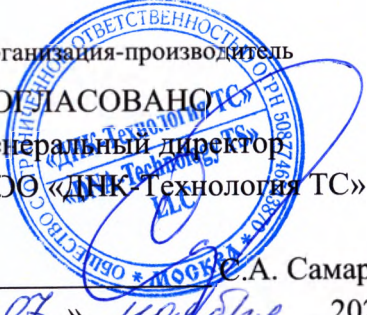


Организация-производитель
СОГЛАСОВАНО
Генеральный директор
ООО «ДНК-Технология ТС»


С.А. Самарин
« 07 » ноября 2024 г.

Организация-разработчик

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ООО «Неомасс диагностика»


А.И. Фоменков
« 07 » ноября 2024 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**Набор реагентов для количественного определения аминокислот,
сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов
методом тандемной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных
для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена
(Неоскрин 30)**

2024 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей инструкции используются следующие сокращения и обозначения:

Arg	аргинин
Asa	аргинин-янтарная кислота
C0	свободный карнитин
C10	деcanoилкарнитин
C10:1	декеноилкарнитин
C12	додеcanoилкарнитин
C14	тетрадеcanoилкарнитин (миристиолкарнитин)
C14:1	тетрадекеноилкарнитин
C14OH	3-гидрокси-тетрадеcanoилкарнитин
C16	гексадеcanoилкарнитин (пальмитоилкарнитин)
C16:1OH\C17	3-гидрокси-гексадеканоканонилкарнитин\гептадеканоканонилкарнитин ²
C16OH	3-гидрокси-гексадеканоканонилкарнитин
C18	октадеканоканонилкарнитин (стероилкарнитин)
C18:1	октадекеноилкарнитин (олеилкарнитин)
C18:1OH	3-гидрокси-октадекеноилкарнитин
C18OH	3-гидрокси-октадеканоканонилкарнитин
C2	ацетилкарнитин
C3	пропионилкарнитин
C4	бутирилкарнитин
C4DC\C5OH	метилмалонил\3-гидрокси-изовалерилкарнитин ²
C5	изовалерилкарнитин
C5:1	тигилкарнитин
C5DC\C6OH	глутарилкарнитин\3-гидрокси-гексаноилкарнитин ²
C6	гексаноилкарнитин
C8	октаноилкарнитин
Cit	цитруллин
Leu\Ile\Pro-OH	лейцин\изолейцин\гидроксипролин ²
Met	метионин
MPP	3-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил) пропановой кислоты
MRM	мониторинг множественных реакций
MS1 и MS2	квадруполь
MSMS, MCMC	тандемная масс-спектрометрия
Phe	фенилаланин
SA	сукцинилацетон
Tyr	тирозин
ДАДС	дефицит среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы
ДИ	доверительный интервал
ИВА	изовалериановая ацидемия
НБО	наследственные болезни обмена веществ
Пик М	моноизотопный пик, используемый при измерении
Пики М+n	дополнительные пики

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – обширный класс моногенных заболеваний, которые связаны с мутациями в генах ферментов и белков, участвующих в метаболизме клетки. В результате генетических aberrаций определённая биохимическая реакция блокируется, что приводит к накоплению в клетках токсических метаболитов, приводя к грубым дефектам развития или гибели организма [1].

Для НБО характерно острое начало, при этом время клинической манифестации варьируемо и зависит от вида заболевания, его генетического типа. Однако в большинстве случаев болезнь дебютирует в раннем возрасте, обуславливая высокую летальность, особенно в первый год жизни. На сегодняшний день выделяют 15 основных групп НБО в зависимости от поврежденного метаболического пути [2].

Наследственные нарушения обмена аминокислот (наследственные аминокислотнопатии) и нарушений цикла образования мочевины – две наиболее обширные и распространенные в популяции группы НБО, которые имеют аутосомно-рецессивный тип наследования (кроме недостаточности орнитинтранскарбомилазы, которая наследуется по Х-сцепленному типу) (таблица 1) [3, 4, 5, 8].

Т а б л и ц а 1 – Классификация наиболее часто встречающихся нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины в зависимости от биохимического дефекта

Наследственные нарушения обмена аминокислот	Ген	Фермент	Тип наследования	ОМIM
Нарушения обмена ароматических аминокислот				
Фенилкетонурия классическая	PAH	Фенилаланингидроксилаза	AR	261600
Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная	Тип А - PTS Тип В - GCH1 Тип С - QDPR Тип D - PCBD1	Тип А - 6- пирувоилтетрагидроптеринсинтаза Тип В - гуанозинтрифосфатциклогидролаза 1 Тип С - дигидроптеридинредуктаза Тип D - птерин-4-альфа- карбиноламиндегидратаза	AR	261640 233910 261630 264070
Тирозинемия, тип I	FAH	Фумарилацетоацетаза (фумарилацетогидролаза)	AR	276700
Тирозинемия, тип II	TAT	Тирозинаминотрансфераза	AR	276600
Тирозинемия, тип III	HPD	4-гидроксифенилпируватоксидаза	AR	276710
Алкаптонурия	HGD	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	AR	203500
Нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью				
Болезнь «кленового сиропа» (лейциноз)	Тип 1A – BCKDHA. Тип 1B – BCKDHB. Тип 2 – DBT. Тип 3 – DLD.	Тип 1A - E1-субъединица дегидрогеназного комплекса альфа- кетокислот с разветвленной цепью Тип 1B - E1-субъединица Тип 2 - E2-протеин Тип 3 - E3-протеин	AR	248600 246900

Наследственные нарушения обмена аминокислот	Ген	Фермент	Тип наследования	OMIM
Изовалериановая ацидурия	IVD	Митохондриальная изовалерил-КоА-дегидрогеназа	AP	243500
Метилмалоновая ацидурия (классическая, резистентная к B12)	MUT	Метималонил-КоА мутаза	AP	251000
Метилмалоновая ацидурия сопровождающаяся нарушением метаболизма витамина B12	Тип cblA - MMAA. Тип cblB - MMAV. Тип метиламоновой ацидурии с дефицитом метилмалонил-КоА-эпимеразы – MCEE.	Тип cblA - митохондриальный белок метилмалоновой ацидурии типа A. Тип cblB - митохондриальная c-диаамид-аденозилтрансфераза Тип метиламоновой ацидурии с дефицитом метил-малонил-КоА-эпимеразы	AP	251000
Метилмалоновой ацидурия с гомоцистинурией.	Тип cblF – LMBRD1. Тип cblD – MMADHC. Тип cblC – MMACHC.	Тип cblF – лизосомальный транспортер кобаламина. Тип cblD – митохондриальный белок метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии типа D. Тип cblC – белок метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии типа C	AP	277380 277410 277400
Пропионовая ацидурия	PCCA PCCB	Пропионил-КоА-карбоксилаза	AP	606054
Нарушения обмена серосодержащих аминокислот				
Гомоцистинурия классическая	CBS	Цистатион-бета-синтаза	AP	236200
Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы	MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	AP	236250
Нарушения обмена глицина (некетотическая гиперглицинемия)				
Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)	GLDC	P-белок глицин-расщепляющей системы митохондрий	AP	605899
Нарушения цикла мочевинообразования				
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	NAGS	N-ацетилглутаматсинтаза	AP	608300
Недостаточность карбоамилфосфатсинтетазы 1	CPS1	Карбоамилфосфатсинтаза 1	AP	237300
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	OTC	Орнитинкарбоамилтрансфераза	X-сцепленный	300461
Цитруллинемия, тип 1 (недостаточность аргининсукцинатсинтетазы)	ASS1	Аргининсукцинатсинтаза 1	AP	603470
Аргининянтарная ацидурия (недостаточность аргининсукцинатлиазы)	ASL	Аргининсукцинатлиаза	AP	608310
Аргининемия (недостаточность аргиназы)	ARG1	Аргиназа	AP	207800
Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии)	ORNT1	Митохондриальный транспортер орнитина	AP	238970
Цитруллинемия, тип 2 (неонатальная форма)	SLC25A13	Дефицит цитрина	AP	605814

Примечание – BH4 — тетрагидробиоптерин;
AP — аутосомно-рецессивный тип наследования.

Спектр клинических проявлений данной группы заболеваний гетерогенен и зависит от тяжести течения и возраста манифестации заболевания. Сбор семейного анамнеза очень важен при подозрении у пациента на наличие заболеваний данных групп: наличие в семье родственников с задержкой психоречевого развития, судорожным синдромом, двигательными нарушениями, прогрессирующим поражением печени, ранние смерти в семье (детей или взрослых в молодом возрасте), близкородственный брак [3, 6, 7, 8].

Отличительной особенностью наследственных аминокислотопатий и нарушений цикла образования мочевины, как и подавляющего числа НБО, является то, что клинические проявления не всегда специфичны и характеризуются большим числом гено- и фенокopies, это является объективной причиной, затрудняющей точную диагностику этих заболеваний, протекающих в ряде случаев под маской инфекционных болезней, детского церебрального паралича, эпилепсии. В связи с этим, в основе лабораторной диагностики лежит выявление высокоспецифичных биохимических маркеров заболеваний [1, 9].

Согласно приказу Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», с 01 января 2023 г. на всей территории Российской Федерации неонатальный скрининг расширен до 36 групп нозологий и направлен на массовое (безотборное) обследование новорожденных на врожденные и (или) наследственные заболевания для раннего доклинического выявления заболеваний и их своевременного лечения с целью профилактики ранней смерти и инвалидизации детей [5].

В рамках проведения расширенного неонатального скрининга регламентировано проведение цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и биохимических исследований. Биохимические исследования, в первую очередь, с использованием метода тандемной масс-спектрометрии, позволяют определить группу риска по НБО и назначить подтверждающие тесты на основе молекулярно-генетических методов тестирования [5].

Важно, что наследственные аминокислотопатии и нарушения цикла образования мочевины корректируются с помощью диетотерапии, которая формируется в зависимости от заболевания, возраста, массо-ростовых показателей, физической активности, стабильности состояния или наличия метаболической декомпенсации пациента, а для ряда заболеваний уже разработана и внедрена в практику патогенетическая терапия. Успешность терапевтических мероприятий напрямую зависит от своевременности постановки диагноза, поэтому проведение расширенного неонатального скрининга является наиболее эффективным подходом к раннему выявлению пациентов с наследственными метаболическими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В. Наследственные болезни обмена: аминокислородопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 112-125.
2. Клиническая генетика: учебник. Под ред. Бочкова Н.П., Пузырева В.П., Смирнихина С.А. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2022
3. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сергиенко Н.С., Дудина А.Н., Карасева М.С., Селимзянова Л.Р., Рачкова А.Ю., Коталевская Ю.Ю., Сурков А.Н. Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):560–571.
4. Куркина М.В., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю. Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика изолированной метилмалоновой ацидурии у российских пациентов. Медицинская генетика. 2016;15(9):17-28
5. Приказ Минздрава России № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями»
6. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24):471–476.
7. Carter MT, Srouf M, Au PB, et al. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). J Med Genet. 2023;60(6):523–532.
8. Dalili S, Talea A, Aghajany-Nasab M, et al. Clinical Features and Laboratory Diagnosis of Aminoacidopathies: A Narrative Review. Arch Neurosci. 2023;10(3):e136721
9. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. Am J Public Health. 2006; 96(11): 1955-1959

Аналиты: аминокислоты, сукцинилацетон, свободный карнитин и ацилкарнитины (таблица 2)

Таблица 2 – Вещества, определяемые с помощью набора реагентов Неоскрин 30.

Название определяемого вещества	Сокращенное название
Аминокислоты	
Аргинин	Arg
Аргинин-янтарная кислота ¹	Asa
Цитруллин	Cit
Лейцин\изолейцин\гидроксипролин ²	Leu\Ile\Pro-OH
Метионин	Met
Фенилаланин	Phe
Тирозин	Tyr
Карнитины	
Свободный карнитин	C0
Ацетилкарнитин	C2
Пропионилкарнитин	C3
Бутирилкарнитин	C4
Метилмалонил\3-гидрокси-изовалерилкарнитин ²	C4DC/C5OH
Изовалерилкарнитин	C5
Тиглилкарнитин	C5:1
Глутарилкарнитин\3-гидрокси-гексаноилкарнитин ²	C5DC\C6OH
Гексаноилкарнитин	C6
Октаноилкарнитин	C8
Деканоилкарнитин	C10
Декеноилкарнитин	C10:1
Додеканоилкарнитин	C12
Тетрадеканоилкарнитин (миристиолкарнитин)	C14
Тетрадекеноилкарнитин	C14:1
3-гидрокси-тетрадеканоилкарнитин	C14OH
Гексадеканоилкарнитин (пальмитоилкарнитин)	C16
3-гидрокси-гексадеканоилкарнитин	C16OH
3-гидрокси-гексадекеноилкарнитин\гептадеканоилкарнитин ²	C16:1OH\C17
Октадеканоилкарнитин (стероилкарнитин)	C18
Октадекеноилкарнитин (олеилкарнитин)	C18:1
3-гидрокси-октадеканоилкарнитин	C18OH
3-гидрокси-октадекеноилкарнитин	C18:1OH
Кетоны	
Сукцинилацетон ³	SA

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

2 - Аналиты, указанные в этих строках, являются либо изомерами, либо изобарами, и различить их в рамках тандемного масс-спектрометрического эксперимента невозможно.

3 - Для измерения сукцинилацетона необходимо использовать Раствор для определения наличия сукцинилацетона, входящий в состав набора реагентов.

1 ПРЕДНАЗНАЧЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- 1.1 **Полное наименование набора реагентов:** Набор реагентов для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена (Неоскрин 30), далее по тексту – набор реагентов.
- 1.2 **Назначение:** набор реагентов предназначен для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена.
- 1.3 **Функциональное назначение:** неонатальный скрининг.
- 1.4 **Показания к проведению анализа:** скрининг новорожденных детей на наследственные заболевания обмена.
- 1.5 **Противопоказания к применению:** противопоказаний к применению нет.
- 1.6 **Популяционные и демографические аспекты:** набор реагентов предназначен для скрининга новорожденных детей, применение не зависит от популяционных аспектов.
- 1.7 **Область применения:** набор предназначен для профессионального применения в медицинских учреждениях и клинико-диагностических лабораториях.
- 1.8 **Потенциальные пользователи:** профессиональный уровень потенциальных пользователей – врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, лабораторный технолог, биолог.
- 1.9 Применять набор реагентов строго по назначению согласно данной инструкции по применению.

2 ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРА РЕАГЕНТОВ

2.1 Состав набора реагентов

Набор реагентов выпускается в двух вариантах исполнения:

- Форма комплектации 1 является головным изделием и включает все компоненты, необходимые для проведения анализа.
- Форма комплектации 2 включает все компоненты, необходимые для проведения анализа, без реактива для МСМС и реактива для экстракции.

Форма комплектации 1:

- Внутренние стандарты, лиофилизированные – 1 пробирка;
- Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка – 5 шт.;
- Микропланшеты 96-луночные U-образные – 2 упаковки (по 10 шт.);
- Клеящиеся плёнки для микропланшетов – 1 упаковка (20 шт.);
- Этикетки со штрихкодами для микропланшетов – 1 упаковка (40 шт.);
- Раствор для определения наличия сукцинилацетона – 1 пробирка (1,8 мл);
- Реактив для экстракции – 1 флакон (360 мл);
- Реактив для МСМС – 1 флакон (800 мл).

Форма комплектации 2:

- Внутренние стандарты, лиофилизированные – 1 пробирка;
- Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка – 5 шт.;
- Микропланшеты 96-луночные U-образные – 2 упаковки (по 10 шт.);
- Клеящиеся плёнки для микропланшетов – 1 упаковка (20 шт.);
- Этикетки со штрихкодами для микропланшетов – 1 упаковка (40 шт.);
- Раствор для определения наличия сукцинилацетона – 1 пробирка (1,8 мл).

Комплектность:

- набор реагентов в одном из вариантов исполнения – 1 шт.;
- инструкция по применению – 1 экз.;
- идентификационная карточка – 1 экз.;
- паспорт качества – 1 экз.

Внешний вид реагентов

Наименование реагентов	Внешний вид
Внутренние стандарты, лиофилизированные	Порошок или гранулы белого цвета
Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка	Картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесены 2 пятна матрицы низкого уровня (L) и 2 пятна матрицы высокого уровня (H)
Раствор для определения наличия сукцинилацетона	Прозрачная бесцветная жидкость
Реактив для экстракции	Прозрачная бесцветная жидкость
Реактив для МСМС*	Прозрачная бесцветная жидкость

* - расфасован во флакон из темного стекла

Все компоненты набора реагентов готовы к применению и не требуют дополнительной подготовки к работе.

2.2 Количество анализируемых образцов

В каждом наборе реагентов Неоскрин 30 содержатся реактивы для проведения 960 анализов.

2.3 Принцип метода

Метод: tandemная масс-спектрометрия; количественный анализ.

Принцип метода

Измерение концентраций аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов с использованием набора реагентов Неоскрин 30 включает в себя этап экстракции аналитов из высушенных пятен крови раствором, содержащим меченые стабильными изотопами внутренние стандарты, и этап анализа с использованием системы tandemной масс-спектрометрии (MSMS) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) (рисунок 1). Результат, получаемый по каждому аналиту, соотнесенный с его внутренним стандартом, пропорционален концентрации аналита.

Соответствие между измеряемыми аналитами из набора и соотносящимися с ними внутренними контролями и количественными стандартами приведено в таблице 3.

Таблица 3 - Аналиты, измеряемые с помощью набора реагентов Неоскрин 30, и соответствующие им внутренние стандарты и контроли.

Аналит	Внутренний стандарт	Количественный контроль
Аминокислоты		
Arg	$^2\text{H}_3\text{-Arg}$	Arg
Asa*	$^2\text{H}_3\text{-Arg}$	Arg
Cit	$^2\text{H}_2\text{-Cit}$	Cit
Leu/Ile/Pro-OH	$^2\text{H}_3\text{-Leu}$	Leu
Met	$^2\text{H}_3\text{-Met}$	Met

Аналит	Внутренний стандарт	Количественный контроль
Phe	$^2\text{H}_5\text{-Phe}$	Phe
Tyr	$^2\text{H}_4\text{-Tyr}$	Tyr
Кетоны		
SA	$^2\text{H}_6\text{-MPP}^{**}$	SA
Карнитины		
C0	$^2\text{H}_9\text{-C0}$	C0
C2	$^2\text{H}_3\text{-C2}$	C2
C3	$^2\text{H}_3\text{-C3}$	C3
C4	$^2\text{H}_3\text{-C4}$	C4
C4DC\C5OH	$^2\text{H}_9\text{-C5}$	C5
C5	$^2\text{H}_9\text{-C5}$	C5
C5:1	$^2\text{H}_9\text{-C5}$	C5
C5DC\C6OH	$^2\text{H}_6\text{-C5DC}$	C5DC
C6	$^2\text{H}_3\text{-C6}$	C6
C8	$^2\text{H}_3\text{-C8}$	C8
C10	$^2\text{H}_3\text{-C10}$	C10
C10:1	$^2\text{H}_3\text{-C10}$	C10
C12	$^2\text{H}_3\text{-C12}$	C12
C14	$^2\text{H}_3\text{-C14}$	C14
C14:1	$^2\text{H}_3\text{-C14}$	C14
C14OH	$^2\text{H}_3\text{-C14}$	C14
C16	$^2\text{H}_3\text{-C16}$	C16
C16OH	$^2\text{H}_3\text{-C16}$	C16
C16:1OH\C17	$^2\text{H}_3\text{-C16}$	C16
C18	$^2\text{H}_3\text{-C18}$	C18
C18:1	$^2\text{H}_3\text{-C18}$	C18
C18OH	$^2\text{H}_3\text{-C18}$	C18
C18:1OH	$^2\text{H}_3\text{-C18}$	C18

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

** Меченое стабильными изотопами производное соединение сукцинилацетона (SA) 3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) пропановая кислота.

Масс-спектрометрическая система состоит из системы доставки образцов, которая связана с устройством для ионизации электроспреем и трехквadrupольного масс-спектрометра.

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 квадруполей (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 квадруполя MS1 ион-предшественник передается в камеру соударений, где происходит индуцированная столкновениями диссоциация, 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 рисунке 1 показаны химические структуры Arg и иона-продукта в режиме положительной ионизации.

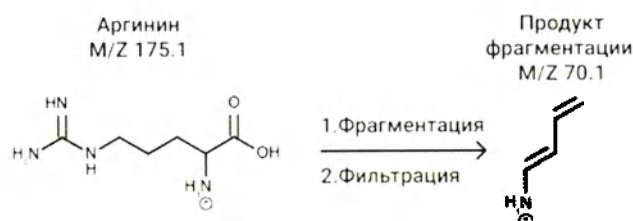


Рисунок 1. Пример фрагментации Аргинина в режиме MRM

Экстракция аналита с помощью набора реагентов Неоскрин 30 осуществляется путем добавления в образец на этапе инкубации рабочего раствора для экстракции (см. раздел 7.2 Подготовка компонентов набора реагентов для исследования), состоящего из Реактива для экстракции и Внутренних стандартов. 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 к рабочему раствору для экстракции.

SA является реакционноспособным дикетоном (рисунок 2), в силу чего данный аналит имеет склонность к вступлению в реакцию с аминогруппами аминокислотных остатков, имеющих в крови пептидов и белков. Поэтому, как правило, SA присутствует в образце в связанном с белками виде (рисунок 2). В связи с этим в анализе с использованием набора реагентов Неоскрин 30 экстрагирование SA осуществляется с помощью гидразина (более сильного основания, чем аминокислотные остатки). В ходе этой реакции взаимодействие SA с белками устраняется и замещается более стабильным взаимодействием с диамином

(гидразином). В результате такой реакции образуется высокостабильный продукт типа пиразола, который впоследствии подвергается экстракции с другими веществами, определяемыми в рамках этого анализа. Вследствие этого содержание SA в рамках анализа с использованием системы tandemной масс-спектрометрии (MSMS) определяется как содержание производного соединения, 3-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил) пропановой кислоты (MPP) (рисунок 3). В конечном итоге, количественное определение SA производится путем добавления в рабочий раствор для экстракции меченого радиоактивными изотопами аналога пропановой кислоты в качестве внутреннего стандарта.

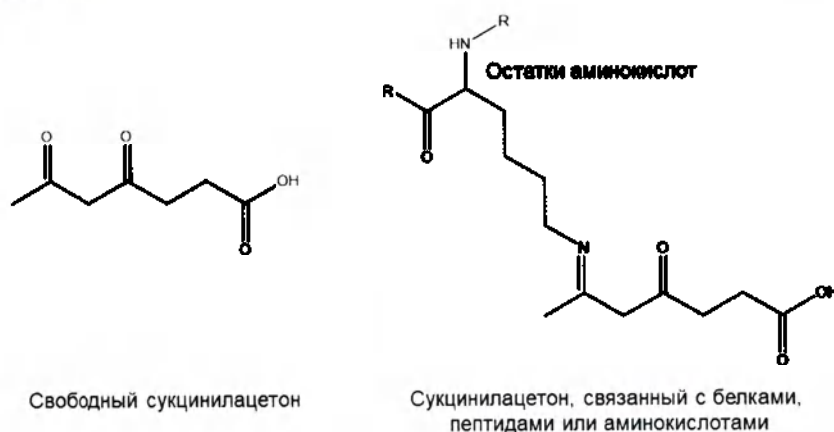


Рисунок 2. Свободные и связанные с белками формы сукцинилацетона (SA).

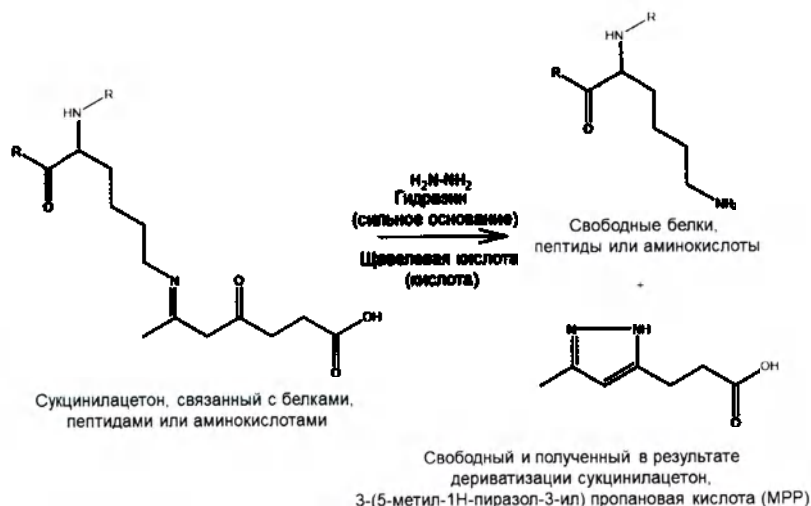


Рисунок 3. Дериватизация и экстракция сукцинилацетона (SA) Раствором для определения наличия сукцинилацетона.

2.4 Время проведения анализа единичного образца составляет до 2 минут.

Время выполнения анализа полного планшета (96 лунок) – 200 минут (при использовании стандартных параметров промывки системы).

Пробоподготовка – 90 мин.

3 АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Аналитические характеристики 11 аналитов определены и указаны в соответствии с характеристиками родственных аналитов. Аналитические характеристики родственных аналитов являются репрезентативными для всех аналитов, входящих в соответствующую группу.

Таблица 4 – Аналиты и соответствующим им родственные аналиты

Аналит	Родственный аналит
Asa	Arg
C5:1, C4DC\C5OH	C5
C10:1	C10
C14:1, C14OH	C14
C16OH, C16:1OH\C17	C16
C18:1, C18OH, C18:1OH	C18

3.1 Предел обнаружения

Таблица 5 – Предел обнаружения аналитов, определяемых набором реагентов Неоскрин 30

Аналит	Родственный аналит	Предел обнаружения, мкмоль/л
Arg	Arg	0,450
Asa*	Arg	0,450
Cit	Cit	1,180
Leu\Ile\Pro-OH	Leu	0,790
Met	Met	0,610
Phe	Phe	0,430
Tyr	Tyr	0,750
C0	C0	0,170
C2	C2	0,037
C3	C3	0,016
C4	C4	0,108
C4DC\C5OH	C5	0,009
C5	C5	0,009
C5:1	C5	0,009
C5DC\C6OH	C5DC	0,094
C6	C6	0,005
C8	C8	0,010
C10	C10	0,010
C10:1	C10	0,010
C12	C12	0,005
C14	C14	0,004
C14:1	C14	0,004
C14OH	C14	0,004
C16	C16	0,013
C16OH	C16	0,013
C16:1OH\C17	C16	0,013
C18	C18	0,010
C18:1	C18	0,010
C18OH	C18	0,010
C18:1OH	C18	0,010
SA	SA	0,186

3.2 Специфичность (перекрёстная реактивность)

Leu\Ile\Pro-ОН являются изомерами и изобарами, и различить их в рамках tandemного масс-спектрометрического эксперимента невозможно. Выдаваемый результат по лейцину является суммой всех трех веществ.

C4DC\C5OH и C5DC\C6OH: аналиты в парах C4DC\C5OH и C5DC\C6OH являются природными ацилкарнитинами, которые могут присутствовать в высушенных пятнах крови, и их невозможно отделять друг от друга в рамках анализа с использованием набора Неоскрин 30 из-за перекрывания MRM-переходов. Величины отношения массы к заряду ионов-предшественников составляют 262 (в случае C4DC, C5OH) и 276 (в случае C5DC, C6OH), и все эти вещества имеют аналогичный идентифицирующий их ион-продукт (масса/заряд 85). Вследствие этого при использовании набора Неоскрин 30 результаты по этим аналитам получают в паре как суммарную величину, что практически аналогично случаю определения содержания Leu\Ile\гидроксипролина. В связи с существованием такого частичного перекрытия результаты по этим аналитам должны представляться в отчете как кумулятивная концентрация соответствующих двух аналитов в паре.

C16:1OH\C17: гептадеканоилкарнитин (C17) идентифицировали как новый биомаркер, специфичный для пациентов с пропионовой ацидезией и метилмалоновой ацидезией. Соотношение массы к заряду C17 и аналита Неоскрин 30 ацилкарнитина C16:1OH (масса/заряд 414) перекрывается. С помощью анализа с использованием набора Неоскрин 30 у пациентов с таким нарушением могут быть получены повышенные уровни C16:1OH. Кроме того, высокие уровни C16:1OH в сочетании с другими гидроксированными ацилкарнитинами с длинной цепью связаны с дефицитом длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы и трифункциональной белковой недостаточностью.

Ограничивающее влияние со стороны пиков изотопов M+2: аналиты и внутренние стандарты, концентрация которых измеряется с помощью набора Неоскрин 30, дают не только пик M (моноизотопный пик, используемый при измерении), но и пики M+1, M+2 и M+3. Эти дополнительные пики типа M+n появляются вследствие существования в природе стабильных изотопов большей массы, таких как ¹³C, ¹⁵N или ¹⁸O. При tandemной масс-спектрометрии сложных образцов, когда производится одновременный анализ ряда аналитов (как в случае с набором Неоскрин 30), пики типа M+n одного химического соединения могут частично накладываться на пики, образуемые другими соединениями, имеющими близкое по величине отношение массы к заряду. В анализе Неоскрин 30 такое потенциальное наложение проявляется фактически в виде потенциальных ограничивающих влияний вследствие наличия пиков M+2 следующим образом: M+2 компонента C6 дает частичное перекрытие с C4DC\C5OH. Однако это влияние значительно только при том условии, что C6 присутствует в больших концентрациях.

При обычных концентрациях, встречающихся в природе, это влияние пренебрежимо мало. Однако в случаях, когда это определяемое вещество присутствует в повышенных концентрациях, необходимо проводить оценку измеренных величин концентрации C4DC\C5OH. В частности, в случае дефицита среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, при которых может наблюдаться повышенная концентрация C6 и C8, такие результаты измерений могут сопровождаться кажущимся повышением содержания C4DC\C5OH. И наоборот, в случае выявления по результатам измерений повышенных концентраций C4DC\C5OH рекомендуется произвести измерение концентрации C6, чтобы удостовериться в том, что полученные результаты не обусловлены описанным в этом параграфе влиянием M+2.

3.3 Интерферирующие вещества

Концентрации веществ, которые не оказывают влияния, проверяли до следующих концентраций: креатин – до 3000 мкмоль/л, лидокаин – до 73,9 мкмоль/л, леветирацетам – до 294 мкмоль/л, холестерин – до 12 ммоль/л.

Бензокаин оказывает влияние. При концентрации фенилаланина $34,3 \pm 2,6$ мкмоль/л добавка 30,1 мкмоль/л бензокаина меняет концентрацию до $41,2 \pm 1,8$ мкмоль/л (отличие около 20%), добавка 60,2 мкмоль/л бензокаина меняет концентрацию до $45,1 \pm 3,8$ мкмоль/л (отличие около 30%), что является существенным влиянием при низких концентрациях этого аналита ($34,6 - 95,6$ мкмоль/л для перцентилей 1 - 99 %).

3.4 Характеристики точности:

3.4.1 Правильность: 80-120%.

3.4.2 Повторяемость: коэффициент вариации не более 15%.

3.4.3 Воспроизводимость: коэффициент вариации не более 15%.

3.5 **Метрологическая прослеживаемость** в соответствии с п.5.7 ГОСТ 17511-2022. Неопределенность измерения (U) концентрации аналитов составляет 0,4.

3.6 Линейный диапазон измерения (с использованием системы QSight)

Таблица 6 – Линейный диапазон измерения аналитов, определяемых набором реагентов

Аналит	Родственный аналит	Нижний предел диапазона линейности, мкмоль/л	Верхний предел диапазона линейности, мкмоль/л
Arg	Arg	2,40	285
Asa	Arg	2,40	285
Cit	Cit	3,35	338
Leu\Ile\Pro-OH	Leu	10,8	1938
Met	Met	3,34	404
Phe	Phe	1,75	649
Tyr	Tyr	5,66	1179
C0	C0	1,50	315
C2	C2	0,981	187
C3	C3	0,169	29,9
C4	C4	0,108	6,13
C4DC\C5OH	C5	0,027	6,16
C5	C5	0,027	6,16
C5:1	C5	0,027	6,16
C5DC\C6OH	C5DC	0,095	3,49
C6	C6	0,010	3,01
C8	C8	0,017	6,02
C10	C10	0,012	4,06
C10:1	C10	0,012	4,06
C12	C12	0,013	2,95
C14	C14	0,034	4,03
C14:1	C14	0,034	4,03
C14OH	C14	0,034	4,03
C16	C16	0,067	26,0
C16OH	C16	0,067	26,0
C16:1OH\C17	C16	0,067	26,0
C18	C18	0,033	10,1
C18:1	C18	0,033	10,1
C18OH	C18	0,033	10,1
C18:1OH	C18	0,033	10,1
SA	SA	0,583	22,5

3.7 Ограничения метода

- использовать пластиковые расходные материалы строго в соответствии с рекомендациями разработчика набора реагентов, приведёнными в разделе «Проведение анализа»;

- не следует использовать для вытирания пятаки новорожденного спиртовые салфетки с местным анестетиком бензокаином, так как бензокаин и Phe являются изомерами, поэтому бензокаин может оказывать ограничивающее влияние при скрининге Phe (биохимический маркер для фенилкетонурии, ФКУ).

3.8 Характеристики клинической эффективности

Количество образцов	n=375
Диагностическая чувствительность (95% ДИ)	100% (89,42–100)
Диагностическая специфичность (95% ДИ)	100% (98,93–100)

4 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Неизвестные образцы рассматриваются как потенциально-опасные. При работе с набором реагентов следует надевать одноразовые перчатки без талька, рекомендуются нитрильные перчатки.

Следует использовать только одноразовые наконечники и пробирки. Не допускается использование одних и тех же наконечников при обработке различных образцов биологического материала.

К работе с набором реагентов допускается персонал, обученный методам tandemной масс-спектрометрии и правилам работы в клинично-диагностической лаборатории.

Дозаторы должны быть соответствующим образом поверены (в аккредитованных лабораториях) и промаркированы.

Оборудование должно обслуживаться квалифицированными специалистами в установленном порядке и использоваться строго в соответствии с руководством по эксплуатации.

Использованные одноразовые принадлежности (пробирки, наконечники и др.) должны сбрасываться в контейнер для медицинских отходов, содержащий дезинфицирующий раствор (при необходимости).

Все поверхности в лаборатории (рабочие столы, штативы, оборудование и др.) ежедневно подвергают влажной уборке с применением дезинфицирующих/моющих средств, регламентированных санитарными правилами и нормами СанПиН 3.3686-21.

При использовании набора реагентов в клинично-диагностической лаборатории образуются отходы класса В, которые утилизируются в соответствии с требованиями 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».

Все работы с использованием Раствора для определения наличия сукцинилацетона и Реактива для экстракции проводить в вытяжном химическом шкафу.

При работе с набором реагентов следует использовать средства индивидуальной защиты для предотвращения контакта с организмом человека. После окончания работы тщательно вымыть руки. Избегать контакта с кожей, глазами и слизистыми оболочками, не глотать.

При аварийных ситуациях возможно следующее: раздражение кожи и слизистой оболочки глаз у чувствительных лиц. При контакте промыть пораженное место водой и обратиться за медицинской помощью.

Опасные компоненты в наборе реагентов

Набор реагентов содержит компоненты, обладающие канцерогенным, мутагенным действием; а также легковоспламеняющиеся компоненты. Указанные компоненты имеют соответствующую маркировку.

Информация об опасных компонентах приведена в таблице 7.

Т а б л и ц а 7 – Опасные компоненты в наборе реагентов

Наименование компонента	Наличие/отсутствие опасных компонентов	Указание на риски
Внутренние стандарты, лиофилизированные	Нет опасных веществ	-
Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка	Отрицательный результат на наличие маркеров вирусов ВИЧ 1,2, HBV, HCV, возбудителя сифилиса.	-
Раствор для определения наличия сукцинилацетона	Гидразин солянокислый	H350
Реактив для экстракции	Метанол Щавелевая кислота	H225,H301,H311,H331,H370 H319
Реактив для МСМС	Ацетонитрил Муравьиная кислота	H225,H302,H313,H332,H319 H302,H331
Расшифровка обозначений: H350 Может вызывать рак; H225 Легковоспламеняющаяся жидкость и пар; H301 Токсично при проглатывании; H302 Вредно при проглатывании; H311 Токсично при контакте с кожей; H313 Может нанести вред при контакте с кожей; H319 Вызывает серьезное раздражение глаз; H331 Токсично при вдыхании; H332 Наносит вред при вдыхании; H370 Наносит вред органам		

Информация о материалах животного или человеческого происхождения

Набор реагентов **не содержит** материалов животного происхождения.

Набор реагентов включает Карточки «Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней», на которые нанесены высушенные пятна цельной крови человека с добавленными внутренними контролями.

Цельная кровь, используемая для изготовления контролей, проверена на отсутствие маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), гепатитов В, С и возбудителя сифилиса.

Так как кровь человека является потенциально опасным материалом и ни один метод исследования не гарантирует отсутствие возбудителей инфекционных заболеваний, следует работать с образцами, как с потенциально инфицированными образцами пациентов.

При использовании по назначению и соблюдении мер предосторожности контакт с организмом человека исключен.

Не использовать набор реагентов:

- при нарушении условий транспортирования и хранения;
- при несоответствии внешнего вида реагентов, указанного в паспорте к набору реагентов;
- при нарушении внутренней упаковки компонентов набора реагентов;
- по истечению срока годности набора реагентов.

Использовать набор реагентов строго по назначению, в соответствии с данной инструкцией по применению.

5 ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

При работе с набором реагентов требуются следующие оборудование и материалы:

- система скрининговая "QSight 225MD UHPLC Screening System" (далее - QSight) для проведения исследований *in vitro* на клинических образцах методом масс-спектрометрической идентификации аналитов с применением тандемной масс-спектрометрии и ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии, РУ № РЗН 2024/23039, РЗН 2022/18039 производитель Wallac Oy, Финляндия;
- устройство для выбивания образцов крови «Panthera-Puncher 9» с принадлежностями, РУ № РЗН 2014/1839, производитель Wallac Oy, Финляндия; или ручной панчер или аналоги для выбивания из фильтровальной бумаги дисков диаметром 3,2 мм;
- шейкер-инкубатор для планшетов, например, ST-3L, Elmi, Латвия, или аналогичный для перемешивания планшетов с возможностью нагрева до 60°C;
- химический вытяжной шкаф;
- таймер или секундомер;
- дозаторы механические или электронные переменного объёма, позволяющие отбирать объём жидкости 20–200 мкл, 200–1000 мкл;
- одноразовые наконечники для дозаторов объёмом 20 мкл, 200 мкл, 1000 мкл;
- штатив для дозаторов;
- пипетки или мерные цилиндры для измерения объемов жидкостей и реагентов до 1000 мл с ценой;
- стеклянный лабораторный флакон объёмом 250 мл с закручивающейся крышкой;
- лабораторная качалка или встряхиватель;
- Устройство для подогрева, например:
 - термостат твердотельный для пробирок объёмом 2,0 мл, например, ТТ-1-«ДНК-Техн», производитель ООО «ДНК-Технология», Россия, или аналогичный с возможностью нагрева до 35 °C,
 - суховоздушный термостат, например, Термостат, до +60 °C, 20 л, ТС-1/20, производства АО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия, или аналогичный с возможностью нагрева до 35 °C,
 - ультразвуковая баня с подогревом, например, Ультразвуковая баня (мойка) 0,8 л, Easy 10H, производства Elma Schmidbauer GmbH, Германия, или аналогичная с возможностью нагрева до 35 °C,
 - водяная баня, например, Баня водяная 3 л, WB100-1, производства Joan, Китай или аналогичная с возможностью нагрева до 35 °C;

- стеклянные ёмкости для хранения реагентов объёмом не менее 200 мл;
- аналитические растворы без дериватизации NeoBase 2 (при работе с вариантом исполнения «Форма комплектации 2»), РУ № РЗН 2024/22289;
- одноразовые перчатки медицинские, без талька, текстурированные, рекомендуются нитрильные перчатки;
- защитная маска;
- ёмкость для сброса использованных наконечников, пробирок и других расходных материалов.

6 АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ

6.1 Материал для исследования

Для исследования используют сухие пятна крови.

Примечание – Взятие, предварительную обработку, хранение и перевозку, передачу исследуемого материала в другие организации осуществляют согласно инструктивно-методическим документам, регламентирующим выполнение исследований в соответствии с требованиями МУ 1.3.2569-09 и СанПиН 3.3686-21.

6.2 Взятие материала на исследование

Взятие крови новорожденных для получения сухого пятна крови осуществляют в соответствии с рекомендациями по забору крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания и инструкциями производителей к бумажным фильтровальным тест-бланкам¹, зарегистрированным в установленном порядке.

На бумажный носитель (тест-бланк) наносится кровь в количестве, достаточном для получения пятна диаметром не менее 1,0 см, при этом кровь должна пропитать бумагу насквозь. После нанесения образца тест-бланк высушивается в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности в течение не менее 2 часов без применения дополнительной тепловой обработки.

ВНИМАНИЕ! Не допускается прямое попадание солнечных лучей (ультрафиолета), тепловое воздействие и попадание влаги на образцы сухих пятен крови во время высушивания и хранения!

6.3 Транспортирование и хранение образцов биологического материала

Для предотвращения загрязнения и перекрёстной контаминации тест-бланки с пятнами крови после просушивания индивидуально упаковываются.

Транспортировка и хранение образцов сухих пятен крови на тест-бланках проводится в соответствии с инструкциями производителей.

6.4 Ограничения по использованию анализируемого материала:

- анализируемый материал не подлежит использованию при нарушении условий хранения и транспортировки (температура, продолжительность);
- не допускается использование образцов, загрязнённых посторонним биологическим материалом.

¹ - например: бумажные фильтровальные тест-бланки: Карта для забора и транспортировки биологического материала по ТУ 9398-001-63802255-2016, ООО «Гринвэн», Россия (ПУ № РЗН 2017/6431).

7 ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА**7.1 Общие рекомендации по проведению анализа**

ВНИМАНИЕ! Растворы, которые вылиты из флаконов с реагентами, запрещается возвращать обратно в ёмкости или использовать повторно.

7.1.1 Внутренние стандарты, лиофилизированные и Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, поставляемые в наборе, предназначены строго для совместного использования, как указано в идентификационной карточке.

ВНИМАНИЕ! Запрещается использовать Внутренние стандарты лиофилизированные и Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней из разных партий наборов реагентов.

7.1.2 При проведении исследования необходимо использовать точные концентрации, которые указаны в Идентификационной карточке для каждой партии Внутренних стандартов, лиофилизированных.

7.1.3 Настройку файлов регистрации данных должен проводить только квалифицированный специалист.

7.1.4 С набором реагентов Неоскрин 30 совместимы пластиковые расходные материалы (например, наконечники и пробирки), изготовленные из 100% полипропилена.

ВНИМАНИЕ! Запрещается использовать микропланшеты и покровные пленки (клеящиеся плёнки для микропланшетов) не из набора реагентов Неоскрин 30.

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

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

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

7.2 Подготовка компонентов набора для исследования

Установка, монтаж, настройка, калибровка медицинского изделия для ввода в эксплуатацию не требуется.

ВНИМАНИЕ! Все работы с использованием Раствора для определения наличия сукцинилацетона и Реактива для экстракции проводить в вытяжном химическом шкафу!

- 7.2.1 Перед использованием Внутренние стандарты, лиофилизированные, Реактив для экстракции, Реактив для МСМС, Раствор для определения наличия сукцинилацетона и Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней необходимо довести до комнатной температуры (от 18 °С до 25 °С).
- 7.2.2 Для этого рекомендуется за один час до использования достать их из холодильника и оставить при комнатной температуре (от 18 °С до 25 °С).
- 7.2.3 Флакон с реактивом для МСМС установить в предназначенный для данного реактива лоток в масс-спектрометрической системе скрининга и закрутить крышку с капилляром от насоса хроматографа, убедившись, что фильтр на конце капилляра погружен в жидкость.
- 7.2.4 Растворение Внутренних стандартов, лиофилизированных и приготовление рабочего раствора для экстракции:
- 7.2.5 Добавить в пробирку с Внутренними стандартами, лиофилизированными 1,4 мл Реактива для экстракции и плотно закрутить крышку.
- 7.2.6 Растворить Внутренние стандарты, лиофилизированные в течение 60 мин при 35 °С (в ультразвуковой ванне с выключенным ультразвуком, суховоздушном или твердотельном термостате или водяной бане), каждые 10 мин перемешивать переворачиванием.
- 7.2.7 Приготовить Рабочий раствор для экстракции, для этого:
- перенести 127 мл Реактива для экстракции в мерный цилиндр;
 - перелить Реактив для экстракции из мерного цилиндра в стеклянный лабораторный флакон объемом 250 мл с закручивающейся крышкой.
 - добавить 1,7 мл Раствора для определения наличия сукцинилацетона и 1,3 мл растворенных внутренних стандартов (7.2.3.2) в стеклянный лабораторный флакон, содержащий Реактив для экстракции, закрыть крышку флакона;
 - интенсивно перемешать раствор круговыми движениями, сделав не менее 30 оборотов, избегая контакта раствора с крышкой.

Рабочий раствор для экстракции, содержащий внутренние стандарты аминокислот,

ацилкарнитинов и сукцинилацетона, готов к использованию.

Рабочий раствор для экстракции стабилен в течение 2 недель.

Приготовленный Рабочий раствор для экстракции хранить в защищенном от света стеклянном лабораторном флаконе с закручивающейся крышкой при температуре от 2 °С до 8 °С.

7.2.8 Перед использованием необходимо довести Рабочий раствор для экстракции до комнатной температуры (от 18 °С до 25 °С) и тщательно перемешать, избегая контакта раствора с крышкой.

После использования незамедлительно охладите флакон с Рабочим раствором для экстракции до температуры от 2 °С до 8 °С.

7.3 Проведение анализа

ВНИМАНИЕ! Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней необходимо достать из пакета непосредственно перед выбиванием дисков, и сразу упаковать обратно в оригинальный ламинированный пакет с влагопоглотителем.

Примечание - Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней и образцы можно предварительно выбить в лунки микропланшета за 2 часа до добавления рабочего раствора для экстракции.

7.3.1 Достать два микропланшета 96-луночных U-образных из состава набора реагентов (далее – микропланшет).

7.3.2 Наклеить на микропланшеты этикетки с одинаковым штрих-кодом из состава набора реагентов.

7.3.3 Выбить диски из пятен матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней:

- 2 диска из одного пятна матрицы контроля низкого (L) уровня,

- 2 диска из одного пятна матрицы контроля высокого (H) уровня

с помощью автоматического или ручного панчера и поместить их в лунки микропланшета (далее – микропланшет-1).

7.3.4 Выбить диски фильтровальной бумаги из исследуемых высушенных пятен крови с помощью автоматического или ручного панчера и поместить их в лунки микропланшета-1.

Диаметр диска (пп. 7.3.2 и 7.3.3) должен быть приблизительно 3,2 мм.

ВНИМАНИЕ! В каждую лунку микропланшета поместить только один диск.

Рекомендуемая схема заполнения лунок планшета приведена на рисунке 4.

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

Рисунок 4. Рекомендуемая схема заполнения планшета.

ЭР — рабочий раствор для экстракции, КН — Контроли низкого (L) уровня, КВ — Контроли высокого (H) уровня, Обр. — исследуемые образцы.

Примечания:

1. При заполнении микропланшета по схемам пользователя рекомендуется использовать первые две лунки каждого микропланшета только для рабочего раствора для экстракции, что позволяет достичь синхронизации системы доставки образцов и масс-спектрометра.

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

7.3.5 С помощью обратного пипетирования добавить 125 мкл рабочего раствора для экстракции (п.7.2.4) в каждую лунку с диском из фильтровальной бумаги.

7.3.6 Запечатать микропланшет-1 клеящейся пленкой из состава набора реагентов, обеспечив достаточно хорошую герметичность, чтобы свести к минимуму испарение.

7.3.7 Сразу после того, как микропланшет-1 будет накрыт пленкой, поместить его в шейкер-инкубатор для планшетов и встряхивать при температуре 45 °C в течение 30 минут. Скорость вращения при встряхивании планшета может составлять от 650 до 750 об/мин.

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

7.3.9 Перенести 100 мкл содержимого каждой лунки в новый планшет с наклеенной этикеткой (далее – микропланшет-2) и сразу запечатать микропланшет-2 клеящейся пленкой, чтобы свести к минимуму испарение раствора.

7.3.10 Инкубировать при комнатной температуре в течение 60 минут 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.

7.3.11 Поместить запечатанный микропланшет-2 в автоматический пробоотборник.

Примечание - полностью подготовленный и герметизированный планшет можно хранить в автоматическом пробоотборнике системы tandemной масс-спектрометрии в течение 35 часов, в случае систем QSight в течение 31 часа при температуре окружающей среды.

7.3.12 Для начала анализа 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.

7.3.13 Утилизировать планшет после использования в соответствии с МУ «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения» (МУ 287-113).

7.4 Использование этикеток со штрихкодами

7.4.1 Наклейте этикетку со штрихкодом на любую боковую поверхность микропланшета (рисунок 5).

7.4.2 Отсканируйте этикетку для связывания определенного рабочего списка с каждым отдельным планшетом.

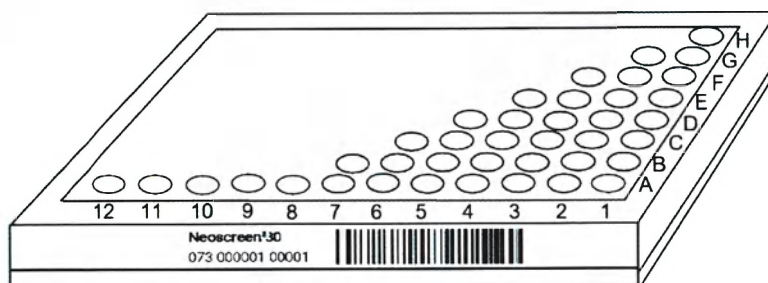


Рисунок 5. Наклеивание этикетки со штрихкодом на поверхность микропланшета.

8 РЕГИСТРАЦИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вычисление концентрации отдельных аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов, а также соотношение их концентраций проводят в соответствии с инструкцией системы tandemной масс-спектрометрии.

Концентрации рассчитываются программным обеспечением, поставляемым с системой tandemной масс-спектрометрии, путем сравнения величины интенсивности аналита с величиной интенсивности внутренних стандартов, умноженных на концентрацию внутреннего стандарта и относительный коэффициент (RRF). RRF можно использовать для выравнивания параметров систем tandemной масс-спектрометрии в пределах лаборатории или между лабораториями.

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. Если форма TIC или результаты анализа внутренних стандартов неприемлемы, анализ образца в этой лунке следует повторить, если при повторном анализе проблема не устранена, необходимо повторить исследование образца с этапа пробоподготовки.

Контроль качества

Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней должны быть проанализированы в дублях на каждой планшете таким же образом, как и исследуемые образцы.

Средние значения (C) и одно стандартное отклонение (SD) по каждому определяемому аналиту в каждом из контролей (L и H) указаны в идентификационной карточке.

Среднее значение каждого дубля контролей низкого (L) и высокого (H) уровней должно быть в пределах ± 3 стандартных отклонений значений, указанных в идентификационной карточке.

Если среднее значение в контролях низкого (L) и высокого (H) уровней выходит за пределы $\pm 3SD$, пробоподготовка выполнена неверно и следует повторить исследование всех образцов с этапа выбивания дисков.

Регистрация результатов

Диапазон измерения аналитов с использованием системы QSight представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Диапазон измерений набора реагентов Неоскрин 30

Аналит	Диапазон измерений (мкмоль/л)
Arg	0,450 – 285
Asa	0,450 – 285
Cit	1,180 – 338
Leu\Ile\Pro-OH	0,790 – 1938
Met	0,610 – 404
Phe	0,430 – 649
Tyr	0,750 – 1179
C0	0,170 – 315
C2	0,037 – 187
C3	0,016 – 29,9
C4	0,108 – 6,13
C4DC\C5OH	0,009 – 6,16
C5	0,009 – 6,16
C5:1	0,009 – 6,16
C5DC\C6OH	0,094 – 3,49
C6	0,005 – 3,01
C8	0,010 – 6,02
C10	0,010 – 4,06
C10:1	0,010 – 4,06
C12	0,005 – 2,95
C14	0,004 – 4,03
C14:1	0,004 – 4,03
C14OH	0,004 – 4,03
C16	0,013 – 26,0
C16OH	0,013 – 26,0
C16:1OH\C17	0,013 – 26,0
C18	0,010 – 10,1
C18:1	0,010 – 10,1
C18OH	0,010 – 10,1
C18:1OH	0,010 – 10,1
SA	0,186 – 22,5

В случае концентрации аналита ниже линейного диапазона указывать значение «менее» нижнего предела линейного диапазона для данного аналита (см. таблицу 6).

В случае концентрации аналита выше линейного диапазона указывать значение «более» верхнего предела линейного диапазона для данного аналита (см. таблицу 6).

Пример: Регистрация результатов на примере результатов Cit выше и ниже пределов линейного диапазона

Аналит	Линейный диапазон, мкмоль/л	Результат исследования	Регистрация результата
Cit	13,8-338	5	менее 13,8 мкмоль/л
		300	300 мкмоль/л
		1500	более 338 мкмоль/л

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.

Пограничные значения для аналитов определены на выборке **450** сухих пятен крови новорожденных при скрининге с применением набора реагентов Неоскрин 30 с использованием системы QSight.

Пограничные значения для аналитов были определены путем расчета концентрации аналитов, соответствующей 1-му, 99-му и 99,5-му процентилям. Проценти и описательные значения, рассчитанные на основе результатов для **450** скрининговых образцов, приведены ниже в таблице 8.

Таблица 8 – Описательная статистика исследования с использованием масс-спектрометрической системы QSight MD (n = 450).

Сокращенное название	Среднее значение, мкмоль/л	Медиана, мкмоль/л	Перцентиль (мкмоль/л)		
			1ый	99ый	99,5
Arg	6,64	4,89	1,59	22,64	23,51
Asa*	0,59	0,56	0,26	1,10	1,31
Cit	14,68	14,07	8,06	27,36	30,06
Leu\Ile\Pro-OH	115,12	105,39	68,02	194,64	225,01
Met	15,71	14,81	8,49	26,93	30,69
Phe	57,31	54,92	34,56	95,64	103,19
Tyr	88,58	82,34	35,85	188,9	195,83
C0	30,66	25,8	11,73	90,94	94,05
C2	17,8	16,8	5,90	39,05	43,43
C3	2,65	2,46	0,89	6,67	8,86
C4	0,21	0,19	0,09	0,62	0,67
C4DC\C5OH	0,20	0,19	0,11	0,36	0,38
C5	0,14	0,12	0,07	0,34	0,37
C5:1	0,01	0,01	0	0,02	0,02
C5DC\C6OH	0,18	0,11	0,07	0,69	0,70
C6	0,05	0,04	0,02	0,10	0,13
C8	0,05	0,05	0,02	0,11	0,12
C10	0,07	0,07	0,03	0,16	0,18
C10:1	0,07	0,07	0,04	0,15	0,16
C12	0,10	0,09	0,03	0,23	0,28
C14	0,24	0,23	0,10	0,49	0,52
C14:1	0,12	0,11	0,04	0,30	0,32
C14OH	0,02	0,02	0,01	0,04	0,04
C16	5,22	4,45	1,67	13,67	14,48
C16OH*	0,07	0,06	0,03	0,18	0,21
C16:1OH\C17*	0,04	0,04	0,01	0,10	0,11

Сокращенное название	Среднее значение, мкмоль/л	Медиана, мкмоль/л	Перцентиль (мкмоль/л)		
			1ый	99ый	99,5
C18	1,04	0,99	0,47	1,95	1,98
C18:1	1,68	1,60	0,81	3,29	3,49
C18OH*	0,03	0,03	0,01	0,06	0,06
C18:1OH*	0,02	0,02	0,01	0,04	0,04
SA*	0,34	0,17	0,10	1,48	1,52

* Значение находится вне диапазона измерений и не может считаться точным (см. раздел 8. Регистрация и интерпретация результатов, подраздел Регистрация результатов).

Значения, указанные в таблице 8, являются приблизительными, и каждая лаборатория должна установить собственные контрольные диапазоны и пограничные значения.

Примечание – Нельзя устанавливать пограничные значения на основании данных, собранных в другой лаборатории или с помощью каких-либо иных продуктов, кроме набора реагентов Неоскрин 30.

Если используется нижний пограничный уровень значений, то образцы, при скрининге которых установлены значения ниже пограничного уровня, должны расцениваться как потенциально положительные в отношении исследуемого врожденного дефекта метаболизма и подтверждены повторной процедурой и другими лабораторными методами в соответствии с действующими рекомендациями по расширенному неонатальному скринингу.

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 подтверждены повторной процедурой и другими лабораторными методами в соответствии с действующими рекомендациями по расширенному неонатальному скринингу.

Результаты исследования могут быть интерпретированы только в комплексе с результатами других лабораторных и инструментальных исследований, клинической картиной, а также гестационным возрастом новорожденного.

Для интерпретации результатов исследования допускается привлечение данных о пороговых значениях, указанных в медицинских реферируемых изданиях и рекомендациях по неонатальному скринингу в Российской Федерации.

9 ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ, ХРАНЕНИЕ И ЭКСПЛУАТАЦИЯ

9.1 Транспортирование

- 9.1.1 Транспортирование набора реагентов осуществляют в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнеров, соответствующей условиям хранения компонентов, входящих в состав набора реагентов.
- 9.1.2 Допускается транспортирование набора реагентов в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнера от 2 °С до 25 °С в течение 14 суток.
- 9.1.3 Наборы реагентов, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

9.2 Хранение и эксплуатация

- 9.2.1 Наборы реагентов следует хранить в холодильнике или в холодильной камере при температуре от 2 °С до 8 °С в течение всего срока годности набора реагентов.
- 9.2.2 Допускается хранить Микропланшеты 96-луночные U-образные, Клеящиеся пленки для микропланшетов, Этикетки со штрихкодами для микропланшетов, Реактив для экстракции и Реактив для МСМС при температуре от 2 °С до 25 °С в течение всего срока годности набора.
- 9.2.3 Набор реагентов должен применяться согласно действующей версии утвержденной инструкции по применению.
- 9.2.4 После вскрытия упаковки компоненты набора реагентов следует хранить при следующих условиях:
- Внутренние стандарты, лиофилизированные после вскрытия и растворения хранить в повторно закрытой оригинальной пробирке при температуре от 2 °С до 8 °С до 4 недель;
 - Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней после вскрытия хранить в оригинальном ламинированном пакете с влагопоглотителем при температуре от 2 °С до 8 °С до 4 недель;
 - Микропланшеты 96-луночные U-образные, Клеящиеся пленки для микропланшетов, Этикетки со штрихкодами для планшетов, Реактив для экстракции и Реактив для МСМС после вскрытия хранить при температуре от 2 °С до 25 °С в течение всего срока годности набора.
- 9.2.5 Наборы реагентов, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

- 9.2.6 Наборы реагентов с истекшим сроком годности применению не подлежат.
- 9.2.7 Срок годности набора реагентов – 12 месяцев при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и эксплуатации.

10 УКАЗАНИЯ ПО УТИЛИЗАЦИИ

- 10.1 При использовании набора реагентов в клинико-диагностической лаборатории образуются отходы класса В, которые утилизируются в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21 и МУ 1.3.2569-09.
- 10.2 Наборы реагентов, пришедшие в непригодность, в том числе в связи с истечением срока годности, повреждением упаковки, подлежат утилизации как отходы класса В в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21.

11 ГАРАНТИИ ИЗГОТОВИТЕЛЯ

- 11.1 Предприятие-изготовитель гарантирует соответствие набора реагентов требованиям технических условий при соблюдении условий транспортирования, хранения и эксплуатации, установленных техническими условиями.
- 11.2 Срок годности набора реагентов – 12 месяцев при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и эксплуатации.

12 РЕМОНТ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Набор реагентов предназначен для однократного применения и не подлежит техническому обслуживанию и текущему ремонту.

13 СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ МАРКИРОВКЕ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Серийный номер (изделия или компонента)
	Температурный диапазон		Осторожно
	Содержимого достаточно для проведения <n> тестов		Запрет на повторное использование
	Использовать до		Содержит кровь человека или производные плазмы крови
	Код партии		Раздражающие вещества
	Дата изготовления		Легковоспламеняющиеся вещества
	Обратитесь к инструкции по применению или к инструкции по применению в электронном виде		Токсичные вещества
	Номер по каталогу		Канцерогенные вещества
	Не допускать воздействия солнечного света		

14 ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ

ГОСТ ISO 14971-2021 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

ГОСТ 15.309-98 Система разработки и постановки продукции на производство. Испытания и приемка выпускаемой продукции. Основные положения

ГОСТ Р 15.013-2016 Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия

ГОСТ Р 1.3-2018 Технические условия на продукцию. Общие требования к содержанию, оформлению, обозначению и обновлению.

ГОСТ Р 2.105-2019 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

ГОСТ Р 51088-2013 Медицинские изделия для диагностики ин витро. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации

ГОСТ Р 51352-2013 Медицинские изделия для диагностики ин витро. Методы испытаний

ГОСТ Р ИСО 15190-2023 Лаборатории медицинские. Требования безопасности

ГОСТ Р ИСО 15223-1-2023 Изделия медицинские. Символы, применяемые для передачи информации, предоставляемой изготовителем. Часть 1. Основные требования

ГОСТ Р ИСО 17511-2022 Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам, контрольным материалам правильности изобрацам биологического материала человека

ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования

ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения

ГОСТ Р ИСО 23640-2015 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro

Примечание – Указанные выше стандарты были действующими на момент утверждения инструкции по применению. В дальнейшем, при пользовании документом, целесообразно проверить действие ссылочных нормативных документов на текущий момент. Если ссылочный документ заменён или изменён, то при применении настоящего документа следует пользоваться заменённым (изменённым) документом.

15 АДРЕС ДЛЯ ОБРАЩЕНИЯ

Производство наборов реагентов имеет сертифицированную систему менеджмента качества и соответствует требованиям стандарта систем менеджмента качества ISO 9001 в области разработки, производства и продажи IVD реагентов и приборов для молекулярно-генетической диагностики и другого лабораторного применения и ISO 13485 в области разработки, производства и продажи IVD реагентов и приборов для медицинской молекулярно-генетической диагностики.

Производитель: Общество с ограниченной ответственностью «ДНК-Технология ТС» (ООО «ДНК-Технология ТС»), Россия.

Адрес производителя: 117246, Россия, г. Москва, проезд Научный, д. 20, строение 4

Место производства:

ООО «ДНК-Технология ТС»: 117246, Россия, г. Москва, проезд Научный, д. 20, строение 4.

Разработчик набора реагентов Неоскрин 30: Общество с ограниченной ответственностью «Неомасс диагностика» (ООО «Неомасс диагностика»), <https://neomass.ru/>

По вопросам, касающимся качества набора реагентов, направлять информацию в службу технической поддержки.

Тел.: 8 800 100 7495

E-mail: support@neomass.ru

Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью 38

(Ирина Васильевна) иста (ов)
специалист по регистрации
Щербакова Н.И.



Идентификационная
карточка

Наименование Набор реагентов для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена «Неоскрин 30».

Каталожный номер 23012

Номер партии XXXXXX

Серийный номер XXX

Внутренние стандарты

REF 11012 **LOT** XXXXXX **SN** XXX

Кат. Номер	Стандарт	С, мкмоль/л
4438-x	Arg IS	XX.X
4373-x	Cit IS	XX.X
4310-x	Leu IS	XX.X
4308-x	Met IS	XX.X
4311-x	Phe IS	XX.X
4312-x	Tyr IS	XX.X
4337-x	SA IS	XX.X
4260-x	C0 IS	XX.X
4021-x	C2 IS	XX.X
4022-x	C3 IS	XX.X

Кат. Номер	Стандарт	С, мкмоль/л
4023-x	C4 IS	XX.X
4374-x	C5 IS	XX.X
4279-x	C5DC IS	XX.X
4025-x	C6 IS	XX.X
4026-x	C8 IS	XX.X
4027-x	C10 IS	XX.X
4028-x	C12 IS	XX.X
4029-x	C14 IS	XX.X
4031-x	C16 IS	XX.X
4032-x	C18 IS	XX.X

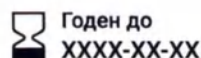
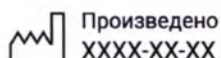
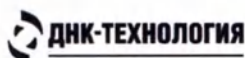
Контроли
низкого (L) и высокого (H) уровней

REF 41512 **LOT** XXXXXX **SN** *

Кат. Номер	Обозн. контроля	Низкий, мкмоль/л		Высокий, мкмоль/л	
		C	SD	C	SD
4301-x	Arg	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4304-x	Cit	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4309-x	Leu	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4307-x	Met	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
3408-x	Phe	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
3303-x	Tyr	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4333-x	SA	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4200-x	C0	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4264-x	C2	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4265-x	C3	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X

Кат. Номер	Обозн. контроля	Низкий, мкмоль/л		Высокий, мкмоль/л	
		C	SD	C	SD
4266-x	C4	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4324-x	C5	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4325-x	C5DC	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4326-x	C6	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4327-x	C8	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4328-x	C10	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4329-x	C12	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4330-x	C14	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4331-x	C16	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4332-x	C18	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X

* XXX, XXX, XXX, XXX, XXX



Идентификационная
карточка

Наименование

Набор реагентов для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена «Неоскрин 30».

Каталожный номер

13012

Номер партии

XXXXXX

Серийный номер

XXX

Внутренние стандарты

REF 11012 LOT XXXXXX SN XXX

Кат. Номер	Стандарт	С, мкмоль/л
4438-x	Arg IS	XX.X
4373-x	Cit IS	XX.X
4310-x	Leu IS	XX.X
4308-x	Met IS	XX.X
4311-x	Phe IS	XX.X
4312-x	Tyr IS	XX.X
4337-x	SA IS	XX.X
4260-x	C0 IS	XX.X
4021-x	C2 IS	XX.X
4022-x	C3 IS	XX.X

Кат. Номер	Стандарт	С, мкмоль/л
4023-x	C4 IS	XX.X
4374-x	C5 IS	XX.X
4279-x	C5DC IS	XX.X
4025-x	C6 IS	XX.X
4026-x	C8 IS	XX.X
4027-x	C10 IS	XX.X
4028-x	C12 IS	XX.X
4029-x	C14 IS	XX.X
4031-x	C16 IS	XX.X
4032-x	C18 IS	XX.X

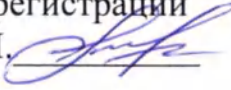
Контроли
низкого (L) и высокого (H) уровней

REF 41512 LOT XXXXXX SN *

Кат. Номер	Обозн. контроля	Низкий, мкмоль/л		Высокий, мкмоль/л	
		C	SD	C	SD
4301-x	Arg	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4304-x	Cit	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4309-x	Leu	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4307-x	Met	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
3408-x	Phe	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
3303-x	Tyr	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4333-x	SA	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4200-x	C0	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4264-x	C2	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4265-x	C3	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X

Кат. Номер	Обозн. контроля	Низкий, мкмоль/л		Высокий, мкмоль/л	
		C	SD	C	SD
4266-x	C4	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4324-x	C5	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4325-x	C5DC	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4326-x	C6	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4327-x	C8	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4328-x	C10	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4329-x	C12	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4330-x	C14	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4331-x	C16	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
4332-x	C18	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X

* XXX, XXX, XXX, XXX, XXX

Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью 2
(два) листа (ов)
специалист по регистрации
Щербакова Н.И. 



Паспорт качества №XXXX
Набор реагентов для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов
методом тандемной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных
для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена
(Неоскрин 30)

Форма комплектации 1

Номер партии XXXX
Дата изготовления XXXX-XX
Годен до XXXX-XX*



Результат контроля:

- 1) Проверка комплектности, упаковки и маркировки соответствует ТУ 21.20.23-001-89517016-2024.
- 2) Проверка состава набора и внешнего вида компонентов:

Наименование показателя	Номер партии компонента	Количество	Характеристики и нормы	Условия хранения	Результат
Внутренние стандарты, лиофилизированные	XXX	1 пробирка	Порошок или гранулы белого цвета	от 2 °С до 8 °С	Соответствует
Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка	XXX	5 штук	Картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесены 2 пятна матрицы низкого уровня (L) и 2 пятна матрицы высокого уровня (H)	от 2 °С до 8 °С	Соответствует
Раствор для определения наличия сукцинилацетона	XXX	1 пробирка (1,8 мл)	Прозрачная бесцветная жидкость	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Реактив для экстракции	XXX	1 флакон (360 мл)	Прозрачная бесцветная жидкость	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Реактив для МСМС	XXX	1 флакон (800 мл)	Прозрачная бесцветная жидкость	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Микропланшеты 96-луночные U-образные	-	2 упаковки (по 10 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Клеящиеся плёнки для микропланшетов	-	1 упаковка (20 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Этикетки со штрихкодами для микропланшетов	-	1 упаковка (40 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует

3) Проверка функциональных показателей

Показатель	Характеристики и нормы	Результат
Тест на правильность определения концентрации в лабораторных контрольных образцах	Средние значения концентраций в лабораторных контрольных образцах должны составлять ± 2 SD от концентраций в паспорте к ЛКО	Соответствует
Тест на правильность определения концентрации в пятнах матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней	Средние значения концентраций каждого аналита в контролях низкого и высокого уровня должны составлять ± 2 SD от концентраций, указанных в идентификационной карточке	Соответствует
Тест на правильность определения концентрации во внутренних стандартах, лиофилизированных	Средние значения концентраций каждого аналита во внутренних стандартах должны составлять $\pm 10\%$ от концентраций, указанных в идентификационной карточке	Соответствует
Тест на прецизионность: коэффициент вариации (КВ) в условиях повторяемости	не более 15 % для всех аналитов	Соответствует
Тест на предел измерения	Должны быть получены результаты для всех повторов ЛКО 1	Соответствует

Условия транспортирования

Транспортирование набора реагентов осуществляют в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнеров, соответствующей условиям хранения компонентов, входящих в состав набора реагентов.

Допускается транспортирование набора реагентов в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнера от 2 °С до 25 °С в течение 14 суток.

Заключение ОТК:** соответствует требованиям ТУ 21.20.23-001-89517016-2024

Дата выдачи паспорта: xx.xx.xxxx

* Срок годности в соответствии с требованиями ТУ 21.20.23-001-89517016-2024

**Паспорт должен содержать штамп ОТК

Паспорт качества №XXXX
Набор реагентов для количественного определения аминокислот, сукцинилацетона, свободного карнитина и ацилкарнитинов
методом tandemной масс-спектрометрии в образцах сухих пятен крови новорожденных
для неонатального скрининга на наследственные болезни обмена
(Неоскрин 30)

Форма комплектации 2

Номер партии xxxx
Дата изготовления xxxx-xx
Годен до xxxx-xx*



Результат контроля:

- 1) Проверка комплектности, упаковки и маркировки соответствует ТУ 21.20.23-001-89517016-2024.
- 2) Проверка состава набора и внешнего вида компонентов:

Наименование показателя	Номер партии компонента	Количество	Характеристики и нормы	Условия хранения	Результат
Внутренние стандарты, лиофилизированные	XXX	1 пробирка	Порошок или гранулы белого цвета	от 2 °С до 8 °С	Соответствует
Пятна матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней, 1 карточка	XXX	5 штук	Картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесены 2 пятна матрицы низкого уровня (L) и 2 пятна матрицы высокого уровня (H)	от 2 °С до 8 °С	Соответствует
Раствор для определения наличия сукцинилацетона	XXX	1 пробирка (1,8 мл)	Прозрачная бесцветная жидкость	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Микропланшеты 96-луночные U-образные	-	2 упаковки (по 10 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Клеящиеся плёнки для микропланшетов	-	1 упаковка (20 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует
Этикетки со штрихкодами для микропланшетов	-	1 упаковка (40 шт.)	-	от 2 °С до 25 °С	Соответствует

3) Проверка функциональных показателей

Показатель	Характеристики и нормы	Результат
Тест на правильность определения концентрации в лабораторных контрольных образцах	Средние значения концентраций в лабораторных контрольных образцах должны составлять ± 2 SD от концентраций в паспорте к ЛКО.	Соответствует
Тест на правильность определения концентрации в пятнах матрицы с контролями низкого (L) и высокого (H) уровней	Средние значения концентраций каждого аналита в контролях низкого и высокого уровня должны составлять ± 2 SD от концентраций, указанных в идентификационной карточке	Соответствует
Тест на правильность определения концентрации во внутренних стандартах, лиофилизированных	Средние значения концентраций каждого аналита во внутренних стандартах должны составлять $\pm 10\%$ от концентраций, указанных в идентификационной карточке	Соответствует
Тест на прецизионность: коэффициент вариации (KB) в условиях повторяемости	не более 15 % для всех аналитов	Соответствует
Тест на предел измерения	Должны быть получены результаты для всех повторов ЛКО 1	Соответствует

Условия транспортирования

Транспортирование набора реагентов осуществляют в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнеров, соответствующей условиям хранения компонентов, входящих в состав набора реагентов.

Допускается транспортирование набора реагентов в термоконтейнерах с хладоэлементами всеми видами крытого транспорта при температуре внутри термоконтейнера от 2 °C до 25 °C в течение 14 суток.

Заключение ОТК:** соответствует требованиям ТУ 21.20.23-001-89517016-2024

Дата выдачи паспорта: xx.xx.xxxx

* Срок годности в соответствии с требованиями ТУ 21.20.23-001-89517016-2024

**Паспорт должен содержать штамп ОТК



ПАСПОРТ
лабораторного контрольного образца (ЛКО)
№ LE-1009/44

Наименование образца: ЛКО 1 Нескрин 30 Calibrator 1	Описание: картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесена матрица с продуктами (аналитами) заданной концентрации производства ООО «Люмипроб РУС» (см табл. 1)
Назначение: лабораторный контрольный образец для набора реагентов Неоскрин 30	
Производитель: ООО «Люмипроб РУС»	

Аналит	Среднеарифметическая концентрация аналита в ЛКО, мкмоль/л	2SD
Arg	38.4	7.68
Cit	53.6	10.7
Leu\Ile\Pro-OH*	346	69.2
Met	53.5	10.7
Phe	112	22.4
Tyr	181	36.2
C0	47.9	9.58
C2	31.4	6.28
C3	5.40	1.08
C4	0.849	0.170
C5	0.863	0.173
C5DC\C6OH**	0.507	0.101
C6	0.385	0.077
C8	0.766	0.153
C10	0.518	0.104
C12	0.378	0.076
C14	0.545	0.109
C16	4.29	0.86
C18	2.12	0.42
SA	3.20	0.64

* - использовался продукт Leu

** - использовался продукт C5DC

Дата изготовления: 30 мая 2024 г.

Срок годности: 15 месяцев с даты изготовления при температуре от 2 °С до 8 °С

ООО «Люмипроб РУС» подтверждает, что концентрации аналитов таблицы 1 с достоверностью 95% находятся в доверительном интервале, определяемом как 2SD.

Система менеджмента качества изготовителя сертифицирована по ISO 9001:2015.

Начальник отдела анализа органических соединений

30 мая 2024 г.



ПАСПОРТ
лабораторного контрольного образца (ЛКО)
№ LE-1009/45

Наименование образца: ЛКО 2 Нескрин 30 Calibrator 2	Описание: картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесена матрица с продуктами (аналитами) заданной концентрации производства ООО «Люмипроб РУС» (см табл. 1)
Назначение: лабораторный контрольный образец для набора реагентов Неоскрин 30	
Производитель: ООО «Люмипроб РУС»	

Аналит	Среднеарифметическая концентрация аналита в ЛКО, мкмоль/л	2SD
Arg	73.5	14.7
Cit	94.2	18.8
Leu\Ile\Pro-OH*	574	115
Met	104	20.8
Phe	189	37.8
Tyr	324	64.8
C0	86.0	17.2
C2	53.8	10.8
C3	8.94	1.79
C4	1.60	0.32
C5	1.61	0.32
C5DC\C6OH**	0.933	0.187
C6	0.759	0.152
C8	1.52	0.30
C10	1.02	0.20
C12	0.745	0.149
C14	1.04	0.21
C16	7.39	1.48
C18	3.26	0.65
SA	5.96	1.19

* - использовался продукт Leu

** - использовался продукт C5DC

Дата изготовления: 30 мая 2024 г.

Срок годности: 15 месяцев с даты изготовления при температуре от 2 °С до 8 °С

ООО «Люмипроб РУС» подтверждает, что концентрации аналитов таблицы 1 с достоверностью 95% находятся в доверительном интервале, определяемом как 2SD.

Система менеджмента качества изготовителя сертифицирована по ISO 9001:2015.

Начальник отдела анализа органических соединений

С.В. Ковалев

30 мая 2024 г.



ПАСПОРТ
лабораторного контрольного образца (ЛКО)
№ LE-1009/46

Наименование образца: ЛКО 3 Нескрин 30 Calibrator 3	Описание: картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесена матрица с продуктами (аналитами) заданной концентрации производства ООО «Люмипроб РУС» (см табл. 1)
Назначение: лабораторный контрольный образец для набора реагентов Неоскрин 30	
Производитель: ООО «Люмипроб РУС»	

Аналит	Среднеарифметическая концентрация аналита в ЛКО, мкмоль/л	2SD
Arg	144	28.8
Cit	175	35
Leu\Ile\Pro-OH*	1029	206
Met	204	40.8
Phe	343	68.6
Tyr	609	122
C0	162	32.4
C2	98.6	19.7
C3	16.1	3.22
C4	3.11	0.62
C5	3.10	0.62
C5DC\C6OH**	1.78	0.36
C6	1.51	0.30
C8	3.02	0.60
C10	2.04	0.41
C12	1.48	0.30
C14	2.04	0.41
C16	13.6	2.72
C18	5.52	1.10
SA	11.5	2.3

* - использовался продукт Leu

** - использовался продукт C5DC

Дата изготовления: 30 мая 2024 г.

Срок годности: 15 месяцев с даты изготовления при температуре от 2 °C до 8 °C

ООО «Люмипроб РУС» подтверждает, что концентрации аналитов таблицы 1 с достоверностью 95% находятся в доверительном интервале, определяемом как 2SD.

Система менеджмента качества изготовителя сертифицирована по ISO 9001:2015.

Начальник отдела анализа органических соединений

30 мая 2024 г.



ПАСПОРТ
лабораторного контрольного образца (ЛКО)
 № LE-1009/47

Наименование образца: ЛКО 4 Нескрин 30 Calibrator 4	Описание: картонная карточка с фильтровальной бумагой, на которую нанесена матрица с продуктами (аналитами) заданной концентрации производства ООО «Люмипроб РУС» (см табл. 1)
Назначение: лабораторный контрольный образец для набора реагентов Неоскрин 30	
Производитель: ООО «Люмипроб РУС»	

Аналит	Среднеарифметическая концентрация аналита в ЛКО, мкмоль/л	2SD
Arg	284	56.8
Cit	338	67.6
Leu\Ile\Pro-OH*	1938	388
Met	405	81
Phe	649	130
Tyr	1179	234
C0	315	63
C2	188	37.6
C3	30.2	6.0
C4	6.13	1.23
C5	6.08	1.22
C5DC\C6OH**	3.49	0.70
C6	3.01	0.60
C8	6.02	1.2
C10	4.06	0.812
C12	2.95	0.59
C14	4.04	0.81
C16	26.0	5.2
C18	10.1	2.02
SA	22.5	4.5

* - использовался продукт Leu

** - использовался продукт C5DC

Дата изготовления: 30 мая 2024 г.

Срок годности: 15 месяцев с даты изготовления при температуре от 2 °С до 8 °С

ООО «Люмипроб РУС» подтверждает, что концентрации аналитов таблицы 1 достоверностью 95% находятся в доверительном интервале, определяемом как 2SD.

Система менеджмента качества изготовителя сертифицирована по ISO 9001:2015.

Начальник отдела анализа органических соединений

30 мая 2024 г.



Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью 4

(четыре) листа (ов)

специалист по регистрации

Щербакowa Н.И. 