамин/лизин ²	Gln\Lys
Глутаминовая кислота	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

НАЗВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ВЕЩЕСТВА	СОКРАЩЕННОЕ НАЗВАНИЕ
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
Додеcanoилкарнитин	C12
Додекеноилкарнитин	C12:1
Тетрадеканоилкарнитин (миристилкарнитин)	C14
Тетрадекеноилкарнитин	C14:1
Тетрадекадиеноилкарнитин	C14:2
3-гидрокси-тетрадеканоилкарнитин	C14OH
Гексадеканоилкарнитин (пальмитилкарнитин)	C16
Гексадекеноилкарнитин	C16:1
3-гидрокси-гексадеканоилкарнитин	C16OH
3-гидрокси-гексадекеноилкарнитин\гептадеканоилкарнитин ²	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	C18:2OH
Эйкозаноилкарнитин (арахидилкарнитин)	C20
Докозаноилкарнитин (бегеноилкарнитин)	C22
Тетракозаноилкарнитин (лигноцероилкарнитин)	C24
Гексакозаноилкарнитин (цертоилкарнитин)	C26
Кетоны	
Сукцинилацетон ¹	SA
Нуклеозиды	
Аденозин	ADO
2'-деоксиаденозин	D-ADO
Лизофосфолипиды	
C20:0 лизофосфатидилхолин	C20:0-LPC
C22:0 лизофосфатидилхолин	C22:0-LPC
C24:0 лизофосфатидилхолин	C24:0-LPC
C26:0 лизофосфатидилхолин	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.

11. Оборудование и материалы, необходимые для работы, и не входящие в комплект поставки.

Необходимые, но не предоставляемые материалы:

Раствор для определения наличия сукцинилацетона 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 tandemной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии»;
2. «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)»;
3. «Аналитические растворы без derivатизации NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized Assay Solutions)»;
4. Панчер для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [например, Прибор для выбивания бумажных дисков с образцами крови (Wallac 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.

12. Тип анализируемого образца

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

13. Забор и хранение образцов. Стабильность 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 3 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 день	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	-	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/leu Pro-OH	-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%
Om	-	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%
C0	-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%	-0.4%	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%	-0.6%	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%	-0.1%	2%	2%	3%	1%	1%	-3%	2%	-3%
C14	3%	2%	7%	-0.2%	2%	5%	6%	3%	4%	-0.3%	2%	-1%
C16	-	5%	8%	-2%	4%	1%	-0.9%	-1%	3%	-3.0%	-4%	-9%
C18	-	2%	4%	-5%	2%	-1%	-2%	-3%	0.1%	-4%	-7%	-13%
C18:1	-2%	1%	2%	-6%	0.6%	-5%	-4%	-5%	-4%	-8%	-12%	-20%

Аналит	+4 °С в герметичном пакете с влагопоглотителем			+4 °С при условиях окружающей среды			+21 °С при условиях окружающей среды (ОВ 25-70%)			+35 °С, ОВ 80% при условиях окружающей среды		
	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней	1 день	5 дней	14 дней
C18:2	-3%	0.8%	2%	-6%	1%	-7%	-5%	-3%	-5%	-12%	-14%	-24%
C26	0.5%	2%	0.7%	-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	-	1.6%	4%	-0.7%	4%	1%	4%	-1%	3%	59%	250%	490%
C26:0LPC	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 °С до +8 °С и относительной влажности не более 30%.

14. Предупреждения и меры предосторожности.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Раствор содержит дигидрохлорид гидразина, который может вызывать аллергическую реакцию кожи и онкологические заболевания. Избегайте попадания в глаза и на кожу, не вдыхать.
- Утилизация всех отходов должна проходить в соответствии с требованиями местных нормативных документов.
- Запрещено смешивать реагенты из разных партий.
- Не использовать раствор при повреждении упаковки.
- Не использовать раствор после истечения срока годности.
- Не замораживать.
- Использовать раствор только по назначению, описанному в инструкции по применению.
- 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. Избегать вдыхания паров, контакта реагентов с кожей, глазами и слизистой оболочкой. Не глотать.

15. Принцип калибровки.

Данное изделие не подлежит калибровке.

16. Контроль качества.

Анализы контролей пятен крови верхнего и нижнего уровней, входящих в состав «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), 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.

17. Метрологическая прослеживаемость

Не применимо. В состав изделия не входят контрольные материалы и калибраторы.

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

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	EWS	EWS	LC	HC	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
B	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
C	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
D	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
E	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
F	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
G	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample
H	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	Sample	LC	HC

Рисунок 4 Рекомендуемая карта заполнения планшета.

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 tandemной 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 tandemной масс-спектрометрической системы, создать рабочие списки и использовать надлежащий метод регистрации данных. Более подробную информацию см. в руководстве пользователя системы tandemной масс-спектрометрии*.

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

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

***Примечание:**

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 tandemной масс-спектрометрии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Примечание: используйте восстановленные Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) входящие в состав «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), 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).

Использование этикеток со штрихкодами

Этикетки со штрихкодами, входящие в комплект набора «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)», 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).

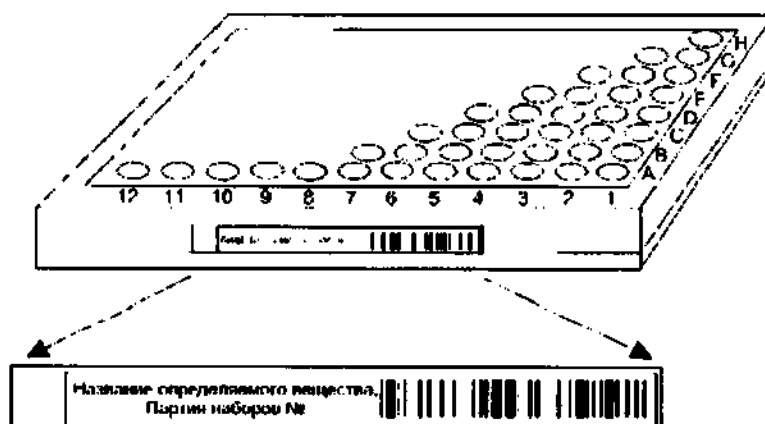


Рисунок 5

Примечания по методике

1. Для успешного применения изделия необходимо тщательно изучить инструкцию по применению и руководство пользователя системы скрининга методом tandemной масс-спектрометрии. Внутренние стандарты NeoBase 2 (NeoBase 2 Internal Standards) и Контроли низкого, высокого уровней NeoBase 2 (NeoBase 2 Controls Low, High), входящие в состав «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010), 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 Wallace Oy (Валлак Оу) 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 «Набор для неderivатизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)» (кат. № 3044-0010). 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 пленки для микропланшетов (Adhesive microplate covers), 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.

19. 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 [29], а сигнал для внутреннего стандарта должен быть в диапазоне, рекомендованном техническим персоналом Wallace Oy (Валлак Ою) во время установки аппарата или постановки набора «Набор для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit)». Если форма TIC неприемлема или результаты анализа внутренних стандартов выходят за допустимые пределы, анализ образца в этой лунке следует повторить.

20. Ограничения процедуры.

Аналитическая система, включающая «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)», 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 медицинского изделия, 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 медицинского изделия должны соблюдать методические и нормативные указания соответствующей страны/региона в отношении дальнейшего ведения ребенка и анализов в рамках подтверждения предполагаемого нарушения.

Медицинское изделие не предназначено 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 [30]
- дезинфицирующие средства, такие как спиртовые тампоны с бензокаином или лидокаином для обезболивания, используемые для вытирания пятки новорожденного при отборе образца, могут мешать анализу аналитов. 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 [29,31]. В концентрациях аминокислот, ацилкарнитиннов и свободных карнитиннов отмечаются возрастные вариации [32-34].
- 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.

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»).

21. Регистрация результатов

Диапазон измерений аналитической системы, включающей «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)», с использованием системы QSight 225MD представлен в сводном виде в табл. 4.

Таблица 4 Сводные диапазоны измерений, определенные для аналитической системы, включающей «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)», 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

Анализируемое вещество	QSight 225MD Диапазон измерений (мкмоль/л)
Met	1.56 - 802
Orn	1.83 - 807
Phe	0.29 - 1500
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.

22. Ожидаемые значения и 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 Nonderivatized MSMS kit)», (кат. № 3044-0010).

Аналитическую систему, включающую «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)», 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 были определены путем расчета концентрации аналитов, соответствующих 1-му, 99-му и 99.5-му процентилям. Процентиля и описательные значения, рассчитанные на основе результатов для 1902 стандартных скрининговых образцов, приведены ниже в таблице 5. Значения, приведенные в этой таблице, относятся только к данному исследованию.

Таблица 5 Описательная статистика исследования с использованием масс-спектрометрической системы QSight 225MD (n = 1902).

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			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

Анализируемое вещество	Средняя	Медиана	Процентили		
			1-й	99-й	99.5-й
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
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

¹Значение 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.

Аналитическая система, включающая «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)», 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 [29].

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 [35], а Американский колледж медицинской генетики (ACMG) опубликовал алгоритмы скрининга новорожденных [36]. В руководстве CLSI «Скрининг новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии» (NBS04, 2-е издание) [29] перечислены первичные и вторичные маркеры и их соотношения, связанные с нарушениями обмена веществ.

23. Технические характеристики изделия.

Таблица 6 Габаритные характеристики медицинского изделия и его упаковки

№ п/п	ТРЕБОВАНИЯ (параметры, характеристики)	ТРЕБУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ
1.	Коробка «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»	Длина: 4,5 см ±5% Ширина: 4,5 см ±5% Высота: 9,8 см ±5% Масса брутто: 25 г ±5%
2.	Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) (2,8 мл)	Масса пробирки с крышкой: 9,5 г ±5% Высота с крышкой: 4,9 см ±5% Высота без крышки: 4,3 см ±5% Диаметр пробирки: 1,5 см ±5%
Внешний вид компонентов		
3.	Коробка «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»	Картонная коробка.
4.	Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)	Бесцветная прозрачная жидкость в пробирке из темного стекла с закрывающейся крышкой.

№ п/п	ТРЕБОВАНИЯ (параметры, характеристики)	ТРЕБУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ
	(2,8 мл)	2,8 мл- 1 шт.

24. Информация о наличии лекарственного средства, биологического материала и (или) наноматериала

Не применимо. Данное медицинское изделие не содержит никакие лекарственные средства, материалы человеческого происхождения, материалы животного происхождения и (или) наноматериалы.

25. Срок годности

Срок хранения «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)»: 12 месяцев.

Срок годности «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» составляет 12 месяцев.

Срок годности после вскрытия первичной упаковки «Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution)» составляет 4 недели.

26. Условия транспортировки, хранения и эксплуатации. Стабильность изделия.

Условия хранения и эксплуатации

Условия хранения и эксплуатации:

- 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.

Изделие, хранившееся с нарушением условий хранения, применению не подлежат.

Запрещается использовать изделие после истечения срока годности.

Стабильность изделия

Невскрытый Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) стабилен при температуре от +2 °C до +8 °C до истечения срока годности (12 месяцев).

После вскрытия Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solution) можно использовать в течение 4 недель в случае хранения при температуре от +2 °C до +8 °C. Хранить в темном месте.

Условия транспортировки

Транспортировка изделия может осуществляться всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида.

Транспортировка возможна только с соблюдением условий хранения.

Изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

27. Утилизация.

Изделие должно быть утилизировано после окончания срока годности или, по окончании его использования. Утилизация изделия, его компонентов и упаковки должна осуществляться в соответствии с установленными в лаборатории правилами утилизации

биологических отходов. С исследуемыми образцами следует обращаться как с потенциально инфицированными материалами.

Любые расходные материалы должны быть обеззаражены, помещены в контейнер для биологических отходов и дезинфицированы с помощью утверждённых процедур, последующая утилизация должна проходить в соответствии с местными/государственными нормами.

Образующиеся отходы при использовании изделия и неиспользованные единицы изделия (Класс Б) следует утилизировать в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий".

28. Перечень международных нормативных документов/ стандартов

Стандарт	Наименования
EN ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
ISO 13485	Изделия медицинские. Системы управления качеством. Требования к регулированию
EN ISO 23640	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro.
EN ISO 13612	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
EN ISO 14971	«Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям».
EN ISO 18113-1	Медицинские изделия для диагностики in vitro – Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка) – Часть 1. Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2	Медицинские изделия для диагностики in vitro – Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка) – Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения

29. 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 и инструкцией по применению.

30. Рекламации

По всем вопросам, для получения технической консультации и поддержки, а также подачи рекламаций следует обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ.

В случае выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению 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.

31. Уполномоченный представитель производителя на территории Российской Федерации

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Акционерное общество «ПРИБОРЫ» (АО «ПРИБОРЫ»)

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

Тел.: 8 (495) 937-45-94

Факс: 8(495)937-45-92

E-mail:

Расшифровка символов

Символ	Обозначение
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Код партии
	Номер упаковки
	Использовать до
	Предел температуры
	Содержимого достаточно для проведения n тестов
	Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель
	Верх
	Символ соответствия требованиям директив Европейского союза
	Хранить в темноте
	Пригодно для последующей переработки
	Канцерогенные/мутагенные вещества Код GHS08
Rx Only	Разрешено к продаже только практикующим врачам, имеющим лицензию, или по их предписанию

Список 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, AACC 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. Armangue, 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:

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase 2 (NeoBase 2 Succinylacetone Assay Solutions)»

Разработчик:

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

Наименование и адрес места производства:

Валлак Ою (Wallac Oy),
Мустионкату 6, FI-20750, Турку, Финляндия (Mustionkatu 6, FI-20750, Turku, Finland)

Официальный производитель:

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

Уполномоченный представитель в Российской Федерации

АО «ПРИБОРЫ»
109028, город Москва, Певческий пер., д. 4 стр. 1, помещ. 1, комната 10
Тел./факс: +7 (495) 937-45-94/ +7 (495) 937-45-92
Адрес электронной почты: info@pribori.com

Утверждено:

Полное имя	Петри Каллио
Должность:	Управляющий директор
Компания:	Валлак Ою (Wallac Oy)
Дата:	14.12.2023
Подпись:	/подпись/
Печать:	/подпись/

[штамп: Я подтверждаю, что в соответствии с Торговым
реестром Финляндии __

Петри Каллио

имеет право единолично представлять компанию

Валлак Ою

и что он лично подписал этот документ.

Турку, Финляндия, 19 декабря 2023 года

Должность:

Ставка 20 € /подпись/

[печать: Агентство по
предоставлению
цифровых и
демографических
данных о населении]

Апостиль

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Страна: Финляндия
Этот публичный документ
2. Был подписан: Вера Айрикки
3. Выступающий в качестве: Районный регистратор, Государственный нотариус
4. Скреплен печатью / штамп: Агентство по предоставлению цифровых и демографических данных о населении
5. В Турку 6. Удостоверено
Дата 19.12.2023
7. Кем: Лариса Тимишоара, старший специалист, нотариус
8. Номер: T2180 /2023
9. Печать: [печать: Агентство по предоставлению цифровых и демографических данных о населении]
10. Подпись: /подпись/

Этот апостиль удостоверяет только подлинность подписи и дееспособность лица, подписавшего публичный документ, и, при необходимости, идентичность печати или штампа, который проставлен на публичном документе.
Этот апостиль не удостоверяет содержание документа, для которого он был выдан.

Перевод данного текста выполнен мной, переводчиком Кинах Валентиной Петровной.

Российская Федерация
Город Москва

Двадцать пятого декабря две тысячи двадцать третьего года

Я, Квитко Федор Александрович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Кинах Валентины Петровны.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 62/137-н/77-2023-45-220

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



[Handwritten signature]

Ф.А. Квитко

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 31 лист(а)(ов)

Нотариус

[Handwritten signature]

