



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift
beglaubige ich.

Mannheim, den 03.05.2024

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Elecsys Folate III

Roche

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (INSTRUCTION FOR USE) НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Набор реагентов для количественного определения фолата
иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических
cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

I. Набор реагентов для количественного определения фолата
иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e
(Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3)»

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 April 2024

i.v.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2024

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116; 68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Dr. Claudia Fleischer;

Clemens Schmid - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Elecsys Folate III

cobas®

REF



SYSTEM

08324174190

08324174500

300

cobas e 402

cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)	Аппликация
FOL 3	10168	Фолат в сыворотке/плазме крови
RBC 2	10169	Аппликация для определения фолата в эритроцитах

Назначение

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фолатов в сыворотке и плазме крови человека, а также в эритроцитах (красных кровяных тельцах, RBC). Количественное определение фолатов, выполняемое с помощью теста Elecsys Folate III, используется как вспомогательный метод в диагностике и мониторинге дисбаланса фолатов.

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

Теоретическое обоснование

Дефицит фолатов может быть вызван некоторыми клинически проявленными состояниями, такими как снижение потребления питательных веществ, недостаточное всасывание потребленных с пищей фолатов в кишечнике, повышенная потребность в фолатах (во время физической активности или беременности), заболевания печени, нарушение метаболизма фолиевой кислоты вследствие генетических дефектов или межклеточного взаимодействия. Количественное определение фолатов также используется как вспомогательный метод в диагностике мегалобластной (макроцитарной) анемии.

Фолат относится к витаминам группы В и состоит из ароматического птеридинового кольца, связанного посредством метиленовой группы с р-аминобензойной кислотой и остатком глутамата. Фолат (фолиевая кислота) жизненно важен для нормального функционирования клеток и играет существенную роль в синтезе нуклеиновых кислот, регенерации метионина, переносе и реакциях окисления-восстановления одноуглеродных групп, что необходимо для нормального обмена веществ и его регуляции.^{1,2}

В качестве примера метаболизма фолата может служить цикл, в котором фолат облегчает перенос одноуглеродной группы от одной молекулы к другой в различных биохимических реакциях: например, тетрагидрофолат (ТТФ) принимает одну одноуглеродную группу от серина и в несколько этапов восстанавливается до 5-метилтетрагидрофолата (5-МТТФ). 5-МТТФ отдает свою метильную группу гомоцистеину, который превращается в метионин под воздействием фермента метионинсинтетазы и витамина В12. Образовавшийся ТТФ снова вступает в цикл синтеза метильной группы. Из метионина метильные группы переносятся в S-аденозилметионин (SAM).³ SAM служит донором метильных групп в нескольких реакциях метилирования, таких как метилирование ДНК, РНК и белка.¹

Метиониновый цикл очень чувствителен к дефициту фолата: при низком содержании фолата способность клетки реметилировать гомоцистеин ухудшается, что приводит к повышению концентрации гомоцистеина в плазме.²

Фолат также играет существенную роль в синтезе пуриновых и пиримидиновых предшественников нуклеиновых кислот. Изменение распределения метильных групп и нарушение синтеза ДНК играют важную роль в развитии опухолевых заболеваний. Отклонение уровня фолатов от нормы также связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, дефектов нервной трубки, расщелины губы и неба, осложнений беременности на поздних сроках, нейродегенеративных и психических заболеваний.^{1,2}

Фолат относится к группе эссенциальных витаминов, то есть он не синтезируется в организме человека и поэтому должен поступать с

пищей. Основными источниками фолатов являются зеленые и листовые овощи, проростки, фрукты, пивные дрожжи и печень.^{1,2}

У детей потребность в фолатах особенно высока в период быстрого роста.⁴ В норме потребность в фолатах у детей грудного возраста составляет 25–35 мкг/сутки; потребность из расчета на массу тела у детей выше по сравнению со взрослыми из-за повышенных потребностей в фолатах для поддержки роста.

У детей в норме уровень фолатов в эритроцитах составляет 150–600 нг/мл,⁵ а пороговое значение фолатов в эритроцитах на уровне < 151 нг/мл (< 340 нмоль/л) указывает на дефицит фолатов во всех возрастных группах, включая детей.^{6,7}

Концентрация фолатов в сыворотке крови выше у маленьких детей, а с возрастом их уровень снижается вне зависимости от пола.^{8,9} При определении дефицита фолатов в сыворотке крови ВОЗ рекомендует использовать пороговое значение, равное < 4 нг/мл (< 10 нмоль/л). Это пороговое значение можно применять при проведении тестов во всех возрастных группах.⁶

Во время беременности в организме матери происходят как анатомические, так и физиологические изменения, позволяющие плоду развиваться и расти. Эти изменения включают прогрессивное увеличение объема плазмы крови, но нарастание объема плазмы происходит в большей степени, чем увеличение массы эритроцитов, что приводит к падению концентрации гемоглобина, гематокрита и числа эритроцитов.¹⁰ Такие изменения могут влиять на концентрацию фолатов в организме беременных женщин.

Фолаты необходимы для развития плода, и в клинических руководствах рекомендовано беременным или планирующим беременность женщинам принимать добавки с фолиевой кислотой в дозе 400 мкг/сутки, чтобы предотвратить пороки развития плода, такие как дефекты нервной трубки, а также другие осложнения беременности, в частности преэклампсию.^{11,12,13} Если во время беременности и лактации не принимать фолат-содержащие добавки, уровень фолатов снижается как в плазме, так и в эритроцитах.¹⁴ Прием добавок, содержащих фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сут, обеспечивает достижение порогового значения фолатов в эритроцитах на уровне 906 нмоль/л, а данное значение связано с максимальным снижением рисков развития дефектов нервной трубки.^{15,16} При изучении связи между концентрациями фолатов в плазме крови и в эритроцитах было выявлено, что расчетное пороговое значение при недостаточности фолиевой кислоты в плазме крови, равное 25,5 нмоль/л, соответствует пороговому значению при недостаточности фолиевой кислоты в эритроцитах, которое составляет 906 нмоль/л.¹⁷

Клиническим проявлением дефицита как фолата, так и витамина В12 является так называемая мегалобластная (макроцитарная) анемия: из-за нарушения синтеза ДНК и созревания клеток, особенно эритропоэтических, общее количество эритроцитов значительно снижается. Синтез гемоглобина при этом не нарушается, что приводит к появлению аномально больших предшественников эритроцитов (макроцитов или мегалобластов) с повышенным содержанием гемоглобина (гиперхромная анемия).^{3,18}

Поскольку витамин В12 и фолаты тесно связаны в клеточном метаболизме одноуглеродных групп, а также по причине того, что гематологические и клинические последствия дефицита этих двух витаминов могут быть схожими, у пациентов с соответствующими симптомами дефицита этих витаминов рекомендуется определять оба параметра одновременно.^{3,18}

1. Аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения теста: 27 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации 15 мкл образца с реагентами 1 и 2 для предварительной обработки фолата связанный фолат освобождается от эндогенных фолат-связывающих белков.

Elecsys Folate III

cobas®

- 2-я инкубация: При инкубации предварительно обработанного образца с фолат-связывающим белком, меченным рутениевым комплексом, образуется фолатный комплекс, количество которого зависит от концентрации аналита в образце.
- 3-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и фолата, меченного биотином, несвязанные участки фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, связываются с биотинилированным фолатом с образованием комплекса фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, и биотинилированного фолата. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркированы как FOL 3.

- PT1 Реагент для предварительной обработки 1, 1 флакон, 7.3 мл: 2-меркаптоэтансульфонат натрия (MESNA) 40 г/л, pH 5.5.
- PT2 Реагент для предварительной обработки 2, 1 флакон, 7.3 мл: гидроксид натрия 25 г/л.
- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Фолат-связывающий белок-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 16.7 мл: фолат-связывающий белок, меченный рутениевым комплексом, 75 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); фосфатный буфер 70 ммоль/л, pH 5.5; консервант.
- R2 Фолат-биотин, 1 флакон, 13.9 мл: биотинилированный фолат 17 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); буфер на основе бис-трис-пропана 100 ммоль/л, pH 9.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Опасность



H290

Может вызывать коррозию металлов.

H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P281 Избегать вдыхания распыленного вещества или его паров.

P280 Использовать защитные перчатки/защитную одежду/средства защиты глаз/средства защиты лица/средства защиты органов слуха.

Ответные действия:

P301 + P330 + P331 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.

P303 + P361 + P353 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.

P304 + P340 + P310 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия. Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.

P305 + P351 + P338 + P310 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание. Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить риск инфицирования, обращаться с материалами следует так же аккуратно, как и с образцом биоматериала пациента. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать указаниям соответствующих органов здравоохранения.^{18,20}

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

Приготовление рабочего раствора

Набор Elecsys Folate III можно использовать как для аппликации для определения фолата в сыворотке/плазме крови, так и для аппликации для определения фолата в эритроцитах.

Для обеих аппликаций используются одни и те же реагенты.

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

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

Хранения и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Elecsys Folate III

cobas®

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-гепаринизированная плазма.

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

Критерий: угловой коэффициент 0.9–1.1, коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 2 часа при 20–25 °C, 48 часов при 2–8 °C, 28 дней при –20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание. Хранить в защищенном от света месте. Храните образцы при 2–8 °C, если они не могут быть проанализированы сразу после отбора.

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.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

Примечание. При гемолизе содержание фолата может значительно повышаться из-за высоких концентраций фолата в эритроцитах. Поэтому гемолизированные образцы непригодны для этого теста. Образцы для определения фолата должны отбираться натощак.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 08324247190, CalSet Folate, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 мл, дилюент для разведения образца
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e 402** и **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор

- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: Данная аппликация была стандартизирована относительно международного стандарта ВОЗ, код NIBSC 03/178.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты **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 одного лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

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 **cobas e** и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: $\text{нмоль/л} \times 0.44 = \text{нг/мл}$
 $\text{нг/мл} \times 2.27 = \text{нмоль/л}$

Elecsys Folate III

cobas®

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	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 496 мкмоль/л или ≤ 29 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл
IgG	≤ 1,6 г/дл
IgA	≤ 0,4 г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: Для концентраций 0,6–4 нг/мл отклонение составляет ≤ 0,4 нг/мл. Для концентраций > 4 нг/мл отклонение составляет ≤ 10 %.

При гемолизе содержание фолата может значительно повышаться из-за высоких концентраций фолата в эритроцитах. Поэтому гемолизированные образцы непригодны для этого теста.

Образцы с чрезвычайно высокими концентрациями общего белка (гиперпротеинемией) непригодны для этого теста. Гиперпротеинемия может быть вызвана, помимо прочего, следующими заболеваниями: лимфома,^{21,22} заболевания костного мозга, такие как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ), макроглобулинемия Вальденстрема, плазмодитомы,^{21,22,23,24,25,26,27} амиллоидоз.^{27,28} При использовании таких образцов возможно образование белкового геля в пробирках, что может привести к прерыванию постановки. Критическая концентрация общего белка зависит от состава конкретного образца.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 15 широко применяемое действующее вещество фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено. При изучении широко применяемых фармацевтических препаратов цефокситин и доксициклин в концентрациях ≤ 250 мг/л и ≤ 6 мг/л соответственно, интерференции выявлено не было.

Кроме того, отдельно было испытано лекарственное вещество, указанное ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельное лекарственное вещество

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация Е/мл
Эритропоэтин	2000

Запрещено проводить измерения образцов, отобранных у пациентов, которые получают определенные фармацевтические препараты, например метотрексат или лейковорин, из-за перекрестной реактивности фолат-связывающего белка с этими веществами.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высоких титров антител к стрептавидину или рутению. Состав тест-системы позволяет свести эти эффекты к минимуму.

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

0,6–20,0 нг/мл или 1,36–45,4 нмоль/л (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0,6 нг/мл или < 1,36 нмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 20,0 нг/мл или > 45,4 нмоль/л (или до 40,0 нг/мл или 90,8 нмоль/л для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0,6 нг/мл (1,36 нмоль/л)

Предел обнаружения = 1,2 нг/мл (2,72 нмоль/л)

Предел количественного определения = 2,0 нг/мл (4,54 нмоль/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} процентиля при n ≥ 60 измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

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

Предел количественного определения представляет собой самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с суммарной допустимой относительной погрешностью ≤ 20 %.

Она была определена с использованием образцов с низкой концентрацией фолата.

Разведение

Образцы с концентрациями фолата выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 8,5 нг/мл или ≥ 19,3 нмоль/л.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Ожидаемые значения

Согласно данным, представленным в журнале «Американском журнале клинического питания» (The American Journal of Clinical Nutrition)²⁹, были получены следующие значения фолата (фолиевой кислоты) в сыворотке крови:

Пол	Возраст лет	N	Медиана		2,5–97,5-й процентиль	
			нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
Оба	все	23345	13,0	29,5	4,6–34,8	10,4–78,9
Мужчины	все	11387	12,3	27,9	4,5–32,2	10,2–73,0
Женщины	все	11958	13,6	30,1	4,8–37,3	10,9–84,5
Оба	4–11	3595	17,2	39,0	8,6–37,7	19,5–85,4
Оба	12–19	6390	12,1	27,4	5,0–27,2	11,3–61,6
Оба	20–59	8689	11,6	26,3	4,4–31,0	10,0–70,2
Оба	≥ 60	4671	16,6	37,6	5,6–45,8	12,7–103,8

Эти значения были получены в США в ходе Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), 1999–2004.

Приведенные ниже значения были получены при анализе образцов, отобранных в практически здоровой популяции, с использованием теста Elecsys Folate III, [REF] 07559992190.

Для расчета были использованы 404 образца сыворотки крови (отобранные у 177 мужчин и 227 женщин). Возрастной диапазон составлял от 20 до 65 лет. Беременные или кормящие женщины в

Elecsys Folate III

cobas®

выборку не вошли. В контрольную популяцию отбирали людей с нормальными значениями гомоцистеина.

N	Медиана		2.5–97.5-й процентиль	
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
404	8.94	20.3	3.89–26.8	8.83–60.8

Обратите внимание: Используйте приведенные значения исключительно как ориентировочные.

Следует принять во внимание, что ожидаемые значения могут различаться в зависимости от популяции и алиментарного статуса.

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

Значения образцов с дефицитом фолата

25 образцов с дефицитом фолатов^{a)} в сыворотке крови анализировали с использованием теста Elecsys Folate III. Показатели всех образцов были ниже 2.5-го процентиля, как показано в вышеприведенной таблице.

a) Дефицит фолатов определен путем измерения сывороточного фолата с помощью 2 коммерчески доступных тестов.

Технические характеристики

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

Прецизионность

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее нмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	4.40	0.336	7.6	0.390	8.9
Сыворотка крови человека 2	8.74	0.447	5.1	0.488	5.6
Сыворотка крови человека 3	10.8	0.384	3.6	0.447	4.1
Сыворотка крови человека 4	21.9	0.804	3.7	0.888	4.1
Сыворотка крови человека 5	41.1	1.31	3.2	1.38	3.4
PreciControl Varia 1	10.2	0.456	4.5	0.511	5.0
PreciControl Varia 2	28.4	0.817	2.9	1.20	4.2

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.94	0.148	7.6	0.172	8.9
Сыворотка крови человека 2	3.85	0.197	5.1	0.215	5.6
Сыворотка крови человека 3	4.74	0.169	3.6	0.197	4.1
Сыворотка крови человека 4	9.66	0.354	3.7	0.391	4.1
Сыворотка крови человека 5	18.1	0.576	3.2	0.607	3.4
PreciControl Varia 1	4.49	0.201	4.5	0.225	5.0
PreciControl Varia 2	12.5	0.360	2.9	0.529	4.2

Сравнение методов

a) При сравнении теста Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови, [REF] 07027290190 (анализатор cobas e 801; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 142

Регрессия Пассинга — Баблока³⁰ Линейная регрессия

$$y = 1.08x + 0.136$$

$$y = 1.07x + 0.161$$

$$r = 0.942$$

$$r = 0.997$$

Концентрации в образцах составляли от 0.821 до 19.1 нг/мл (от 1.41 до 43.4 нмоль/л).

b) При сравнении теста Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 801; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 143

Регрессия Пассинга — Баблока³⁰ Линейная регрессия

$$y = 0.968x + 0.264$$

$$y = 0.961x + 0.322$$

$$r = 0.913$$

$$r = 0.995$$

Концентрации в образцах составляли от 1.69 до 19.9 нг/мл (от 3.84 до 45.2 нмоль/л).

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрации фолатов около 4 нг/мл.

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация (нг/мл)	Перекрестная реактивность %
Аметоптерин	750	0.6
Аминоптерин	750	1.7
Фолиновая кислота	750	0.5

Elecsys Folate III

cobas®

2. Аппликация для определения фолата в эритроцитах

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения теста: 27 минут.

Цельную кровь, обработанную антикоагулянтами (гепарином или ЭДТА), смешивают с раствором аскорбиновой кислоты и инкубируют приблизительно в течение 90 минут при температуре 20–25 °C. В результате происходит лизис эритроцитов с высвобождением и стабилизацией внутриклеточного фолата. Полученный образец гемолизата используется для последующего измерения.

- 1-я инкубация: При инкубации 15 мкл гемолизата с реагентами 1 и 2 для предварительной обработки фолата связанный фолат освобождается от эндогенных фолат-связывающих белков.
- 2-я инкубация: При инкубации предварительно обработанного образца с фолат-связывающим белком, меченным рутениевым комплексом, образуется фолатный комплекс, количество которого зависит от концентрации аналита в образце.
- 3-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и фолата, меченного биотином, несвязанные участки фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, связываются с биотинилированным фолатом с образованием комплекса фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, и биотинилированного фолата. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью PtoCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркированы как FOL 3.

- PT1 Реагент для предварительной обработки 1, 1 флакон, 7,3 мл: 2-меркаптоэтансульфонат натрия (MESNA) 40 г/л, pH 5.5.
- PT2 Реагент для предварительной обработки 2, 1 флакон, 7,3 мл: гидроксид натрия 25 г/л.
- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12,4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Фолат-связывающий белок- $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, 1 флакон, 16,7 мл: фолат-связывающий белок, меченный рутениевым комплексом, 75 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); фосфатный буфер 70 ммоль/л, pH 5.5; консервант.
- R2 Фолат-биотин, 1 флакон, 13,9 мл: биотинилированный фолат 17 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); буфер на основе бис-трис-пропана 100 ммоль/л, pH 9.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Опасность

- H290 Может вызывать коррозию металлов.
- H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.
- H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Избегать вдыхания распыленного вещества или его паров.
- P280 Использовать защитные перчатки/защитную одежду/средства защиты глаз/средства защиты лица/средства защиты органов слуха.

Ответные действия:

- P301 + P330 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
- P303 + P361 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.
- P304 + P340 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия.
- Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.
- P305 + P351 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание.
- Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применяемым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить риск инфицирования, обращаться с материалами следует так же аккуратно, как и с образцом биоматериала пациента. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать указаниям соответствующих органов здравоохранения.^{19,20}

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

Elecsys Folate III

cobas®

Приготовление рабочего раствора

Набор Elecsys Folate III можно использовать как для аппликации для определения фолата в сыворотке/плазме крови, так и для аппликации для определения фолата в эритроцитах.

Для обеих аппликаций используются одни и те же реагенты.

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 микрокапсул 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.

Гемолизат, приготовленный из цельной крови, обработанной антикоагулянтами (Na-гепарин или K₂-ЭДТА).

- Для определения фолата в эритроцитах
Определите гематокрит в образцах цельной крови и сохраните значение.
- Подготовка образца гемолизата
Смешайте 3,0 мл реагента Folate RBC Hemolyzing Reagent (раствор аскорбиновой кислоты, 0,2 %) и 100 мкл тщательно перемешанной цельной крови, избегая образования пены. Инкубируйте с закрытыми крышками в течение 90 ± 15 минут при 20-25 °C.

Стабильность:

если образец гемолизата приготовлен из свежей цельной крови, его можно хранить в течение 28 дней при -20 °C (±5 °C). Замораживать только один раз. Анализируйте образец сразу после размораживания.

Хранение цельной крови перед приготовлением гемолизата: 2 часа при 20-25 °C, 24 часа при 2-8 °C, 28 дней при -20 °C (±5 °C; только для крови, обработанной ЭДТА). Допускается только однократное замораживание. Если образец цельной крови хранится в условиях, указанных выше, образец гемолизата должен использоваться сразу после приготовления.

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 на всех производителях. 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.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, бициды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

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.

Если измерения не могут быть выполнены в течение 2 часов, храните образец гемолизата при -20 °C (±5 °C).

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 08324247190, CalSet Folate, для 4 x 1,0 мл

- REF 05844317190, гемолизирующий реагент Folate RBC Hemolyzing Reagent 4 x 200 мл, содержит аскорбиновую кислоту
- 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

Тщательно перемешанный образец гемолизата помещается в зону для образцов на анализаторе и регистрируется путем ввода идентификационных данных образца. Завершите процедуру тестирования на анализаторе в течение 2 часов после приготовления образца гемолизата.

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 микрокапсул перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: Данная аппликация стандартизирована относительно теста Elecsys Folate III (REF 04476433190)/аппликация для определения фолата в эритроцитах (RBC).

Стандартизация аппликации для определения фолата в эритроцитах включает коррекцию объема с учетом приготовления гемолизата (1:31 об/об).

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты 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 одного лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты cobas e на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте коммерчески доступный контрольный материал цельной крови.

Elecsys Folate III

cobas®

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 cobas e и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

1. Фолат в цельной крови (из образца гемолизата)

Стандартизация алгоритма для определения фолата в эритроцитах включает коррекцию объема с учетом приготовления гемолизата (1:31 об/об).

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в нмоль/л или нг/мл.

Коэффициенты пересчета: нмоль/л $\times 0,44 =$ нг/мл
нг/мл $\times 2,27 =$ нмоль/л

2. Фолат в эритроцитах (RBC)

Для расчета концентрации фолата в эритроцитарной фракции образца (фолат в RBC) используется следующее уравнение, в котором учитывается предварительно определенное значение гематокрита для конкретного образца:

Фолат в RBC = $\frac{\text{результат, полученный на анализаторе}}{\text{гематокрит (\%)}} \times 100$

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	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 496 мкмоль/л или ≤ 29 мг/дл
Интралигид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл
IgG	$\leq 1,6$ г/дл
IgA	$\leq 0,4$ г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: Для концентраций 120–210 нг/мл отклонение составляет ≤ 21 нг/мл. Для концентраций > 210 нг/мл отклонение составляет $\leq 10\%$.

Действующие вещества фармацевтических препаратов *in vitro* были протестированы 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, отдельно было испытано лекарственное вещество, указанное ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельное лекарственное вещество

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация Емкл
Эритропоэтин	2000

Запрещено проводить измерения образцов, отобранных у пациентов, которые получают определенные фармацевтические препараты,

например метотрексат или лейковорин, из-за перекрестной реактивности фолат-связывающего белка с этими веществами.

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.

В редких случаях могут встречаться образцы с низкой концентрацией фолата в эритроцитах, но высокой концентрацией фолата в сыворотке. В этих случаях рекомендуется коррекция концентрации фолата в эритроцитах с учетом концентрации фолата в сыворотке крови с помощью следующего уравнения*:

* ожидаемые значения могут использоваться в качестве индикатора высокой концентрации фолата в сыворотке

Скорректированная концентрация фолата в эритроцитах =

Концентрация фолата в эритроцитах - (концентрация фолата в сыворотке $\times \frac{100 - \% \text{ гематокрита}}{\% \text{ гематокрита}}$)

Пример:

концентрация фолата в эритроцитах: 241 (нг/мл RBC);

концентрация фолата в сыворотке: 10,5 (нг/мл S);

гематокрит (%) = 45

Скорректированная концентрация фолата в эритроцитах =

241 нг/мл RBC - (10,5 нг/мл S $\times \frac{100 - 45}{45}$) = 228 нг/мл RBC

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

120–620 нг/мл или 272–1407 нмоль/л (определяется по пределу количественного определения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела количественного определения отображаются как < 120 нг/мл (< 272 нмоль/л). Значения выше диапазона измерения отображаются как > 620 нг/мл (> 1407 нмоль/л). Поправка на гематокрит в образце в полученные значения не вносится.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 45 нг/мл (102 нмоль/л)

Предел обнаружения = 70 нг/мл (159 нмоль/л)

Предел количественного определения = 120 нг/мл (272 нмоль/л)

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

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

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

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутривлабораторной прецизионности $\leq 30\%$.

Она была определена с использованием образцов с низкой концентрацией фолата.

Elecsys Folate III

cobas®

Разведение

Образцы гемолизата с концентрациями фолата выше диапазона измерений можно развести вручную с помощью реагента Elecsys Folate RBC Hemolyzing Reagent (раствор аскорбиновой кислоты, 0.2 %). Рекомендуемый коэффициент разведения составляет 1:2. Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 265 нмоль/л или ≥ 602 нмоль/л. После разведения вручную необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения 2.

Ожидаемые значения

Приведенные ниже значения были получены при анализе образцов, отобранных в практически здоровой популяции, с использованием теста Elecsys Folate III/RBC. Эти значения могут применяться для аппликации для определения фолата в эритроцитах на всех анализаторах Elecsys и cobas e. Для расчета были использованы 290 образцов сыворотки крови, отобранные у представителей европеоидной расы (96 мужчин, 194 женщин). Возрастной диапазон составлял от 18 до 65 лет. Беременные или кормящие женщины в выборку не вошли. В контрольную популяцию отбирали людей с нормальными значениями гомоцистеина. Были получены следующие значения:

Фолат в цельной крови (из образцов гемолизата)					
	N	Медиана		2.5-97.5-й процентиль	
		нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл
Европа	290	673	296	481-1212	212-534

Значения измеренного гематокрита в этом исследовании находились в диапазоне 37.1-46.1 %.

Фолат в эритроцитах (фолат во фракции эритроцитов)					
	N	Медиана		2.5-97.5-й процентиль	
		нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл
Европа	290	1657	730	1187-2854	523-1257

Если при расчете фолата в эритроцитах в эритроцитарной фракции учитываются патологически низкие значения гематокрита, могут наблюдаться повышенные концентрации фолата в эритроцитах. В таких случаях не следует делать медицинское заключение на основе значения, рассчитанного с учетом гематокрита. Вместо этого могут использоваться значения фолата в цельной крови (из образцов гемолизата) и соответствующие ожидаемые значения.

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.

Прецизионность

Прецизионность была установлена с использованием реагентов Elecsys и образцов гемолизата в рамках протокола (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 2 постановки в дублях в день, на протяжении 21 дня (n = 84). Результаты приведены в виде фолата в цельной крови (из образца гемолизата). Были получены указанные далее результаты.

Анализаторы cobas e 801 и cobas e 402

Образец	Среднее нмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коз- ф. в- ариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нмоль/л	Коз- ф. в- ариации (CV) %
Гемолизат 1	345	13.0	3.8	14.0	4.1
Гемолизат 2	468	13.9	3.0	16.3	3.5
Гемолизат 3	572	15.2	2.7	18.8	3.3
Гемолизат 4	824	18.2	2.2	22.7	2.8
Гемолизат 5	1373	24.3	1.8	33.1	2.4

Анализаторы cobas e 801 и cobas e 402

Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коз- ф. в- ариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коз- ф. в- ариации (CV) %
Гемолизат 1	152	5.73	3.8	6.17	4.1
Гемолизат 2	206	6.14	3.0	7.17	3.5
Гемолизат 3	252	6.70	2.7	8.28	3.3
Гемолизат 4	363	8.01	2.2	10.0	2.8
Гемолизат 5	605	10.7	1.8	14.6	2.4

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в эритроцитах, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в эритроцитах, [REF] 07027290190 (анализатор cobas e 801; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 123

Регрессия Пассинга — Баблока³⁰ Линейная регрессия

$$y = 1.04x - 12.3$$

$$y = 1.02x - 8.91$$

$$r = 0.916$$

$$r = 0.992$$

Концентрации в образцах составляли от 132 до 618 нг/мл (от 300 до 1403 нмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в эритроцитах, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Folate III, аппликация для определения фолатов в эритроцитах, [REF] 08324174190 (анализатор cobas e 801; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 142

Регрессия Пассинга — Баблока³⁰ Линейная регрессия

$$y = 0.950x - 8.33$$

$$y = 0.947x - 8.34$$

$$r = 0.923$$

$$r = 0.994$$

Концентрации в образцах составляли от 128 до 617 нг/мл (от 291 до 1401 нмоль/л).

Elecsys Folate III

cobas®

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрации фолатов около 210 нг/мл.

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация (нг/мл)	Перекрестная реактивность %
Аметоптерин	750	1.7
Аминооптерин	750	2.0
Фолиниевая кислота	750	2.6

Список литературы

- Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene* 2014 Jan 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
- Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014 May;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.
- Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.
- Bronsky J, Campoy C, Braegger C; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr* 2018 Dec;37(6 Pt B):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.
- Glader B. Anemias of inadequate production. In: Kliegman, Robert M.; Stanton, Bonita M.D.; Jenson, Hal B.; Behrman, Richard E, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2006-2018
- WHO. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf?sequence=1)
- Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician. *Archives of Internal Medicine* 1999;159(12):1289-1298.
- Monsen AL, Refsum H, Markestad T, et al. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 2003 Dec;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.
- Kreusler P, Vogel M, Willenberg A, et al. Folate and Cobalamin Serum Levels in Healthy Children and Adolescents and Their Association with Age, Sex, BMI and Socioeconomic Status. *Nutrients* 2021 Feb 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, et al. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016 Mar-Apr;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health* 2020 Jul;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.
- Yuan X, Han X, Zhou W, et al. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. *Front Nutr* 2022 Jul 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
- Milman N, Byg KE, Hvas AM, et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006 Mar;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.
- Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE, et al. Associations between folic acid supplement use and folate status biomarkers in the first and third trimesters of pregnancy in the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Pregnancy Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2022 Dec 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.
- Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.
- Chen MY, Rose CE, Qi YP, et al. Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2019 May 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.
- Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Clinical Aspects and Laboratory. Iron metabolism, Anemias*. Springer Verlag, Wien, New York, 6th edition 2011:41-42.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of prothrombin above 100 g/L. *Eur J Intern Med* 2014;25:e123.
- Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2016;29:22-25.
- Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29:187-193.
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009;33:7-64.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91:947-956.
- Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr* 2007;86:718-727.
- 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.
- Eijdsen M, van der Wal MF, Hornstra G, et al. Can whole blood samples be stored over 24 hours without compromising stability of C-Reactive Protein, Retinol, Ferritin, Folic Acid and Fatty Acids in Epidemiology Research? *Clin Chem* 2005;51(1):230-232.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

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

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

Символы

Компания Roche Diagnostics использует следующие символы и обозначения в дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1 (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

Elecsys Folate III

cobas®

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

Добавление, удаление или изменение обозначения маркировкой является нарушением на правах.
© 2023, Roche Diagnostics



Roche Diagnostic GmbH, Sandhofer Strasse 110, D-66305 Mannheim
www.roche.com
☎ +800 650 6506



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

Показания

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фолатов в сыворотке и плазме крови человека, а также в эритроцитах (красных кровяных тельцах, RBC)*.

Количественное определение фолатов, выполняемое с помощью теста Elecsys Folate III, используется как вспомогательный метод в диагностике и мониторинге дисбаланса фолатов.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas c.

* для количественного определения фолатов в эритроцитах (красных кровяных тельцах, RBC) - только для варианта исполнения I.

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

1. Аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови: не более 1,2 нг/мл или 2,72 нмоль/л.

2. Аппликация для определения фолата в эритроцитах: не более 70 нг/мл или 159 нмоль/л.

Линейность

1. Аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови).

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 4 нг/мл – 20 нг/мл в пределах 85 - 115%.

2. Аппликация для определения фолата в эритроцитах.

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 155 нг/мл – 620 нг/мл в пределах 85 - 115%.

Воспроизводимость

1. Аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 12%.

2. Аппликация для определения фолата в эритроцитах

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7%.

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных образцов 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости, составляет 90-110%.

Интерсепт

1. Аппликация для определения фолатов в сыворотке/плазме крови.

Интерсепт	Диапазон концентрации, нг/мл
20%	7,0 – 20,0
50%	2,0 – 5,0

80%	0,28 – 1,5
-----	------------

2. Аппликация для определения фолата в эритроцитах.

Интерсепт	Диапазон концентрации, нг/мл
20%	396 – 620
50%	192 – 304
80%	91,7 – 153

pH

R1 5,2 – 5,8 (при 25 °C)

R2 8,7 – 9,3 (при 25 °C)

M 7,1-10% - 7,4 +10%

PT1 5,2 - 5,8

Плотность

R1 0,914 - 1,117 г/см³

R2 0,914 - 1,117 г/см³

M 1,01 г/см³ ± 5%

PT1 0,918-1,122 г/см³

PT2 0,909-1,111 г/см³

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 24 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas c (Elecsys Folate III cobas c analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

I. Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas c (Elecsys Folate III cobas c analyzers/FOL 3), в составе:

1. Кассета с основными реагентами: M, R1, R2, 1 шт. в упаковке.
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки: PT1, PT2, 1 шт. в упаковке;
3. Инструкция по применению.

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета с основными реагентами (M, R1, R2) разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышечкой – M, объем реагента во флаконе 12,4 мл ±10%, флакон с черной крышечкой – R1, объем реагента во флаконе 16,7 мл ±10%, флакон с черной крышечкой – R2, объем реагента во флаконе 13,9 мл ±10%.

Кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) разделена на три отделения (флакона) с черными крышечками: флакон с реагентом PT1, объем реагента во флаконе 7,3 мл ±10%; флакон с реагентом PT2, объем реагента во флаконе 7,3 мл ±10%, пустой флакон.

Параметры кассеты с реагентами:

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 110,8 мм ±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на

Elecsys Folate III

cobas®

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

анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки) 28,72 мм ± 10%

Параметры кассеты с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2)

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 110,8 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты: (Флакон с реагентом PT1 (черная крышка), Флакон с реагентом PT2 (черная крышка), Флакон пустой (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки) 28,72 мм ± 10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 97 мм ± 10% x 54 мм ± 10% x 115 мм ± 10%.

Вес: 193 г ± 10%

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

Маркировка

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

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

Символ	Наименование символа	Символ	Наименование символа
	Производитель		Номер по каталогу
	Дата изготовления		Температурный диапазон
	Использовать до		Код партии
	Медицинское изделие для диагностики in vitro		Обратиться к инструкции по применению или к инструкции по применению в электронном виде
	Содержимое		Содержимого достаточно для проведения <n> тестов
	Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Восклицательный знак
	QR-код		Уникальный идентификатор изделия
	Глобальный номер предмета торговли		Вверх
	Коррозионное воздействие		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H317

4. Коды мер предосторожности: P261, P280
5. Коды ответных мер: P301 + P330 + P331, P303 + P361+ P353, P304 + P340+ P310, P305 + P351+ P338+ P310
6. Кодовое обозначение опасности по спецификации ЕС: EUN 210
7. Коррозионное воздействие
8. Восклицательный знак
9. Содержимое
10. Объем реагента во флаконе
11. Содержимого достаточно для проведения <n> тестов (300)
12. QR-код
13. Название и адрес изготовителя
14. Страна производства
15. Медицинское изделие для диагностики in vitro
16. Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа
17. Температурный диапазон
18. Обратиться к инструкции по применению или к инструкции по применению в электронном виде, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
19. Логотип изготовителя
20. Глобальный номер предмета торговли
21. Уникальный идентификатор изделия
22. Код партии
23. Использовать до
24. Дата изготовления
25. Вверх

Маркировка кассеты с основными реагентами: M, R1, R2

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Код партии
6. Использовать до
7. Температурный диапазон
8. Медицинское изделие для диагностики in vitro
9. QR-код
10. Логотип изготовителя
11. Восклицательный знак
12. Кодовое обозначение опасности: H317
13. Содержимого достаточно для проведения <n> тестов (300)

Маркировка кассеты для предварительной обработки (PT1 и PT2)

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. QR-код
5. Медицинское изделие для диагностики in vitro
6. Код партии
7. Использовать до
8. ACN (номер теста)
9. Содержимого достаточно для проведения <n> тестов (300)
10. Температурный диапазон
11. Кодовое обозначение опасности: H290, H314
12. Кодовое обозначение опасности по спецификации ЕС: EUN 210
13. Коррозионное воздействие
14. Логотип изготовителя

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

Макет маркировки на русском языке

		Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzer/FOL 3), в составе: 1. Кассета с основными реагентами: M, R1, R2, 1 шт. в упаковке. 2. Кассета с реагентами для предварительной обработки: PT1, PT2, 1 шт. в упаковке; 3. Инструкция по применению.	
Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15004 от _____ Срок годности см. на упаковке Температура хранения см. на упаковке Номер лота см. на упаковке Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия Надлежащее предназначено только для диагностики in vitro Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностикс Рус» (ООО «Рох Диагностикс Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com Кат. номер 08324174190			

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:



Биологические риски

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.е. 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» ("Рох Диагностикс 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 Набор реагентов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общими 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» ("Рох Диагностикс 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» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Набор реагентов соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

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

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

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 приема товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

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

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

Примечание:

Модули иммунохимическими «cobas e»:

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

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

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение №РЗН 2023/20823 (состоит из модулей cobas c303, cobas e402).

Используется совместно с:

- Набор калибраторов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (CalSet Folate cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение, РУ № РЗН 2021/15009.

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, 03.05.2024 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-07.DE * WWW.NOTARIAT-07.DE

Elecsys Folate III

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

I. Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3)»

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, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 30 апреля 2024 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

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)]

2024

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

Для варианта исполнения I.

- 1 Назки Ф.Х., Самеер А.С., Ганаие Б.А. (Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA). «Фолат: метаболизм, гены, полиморфизмы и связанные с ними заболевания». Журнал «Ген» 2014 Янв 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
- 2 Скаглионе Ф., Панцавольта Д. (Scaglione F, Panzavolta G). «Фолат, фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат - не одно и то же». Журнал «Ксенобиотика» 2014 Май;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.
- 3 Рейнолдз Е.Х. (Reynolds EH). «Неврология дефицита фолиевой кислоты». Журнал «Справочник по клинической неврологии» 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.
- 4 Бронски Д., Кампой К., Бреггер К. (Bronsky J, Campoy C, Braegger C); Рабочая группа ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по педиатрическому парентеральному питанию. «Руководство ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному питанию в педиатрии: Витамины». Журнал «Клиническое питание» 2018 Дек;37(6 Ч В):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.
- 5 Глейдер Б. (Glader B). «Анемии неполноценного производства». В: Кliegman, Роберт М.; Стэнтон, Бонита, М.Д.; Дженсон, Хэл Б.; Берман, Ричард Е. (Kliegman, Robert M.; Stanton, Bonita M.D.; Jenson, Hal B.; Behrman, Richard E) редакторы. «Учебник по педиатрии Нельсона». 18-е изд. Филадельфия: изд-во «Сондерс Элсвьер» (Saunders Elsevier); 2007. с. 2006-2018.
- 6 ВОЗ. «Концентрация фолатов в сыворотке и эритроцитах для оценки фолатного статуса в популяциях. Информационная система по витаминному и минеральному питанию». Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf?sequence=1).
- 7 Сноу С.Ф. (Snow CF). «Лабораторная диагностика дефицита витамина В12 и фолата: Руководство для врача первичной медицинской помощи». Журнал «Архивы внутренней медицины» 1999;159(12):1289-1298.
- 8 Монсен А.Л., Рефсам Х., Маркестад Т. (Monsen AL, Refsum H, Markestad T) и др. «Статус кобаламина и его биохимические маркеры метилмалоновая кислота и гомоцистеин в разных возрастных группах от 4 дней до 19 лет». Журнал «Клиническая химия» 2003 Дек;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.
- 9 Крейслер П., Фогель М., Вилленберг А. (Kreusler P, Vogel M, Willenberg A) и др. «Уровни фолата и кобаламина в сыворотке крови здоровых детей и подростков и их связь с возрастом, полом, индексом массы тела и социально-экономическим статусом». Журнал «Питательные вещества» 2021 Фев 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.
- 10 Сомма-Пиллей П., Нельсон-Пирси К., Толппанен Х. (Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H) и др. «Физиологические изменения при беременности». «Журнал сердечно-сосудистых заболеваний Африки» 2016 Мар-Апр;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- 11 «Рекомендации ВОЗ по родовому наблюдению для положительного исхода беременности. Обновленная информация о нутритивном вмешательстве: добавки с комплексом питательных микроэлементов во время беременности». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 12 Тункалп О., Роджерс Л.М., Лоури Т.А. (Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA) и др. «Рекомендации ВОЗ по пренатальному питанию: обновленная информация о добавках с комплексом питательных микроэлементов». «Британский медицинский журнал. Глобальное здравоохранение» 2020 Июл;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.

13 Юань К., Хань К., Чжоу В. (Yuan X, Han X, Zhou W) и др. «Связь дисбаланса фолата и витамина В12 с неблагоприятными исходами беременности среди 11549 беременных женщин: обзорное когортное исследование». Журнал «Границы в питании» 2022 Июл 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.

14 Милмэн Н., Биг К.Е., Хвас А.М. (Milman N, Byg KE, Hvas AM) и др. «Фолаты в эритроцитах, фолаты в плазме крови и гомоцистеин в плазме крови при нормальном течении беременности и в послеродовой период: лонгитюдное исследование, включавшее 404 датские женщины». «Европейский журнал гематологии» 2006 Мар;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.

15 Пэтти М.А., Браун Д.М., Арбукл Т.Е. (Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE) и др. «Связь между употреблением добавок фолиевой кислоты и биомаркерами фолатного статуса в первом и третьем триместрах беременности в Когортном исследовании беременности «Исследования влияния химических веществ окружающей среды на мать и ребенка» (MIREC)». «Американский журнал клинического питания» 2022 Дек 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.

16 Дейли Л.Е., Кирке П.Н., Моллой А. (Daly LE, Kirke PN, Molloy A) и др. «Уровни фолата и дефекты нервной трубки. Значение для профилактики». «Журнал Американской медицинской ассоциации» 1995 Дек 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.

17 Чен М.И., Роуз С.Е., Ки И.П. (Chen MY, Rose CE, Qi YP) и др. «Определение концентрации фолата в плазме, связанной с порогом концентрации фолата в эритроцитах для оптимального предотвращения дефектов нервной трубки: популяционное рандомизированное исследование добавок фолиевой кислоты». «Американский журнал клинического питания» 2019 Май 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.

18 Вик М., Пинггера В., Леманн П. (Wick M, Pinggera W, Lehmann P). «Клинические аспекты и лаборатория. Метаболизм железа, анемии». изд-во «Спрингер» (Springer), Вена, Нью-Йорк, 6-е издание 2011:41-42.

19 Стандарты безопасности и гигиены труда: «Патогенные микроорганизмы крови». (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.

20 Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.

21 Ву А.Х.Б. (Wu АНВ). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006:608-609, 916-917.

22 Парико К., Мули Д., Комби М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. «Причины протидемии, превышающей 100 г/л». «Европейский журнал внутренней медицины» 2014;25:e123.

23 Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. «Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией». «Европейский журнал внутренней медицины» 2016;29:22-25.

24 Мейлэнкоди С., Ландгрэн О. (Mailankody S, Landgren O). «Моноклональная гаммапатия неустановленного значения и макроглобулинемия Вальденстрема». Журнал «Передовая практика и исследования. Клиническая гематология» 2016;29:187-193.

25 Морел П., Духамель А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. «Международная прогностическая система оценки для макроглобулинемии Вальденстрема». Журнал «Кровь» 2009;113:4163-4170.

26 Раджкumar С.В. (Rajkumar SV). «Множественная миелома». Журнал «Текущие проблемы рака» 2009;33:7-64.

27 Гертц М.А. (Gertz MA). «Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении». «Американский журнал гематологии» 2016; 91:947-956.

28 Ву А.Х.Б. (Wu AHB). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006: 916-917, 925.

29 Пфайффер К.М., Джонсон К.Л., Джэйн Р.Б. (Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB) и др. «Тенденции изменения концентрации фолата в крови и концентрации витамина В12 в Соединенных Штатах, 1988-2004 гг». «Американский журнал клинического питания» 2007; 86:718-727.

30 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.

31 Эйджсден М., ван дер Вол М.Ф., Хорнстра Д. (Eijdsden M, van der Wal MF, Hornstra G) и др. «Могут ли образцы цельной крови храниться в течение 24 часов без ущерба для стабильности С-реактивного белка, ретинола, ферритина, фолиевой кислоты и жирных кислот в эпидемиологических исследованиях?» Журнал «Клиническая химия» 2005;51(1):230-232.

Для варианта исполнения II.

1 Назки Ф.Х., Самеер А.С., Ганае Б.А. (Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA). «Фолат: метаболизм, гены, полиморфизмы и связанные с ними заболевания». Журнал «Ген» 2014 Янв 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.

2 Скаглионе Ф., Панцавольта Д. (Scaglione F, Panzavolta G). «Фолат, фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат - не одно и то же». Журнал «Ксенобиотика» 2014 Май;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.

3 Рейнолдз Е.Х. (Reynolds EH). «Неврология дефицита фолиевой кислоты». Журнал «Справочник по клинической неврологии» 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.

4 Бронски Д., Кампой К., Бреггер К. (Bronsky J, Campoy C, Braegger C); Рабочая группа ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по педиатрическому парентеральному питанию. «Руководство ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному питанию в педиатрии: Витамины». Журнал «Клиническое питание» 2018 Дек;37(6 Ч В):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.

5 Монсен А.Л., Рефсам Х., Маркестад Т. (Monsen AL, Refsum H, Markestad T) и др. «Статус кобаламина и его биохимические маркеры метилмалоновая кислота и гомоцистеин в разных возрастных группах от 4 дней до 19 лет». Журнал «Клиническая химия» 2003 Дек;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.

6 Крейслер П., Фогель М., Вилленберг А. (Kreusler P, Vogel M, Willenberg A) и др. «Уровни фолата и кобаламина в сыворотке крови здоровых детей и подростков и их связь с возрастом, полом, индексом массы тела и социально-экономическим статусом». Журнал «Питательные вещества» 2021 Фев 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.

7 Информационная система по витаминному и минеральному питанию». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2012. [6 Февраля 2015]. «Концентрации фолатов в сыворотке и эритроцитах для оценки статуса фолатов в популяциях». http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf

- 8 Сомма-Пиллей П., Нельсон-Пирси К., Толппанен Х. (Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H) и др. «Физиологические изменения при беременности». «Журнал сердечно-сосудистых заболеваний Африки» 2016 Мар-Апр;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- 9 «Рекомендации ВОЗ по родовому наблюдению для положительного исхода беременности. Обновленная информация о нутритивном вмешательстве: добавки с комплексом питательных микроэлементов во время беременности». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 10 Тункалп О., Роджерс Л.М., Лоури Т.А. (Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA) и др. «Рекомендации ВОЗ по пренатальному питанию: обновленная информация о добавках с комплексом питательных микроэлементов». «Британский медицинский журнал. Глобальное здравоохранение» 2020 Июл;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.
- 11 Юань К., Хань К., Чжоу В. (Yuan X, Han X, Zhou W) и др. «Связь дисбаланса фолата и витамина В12 с неблагоприятными исходами беременности среди 11549 беременных женщин: обзорное когортное исследование». Журнал «Границы в питании» 2022 Июл 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
- 12 Милмэн Н., Биг К.Е., Хвас А.М. (Milman N, Byg KE, Hvas AM) и др. «Фолаты в эритроцитах, фолаты в плазме крови и гомоцистеин в плазме крови при нормальном течении беременности и в послеродовой период: лонгитюдное исследование, включавшее 404 датские женщины». «Европейский журнал гематологии» 2006 Мар;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.
- 13 Пэтти М.А., Браун Д.М., Арбукл Т.Е. (Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE) и др. «Связь между употреблением добавок фолиевой кислоты и биомаркерами фолатного статуса в первом и третьем триместрах беременности в Когортном исследовании беременности «Исследования влияния химических веществ окружающей среды на мать и ребенка» (MIREC)». «Американский журнал клинического питания» 2022 Дек 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.
- 14 Дейли Л.Е., Кирке П.Н., Моллой А. (Daly LE, Kirke PN, Molloy A) и др. «Уровни фолата и дефекты нервной трубки. Значение для профилактики». «Журнал Американской медицинской ассоциации» 1995 Дек 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.
- 15 Чен М.И., Роуз С.Е., Чи И.П. (Chen MY, Rose CE, Qi YP) и др. «Определение концентрации фолата в плазме, связанной с порогом концентрации фолата в эритроцитах для оптимального предотвращения дефектов нервной трубки: популяционное рандомизированное исследование добавок фолиевой кислоты». «Американский журнал клинического питания» 2019 Май 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.
- 16 Вик М., Пинггера В., Леманн П. (Wick M, Pinggera W, Lehmann P). «Клинические аспекты и лаборатория. Метаболизм железа, Анемии». изд-во «Спрингер» (Springer), Вена, Нью-Йорк, 6-е издание 2011:41-42.
- 17 Стандарты безопасности и гигиены труда: «Патогенные микроорганизмы крови». (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.
- 18 Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.
- 19 Ву А.Х.Б. (Wu ANB). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сандерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006:608-609, 916-917.
- 20 Парико К., Мули Д., Комби М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. «Причины протидемии, превышающей 100 г/л». «Европейский журнал внутренней медицины» 2014;25:e123.

- 21 Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. «Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией». «Европейский журнал внутренней медицины» 2016;29:22-25.
- 22 Мейлэнкоди С., Ландгрен О. (Mailankody S, Landgren O). «Моноклональная гаммапатия неустановленного значения и макроглобулинемия Вальденстрема». Журнал «Передовая практика и исследования. Клиническая гематология» 2016;29:187-193.
- 23 Морел П., Духамель А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. «Международная прогностическая система оценки для макроглобулинемии Вальденстрема». Журнал «Кровь» 2009;113:4163-4170.
- 24 Раджкумар С.В. (Rajkumar SV). «Множественная миелома». Журнал «Текущие проблемы рака» 2009;33:7-64.
- 25 Гертц М.А. (Gertz MA). «Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении». «Американский журнал гематологии» 2016; 91:947-956.
- 26 Ву А.Х.Б. (Wu ANB). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006: 916-917, 925.
- 27 Пфайффер К.М., Джонсон К.Л., Джэйн Р.Б. (Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB) и др. «Тенденции изменения концентрации фолата в крови и концентрации витамина В12 в Соединенных Штатах, 1988-2004 гг». «Американский журнал клинического питания» 2007; 86:718-727.
- 28 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. «Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III». «Журнал клинической химии и клинической биохимии» 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать пятого сентября две тысячи двадцать четвертого года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи передчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2024- 7-2402.

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



Handwritten signature of M.A. Babushkin

М.А. Бабушкин



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 25 листов.

Handwritten signature of M.A. Babushkin

М.А. Бабушкин



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift
beglaubige ich.

Mannheim, den 03.05.2024

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Elecsys Folate III

Roche

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (INSTRUCTION FOR USE) НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Набор реагентов для количественного определения фолата
иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических
cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

II. Набор реагентов для количественного определения фолата
иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях
иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

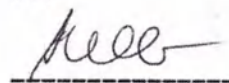
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 April 2024

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2024

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116; 68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Dr. Claudia Fleischer;

Clemens Schmid - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Elecsys Folate III

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
08324131190	08324131500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1750

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 758

Назначение

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фолатов в сыворотке и плазме крови человека. Количественное определение фолатов, выполняемое с помощью теста Elecsys Folate III, используется как вспомогательный метод в диагностике и мониторинге дисбаланса фолатов.

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

Теоретическое обоснование

Дефицит фолатов может быть вызван некоторыми клинически проявленными состояниями, такими как снижение потребления питательных веществ, недостаточное всасывание потребленных с пищей фолатов в кишечнике, повышенная потребность в фолатах (во время физической активности или беременности), заболевания печени, нарушение метаболизма фолиевой кислоты вследствие генетических дефектов или межклеточного взаимодействия. Количественное определение фолатов также используется как вспомогательный метод в диагностике мегалобластной (макроцитарной) анемии.

Фолат относится к витаминам группы В и состоит из ароматического птеридинового кольца, связанного посредством метиленовой группы с р-аминобензойной кислотой и остатком глутамата. Фолат (фолиевая кислота) жизненно важен для нормального функционирования клеток и играет существенную роль в синтезе нуклеиновых кислот, регенерации метионина, переносе и реакциях окисления-восстановления одноуглеродных групп, что необходимо для нормального обмена веществ и его регуляции.^{1,2}

В качестве примера метаболизма фолата может служить цикл, в котором фолат облегчает перенос одноуглеродной группы от одной молекулы к другой в различных биохимических реакциях: например, тетрагидрофолат (ТГФ) принимает одну одноуглеродную группу от серина и в несколько этапов восстанавливается до 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ). 5-МТГФ отдает свою метильную группу гомоцистеину, который превращается в метионин под воздействием фермента метионинсинтетазы и витамина B12. Образовавшийся ТГФ снова вступает в цикл синтеза метильной группы. Из метионина метильные группы переносятся в S-аденозилметионин (SAM).³ SAM служит донором метильных групп в нескольких реакциях метилирования, таких как метилирование ДНК, РНК и белка.¹

Метиониновый цикл очень чувствителен к дефициту фолата: при низком содержании фолата способность клетки реметилировать гомоцистеин ухудшается, что приводит к повышению концентрации гомоцистеина в плазме.²

Фолат также играет существенную роль в синтезе пуриновых и пиримидиновых предшественников нуклеиновых кислот. Изменение распределения метильных групп и нарушение синтеза ДНК играют важную роль в развитии опухолевых заболеваний. Отклонение уровня фолатов от нормы также связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, дефектов нервной трубки, расщелины губы и неба, осложнений беременности на поздних сроках, нейродегенеративных и психических заболеваний.^{1,2}

Фолат относится к группе эссенциальных витаминов, то есть он не синтезируется в организме человека и поэтому должен поступать с пищей. Основными источниками фолатов являются зеленые и листовые овощи, проростки, фрукты, пивные дрожжи и печень.^{1,2}

У детей потребность в фолатах особенно высока в период быстрого роста.⁴ В норме потребность в фолатах у детей грудного возраста составляет 25–35 мкг/сутки; потребность из расчета на массу тела у детей выше по сравнению со взрослыми из-за повышенных потребностей в фолатах для поддержки роста.

Концентрация фолатов в сыворотке крови выше у маленьких детей, а с возрастом их уровень снижается вне зависимости от пола.^{5,6} При определении дефицита фолатов в сыворотке крови ВОЗ рекомендует использовать пороговое значение, равное < 4 нг/мл (< 10 нмоль/л). Это пороговое значение можно применять при проведении тестов во всех возрастных группах.⁷

Во время беременности в организме матери происходят как анатомические, так и физиологические изменения, позволяющие плоду развиваться и расти. Эти изменения включают прогрессивное увеличение объема плазмы крови, но нарастание объема плазмы происходит в большей степени, чем увеличение массы эритроцитов, что приводит к падению концентрации гемоглобина, гематокрита и числа эритроцитов.⁸ Такие изменения могут влиять на концентрацию фолатов в организме беременных женщин.

Фолаты необходимы для развития плода, и в клинических руководствах рекомендовано беременным или планирующим беременность женщинам принимать добавки с фолиевой кислотой в дозе 400 мкг/сутки, чтобы предотвратить пороки развития плода, такие как дефекты нервной трубки, а также другие осложнения беременности, в частности преэклампсию.^{9,10,11} Если во время беременности и лактации не принимать фолат-содержащие добавки, уровень фолатов снижается как в плазме, так и в эритроцитах.¹² Прием добавок, содержащих фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сут, обеспечивает достижение порогового значения фолатов в эритроцитах на уровне 906 нмоль/л, а данное значение связано с максимальным снижением рисков развития дефектов нервной трубки.^{13,14} При изучении связи между концентрациями фолатов в плазме крови и в эритроцитах было выявлено, что расчетное пороговое значение при недостаточности фолиевой кислоты в плазме крови, равное 25.5 нмоль/л, соответствует пороговому значению при недостаточности фолиевой кислоты в эритроцитах, которое составляет 906 нмоль/л.¹⁵

Клиническим проявлением дефицита как фолата, так и витамина B12 является так называемая мегалобластная (макроцитарная) анемия: из-за нарушения синтеза ДНК и созревания клеток, особенно эритропоэтических, общее количество эритроцитов значительно снижается. Синтез гемоглобина при этом не нарушается, что приводит к появлению аномально больших предшественников эритроцитов (макроцитов или мегалобластов) с повышенным содержанием гемоглобина (гиперхромная анемия).^{3,16}

Поскольку витамин B12 и фолаты тесно связаны в клеточном метаболизме одноуглеродных групп, а также по причине того, что гематологические и клинические последствия дефицита этих двух витаминов могут быть схожими, у пациентов с соответствующими симптомами дефицита этих витаминов рекомендуется определять оба параметра одновременно.^{3,16}

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения теста: 27 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации 25 мкл образца с реагентами 1 и 2 для предварительной обработки фолата связанный фолат освобождается от эндогенных фолат-связывающих белков.
- 2-я инкубация: При инкубации предварительно обработанного образца с фолат-связывающим белком, меченным рутениевым комплексом, образуется фолатный комплекс, количество которого зависит от концентрации аналита в образце.
- 3-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и фолата, меченного биотином, несвязанные участки фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, связываются с биотинилированным фолатом с образованием комплекса фолат-связывающего белка, меченного рутениевым комплексом, и биотинилированного фолата. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавида.

Elecsys Folate III

cobas®

- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. После этого несвязанные вещества удаляются при помощи ProCell/ProCell M. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, измеряемую фотоумножителем.
- Результаты определяют с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или в штрих-коде.

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с основными реагентами (M, R1, R2) и реагенты для предварительной обработки (PT1, PT2) промаркированы как FOL 3.

- PT1 Реагент для предварительной обработки 1 (с крышкой белого цвета), 1 флакон, 4 мл:
2-меркаптоэтансульфонат натрия (MESNA) 40 г/л, pH 5.5.
- PT2 Реагент для предварительной обработки 2 (с крышкой серого цвета), 1 флакон, 5 мл:
гидроксид натрия 25 г/л.
- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Фолат-связывающий белок-Ru(bpy)₃²⁺ (с крышкой серого цвета), 1 флакон, 9 мл:
фолат-связывающий белок, меченный рутениевым комплексом, 75 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); фосфатный буфер 70 ммоль/л, pH 5.5; консервант.
- R2 Фолат-биотин (с крышкой черного цвета), 1 флакон, 8 мл:
биотинилированный фолат 17 мкг/л; альбумин сыворотки крови человека (стабилизатор); буфер на основе бис-трис-пропана 100 ммоль/л, pH 9.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Опасность



- H290 Может вызывать коррозию металлов.
- H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз.
- H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Избегать вдыхания распыленного вещества или его паров.

- P280 Использовать защитные перчатки/ защитную одежду/ средства защиты глаз/ средства защиты лица/ средства защиты органов слуха.

Ответные действия:

- P301 + P330 + P331 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
- P303 + P361 + P353 В СЛУЧАЕ ПОПАДАНИЯ НА КОЖУ (волосы): Немедленно снять загрязненную одежду. Промыть кожу водой.
- P304 + P340 + P310 ПРИ ВДЫХАНИИ: Выведите пострадавшего на свежий воздух и обеспечьте ему комфортные для дыхания условия. Немедленно обратитесь в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу.
- P305 + P351 + P338 + P310 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. По возможности, снять контактные линзы. Продолжить промывание. Немедленно обратитесь в токсикологический центр или к врачу.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Все продукты, полученные из крови человека, изготавливаются только из крови доноров, в которой по результатам индивидуального обследования не было обнаружено поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Методы обследования предусматривают использование тестов, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) или соответствуют правовым нормам, применимым к выводу медицинских изделий для диагностики in vitro на рынок в Европейском союзе.

Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить риск инфицирования, обращаться с материалами следует так же аккуратно, как и с образцом биоматериала пациента. В случае контакта с источником возможного инфицирования необходимо следовать указаниям соответствующих органов здравоохранения.^{17,18}

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.

Храните реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
в открытом виде при 2-8 °C	56 дней (8 недель)

Elecsys Folate III

cobas®

Стабильность:	
на борту анализаторов	14 дней (2 недели) на борту или 28 дней (4 недели) при хранении в качестве альтернативы поочередно в холодильнике и на борту анализатора, при этом общее время нахождения на борту анализатора не должно превышать 10 x 8 часов

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-гепаринизированная плазма. Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином, содержащие разделительный гель.

Критерий: метод сравнения сыворотки и Li-гепаринизированной плазмы крови, угловой коэффициент 0.9–1.1, коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 2 часа при 20–25 °C, 48 часов при 2–8 °C, 28 дней при –20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание. Хранить в защищенном от света месте. Храните образцы при 2–8 °C, если они не могут быть проанализированы сразу после отбора.

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.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, бициды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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.

Примечание. При гемолизе содержание фолата может значительно повышаться из-за высоких концентраций фолата в эритроцитах. Поэтому гемолизированные образцы непригодны для этого теста. Образцы для определения фолата должны отбираться натощак.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 08324182190, Folate III CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- REF 11732277122, Diluent Universal, дилуэнт для разведения образца 2 x 16 мл или
REF 03183971122, Diluent Universal, дилуэнт для разведения образца 2 x 36 мл
- 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 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- 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

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.

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

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 был стандартизирован относительно международного стандарта ВОЗ, код NIBSC:03/178.

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.

Частота калибровки: калибровка должна выполняться один раз для каждого лота реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

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

Elecsys Folate III

cobas®

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

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 и пределы должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными требованиями каждой лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в установленных пределах. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: $\text{нмоль/л} \times 0.44 = \text{нг/мл}$
 $\text{нг/мл} \times 2.27 = \text{нмоль/л}$

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	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 496 мкмоль/л или ≤ 29 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1000 МЕ/мл
IgG	≤ 1.6 г/дл
IgA	≤ 0.4 г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: восстановление в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 4 нг/мл и $\leq \pm 0.4$ нг/мл для образцов ≤ 4 нг/мл.

При гемолизе содержание фолата может значительно повышаться из-за высоких концентраций фолата в эритроцитах. Поэтому гемолизированные образцы непригодны для этого теста.

Образцы с чрезвычайно высокими концентрациями общего белка (гиперпротеинемией) непригодны для этого теста. Гиперпротеинемия может быть вызвана, помимо прочего, следующими заболеваниями: лимфома,^{19,20} заболевания костного мозга, такие как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ), макроглобулинемия Вальденстрема, плазмоцитомы,^{19,20,21,22,23,24,25} амилоидоз.^{25,26} При использовании таких образцов возможно образование белкового геля в пробирках, что может привести к прерыванию постановки. Критическая концентрация общего белка зависит от состава конкретного образца.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 15 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено. При изучении широко применяемых фармацевтических препаратов цефокситин и доксициклин в концентрациях ≤ 250 мг/л и ≤ 6 мг/л соответственно, интерференции выявлено не было.

Кроме того, отдельно было испытано лекарственное вещество, указанное ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельное лекарственное вещество

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация Е/мл
Эритропоэтин	2000

Запрещено проводить измерения образцов, отобранных у пациентов, которые получают определенные фармацевтические препараты, например метотрексат или лейковорин, из-за перекрестной реактивности фолат-связывающего белка с этими веществами.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высоких титров антител к стрептавидину или рутиению. Состав тест-системы позволяет свести эти эффекты к минимуму.

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

0.6–20.0 нг/мл или 1.36–45.4 нмоль/л (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы регистрируются как < 0.6 нг/мл (< 1.36 нмоль/л). Значения выше диапазона измерения регистрируются как > 20.0 нг/мл (> 45.4 нмоль/л).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.6 нг/мл (1.36 нмоль/л)

Предел обнаружения = 1.2 нг/мл (2.72 нмоль/л)

Предел количественного определения = 2.0 нг/мл (4.54 нмоль/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 представляет собой самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с суммарной допустимой относительной погрешностью $\leq 20\%$.

Она была определена с использованием образцов с низкой концентрацией фолата.

Разведение

Образцы с концентрациями фолата выше диапазона измерений можно развести вручную дилуентом Diluent Universal. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет 1:2. Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 8.5 нг/мл или ≥ 19.3 нмоль/л. После разведения вручную необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения 2.

Ожидаемые значения

Согласно данным, представленным в «Американском журнале клинического питания» (The American Journal of Clinical Nutrition)²⁷, были получены следующие значения фолата (фолиевой кислоты) в сыворотке крови:

Elecsys Folate III

cobas®

Пол	Возраст	N	Медиана		2.5–97.5-й процентиль	
	лет		нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
Оба	все	23345	13.0	29.5	4.6–34.8	10.4–78.9
Мужчины	все	11387	12.3	27.9	4.5–32.2	10.2–73.0
Женщины	все	11958	13.6	30.1	4.8–37.3	10.9–84.5
Оба	4–11	3595	17.2	39.0	8.6–37.7	19.5–85.4
Оба	12–19	6390	12.1	27.4	5.0–27.2	11.3–61.6
Оба	20–59	8689	11.6	26.3	4.4–31.0	10.0–70.2
Оба	≥ 60	4671	16.6	37.6	5.6–45.8	12.7–103.8

Эти значения были получены в США в ходе Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), 1999–2004.

Приведенные ниже значения были получены при анализе образцов, отобранных в практически здоровой популяции, с использованием теста Elecsys Folate III.

Для расчета были использованы 404 образца сыворотки крови (отобранные у 177 мужчин и 227 женщин). Возрастной диапазон составлял от 20 до 65 лет. Беременные или кормящие женщины в выборку не вошли. В контрольную популяцию отбирали людей с нормальными значениями гомоцистеина.

N	Медиана		2.5–97.5-й процентиль	
	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л
404	8.94	20.3	3.89–26.8	8.83–60.8

Обратите внимание: Используйте приведенные значения исключительно как ориентировочные.

Следует принять во внимание, что ожидаемые значения могут различаться в зависимости от популяции и алиментарного статуса.

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

Значения образцов с дефицитом фолата

25 образцов с дефицитом фолатов^{a)} в сыворотке крови анализировали с использованием теста Elecsys Folate III. Показатели всех образцов были ниже 2.5-го процентилля, как показано в вышеприведенной таблице.

a) Дефицит фолатов определяли путем измерения сывороточного фолата с помощью 2 коммерчески доступных тестов.

Технические характеристики

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

Прецизионность

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:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	нмоль/л	нмоль/л	%	нмоль/л	%
Сыворотка крови человека 1	6.49	0.724	11.1	1.04	15.9
Сыворотка крови человека 2	7.63	0.606	8.0	0.994	13.0
Сыворотка крови человека 3	9.74	0.783	8.0	1.15	11.8
Сыворотка крови человека 4	25.9	1.31	5.1	2.21	8.6
Сыворотка крови человека 5	42.2	1.53	3.6	2.95	7.0
PreciControl Varia1	11.0	0.622	5.7	1.00	9.1
PreciControl Varia2	30.4	1.65	5.4	2.59	8.5

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нг/мл	%	нг/мл	%
Сыворотка крови человека 1	2.86	0.319	11.1	0.456	15.9
Сыворотка крови человека 2	3.36	0.267	8.0	0.438	13.0
Сыворотка крови человека 3	4.29	0.345	8.0	0.505	11.8
Сыворотка крови человека 4	11.4	0.577	5.1	0.974	8.6
Сыворотка крови человека 5	18.6	0.673	3.6	1.30	7.0
PreciControl Varia1	4.85	0.274	5.7	0.441	9.1
PreciControl Varia2	13.4	0.725	5.4	1.14	8.5

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	нмоль/л	нмоль/л	%	нмоль/л	%
Сыворотка крови человека 1	6.13	0.286	4.7	0.327	5.3

Elecsys Folate III

cobas®

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	нмоль/л	нмоль/л	%	нмоль/л	%
Сыворотка крови человека 2	8.08	0.331	4.1	0.390	4.8
Сыворотка крови человека 3	9.49	0.427	4.5	0.488	5.1
Сыворотка крови человека 4	23.8	0.676	2.8	0.885	3.7
Сыворотка крови человека 5	42.7	1.42	3.3	1.77	4.2
PreciControl Varia1	10.7	0.422	3.9	0.461	4.3
PreciControl Varia2	28.6	1.25	4.4	1.43	5.0

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	нг/мл	нг/мл	%	нг/мл	%
Сыворотка крови человека 1	2.70	0.126	4.7	0.144	5.3
Сыворотка крови человека 2	3.56	0.146	4.1	0.172	4.8
Сыворотка крови человека 3	4.18	0.188	4.5	0.215	5.1
Сыворотка крови человека 4	10.5	0.298	2.8	0.390	3.7
Сыворотка крови человека 5	18.8	0.627	3.3	0.781	4.2
PreciControl Varia1	4.72	0.186	3.9	0.203	4.3
PreciControl Varia2	12.6	0.549	4.4	0.631	5.0

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Folate III, [REF] 08324131190 (анализатор cobas e 601, y), с тестом Elecsys Folate III, [REF] 0755992190 (анализатор cobas e 601, x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):
Количество исследованных образцов: 132

Регрессия Пассинга — Баблока²⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.03x + 0.106$$

$$y = 1.08x - 0.210$$

$$r = 0.915$$

$$r = 0.991$$

Концентрации в образцах составляли от 1.59 до 18.2 нг/мл (от 3.6 до 41.3 нмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys Folate III, [REF] 08324131190 (анализатор cobas e 411, y), с тестом Elecsys Folate III, [REF] 08324131190 (анализатор cobas e 601, x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (нг/мл):
Количество исследованных образцов: 114

Регрессия Пассинга — Баблока²⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.07x - 0.224$$

$$y = 0.963x + 0.473$$

$$r = 0.897$$

$$r = 0.983$$

Концентрации в образцах составляли от 0.854 до 19.5 нг/мл (от 1.94 до 44.3 нмоль/л).

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрации фолатов около 4 нг/мл.

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация (нг/мл)	Перекрестная реактивность %
Аметоптерин	750	0.6
Аминоптерин	750	1.7
Фолиниевая кислота	750	0.5

Список литературы

- Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. Gene 2014 Jan 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
- Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica 2014 May;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.
- Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. Handb Clin Neurol 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.
- Bronsky J, Campoy C, Braegger C; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr 2018 Dec;37(6 Pt B):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.
- Monsen AL, Refsum H, Markestad T, et al. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. Clin Chem 2003 Dec;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.
- Kreusler P, Vogel M, Willenberg A, et al. Folate and Cobalamin Serum Levels in Healthy Children and Adolescents and Their Association with Age, Sex, BMI and Socioeconomic Status. Nutrients 2021 Feb 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.
- Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2012. [6 February 2015]. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12_1_eng.pdf
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, et al. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr 2016 Mar-Apr;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. BMJ Glob Health 2020 Jul;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.
- Yuan X, Han X, Zhou W, et al. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. Front Nutr 2022 Jul 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
- Milman N, Byg KE, Hvas AM, et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. Eur J Haematol 2006 Mar;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.

Elecsys Folate III

cobas®

- 13 Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE, et al. Associations between folic acid supplement use and folate status biomarkers in the first and third trimesters of pregnancy in the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Pregnancy Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2022 Dec 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.
- 14 Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.
- 15 Chen MY, Rose CE, Qi YP, et al. Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2019 May 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.
- 16 Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Clinical Aspects and Laboratory. Iron metabolism, Anemias*. Springer Verlag, Wien, New York, 6th edition 2011:41-42.
- 17 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 18 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 19 Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- 20 Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of prothrombin above 100 g/L. *Eur J Intern Med* 2014;25:e123.
- 21 Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2016;29:22-25.
- 22 Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29:187-193.
- 23 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- 24 Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009;33:7-64.
- 25 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91:947-956.
- 26 Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- 27 Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr* 2007;86:718-727.
- 28 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

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

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

Символы

Компания Roche Diagnostics использует следующие символы и обозначения в дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1 (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT

Состав набора

SYSTEM

Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты

REAGENT

Реагент

CALIBRATOR

Калибратор



Объем для растворения

GTIN

Номер в системе международной торговли

Добавления, удаления или изменения обозначаются индикатором изменений на полях.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 118, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Elecsys Folate III

cobas®

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

Показания

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фолатов в сыворотке и плазме крови человека, а также в эритроцитах (красных кровяных тельцах, RBC)*.

Количественное определение фолатов, выполняемое с помощью теста Elecsys Folate III, используется как вспомогательный метод в диагностике и мониторинге дисбаланса фолатов.

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

* для количественного определения фолатов в эритроцитах (красных кровяных тельцах, RBC) - только для варианта исполнения I.

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Меры предосторожности и предупреждения

ЕУН 210 Паспорт безопасности предоставляется по запросу.

Аналитическая чувствительность не более 1,2 нг/мл или 2,72 нмоль/л.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 4 нг/мл – 20 нг/мл в пределах 85 - 115%.

Воспроизводимость

Максимальное стандартное отклонение в диапазоне концентраций 0,6-5 нг/мл не более 0,6 нг/мл (SD), максимальный коэффициент вариации для диапазона концентраций 5 - 20 нг/мл не более 12%.

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных образцов 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости, составляет 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентрации, нг/мл
20%	7,0 – 20,0
50%	2,0 – 5,0
80%	0,28 – 1,5

pH

R1	5,3 – 5,7 (при 25 °C)
R2	8,8 – 9,2 (при 25 °C)
M	7,1-10% - 7,4 +10%
PT1	5,3 - 5,7

Плотность

R1	0,914 - 1,117 г/см ³
R2	0,914 - 1,117 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%
PT1	0,918-1,122 г/см ³
PT2	0,909-1,111 г/см ³

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 24 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

II. Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в составе:

1. Кассета с основными реагентами: M, R1, R2, 1 шт. в упаковке.
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки: PT1, PT2, 1 шт. в упаковке;
3. Инструкция по применению.

Упаковка

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

Кассета с основными реагентами (M, R1, R2) разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,5 мл ±10%; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 9 мл ±10%; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 8 мл ±10%.

Кассета с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2) разделена на два отделения (флакона): флакон с белой крышкой – PT1, объем реагента во флаконе 4 мл ±10%; флакон с серой крышкой – PT2, объем реагента во флаконе 5 мл ±10%.

Параметры компонентов кассеты с основными реагентами (M, R1, R2):

Размеры флакона кассеты (длина/ширина/высота): 28 мм ±10%/ 28 мм ±10%/ 97,5 мм ±10%

Размеры соединительного элемента кассеты (длина/ширина/высота): 90,8 мм ± 10% x 37 мм ± 10% x 5 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки) 19,9 ±10%

Параметры компонентов кассеты с реагентами для предварительной обработки (PT1, PT2):

Размеры флакона кассеты (длина/ширина/высота): 28 мм ±10%/ 28 мм ±10%/ 97,5 мм ±10%

Размеры соединительного элемента кассеты (длина/ширина/высота): 62,1 мм ± 10% x 37 мм ± 10% x 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 и втором отделениях кассеты: (Флакон с реагентом PT1 (Белая крышка), Флакон с реагентом PT1 (Серая крышка)):

Elecsys Folate III

cobas®

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

Длина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм
Ширина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм
Высота (всей крышки) 19,9 ± 10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина × ширина × высота): 98 мм ± 10% × 84 мм ± 10% × 116 мм ± 10%)
Вес: 204 г ± 10%

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

Маркировка

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

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

Символ	Наименование символа	Символ	Наименование символа
	Изготовитель		Номер по каталогу
	Дата изготовления		Температурный диапазон
	Использовать до		Код партии
	Медицинское изделие для диагностики in vitro		Обратитесь к инструкции по применению или к инструкции по применению в электронном виде
	Содержимое		Содержимого достаточно для проведения <n> тестов
	Знак СЕ с идентификационным номером нотифицированного органа		Восклицательный знак
	QR – код		Уникальный идентификатор изделия
	Глобальный номер предмета торговли		Вверх
	Коррозионное воздействие		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Кодовое обозначение опасности: H290, H314, H317
4. Коды мер предосторожности: P261, P280
5. Коды ответных мер: P301 + P330 + P331, P303 + P361 + P353, P304 + P340 + P310, P305 + P351 + P338 + P310
6. Кодовое обозначение опасности по спецификации ЕС: EUH 210
7. Коррозионное воздействие
8. Восклицательный знак
9. Содержимое
10. Объем реагента во флаконе
11. Содержимого достаточно для проведения <n> тестов (100)
12. QR-код
13. Название и адрес изготовителя
14. Страна производства
15. Медицинское изделие для диагностики in vitro
16. Знак СЕ с идентификационным номером нотифицированного органа
17. Температурный диапазон
18. Обратитесь к инструкции по применению или к инструкции по применению в электронном виде, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
19. Логотип изготовителя
20. Глобальный номер предмета торговли

21. Уникальный идентификатор изделия
22. Код партии
23. Использовать до
24. Дата изготовления
25. Вверх

Маркировка кассеты с основными реагентами: M, R1, R2

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Объем реагента во флаконе
6. Код партии
7. Использовать до
8. Температурный диапазон
9. Медицинское изделие для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Штрих-код
12. Логотип изготовителя
13. Восклицательный знак
14. Кодовое обозначение опасности: H317

Маркировка кассеты для предварительной обработки (PT1 и PT2)

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Объем реагента во флаконе
6. Код партии
7. Использовать до
8. Температурный диапазон
9. Медицинское изделие для диагностики in vitro
10. QR-код
11. Штрих-код
12. Логотип изготовителя
13. Коррозионное воздействие
14. Кодовое обозначение опасности: H290, H314
15. Кодовое обозначение опасности по спецификации ЕС: EUH 210

Макет маркировки на русском языке



Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в составе:

1. Кассета с основными реагентами: M, R1, R2, 1 шт. в упаковке.
2. Кассета с реагентами для предварительной обработки: PT1, PT2, 1 шт. в упаковке;
3. Инструкция по применению.

Регистрационное удостоверение № P3H 2021/15004 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют
Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64.

E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 08324131190

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

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:



Биологические риски

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 Диагностикс 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 Набор реагентов 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 Диагностикс 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 Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Набор реагентов соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

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

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

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Анализатор и модули иммунохимическими «cobas e»:

Elecsys Folate III

cobas®

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

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

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

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 c 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

- Набор калибраторов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Folate III CalSet cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение, РУ № РЗН 2021/15009.

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, 03.05.2024 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

Elecsys Folate III

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3), в вариантах исполнения:

II. Набор реагентов для количественного определения фолата иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL 3)»

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, 68305 Маннхайм, Германия

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 30 апреля 2024 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

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)]

2024

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Литература

Для варианта исполнения I.

- 1 Назки Ф.Х., Самеер А.С., Ганаие Б.А. (Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA). «Фолат: метаболизм, гены, полиморфизмы и связанные с ними заболевания». Журнал «Ген» 2014 Янв 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
- 2 Скаглионе Ф., Панцавольта Д. (Scaglione F, Panzavolta G). «Фолат, фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат - не одно и то же». Журнал «Ксенобиотика» 2014 Май;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.
- 3 Рейнолдз Е.Х. (Reynolds EH). «Неврология дефицита фолиевой кислоты». Журнал «Справочник по клинической неврологии» 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.
- 4 Бронски Д., Кампой К., Бреггер К. (Bronsky J, Campoy C, Braegger C); Рабочая группа ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по педиатрическому парентеральному - питанию. «Руководство ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному питанию в педиатрии: Витамины». Журнал «Клиническое питание» 2018 Дек;37(6 Ч В):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.
- 5 Глейдер Б. (Glader B). «Анемии неполноценного производства». В: Клигмэн, Роберт М.; Стэнтон, Бонита, М.Д.; Дженсон, Хэл Б.; Берман, Ричард Е. (Kliegman, Robert M.; Stanton, Bonita M.D.; Jenson, Hal B.; Behrman, Richard E) редакторы. «Учебник по педиатрии Нельсона». 18-е изд. Филадельфия: изд-во «Сондерс Элсевьер» (Saunders Elsevier); 2007. с. 2006-2018.
- 6 ВОЗ. «Концентрация фолатов в сыворотке и эритроцитах для оценки фолатного статуса в популяциях. Информационная система по витаминному и минеральному питанию». Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf?sequence=1).
- 7 Сноу С.Ф. (Snow CF). «Лабораторная диагностика дефицита витамина В12 и фолата: Руководство для врача первичной медицинской помощи». Журнал «Архивы внутренней медицины» 1999;159(12):1289-1298.
- 8 Монсен А.Л., Рефсам Х., Маркестад Т. (Monsen AL, Refsum H, Markestad T) и др. «Статус кобаламина и его биохимические маркеры метилмалоновая кислота и гомоцистеин в разных возрастных группах от 4 дней до 19 лет». Журнал «Клиническая химия» 2003 Дек;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.
- 9 Крейслер П., Фогель М., Вилленберг А. (Kreusler P, Vogel M, Willenberg A) и др. «Уровни фолата и кобаламина в сыворотке крови здоровых детей и подростков и их связь с возрастом, полом, индексом массы тела и социально-экономическим статусом». Журнал «Питательные вещества» 2021 Фев 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.
- 10 Сомма-Пиллей П., Нельсон-Пирси К., Толппанен Х. (Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H) и др. «Физиологические изменения при беременности». «Журнал сердечно-сосудистых заболеваний Африки» 2016 Мар-Апр;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- 11 «Рекомендации ВОЗ по родовому наблюдению для положительного исхода беременности. Обновленная информация о нутритивном вмешательстве: добавки с комплексом питательных микроэлементов во время беременности». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 12 Тункалп О., Роджерс Л.М., Лоури Т.А. (Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA) и др. «Рекомендации ВОЗ по пренатальному питанию: обновленная информация о добавках с комплексом питательных микроэлементов». «Британский медицинский журнал. Глобальное здравоохранение» 2020 Июл;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.

13 Юань К., Хань К., Чжоу В. (Yuan X, Han X, Zhou W) и др. «Связь дисбаланса фолата и витамина В12 с неблагоприятными исходами беременности среди 11549 беременных женщин: обзорное когортное исследование». Журнал «Границы в питании» 2022 Июл 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.

14 Милмэн Н., Биг К.Е., Хвас А.М. (Milman N, Byg KE, Hvas AM) и др. «Фолаты в эритроцитах, фолаты в плазме крови и гомоцистеин в плазме крови при нормальном течении беременности и в послеродовой период: лонгитюдное исследование, включавшее 404 датские женщины». «Европейский журнал гематологии» 2006 Мар;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.

15 Пэтти М.А., Браун Д.М., Арбукл Т.Е. (Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE) и др. «Связь между употреблением добавок фолиевой кислоты и биомаркерами фолатного статуса в первом и третьем триместрах беременности в Когортном исследовании беременности «Исследования влияния химических веществ окружающей среды на мать и ребенка» (MIREC)». «Американский журнал клинического питания» 2022 Дек 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.

16 Дейли Л.Е., Кирке П.Н., Моллой А. (Daly LE, Kirke PN, Molloy A) и др. «Уровни фолата и дефекты нервной трубки. Значение для профилактики». «Журнал Американской медицинской ассоциации» 1995 Дек 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.

17 Чен М.И., Роуз С.Е., Ки И.П. (Chen MY, Rose CE, Qi YP) и др. «Определение концентрации фолата в плазме, связанной с порогом концентрации фолата в эритроцитах для оптимального предотвращения дефектов нервной трубки: популяционное рандомизированное исследование добавок фолиевой кислоты». «Американский журнал клинического питания» 2019 Май 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.

18 Вик М., Пинггера В., Леманн П. (Wick M, Pinggera W, Lehmann P). «Клинические аспекты и лаборатория. Метаболизм железа, анемии». изд-во «Спрингер» (Springer), Вена, Нью-Йорк, 6-е издание 2011:41-42.

19 Стандарты безопасности и гигиены труда: «Патогенные микроорганизмы крови». (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.

20 Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.

21 Ву А.Х.Б. (Wu АНВ). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006:608-609, 916-917.

22 Парико К., Мули Д., Комби М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. «Причины протидемии, превышающей 100 г/л». «Европейский журнал внутренней медицины» 2014;25:e123.

23 Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. «Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией». «Европейский журнал внутренней медицины» 2016;29:22-25.

24 Мейлэнкоди С., Ландгрэн О. (Mailankody S, Landgren O). «Моноклональная гаммапатия неустановленного значения и макроглобулинемия Вальденстрема». Журнал «Передовая практика и исследования. Клиническая гематология» 2016;29:187-193.

25 Морел П., Духамель А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. «Международная прогностическая система оценки для макроглобулинемии Вальденстрема». Журнал «Кровь» 2009;113:4163-4170.

26 Раджкumar С.В. (Rajkumar SV). «Множественная миелома». Журнал «Текущие проблемы рака» 2009;33:7-64.

27 Гертц М.А. (Gertz MA). «Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении». «Американский журнал гематологии» 2016; 91:947-956.

28 Ву А.Х.Б. (Wu АНВ). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006: 916-917, 925.

29 Пфайффер К.М., Джонсон К.Л., Джэйн Р.Б. (Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB) и др. «Тенденции изменения концентрации фолата в крови и концентрации витамина В12 в Соединенных Штатах, 1988-2004 гг». «Американский журнал клинического питания» 2007; 86:718-727.

30 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.

31 Эйджсден М., ван дер Вол М.Ф., Хорнстра Д. (Eijdsden M, van der Wal MF, Hornstra G) и др. «Могут ли образцы цельной крови храниться в течение 24 часов без ущерба для стабильности С-реактивного белка, ретинола, ферритина, фолиевой кислоты и жирных кислот в эпидемиологических исследованиях?» Журнал «Клиническая химия» 2005;51(1):230-232.

Для варианта исполнения II.

1 Назки Ф.Х., Самеер А.С., Ганайе Б.А. (Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA). «Фолат: метаболизм, гены, полиморфизмы и связанные с ними заболевания». Журнал «Ген» 2014 Янв 1;533(1):11-20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.

2 Скаглионе Ф., Панцавольта Д. (Scaglione F, Panzavolta G). «Фолат, фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат - не одно и то же». Журнал «Ксенобиотика» 2014 Май;44(5):480-488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.

3 Рейнолдз Е.Х. (Reynolds EH). «Неврология дефицита фолиевой кислоты». Журнал «Справочник по клинической неврологии» 2014;120:927-943. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.

4 Бронски Д., Кампой К., Бреггер К. (Bronsky J, Campoy C, Braegger C); Рабочая группа ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по педиатрическому парентеральному питанию. «Руководство ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному питанию в педиатрии: Витамины». Журнал «Клиническое питание» 2018 Дек;37(6 Ч В):2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.

5 Монсен А.Л., Рефсам Х., Маркестад Т. (Monsen AL, Refsum H, Markestad T) и др. «Статус кобаламина и его биохимические маркеры метилмалоновая кислота и гомоцистеин в разных возрастных группах от 4 дней до 19 лет». Журнал «Клиническая химия» 2003 Дек;49(12):2067-2075. doi: 10.1373/clinchem.2003.019869.

6 Крейслер П., Фогель М., Вилленберг А. (Kreusler P, Vogel M, Willenberg A) и др. «Уровни фолата и кобаламина в сыворотке крови здоровых детей и подростков и их связь с возрастом, полом, индексом массы тела и социально-экономическим статусом». Журнал «Питательные вещества» 2021 Фев 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.

7 Информационная система по витаминному и минеральному питанию». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2012. [6 Февраля 2015]. «Концентрации фолатов в сыворотке и эритроцитах для оценки статуса фолатов в популяциях». http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf

- 8 Сомма-Пиллей П., Нельсон-Пирси К., Толппанен Х. (Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H) и др. «Физиологические изменения при беременности». «Журнал сердечно-сосудистых заболеваний Африки» 2016 Мар-Апр;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- 9 «Рекомендации ВОЗ по дородовому наблюдению для положительного исхода беременности. Обновленная информация о нутритивном вмешательстве: добавки с комплексом питательных микроэлементов во время беременности». Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 10 Тункалп О., Роджерс Л.М., Лоури Т.А. (Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA) и др. «Рекомендации ВОЗ по пренатальному питанию: обновленная информация о добавках с комплексом питательных микроэлементов». «Британский медицинский журнал. Глобальное здравоохранение» 2020 Июл;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.
- 11 Юань К., Хань К., Чжоу В. (Yuan X, Han X, Zhou W) и др. «Связь дисбаланса фолата и витамина B12 с неблагоприятными исходами беременности среди 11549 беременных женщин: обзорное когортное исследование». Журнал «Границы в питании»-2022 Июл 25;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
- 12 Милмэн Н., Биг К.Е., Хвас А.М. (Milman N, Byg KE, Hvas AM) и др. «Фолаты в эритроцитах, фолаты в плазме крови и гомоцистеин в плазме крови при нормальном течении беременности и в послеродовой период: лонгитюдное исследование, включавшее 404 датские женщины». «Европейский журнал гематологии» 2006 Мар;76(3):200-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00606.x.
- 13 Пэтти М.А., Браун Д.М., Арбукл Т.Е. (Patti MA, Braun JM, Arbuckle TE) и др. «Связь между употреблением добавок фолиевой кислоты и биомаркерами фолатного статуса в первом и третьем триместрах беременности в Когортном исследовании беременности «Исследования влияния химических веществ окружающей среды на мать и ребенка» (MIREC)». «Американский журнал клинического питания» 2022 Дек 19;116(6):1852-1863. doi: 10.1093/ajcn/nqac235.
- 14 Дейли Л.Е., Кирке П.Н., Моллой А. (Daly LE, Kirke PN, Molloy A) и др. «Уровни фолата и дефекты нервной трубки. Значение для профилактики». «Журнал Американской медицинской ассоциации» 1995 Дек 6;274(21):1698-1702. doi: 10.1001/jama.1995.03530210052030.
- 15 Чен М.И., Роуз С.Е., Ки И.П. (Chen MY, Rose CE, Qi YP) и др. «Определение концентрации фолата в плазме, связанной с порогом концентрации фолата в эритроцитах для оптимального предотвращения дефектов нервной трубки: популяционное рандомизированное исследование добавок фолиевой кислоты». «Американский журнал клинического питания» 2019 Май 1;109(5):1452-1461. doi: 10.1093/ajcn/nqz027.
- 16 Вик М., Пинггера В., Леманн П. (Wick M, Pinggera W, Lehmann P). «Клинические аспекты и лаборатория. Метаболизм железа, Анемии». изд-во «Спрингер» (Springer), Вена, Нью-Йорк, 6-е издание 2011:41-42.
- 17 Стандарты безопасности и гигиены труда: "Патогенные микроорганизмы крови". (29 CFR Часть 1910.1030). Фед. реестр.
- 18 Директива 2000/54/ЕС Европейского парламента и Совета от 18 сентября 2000 года о защите персонала от рисков, связанных с использованием биологических агентов на рабочем месте.
- 19 Ву А.Х.Б. (Wu ANB). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006:608-609, 916-917.
- 20 Парико К., Мули Д., Комби М.С. (Paricaud K, Moulis G, Combis MS) и др. «Причины протидемии, превышающей 100 г/л». «Европейский журнал внутренней медицины» 2014;25:e123.

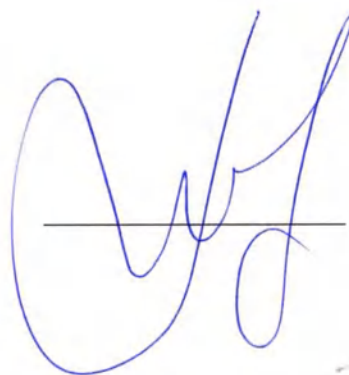
- 21 Филиппатос Т.Д., Лиамис Д., Кристопулу Ф. (Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F) и др. «Десять общих подводных камней при оценке пациентов с гипонатриемией». «Европейский журнал внутренней медицины» 2016;29:22-25.
- 22 Мейлэнкоди С., Ландгрэн О. (Mailankody S, Landgren O). «Моноклональная гаммапатия неустановленного значения и макроглобулинемия Вальденстрема». Журнал «Передовая практика и исследования. Клиническая гематология» 2016;29:187-193.
- 23 Морел П., Духамель А., Гобби П. (Morel P, Duhamel A, Gobbi P) и др. «Международная прогностическая система оценки для макроглобулинемии Вальденстрема». Журнал «Кровь» 2009;113:4163-4170.
- 24 Раджкumar С.В. (Rajkumar SV). «Множественная миелома». Журнал «Текущие проблемы рака» 2009;33:7-64.
- 25 Гертц М.А. (Gertz MA). «Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина: 2016 обновленная информация о диагностике, прогнозе и лечении». «Американский журнал гематологии» 2016; 91:947-956.
- 26 Ву А.Х.Б. (Wu АНВ). «Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям», 4-е изд. Сент-Луис, изд-во «Сондерс/Элсевьер» (Saunders/Elsevier) 2006: 916-917, 925.
- 27 Пфайффер К.М., Джонсон К.Л., Джэйн Р.Б. (Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB) и др. «Тенденции изменения концентрации фолата в крови и концентрации витамина В12 в Соединенных Штатах, 1988-2004 гг». «Американский журнал клинического питания» 2007; 86:718-727.
- 28 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. «Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III». «Журнал клинической химии и клинической биохимии» 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать пятого сентября две тысячи двадцать четвертого года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи передатчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2024- 7-2496.

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

М.А. Бабушкин



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 21 лист.

М.А. Бабушкин