



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARIAT

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 15. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения инсулина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin cobas e analyzers) производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

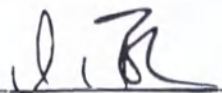
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 10 September 2021
i.V.



Dr. Manfred Böhm
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim

2021

REF



SYSTEM

07027559190

07027559500

100

cobas e 402

cobas e 801

Русский

Информация о системе

Сокращенное название	ACN (код применения)
INSULIN	10059

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения человеческого инсулина в сыворотке и плазме крови человека. Определение инсулина используется для диагностики и контроля терапии различных нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет и гипогликемию.

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

Теоретическое обоснование

Инсулин является пептидным гормоном с молекулярной массой 5808 Да и состоит из 51 аминокислоты. Он секретируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и попадает в кровь через воротную вену и печень. Секрета инсулина носит пульсовый характер.^{1,2}

Биологически активная молекула инсулина является мономерной и состоит из двух полипептидных цепей; α -цепь из 21 аминокислоты и β -цепь из 30 аминокислот, которые соединены дисульфидными мостиками. Инсулин является биосинтетическим продуктом и образуется из одноклеточного предшественника проинсулина, который расщепляется до проинсулина.^{2,3,4,5} Специфические протеазы расщепляют проинсулин с образованием инсулина и соединительного (C)-пептида, которые одновременно поступают в кровь в эквивалентных концентрациях. Циркулирующий инсулин имеет период полувыведения 3-5 минут и разрушается преимущественно в печени. Таким образом, только около половины инсулина попадает в системный кровоток. Инактивация или выведение проинсулина и C-пептида в основном происходят в почках. C-пептид практически не метаболизируется в печени. В результате C-пептид имеет более высокую концентрацию в плазме крови, чем инсулин.⁶

Аминокислотная последовательность инсулина является чрезвычайно консервативной, благодаря чему до разработки генно-инженерного человеческого инсулина для терапии сахарного диабета успешно использовали свиной или бычий инсулин.⁷

Действие инсулина опосредовано специфическими рецепторами и в основном состоит в облегчении поглощения глюкозы клетками печени, жировой и мышечной тканей. Этот процесс лежит в основе его гипогликемического действия.^{2,8}

Определение инсулина в сыворотке крови в основном выполняется у пациентов с симптомами гипогликемии и может быть полезно при классификации различных типов сахарного диабета.^{9,10} Этот параметр используется для определения соотношения глюкоза/инсулин, а также для оценки секреции инсулина и функции β -клеток, например при оценке результата перорального глюкозотолерантного теста или провокационного теста с голоданием.¹¹

Нарушение метаболизма инсулина может оказывать значительное влияние на ряд метаболических процессов. Низкая концентрация свободного, биологически активного инсулина могут привести к развитию сахарного диабета. Среди возможных причин такого состояния — разрушение β -клеток (сахарный диабет I типа), снижение активности инсулина или снижение его синтеза поджелудочной железой (сахарный диабет II типа), циркулирующие антитела к инсулину, задержка высвобождения инсулина или отсутствие (или недостаточность) рецепторов инсулина.¹²

И наоборот, автономная нерегулируемая секреция инсулина обычно является причиной гипогликемии. Это состояние вызвано ингибированием глюконеогенеза, например в результате тяжелой печеночной или почечной недостаточности, аденомы островковых клеток или рака поджелудочной железы. Гипогликемия также может быть индуцирована, преднамеренно или непреднамеренно (искусственная гипогликемия).^{10,13}

У определенных пациентов со сниженной толерантностью к глюкозе состояние метаболизма со временем ухудшается с последующим развитием сахарного диабета. При снижении толерантности к глюкозе во время беременности показана обязательная терапия. В связи с явным повышением риска смерти плода требуется интенсивное наблюдение.¹²

В тесте Elecsys Insulin используются два моноклональных антитела, специфичных к инсулину человека.

Принцип метода

Принцип «сэндвича». Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: Инсулин, полученный из образца объемом 12 мкл, биотинилированное моноклональное инсулин-специфичное антитело и моноклональное инсулин-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)} вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством 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 фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил) рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как INSULIN.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5,8 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-инсулин-Ат-биотин, 1 флакон, 10,3 мл:
Биотинилированное моноклональное анти-инсулиновое антитело (мышинное) 1 мг/л; MES^{b)} буфер 50 ммоль/л, pH 6.0; консервант.
- R2 Анти-инсулин-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 9,5 мл:
Моноклональные анти-инсулиновые антитела (мышинные), меченные рутениевым комплексом, 1,75 мг/л; MES буфер 50 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

b) MES = 2-морфолино-этан сульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

2-метил-2H-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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.

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1 + отсечка по оси ординат в пределах $\leq \pm 0.8$ мкЕ/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность на протяжении 4 часов при 20-25 °C, 2 суток при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Замораживать только один раз.

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.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор):

- [REF] 12017504122, Insulin CalSet, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, для 6 x 2.0 мл или [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
 - 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

Стандартизация: Этот метод стандартизирован с использованием 1-ого международного референсного стандарта ВОЗ 66/304 (NIBSC (Национальный институт биологических стандартов и контроля)).

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации упаковки **cobas e** на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной и той же упаковки **cobas e** на анализаторе
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте PreciControl Multimarker или PreciControl Universal.

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.

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.

Пожалуйста, обратите внимание: Контроли, доступные на рынке могут содержать инсулин животного происхождения. При оценке результатов должно быть принято во внимание соответствующая перекрестная реактивность; см. в разделе «Аналитическая специфичность».

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе (в мкЕ/мл или пмоль/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{мкЕ/мл} \times 6.945 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 0.144 = \text{мкЕ/мл}$

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:

Соединение	Тестируемые концентрации
Билирубин	$\leq 1539 \text{ мкмоль/л}$ или $\leq 90 \text{ мг/дл}$
Интрилипид	$\leq 1800 \text{ мг/дл}$
Биотин	$\leq 246 \text{ нмоль/л}$ или $\leq 60 \text{ нг/мл}$
Ревматоидные факторы	$\leq 1200 \text{ МЕ/мл}$

Критерий: Для концентраций 0,4-2 мкЕ/мл отклонение составляет $\leq 0.5 \text{ мкЕ/мл}$. Для концентраций $> 2 \text{ мкЕ/мл}$ отклонение составляет $\leq 10 \%$.

На результаты анализа влияет гемолиз, так как из эритроцитов выделяются пептидазы, разлагающие инсулин.¹⁴

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрации инсулина до 20000 мкЕ/мл или 138900 пмоль/л.

Фармацевтические препараты

In vitro протестировано 16 широко применяемых фармакологических препаратов. Из них, только ацетилцистеин в терапевтических дозах показал влияние на результаты анализа (снижая уровни инсулина).

Дополнительно проведены тесты для следующих специальных противораковых препаратов. Влияния на результаты анализа не обнаружено не было.

Специальные препараты

Препарат	Тестируемые концентрации мг/л
Эглюкон	10.5
Толбутамид	3

Образцы от пациентов, проходящих лечение с применением бычьего, свиного или человеческого инсулина иногда содержат антитела против инсулина.^{15,9} Инсулин, связанный с этими антителами, по крайней мере частично распознается антителами, используемыми в тесте Elecsys Insulin.¹⁶

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

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

Пределы и диапазоны измерения

Диапазон измерений

0,4-1000 мкЕ/мл или 2,78-6945 пмоль/л (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как $< 0.4 \text{ мкЕ/мл}$ ($< 2.78 \text{ пмоль/л}$). Значения выше диапазона измерений определяются как $> 1000 \text{ мкЕ/мл}$ ($> 6945 \text{ пмоль/л}$).

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.2 мкЕ/мл (1.39 пмоль/л)

Предел обнаружения = 0.4 мкЕ/мл (2.78 пмоль/л)

Предел количественного определения = 1 мкЕ/мл (6.95 пмоль/л)

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 - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной прецизионностью $CV \leq 20 \%$.

разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

В исследованиях с использованием теста Elecsys Insulin, проводившихся в клиническом центре Германии с использованием образцов, полученных натощак от 57 здоровых участников, были получены следующие результаты (5^я-95^я диапазон перцентиля):

2.6-24.9 мкЕ/мл (17.8-173 пмоль/л)

Статус: Elecsys Insulin MCE, исследование №: B99P027 от 29 марта 2001.

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 определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки 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 мкЕ/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) мкЕ/мл	Козф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) мкЕ/мл	Козф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	22.1	0.310	1.4	0.466	2.1
Сыворотка крови человека 2	3.25	0.141	4.3	0.172	5.3
Сыворотка крови человека 3	49.7	0.403	0.8	0.719	1.4
Сыворотка крови человека 4	505	5.49	1.1	8.19	1.6
Сыворотка крови человека 5	973	10.4	1.1	14.2	1.5

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение мкЕ/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) мкЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) мкЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %
PC ^{c)} Multimarker 1	20.2	0.280	1.4	0.400	2.0
PC Multimarker 2	66.8	0.692	1.0	1.06	1.6

c) PC = PreciControl

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	153	2.15	1.4	3.24	2.1
Сыворотка крови человека 2	22.6	0.979	4.3	1.19	5.3
Сыворотка крови человека 3	345	2.80	0.8	4.99	1.4
Сыворотка крови человека 4	3507	38.1	1.1	56.9	1.6
Сыворотка крови человека 5	6757	72.2	1.1	98.6	1.5
PC Multimarker 1	140	1.94	1.4	2.78	2.0
PC Multimarker 2	464	4.81	1.0	7.36	1.6

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Insulin, [REF] 12017547122 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (мкЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 164

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁷ Линейная регрессия

$$y = 0.988x - 0.048$$

$$y = 0.973x + 1.09$$

$$r = 0.993$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.924 до 989 мкЕ/мл.

б) При сравнении теста Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (мкЕ/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 198

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁷ Линейная регрессия

$$y = 0.996x + 0.133$$

$$y = 0.993x + 0.173$$

$$r = 0.984$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.694 до 957 мкЕ/мл.

Аналитическая специфичность

Выявлена следующая перекрестная реактивность для используемых моноклональных антител:

Реагент для перекрестного связывания	Тестируемые концентрации	Перекрестная реактивность %
Бычий инсулин	20000 пмоль/л	9.2
Свиной инсулин	10000 пмоль/л	22.2
Человеческий инсулин	111083 пмоль/л	0.36
C-пептид	33109 пмоль/л	n. d. ^{d)}
Глюкагон	288 пмоль/л	n. d.
Соматостатин	60 пмоль/л	n. d.
Инсулиноподобный фактор роста I	10000 пмоль/л	n. d.

d) n. d. = не определяется

Результаты для перекрестной реактивности рекомбинантных аналогов инсулина в ряде инсулиновых методов опубликованы, к примеру двумя группами во Франции и США.^{16,18,19} Следующие результаты были опубликованы Owen и соавт.¹⁸ для теста Elecsys Insulin:

Каждый инсулин - инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин гларгин, тестировались в концентрациях 30, 100, 300 и 1000 мМЕ/л при отсутствии инсулина. Полученные результаты были ниже предела обнаружения теста Elecsys Insulin (< 0.4 мкЕ/мл или < 2.78 пмоль/л) для всех испытанных концентраций.

Кроме того, эти результаты также коррелируют с ранее опубликованными Sapin и соавт. результатами для инсулина лизпро.¹⁶

Список литературы

- Lang DA, Matthews DR, Peto J, et al. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;301:1023-1027.
- Steiner DF. Adventures with insulin in the islets of Langerhans. *J Biol Chem* 2011;286(20):17399-17421.
- Weiss MA. Diabetes mellitus due to the toxic misfolding of proinsulin variants. *FEBS Lett* 2013;587(13):1942-1950.
- Menting JG, Whittaker J, Margets MB, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature* 2013;493(7431):241-245.
- Yang Y, Hua QX, Liu J, et al. Solution structure of proinsulin connecting domain flexibility and prohormone processing. *J Biol Chem* 2010;285(11):7847-7851.
- Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6(1):145-150.
- Pickup J. Human insulin. *Br Med J* 1986;292(6514):155-157.
- Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth* 2000;85:69-79.
- Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):541-564.
- Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyul N, et al. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(4):258-261.
- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, et al. Assessment of pancreatic -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014;10:2-42.
- Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867.
- Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147-157.
- Chevenne D, Letailleur A, Trivin F, et al. Effect of Hemolysis on the Concentration of Insulin in Serum Determined by RIA and IRMA. *Clin Chem* 1998;44(2):354-356.
- Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:366-367.
- Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, et al. Elecsys Insulin Assay: Free Insulin Determination and the Absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 2001;47:602-605.

Elecsys Insulin

cobas®

- 17 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.
- 18 Owen WE, Roberts WL. Letter to the Editor: Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. Clin Chem 2004;50(1):257-259.
- 19 Sapin R. Review: Insulin Assays: Previously Known and New Analytical Features. Clin Lab 2003;49(3-4):113-121.

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.

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, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www. Roche.com



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

Показания к применению

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения человеческого инсулина в сыворотке и плазме крови человека. Определение инсулина используется для диагностики и контроля терапии различных нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет и гипогликемию.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций инсулина 0,4 мкЕ/мл - 1000 мкЕ/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Измеренное значение сравнивали с расчетным
Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций (мкЕ/мл)
20 %	95-300
50%	350-600
80%	650-900

pH (при 25 °C)

R1	5,9 - 6,1
R2	5,9 - 6,1
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,014 г/см ³
R2	1,015 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. См. дату истечения срока годности на упаковке (максимальный срок годности – 19 месяцев. Дату производства см. на упаковке)

Не замораживать.

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

Стабильность:

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

Упаковка

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на 3 отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем 12,4 мл, флакон – R1, объем 18,8 мл, флакон - R2, объем 15,8 мл.

Параметры кассеты

Материал: Полипропилен

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

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): 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:

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: 105 г ±10%

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Содержит достаточно для n-испытаний
	Температурные ограничения		Дата производства
	QR-код		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Обозначение: Содержит достаточно для 100-испытаний
5. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
6. Название и адрес производителя
7. Страна происхождения
8. Предупреждение только для использования *in-vitro*
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Номер лота
13. Срок годности
14. Дата производства
15. Глобальный номер предмета торговли
16. QR-код
17. Логотип изготовителя

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

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Номер лота
4. Срок годности
5. Состав
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in-vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

«Реагенты в кассете для количественного определения инсулина иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin cobas e analyzers)»

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, D-68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие 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.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07027559190

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 МИ с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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 МИ 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.

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

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

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:

Анализаторы и модули иммунохимические 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 e 502/701/702 и cobas e 602/e 801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, cobas e 801).

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, (состоит из модулей cobas e 503 и cobas e 801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro, 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 e 303, cobas e 402) (далее по тексту платформа модульная cobas pure, cobas e 402).

****Используются совместно с:**

«Набор калибраторов для количественного определения инсулина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Insulin 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: 15 сентября 2021 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

07027559500V4.0

Elecsys Insulin

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения инсулина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin cobas e analyzers)**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 10 сентября 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём

(Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-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 Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

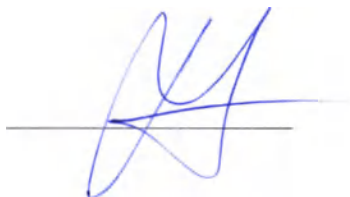
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Лэнг Д.А., Мэтьюс Д.Р., Пето Д. (Lang DA, Matthews DR, Peto J) и др. "Циклические колебания концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови человека". "Журнал Новой Англии о медицине" 1979;301:1023-1027.
- 2 Стейнер Д.Ф. (Steiner DF). "Приключения с инсулином на островках Лангерганса". "Журнал биологической химии" 2011;286(20):17399-17421.
- 3 Вейсс М.А. (Weiss MA). "Сахарный диабет из-за неправильного складывания вариантов проинсулина". Журнал "Летописи FEBS (Федерация европейских биохимических сообществ)" 2013;587(13):1942-1950.
- 4 Ментинг Д.Д., Виттейкер Д., Маргетс М.Б. (Menting JG, Whittaker J, Margetts MB) и др. "Как инсулин взаимодействует с первичным сайтом связывания на рецепторе инсулина". Журнал "Природа" 2013;493(7431):241-245.
- 5 Янг И., Хуа К.К., Лиу Д. (Yang Y, Hua QX, Liu J) и др. "Структура раствора проинсулина, связывающего гибкость домена и процессинг прогормона". "Журнал биологической химии" 2010;285(11):7847-7851.
- 6 Гхокбани А., Шейби-Ник Р. (Ghocbani A, Shafiee-Nick R). "Патологические последствия дефицита С-пептида при инсулин-зависимом сахарном диабете". "Всемирный журнал диабета" 2015;6(1):145-150.
- 7 Пикап Д. (Pickup J). "Человеческий инсулин". "Британский медицинский журнал" 1986;292(6514):155-157.
- 8 Сонксен П., Сонксен Д. (Sonksen P, Sonksen J). "Инсулин: понимание его действия на здоровье и болезнь". "Британский журнал анестезии" 2000;85:69-79.
9. Кларк П.М. (Clark PM). "Анализ на инсулин, проинсулин(ы) и С-пептид". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1999;36(5):541-564.
- 10 Нэлбэнтюглу Элмас О., Демир К., Союлу Н. (Nalbantoglu Elmas Ö, Demir K, Soylu N) и др. "Значение иммуноанализа инсулина в диагностике искусственной гипогликемии". "Журнал клинических исследований в педиатрической эндокринологии" 2014;6(4):258-261.
- 11 Серсосимо Е., Солис-Херрера К., Траутмэнн М.Е. (Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME) и др. "Оценка функции клеток поджелудочной железы: обзор методов и клинических применений". Журнал "Современные обзоры диабета" 2014;10:2-42.
- 12 Кхарроуби А.Т., Дарвиш Х.М. (Kharroubi AT, Darwish HM). "Сахарный диабет: Эпидемия века". "Всемирный журнал диабета". 2015;6(6):850-867.
- 13 Иглесиас П., Диез Д.Д. (Iglesias P, Diez JJ). "Лечение эндокринных заболеваний: клиническая информация о гипогликемии, вызванной опухолью". "Европейский журнал эндокринологии" 2014;170(4):R147-157.
- 14 Чевенн Д., Летейлеур А., Тривин Ф. (Chevenne D, Letailleur A, Trivin F) и др. "Влияние гемолиза на концентрацию инсулина в сыворотке крови, определенную с помощью RIA и IRMA". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(2):354-356.
- 15 Титц Н.В. (Tietz NW). "Клиническое руководство Титц по лабораторным исследованиям". 3-е изд. Филадельфия, Пенсильвания: "ВБ Сандерс Ко" (WB Saunders Co), 1995:366-367.
- 16 Сейпин Р., Ле Галудек В., Гэссер Ф. (Sapin R, Le Galudec V, Gasser F) и др. "Тест Elecsys на инсулин: Определение свободного инсулина и отсутствие перекрестной реактивности с инсулином Lispro". Журнал "Клиническая химия" 2001;47:602-605.
- 17 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.
- 18 Овен В.Е., Робертс В.Л. (Owen WE, Roberts WL). Письмо редактору: "Перекрестная реактивность трех рекомбинантных аналогов инсулина с пятью коммерческими иммуноанализами". Журнал "Клиническая химия" 2004;50(1):257-259.
- 19 Сейпин Р. (Sapin R). Обзор: "Анализ на инсулин: Ранее известные и новые аналитические особенности". Журнал "Клиническая лаборатория" 2003;49(3-4):113-121.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Двадцать пятого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

54 - 3584

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



Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова





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 15. SEP. 2021

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения инсулина
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для
анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin Elecsys and cobas e
analyzers)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

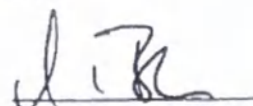
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 10 September 2021

i.V.



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2880

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3982 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF



SYSTEM

12017547122

100

Анализатор cobas e 411

Анализатор cobas e 601

Анализатор cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 650

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 120

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения человеческого инсулина в сыворотке и плазме крови человека. Определение инсулина используется для диагностики и контроля терапии различных нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет и гипогликемию.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Инсулин является пептидным гормоном с молекулярной массой 5808 Да и состоит из 51 аминокислоты. Он секретируется β -клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе и попадает в кровь, которая проходит через воротную вену и печень. Секреция инсулина носит пульсирующий характер.^{1,2}

Биологически активная молекула инсулина является мономерной и состоит из двух полипептидных цепей; α -цепь из 21 аминокислоты и β -цепь из 30 аминокислот соединены дисульфидными мостиками. Инсулин является продуктом биосинтеза из одноцепочечного предшественника — проинсулина, который расщепляется с образованием проинсулина.^{2,3,4,5} Молекула проинсулина, в свою очередь, под действием специфических протеаз расщепляется на инсулин и С-пептид, которые выделяются в кровь одновременно в эквивалентных концентрациях. Период полувыведения циркулирующего инсулина составляет 3-5 минут. Гормон преимущественно задерживается и метаболизируется в печени. Таким образом, только около половины инсулина попадает в системный кровоток. Инактивация или выведение проинсулина и С-пептида в основном происходят в почках. С-пептид практически не метаболизируется в печени. В результате С-пептид имеет более высокую концентрацию в плазме крови, чем инсулин.⁶

Аминокислотная последовательность инсулина является чрезвычайно консервативной, благодаря чему до разработки генно-инженерного человеческого инсулина для терапии сахарного диабета успешно использовали свиной или бычий инсулин.⁷

Действие инсулина опосредуется специфическими рецепторами и заключается главным образом в облегчении поглощения глюкозы клетками печени, жировой и мышечной ткани; это является основой его гипогликемического действия.^{2,8}

Определение уровня инсулина в сыворотке крови в основном проводится у пациентов с симптомами гипогликемии, а также может использоваться для дифференциации типов сахарного диабета.^{9,10} Кроме того, уровень инсулина используют для расчета соотношения глюкоза/инсулин, для оценки секреции инсулина и функции β -клеток, например при интерпретации результатов пероральной глюкозотолерантной пробы или провокационной пробы с голоданием.¹¹

Нарушение метаболизма инсулина может оказывать значительное влияние на ряд метаболических процессов. Низкие концентрации свободного, биологически активного инсулина могут привести к развитию сахарного диабета. Среди возможных причин такого состояния — разрушение β -клеток (сахарный диабет I типа), снижение активности инсулина или снижение его синтеза поджелудочной железой (сахарный диабет II типа), циркулирующие антитела к инсулину, задержка высвобождения инсулина или отсутствие (или недостаточность) рецепторов инсулина.¹²

И наоборот, автономная нерегулируемая секреция инсулина обычно является причиной гипогликемии. Это состояние вызвано ингибированием глюконеогенеза, например, в результате тяжелой печеночной или почечной недостаточности, аденомы из островковых клеток или рака поджелудочной железы. Гипогликемия также может

быть индуцирована, преднамеренно или непреднамеренно (искусственная гипогликемия).^{10,13}

У определенных пациентов со сниженной толерантностью к глюкозе состояние метаболизма со временем ухудшается с последующим развитием сахарного диабета. При снижении толерантности к глюкозе во время беременности показана обязательная терапия. В связи с явным повышением риска смерти плода требуется интенсивное наблюдение.¹²

В тесте Elecsys Insulin используются два моноклональных антитела, специфичных к инсулину человека.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: Инсулин, присутствующий в 20 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к инсулину, и специфичное к инсулину моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Три(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка INSULIN.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:

Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-инсулин-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 10 мл:

Биотинилированное моноклональное антитело к инсулину (мышинное), 1 мг/л; MES^{b)} буфер 50 ммоль/л, pH 6,0; консервант.

R2 Анти-инсулин-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 10 мл:

Моноклональное антитело к инсулину (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1,75 мг/л; MES буфер 50 ммоль/л, pH 6,0; консервант.

b) MES = 2-морфолино-этансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Для США: Внимание: Федеральный закон ограничивает продажу данного устройства, только врачом или по его указанию.

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

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

ЕУН 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству ЕУ GHS.

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.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys 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
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	4 недели

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.

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1 + точка пересечения с осью ординат в пределах $\leq \pm 0.8$ мКЕ/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 4 часа при 20-25 °C, 2 дня при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

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, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

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

Заявленные данные по стабильности образцов были установлены производителем экспериментально или на основе справочной литературы и только для температурных/временных рамок, указанных в инструкции по проведению теста. Каждая лаборатория несет ответственность за использование всех доступных эталонов и/или собственных исследований для определения конкретных критериев стабильности для своей лаборатории.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 12017504122, Insulin CalSet, 4 x 1.0 мл
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, 6 x 2.0 мл или REF 11731416190, PreciControl Universal, 4 x 3.0 мл
- REF 11731416160, PreciControl Universal, 4 x 3.0 мл (для США) или REF 05341787160, PreciControl Multimarker, 6 x 2.0 мл (для США)
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- REF 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- REF 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы
- REF 11298500160, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы (для США)

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. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод стандартизирован относительно 1-го Международного эталонного стандарта ВОЗ 66/304 (NIBSC).

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. 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 реагента

(т. е. набора реагента, который находился 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:

- каждый месяц (28 дней) при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 7 дней (при использовании одного и того же набора реагента на борту анализатора)
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольный материал PreciControl Multimer или PreciControl Universal.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

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.

Обратите внимание: Коммерчески доступные контрольные материалы могут содержать инсулин животного происхождения. При оценке результатов необходимо учитывать соответствующую перекрестную реактивность данного теста; см. раздел «Аналитическая специфичность».

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в мкЕ/мл или в пмоль/л).

Коэффициенты пересчета:

$$\begin{aligned} \text{мкЕ/мл} \times 6.945 &= \text{пмоль/л} \\ \text{пмоль/л} \times 0.144 &= \text{мкЕ/мл} \end{aligned}$$

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	≤ 1539 мкмоль/л или ≤ 90 мг/дл
Интралипид	≤ 1800 мг/дл
Биотин	≤ 246 нмоль/л или ≤ 60 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: Для концентраций 0.2–2 мкЕ/мл отклонение составляет ≤ 0.5 мкЕ/мл. Для концентраций > 2 мкЕ/мл отклонение составляет $\leq 10\%$.

На результаты теста оказывает влияние гемолиз, поскольку из эритроцитов высвобождаются расщепляющие инсулин пептидазы.¹⁴

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 инсулина до 20000 мкЕ/мл или 138900 пмоль/л.

In vitro были протестированы 20 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Образцы пациентов, получавших бычий, свиной или человеческий инсулин, иногда содержат антитела к инсулину, которые могут повлиять на результаты теста.¹⁵

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.

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

0.2–1000 мкЕ/мл или 1.39–6945 пмоль/л (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже нижнего предела обнаружения отображаются как < 0.2 мкЕ/мл (< 1.39 пмоль/л). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1000 мкЕ/мл (> 6945 пмоль/л).

Нижние пределы измерений

Нижний предел обнаружения теста

Нижний предел обнаружения: 0.2 мкЕ/мл (1.39 пмоль/л)

Нижний предел обнаружения представляет собой наименьший измеряемый уровень аналита, который можно отличить от нуля. Он рассчитывается как концентрация, превышающая на два стандартных отклонения результат измерения самого низкого стандарта (мастер-калибратор, стандарт $1 + 2$ SD, повторяемость $n = 21$).

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

В исследованиях, проведенных с использованием теста Elecsys Insulin в клиническом центре в Германии на образцах, отобранных натощак у 57 здоровых добровольцев, были получены следующие результаты (5–95-й процентили):

2.6–24.9 мкЕ/мл (17.8–173 пмоль/л)

Статус: Elecsys Insulin MCE, номер исследования: B99P027 от 29 марта 2001 г.

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 была установлена с использованием реагентов Elecsys и пулированной сыворотки крови человека в соответствии с модифицированным протоколом (EP5-A) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 6 постановок в день в течение 10 дней ($n = 60$); испытание повторяемости на анализаторе MODULAR ANALYTICS E170, $n = 21$. Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Коэф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	6.36	44.2	0.122	0.847	1.9

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 2	20.9	145	0.391	2.71	1.9
Сыворотка крови человека 3	747	5188	15.1	105	2.0

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	6.36	44.2	0.163	1.11	2.6
Сыворотка крови человека 2	20.9	145	0.593	4.10	2.8
Сыворотка крови человека 3	747	5188	18.6	129	2.5

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	5.93	41.2	0.09	0.62	1.5
Сыворотка крови человека 2	14.5	101	0.13	0.92	0.9
Сыворотка крови человека 3	49.9	346	0.58	4.05	1.2
Сыворотка крови человека 4	399	2768	3.32	23.1	0.8

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	6.85	47.6	0.336	2.33	4.9
Сыворотка крови человека 2	16.7	116	0.616	4.28	3.7
Сыворотка крови человека 3	55.1	383	1.86	12.9	3.4

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 4	425	2949	10.0	69.6	2.4

Прецизионность была установлена с использованием реагентов Elecsys и контрольных материалов в рамках протокола (EP5-A2) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 2 постановки в дублях в день, на протяжении 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
PreciControl MM ^c 1	23.7	165	0.270	1.88	1.1
PreciControl MM2	81.7	567	1.14	7.92	1.4

c) MM = Multimarker

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
PreciControl MM1	23.7	165	0.834	5.79	3.5
PreciControl MM2	81.7	567	3.04	21.1	3.7

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Повторяемость		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
PreciControl MM1	21.9	152	0.712	4.94	3.2
PreciControl MM2	74.3	516	2.72	18.9	3.7

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение		Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Козф. вариации (CV)
	мкЕ/мл	пмоль/л	мкЕ/мл	пмоль/л	
PreciControl MM1	21.9	152	0.926	6.43	4.2
PreciControl MM2	74.3	516	3.42	23.8	4.6

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Insulin (y) и метода EnzymunTest Insulin (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (мкЕ/мл):

Количество исследованных образцов: 99

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁶ Линейная регрессия

$$y = 1.00x - 1.16$$

$$y = 0.92x + 0.59$$

$$r = 0.844$$

$$r = 0.958$$

Концентрации в образцах составляли приблизительно от 3.9 до 80 мкЕ/мл (приблизительно от 27 до 550 пмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys Insulin (y) и коммерчески доступного теста Insulin (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (мкЕ/мл):

Количество исследованных образцов: 99

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁶ Линейная регрессия

$$y = 0.89x - 0.62$$

$$y = 0.93x - 1.02$$

$$r = 0.935$$

$$r = 0.981$$

Концентрации в образцах составляли приблизительно от 1 до 118 мкЕ/мл (приблизительно от 7 до 820 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

Для используемых моноклональных антител были получены следующие данные о перекрестной реактивности:

	Испытанная концентрация	Перекрестная реактивность %
Бычий инсулин	17360 пмоль/л	25.0
Свиной инсулин	8334 пмоль/л	19.2
Проинсулин человека	1000 нг/мл	0.05
С-пептид	100 нг/мл	n/o ^{d)}
Глюкагон	1000 пг/мл	n/o
Соматостатин	100 пг/мл	n/o
Инсулиноподобный фактор роста I	6579 пмоль/л	0.04

d) n/o = не определяется

Результаты анализа перекрестной реактивности для рекомбинантных аналогов инсулина при использовании ряда методов определения инсулина были опубликованы, например, двумя группами исследователей из Франции и США.^{15,17,18} Owen et al.¹⁷ опубликовали следующие результаты для теста Elecsys Insulin:

Инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин гларгин были протестированы в концентрациях 30, 100, 300 и 1000 мМЕ/л в отсутствие инсулина. Полученные результаты были ниже предела обнаружения теста Elecsys Insulin (< 0.2 мкЕ/мл или < 1.39 пмоль/л) при всех исследованных концентрациях.

Более того, эти результаты также коррелируют с результатами, опубликованными ранее Sapin et al. для инсулина лизпро.¹⁵

Справочная информация

- Lang DA, Matthews DR, Peto J, et al. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;301:1023-1027.
- Steiner DF. Adventures with insulin in the islets of Langerhans. *J Biol Chem* 2011;286(20):17399-17421.
- Weiss MA. Diabetes mellitus due to the toxic misfolding of proinsulin variants. *FEBS Lett* 2013;587(13):1942-1950.
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature* 2013;493(7431):241-245.

- Yang Y, Hua QX, Liu J, et al. Solution structure of proinsulin connecting domain flexibility and prohormone processing. *J Biol Chem* 2010;285(11):7847-7851.
- Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6(1):145-150.
- Pickup J. Human insulin. *Br Med J* 1986;292(6514):155-157.
- Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth* 2000;85:69-79.
- Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):541-564.
- Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyulu N, et al. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(4):258-261.
- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, et al. Assessment of pancreatic -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014;10:2-42.
- Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867.
- Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147-157.
- Chevenne D, Letailleur A, Trivin F, et al. Effect of Hemolysis on the Concentration of Insulin in Serum Determined by RIA and IRMA. *Clin Chem* 1998;44(2):354-356.
- Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, et al. Elecsys Insulin Assay: Free Insulin Determination and the Absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 2001;47:602-605.
- 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.
- Owen WE, Roberts WL. Letter to the Editor: Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem* 2004;50(1):257-259.
- Sapin R. Review: Insulin Assays: Previously Known and New Analytical Features. *Clin Lab* 2003;49(3-4):113-121.

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.

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, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics

Elecsys Insulin

cobas®



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com



Торговый представитель в США:
Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана
Техническая поддержка клиентов в США: 1-800-428-2536

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

Показания к применению

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения человеческого инсулина в сыворотке и плазме крови человека. Определение инсулина используется для диагностики и контроля терапии различных нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет и гипогликемию.

Для Электрохемилуминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций инсулина 0,2 мкЕ/мл - 1000 мкЕ/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Измеренное значение сравнивали с расчетным
Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций (мкЕ/мл)
20 %	95-300
50%	350-600
80%	650-900

pH (при 25 °C)

R1	5,9 - 6,1
R2	5,9 - 6,1
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,014 г/см ³
R2	1,015 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. См. дату истечения срока годности на упаковке (максимальный срок годности – 19 месяцев. Дату производства см. на упаковке).

Не замораживать.

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в вертикальном положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
на борту анализатора	4 недели

Упаковка

Реагенты в наборе 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 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 10 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 10 мл.

Параметры кассеты

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм±10%/ 37 мм ±10%/ 105 мм ±10%

Толщина стенки 0,5 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:

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): 95мм ±10% × 46 мм ±10% × 114 мм ±10%
Вес: 120 г±10%

Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Содержит достаточно для n-испытаний
	Температурные ограничения		Дата производства
	QR-код		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Обозначение: Содержит достаточно для 100-испытаний
5. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
6. Название и адрес производителя
7. Страна происхождения
8. Предупреждение только для использования *in-vitro*
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Номер лота

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

13. Срок годности
14. Дата производства
15. Глобальный номер предмета торговли
16. QR-код
17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Номер лота
4. Срок годности
5. Состав
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in-vitro
8. QR-код
9. Штрих код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения инсулина иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin Elecsys and cobas e analyzers)

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, D-68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие 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.reception_dia@roche.com

Кат. номер 12017547122

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 МИ с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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 МИ 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.

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

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:

Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

cobas e 411: Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 (далее по тексту Cobas e 411 (rack/disk), Cobas e411).

cobas e 602: 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 e 502/701/702 и cobas e 602/e 801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602).

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas e 501 и cobas e 601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, cobas e 501, cobas e 601).

****Используются совместно с МИ : «Набор калибраторов для количественного определения инсулина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Insulin 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: 15 сентября 2021 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

12017547500V17.1

Elecsys Insulin

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения инсулина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Insulin Elecsys cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 10 сентября 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём

(Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-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 Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

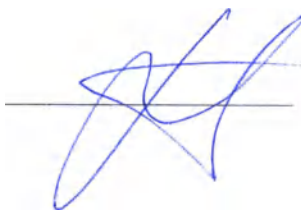
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Справочная информация

- 1 Лэнг Д.А., Мэтьюс Д.Р., Пето Д. (Lang DA, Matthews DR, Peto J) и др. "Циклические колебания концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови человека". "Журнал Новой Англии о медицине" 1979;301:1023-1027.
- 2 Стейнер Д.Ф. (Steiner DF). "Приключения с инсулином на островках Лангерганса". "Журнал биологической химии" 2011;286(20):17399-17421.
- 3 Вейсс М.А. (Weiss MA). "Сахарный диабет из-за неправильного складывания вариантов проинсулина". Журнал "Летописи FEBS (Федерация европейских биохимических сообществ)" 2013;587(13):1942-1950.
- 4 Ментинг Д.Д., Виттейкер Д., Маргеттс М.Б. (Menting JG, Whittaker J, Margetts MB) и др. "Как инсулин взаимодействует с первичным сайтом связывания на рецепторе инсулина". Журнал "Природа" 2013;493(7431):241-245.
- 5 Янг И., Хуа К.К., Лиу Д. (Yang Y, Hua QX, Liu J) и др. "Структура раствора проинсулина, связывающего гибкость домена и процессинг прогормона". "Журнал биологической химии" 2010;285(11):7847-7851.
- 6 Гхокбани А., Шейби-Ник Р. (Ghocbani A, Shafiee-Nick R). "Патологические последствия дефицита С-пептида при инсулин-зависимом сахарном диабете". "Всемирный журнал диабета" 2015;6(1):145-150.
- 7 Пикап Д. (Pickup J). "Человеческий инсулин". "Британский медицинский журнал" 1986;292(6514):155-157.
- 8 Сонксен П., Сонксен Д. (Sonksen P, Sonksen J). "Инсулин: понимание его действия на здоровье и болезнь". "Британский журнал анестезии" 2000;85:69-79.
9. Кларк П.М. (Clark PM). "Анализ на инсулин, проинсулин(ы) и С-пептид". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1999;36(5):541-564.
- 10 Нэлбэнтотлу Элмас О., Демир К., Сойлу Н. (Nalbantoglu Elmas Ö, Demir K, Soylu N) и др. "Значение иммуноанализа инсулина в диагностике искусственной гипогликемии". "Журнал клинических исследований в педиатрической эндокринологии" 2014;6(4):258-261.
- 11 Серсосимо Е., Солис-Херрера К., Траутмэнн М.Е. (Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME) и др. "Оценка функции клеток поджелудочной железы: обзор методов и клинических применений". Журнал "Современные обзоры диабета" 2014;10:2-42.
- 12 Кхарроуби А.Т., Дарвиш Х.М. (Kharroubi AT, Darwish HM). "Сахарный диабет: Эпидемия века". "Всемирный журнал диабета". 2015;6(6):850-867.
- 13 Иглесиас П., Диез Д.Д. (Iglesias P, Diez JJ). "Лечение эндокринных заболеваний: клиническая информация о гипогликемии, вызванной опухолью". "Европейский журнал эндокринологии" 2014;170(4):R147-157.
- 14 Чевенн Д., Летейлеур А., Тривин Ф. (Chevenne D, Letailleur A, Trivin F) и др. "Влияние гемолиза на концентрацию инсулина в сыворотке крови, определенную с помощью RIA и IRMA". Журнал "Клиническая химия" 1998;44(2):354-356.
- 15 Сейпин Р., Ле Гэлудек В., Гэссер Ф. (Sapin R, Le Galudec V, Gasser F) и др. "Тест Elecsys на инсулин: Определение свободного инсулина и отсутствие перекрестной реактивности с инсулином Lispro". Журнал "Клиническая химия" 2001;47:602-605.
- 16 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.
- 17 Овен В.Е., Робертс В.Л. (Owen WE, Roberts WL). Письмо редактору: "Перекрестная реактивность трех рекомбинантных аналогов инсулина с пятью коммерческими иммуноанализами". Журнал "Клиническая химия" 2004;50(1):257-259.
- 18 Сейпин Р. (Sapin R). Обзор: "Анализ на инсулин: Ранее известные и новые аналитические особенности". Журнал "Клиническая лаборатория" 2003;49(3-4):113-121.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Двадцать пятого ноября две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 54 - 3586

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



Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова

