

**Эксплуатационная документация
на медицинское изделие для диагностики in vitro
(Инструкция по применению
Набора реагентов для количественного
иммуноферментного определения ST2
Presage ST2 Assay Kit)**

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»

Варнавичус П.К.

«12»

2019 г.

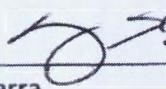
М.П.



CRITICAL DIAGNOSTICS

To Whom It May Concern:

As a management representative of Critical Care Diagnostics, Inc., I, Greg Cerra, hereby affirm that the contents of the attached original document are true.


 Greg Cerra
 VP, Regulatory Affairs and Quality Systems

Attachment(s):

Instructions for use for Russian Registration

ACKNOWLEDGMENT

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California

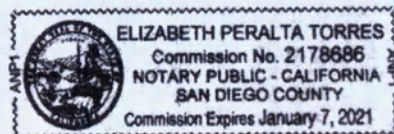
County of SAN DIEGO

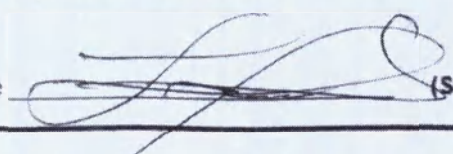
On 10/9/2018 before me, ELIZABETH PERALTA TORRES, PUBLIC
 (insert name and title of the officer)

personally appeared GREGORY J. CERRA
 who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Signature  (Seal)

* До регистрации на территории Российской Федерации товарного знака Presage® просим указывать следующее наименование: Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit. Официальные документы производителя, оформленные на изделие с указанием товарного знака Presage®, просим зачесть для регистрации изделия под наименованием без указания товарного знака.

Инструкция по применению Набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit*

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit (далее - Presage ST2 Assay Kit или Набор) предназначен для *in vitro* количественного иммуноферментного определения растворимой формы ST2 в сыворотке и плазме крови человека.

Область применения Набора - профессиональное применение в клинико-диагностических лабораториях.

Диагностическая значимость — используется в качестве вспомогательного теста для измерения концентрации растворимой формы ST2 при прогнозировании риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) или острым коронарным синдромом (ОКС) всех групп населения без градации по демографическому или популяционному признаку.

Потенциальный потребитель — врачи клинико-диагностических лабораторий. Профессиональная квалификационная группа «Врачи и провизоры» всех уровней (Приказ №526 от 06.08.2007г. «Об утверждении профессиональных квалификационных групп должностей медицинских и фармацевтических работников»).

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в общей популяции нашей планеты. Ежегодно от них погибает примерно несколько миллионов пациентов. Например, в Соединенных Штатах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 40 процентов от общей смертности, больше, чем от всех злокачественных новообразований. У многих пациентов, получающих лечение в связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или развитием острого коронарного синдрома, в конечном итоге формируется сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность является хроническим прогрессирующим заболеванием, при котором вследствие снижения насосной функции миокарда функциональная способность сердца обеспечивать организм необходимым количеством крови и поддерживать метаболические потребности, существенно снижена. Распространенность сердечной недостаточности увеличивается во

всех странах мира, лечение таких пациентов является основной статьей расходов на пациентов, находящихся в стационаре. Среди основных причин больших расходов на лечение пациентов, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью, отмечают высокую частоту госпитализации и смертности, а также необходимость оказания высокотехнологичной медицинской помощи. К сожалению, существующие методы оценки стратификации риска и прогноза у пациентов с ОКС и СН по-прежнему малоинформативны. Одним из вариантов, применяемым в клинической практике, является определение содержания биомаркеров.

ST2 (Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2; также известный как IL1RL1, или Рецептор Интерлейкина-1 - подобный 1) является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Белок ST2 имеет две изоформы, напрямую вовлеченные в развитие болезней сердца: растворимая форма ST2 (sST2) и мембраносвязанная изоформа ST2 (ST2L). Когда уровни растворимой формы ST2 являются низкими, лиганд ST2, IL-33, доступен для привязки к ST2L и имеет кардиопротекторное действие, что позволяет сохранить функции сердца. Тем не менее, когда уровни растворимой формы ST2 высоки, sST2 конкурентно связывается с IL-33, что снижает вероятность его связывания с ST2L, что приводит к блокировке кардиопротекторного эффекта IL-33. В результате сердце подвергается большему стрессу при наличии высоких уровней растворимой формы ST2, что приводит к клеточной смерти и фиброзу ткани, снижению сердечной функции и увеличению скорости прогрессирования заболевания. Presage ST2 Assay Kit позволяет количественно измерить концентрацию растворимой формы ST2 (далее – ST2), являясь точным и высокочувствительным инструментом при составлении прогноза, основанном на полученном результате, истории болезни пациента, содержании биомаркеров и другой клинической информации, для пациентов с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом.

ПРИНЦИП МЕТОДА

В основе принципа действия Presage ST2 Assay Kit лежит—количественный иммуноферментный метод (т. н. сэндвич метод) измерения концентрации растворимой формы ST2 в сыворотке и плазме крови человека. Анализ проводится в 96-луночных микропланшетах, дно лунок которых покрыто моноклональными антителами. Разбавленные образцы плазмы или сыворотки крови вносят в соответствующие лунки микропланшета и инкубируют в течение необходимого времени. После этапов промывки реагенты удаляются из лунок микропланшета, а также вносятся дополнительные реагенты, которые впоследствии вымываются. Аналит обнаруживается при добавлении колориметрического реагента, результирующий сигнал измеряется спектрофотометрически при 450 нм.

КОМПЛЕКТНОСТЬ:

6.1. Комплектность.

1. Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit:

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат. №BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

- микропланшет, 96 лунок, покрытых антителами к ST2, стрипированный: 12 стрипов по 8 лунок;
- лиофилизированный ST2 калибратор (400 нг/флакон, 2 флакона);
- реагент для разведения калибратора (13 мл/флакон, 1 флакон);
- реагент для разведения образца (30 мл/флакон, 2 флакона);
- реагент биотинилированных антител к ST2 (13 мл/флакон, 1 флакон);
- концентрат конъюгата стрептавидин – HRP 100x (0,2 мл/флакон, 1 флакон);
- реагент для разведения конъюгата стрептавидин – HRP (13 мл/флакон, 1 флакон);
- промывочный буфер 20x (50 мл/флакон, 1 флакон);
- ТМБ реагент (11 мл/флакон, 1 флакон);
- стоп раствор (11 мл/флакон, 1 флакон).
- инструкция по применению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ:

1. Калиброванные одноканальные дозаторы на 100 мкл и 1,0 мл, многоканальные дозаторы на 300 мкл
2. Одноразовые наконечники
3. Микропланшетный шейкер (с возможностью встряхивания со скоростью 750 об./мин)
4. Микропланшетный ридер, способный измерять оптическую плотность при 450 нм.
5. Круглодонный 96-луночный микропланшет из пластика с низкой сорбционной способностью для предварительного разведения.
6. Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точность

Оценку точности анализа проводили в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), раздел EP5-A. Четыре образца плазмы крови пациентов объединили и разделили на аликвоты в двадцать пластиковых пробирок по 1,5 мл для каждого уровня концентрации, заморозили при минус 80 °С. Эти образцы анализировали в дублях, одна серия анализов в день в течение 20 дней. Общую аналитическую погрешность и погрешность между сериями анализов (CVA) рассчитывали с помощью стандартов для клинической лабораторной диагностики для оценки точности одной серии анализов. CVA для серии анализов составили 6,5% и в общем CVA - 9,1% при средней концентрации 16,9 нг/мл (низкий уровень), CVA для серии анализов составили 3,4% и в общем CVA - 5,5% при средней концентрации 33,1 нг/мл (средний уровень - 1), CVA для серии анализов составили 3,8% и в общем CVA - 6,3% при средней концентрации 68,7 нг/мл (средний уровень - 2), CVA для серии анализов составили 2,4 %, а в общем CVA 4,8% при средней концентрации 159,1 нг/мл (высокий уровень).

Таблица 1: Обобщенные данные по точности анализа

	В серии анализов	Общее

Образец	Средняя концентрация ST2 (нг/мл)	SD	CV	SD	CV
1	16.9	1.09	6.5%	1.54	9.1%
2	33.1	1.12	3.4%	1.83	5.5%
3	68.7	2.64	3.8%	4.32	6.3%
4	159.1	3.77	2.4%	7.68	4.8%

Не обнаружено значительных расхождений при проведении анализа в клинически значимых диапазонах значений концентраций аналита.

Чувствительность

Пределы чувствительности были определены в соответствии с рекомендациями CLSI, раздел EP17. Для определения предела чувствительности бланка (LoB) проводили не менее 60 измерений реагента для разведения калибратора, в течение 4 дней, не менее 15 повторов в день. Для определения предела чувствительности (LoD) были протестированы четыре уникальных образца плазмы с низким содержанием ST2. Каждый образец измеряли в течение четырех дней подряд по 15 повторных измерений в сутки. Для оценки LoQ были использованы образцы из анализа по определению LoD, по ним вычислены смещение и погрешность. Уравнение для расчета LoQ: $LoQ = \text{смещение} + 2 * Sds$. Четыре дополнительных образца в том же диапазоне низких концентраций были использованы для расчета LoQ. В таблице 2 приведены значения LoB, LoD и LoQ.

Таблица 2: Обобщенные данные определения аналитической чувствительности

Параметр	Значение
Предел чувствительности для бланка (LoB)	0.5 нг/мл
Предел чувствительности (LoD)	1.8 нг/мл
Предел определения (LoQ)	2.4 нг/мл

Значение LoQ незначительно выше пятого перцентиля диапазона нормальных значений (1,71 нг/мл), и несколько ниже, чем самая низкая концентрация калибратора рекомендуемого для калибровочной кривой (3,125 нг/мл).

Линейность

Для определения линейности в соответствии с рекомендациями руководства CLIS по оценке линейности количественных измерений (EP6-A) были получены свежие образцы плазмы крови с концентрациями ST2, охватывающими диапазон для количественного определения аналита. Для этого анализа подготовили пул образцов с высокой концентрацией аналита, немного большей, чем 200 нг/мл (верхний предел калибровочной кривой ($Abs_{450} > 3,0$)) и пул образцов с низкой концентрацией аналита (в среднем 9,9 нг/мл ($Abs_{450} = 0,359$)), меньше, чем средняя концентрация у здоровых доноров (18,8 нг/мл).

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат. № BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

мл). Эти образцы охватывают весь диапазон определяемых концентраций. Проведена серия разведений одиннадцати образцов с низкой и высокой концентрацией аналита (два пула с низким и высоким содержанием) в следующих объемных соотношениях (пул с низким содержанием + пул с высоким содержанием): пул 1, только высокое содержание; пул 2 - 0,1 пул с низким содержанием + 0,8 с высоким; пул 3 - 0,2 пул с низким содержанием + 0,7 с высоким; пул 4 - 0,3 пул с низким содержанием + 0,6 с высоким, далее с шагом 0,1 для каждого пула до конечного пула 11 - только с низкой концентрацией искомого аналита. Каждый пул измерялся в шести повторях. В двух образцах с наибольшим содержанием аналита концентрация превысила верхний предел обнаружения (EUL), при этом значение оптической плотности при (Abs450) превышала 3,0 (максимальный предел для считывания ридеров). Поэтому для анализа линейности были использованы девять образцов. Повторяемость в этом анализе была высокой, CV <5% на всем диапазоне концентраций, разведения были линейными R2 = 0,9939. Для проведения линейного регрессионного анализа данных использовали программное обеспечение Analyze-it для Excel версии 2.21 с заданными пределами линейности 5 нг/мл или 10%. Обобщенные результаты анализа линейности представлены на рисунке 1 и в таблице 3.

Рисунок 1: Схема первичных результатов линейности

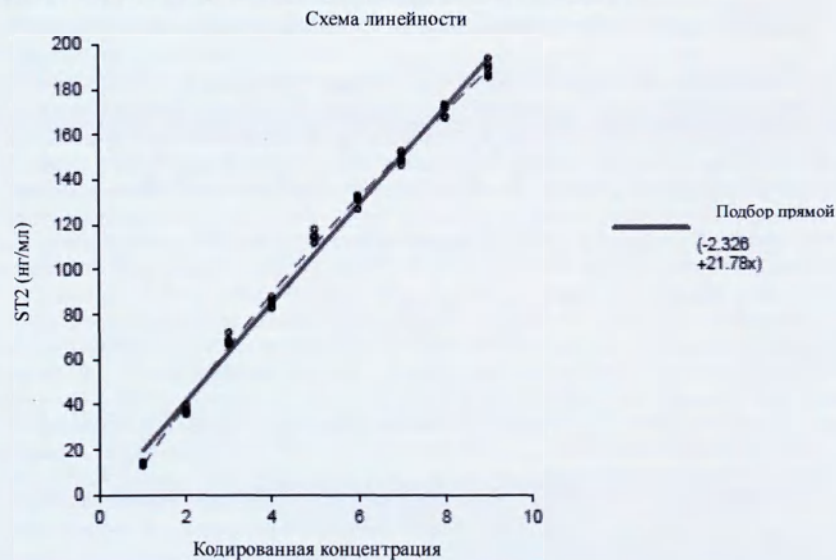


Таблица 3: Обобщенные данные анализа линейности.

Пул	Средняя концентрация	Линейная форма	Нелинейная форма	Нелинейность	Нелинейность, %	Нелинейная цель	Достижимость линейной цели
-----	----------------------	----------------	------------------	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------

	ST2, нг/мл						
1	13.84	19.45	12.84	-6.61	- 47.8%	5.00	нет
2	37.44	41.23	40.11	-1.13	- 3.0%	5.00	да
3	68.27	63.01	65.35	2.34	3.4%	6.83	да
4	85.22	84.79	88.83	4.04	4.7%	8.52	да
5	114.69	106.57	110.79	4.22	3.7%	11.47	да
6	131.01	128.35	131.48	3.14	2.4%	13.10	да
7	149.57	150.13	151.16	1.04	0.7%	14.96	да
8	170.31	171.91	170.08	-1.83	-1.1%	17.03	да
9	188.77	193.68	188.48	-5.21	-2.8%	18.88	да

Данные этого анализа подходят для уравнения как первого, так и второго порядка, однако результаты уравнения второго порядка находятся в пределах, определенных для уравнения первого порядка. Таким образом, линейность анализа в указанном диапазоне является приемлемой.

Интерференция

Потенциальный эффект антикоагулянтов был изучен в сорока двух образцах (здоровых доноров и пациентов отделений скорой помощи). Образцы плазмы крови собирали с использованием наиболее распространенных типов антикоагулянтов (ЭДТА, гепарин), также для анализа использовали сыворотку крови. Анализ проводился сразу же после обработки и центрифугирования образцов по стандартной методике. Для каждого сравнения характерно высокое значение R2 - 0,998 и 0,996. Не обнаружено различий при использовании разных типов образцов. Тестирование интерферирующих веществ проводилось в соответствии с рекомендациями CLSI по протоколу EP7-A2 для пяти наиболее распространенных соединений: общий белок (БСА), триглицериды, гемоглобин, холестерин и билирубин в трех образцах пулированной ЭДТА плазмы крови человека, в которой были ранее измерены концентрации ST2: 1-ый пул - с низкой (норма) концентрацией ST2 (~ 15 нг/мл), 2-й пул - со средней концентрацией ST2 (~ 25 нг/мл) и 3-й пул - с высокой концентрацией ST2 (~ 100 нг/мл). Потенциально мешающие испытуемые вещества добавляли в каждый из трех пулов концентрации ST2 на уровнях от 0,01 до 15 мг/мл в зависимости от конкретного тестируемого интерферента. Каждый пул плазмы был протестирован в восьми повторях с реагентом для разведения интерферирующего вещества, в двух его концентрациях. Наличие влияния интерферирующих веществ было установлено путём сравнения результатов анализа концентрации ST2 в каждом образце, содержащем интерферирующие вещества и в образцах с реагентом для разведения. Никаких существенных влияний не наблюдалось ни для одного из пяти тестируемых интерферирующих веществ.

Прослеживаемость

Исходным материалом для изготовления калибратора является рекомбинантный белок

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат. № BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

человека ST2. Калибратор изготавливается компанией «БиоЧек, Инк.» (BioCheck, Inc.), США, в виде лиофилизированного материала после подготовки в матрице эмбриональной бычьей сыворотки. Для калибратора метрологическая прослеживаемость заключается в нормализации значений калибратора до внутреннего стандарта рекомбинантного белка ST2, разработанного Critical Care Diagnostics, Inc.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Потенциальный риск применения Набора – класс 2а;
- Набор предназначен только для in vitro диагностики;
- Набор предназначен только для профессионального применения;
- Не используйте Набор после истечения срока годности или в случае хранения Набора в ненадлежащих условиях;
- Не использовать в случае механических повреждений упаковки;
- Не принимать внутрь;
- Использовать строго в соответствии с Инструкцией по применению;
- К работе с Набором допускается только специально обученный персонал;
- При работе с Набором использовать одноразовые медицинские перчатки.
- Набор предназначен только для совместного использования с Набором контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit;
- Противопоказаний в рамках установленного производителем назначения не имеет.

Вся эмбриональная бычья сыворотка собирается у клинически здорового скота, у животных младше 6 месяцев, и индуцируется на объектах, сертифицированных Министерством сельского хозяйства США. Скот осматривается предсмертно и посмертно Министерством сельского хозяйства США, и ни одно из животных не получило никаких гормонов; кроме того, выполняется строгая программа вакцинации с целью обеспечения здоровья крупного рогатого скота. Стадо крупного рогатого скота сертифицируется Министерством сельского хозяйства США на предмет отсутствия чумы крупного рогатого скота, ящура, классической чумы свиней, везикулярной болезни свиней, африканской чумы свиней и инфекционной плевропневмонии крупного рогатого скота. Каждая партия FBS сопровождается Сертификатом анализа от поставщика сырья, с целью гарантии отсутствия опасных инфекционных агентов, таких как BVD (вирусная диарея крупного рогатого скота), BPV (вирус папилломы крупного рогатого скота), и т.д., которые приводят к появлению губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (BSE).

АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ

УСЛОВИЯ ЗАБОРА И ХРАНЕНИЯ ОБРАЗЦА:

Материалом для анализа могут служить только образцы плазмы с ЭДТА, плазмы с гепарином или сыворотки крови человека. Образцы плазмы крови человека с цитратом непригодны для проведения анализа. Процедура забора крови для анализа стандартная.

Центрифугирование и отделение сыворотки или плазмы от форменных элементов

крови должно быть произведено как можно скорее с момента забора крови.

Рекомендуемый объем образца для выполнения анализа составляет 20 мкл, этого объема достаточно для проведения повторных измерений после рекомендуемого разбавления образца. При необходимости сыворотка или плазма крови могут быть сохранены для проведения анализа в будущем. Анализ эндогенного ST2 человека показал, что ST2 остается стабильным при соблюдении следующих условий:

Хранение и стабильность образца:

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ (ТЕМПЕРАТУРА)	СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦА
20 °C	48 часов
4 °C	7 дней
от минус 20°C до минус 80°C	18 месяцев

Концентрация ST2 в плазме с ЭДТА не подвержена значительным изменениям при замораживании/размораживании образца, что было подтверждено при 15-кратном замораживании/размораживании одного и того же анализируемого образца.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ:

1. Перед использованием реагенты должны достигнуть комнатной температуры (от 18 до 25 °C), реагенты должны быть извлечены с температуры хранения минимум за один час до проведения анализа!

2. Разведите лиофилизированный ST2 калибратор необходимым объемом реагента для разведения калибратора, указанном на этикетке флакона и в сертификате анализа, концентрация в рабочем растворе калибратора составляет 400 нг/мл. Оставьте разведенный калибратор на 30 минут при комнатной температуре (от 18 до 25 °C), время от времени перемешивайте его.

Леофилизированный ST2 калибратор представляет собой сухую пористую аморфную массу серого цвета (лиофилизат раствора рекомбинантного белка ST2 в инактивированной эмбриональной бычьей сыворотке). После разведения – прозрачная жидкость, возможно, с желтым оттенком. Осадка и мутности нет.

Выполните серийное двукратное последовательное разведение калибратора следующим образом:

- 200 нг/мл: 0,4 мл 400 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора
- 100 нг/мл: 0,4 мл 200 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 50 нг/мл: 0,4 мл 100 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 25 нг/мл: 0,4 мл 50 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 12,5 нг/мл: 0,4 мл 25 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 6,25 нг/мл: 0,4 мл 12,5 нг/мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 3,125 нг/мл: 0,4 мл 6,25 нг / мл + 0,4 мл реагента для разведения калибратора;
- 0,0 нг / мл: 0,4 мл реагента для разведения калибратора.

3. Разведите анализируемые образцы пациентов (плазму с ЭДТА, плазму с гепарином или сыворотку крови) в 50 раз, используя реагент для разведения образца, входящий в состав

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат.№BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Набора, по следующей схеме (см. схему ниже):

а. Этап 1: Подготовьте 96-луночный микропланшет с круглым дном, внесите по 0,180 мл реагента для разведения образца в рядах с 1 по 5 и 0,200 мл реагента для разведения образца в рядах с 6-10.

б. Этап 2: Внесите по 0,020 мл исследуемых образцов в соответствующие лунки микроплaншeтa, содержащие реагент для разведения образца, в рядах с 1 по 5.

С. Шаг 3: перенесите 0,050 мл каждого разбавленного образца пациента в рядaх с 1 по 5 планшeтa для разведения образцов в соответствующие лунки (позиции) в рядах с 6 по 10.

4. Перед использованием приготовьте рабочий раствор конъюгата стрептавидин - HRP: концентрат конъюгата стрептавидин - HRP (100x) разведите в 100 раз реагентом для разведения конъюгата стрептавидин - HRP. (Например, 100 мкл концентрата конъюгата стрептавидин - HRP (100x) + 9,9 мл реагент для разведения конъюгата стрептавидин - HRP). Использовать сразу после разведения.

5. Рабочий раствор промывочного буфера (1x): внесите 50 мл промывочного буфера (20x) в 950 мл дистиллированной воды.

Рабочий раствор промывочного буфера стабилен при температуре от 2 до 8°C в течение 30 дней.

Примечание: если в растворе из-за высокой концентрации соли присутствуют кристаллы, перед разведением они должны быть растворены при комнатной температуре.

6. Все другие реагенты готовы к использованию.

Пример расположения образцов в планшете для разведения образцов

	Первое разведение 1:10					Второе разведение 1:5 (итоговое 1:50)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1-1	S9-1	S17-1	S25-1	S33-1	S1-2	S9-1	S17-2	S25-2	S33-2		
B	S2-1	S10-1	S18-1	S26-1	S34-1	S2-2	S10-1	S18-2	S26-2	S34-2		
C	S3-1	S11-1	S19-1	S27-1	S35-1	S3-2	S11-1	S19-2	S27-2	S35-2		
D	S4-1	S12-1	S20-1	S28-1	S36-1	S4-2	S12-1	S20-2	S28-2	S36-2		
E	S5-1	S13-1	S21-1	S29-1	S37-1	S5-2	S13-1	S21-2	S29-2	S37-2		
F	S6-1	S14-1	S22-1	S30-1	S38-1	S6-2	S14-1	S22-2	S30-2	S38-2		
G	S7-1	S15-1	S23-1	S31-1	S39-1	S7-2	S15-1	S23-2	S31-2	S39-2		
H	S8-1	S16-1	S24-1	S32-1	S40-1	S8-2	S16-1	S24-2	S32-2	S40-2		

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

1. Установите в рамку-держатель необходимое количество стрипов, дно лунок которых покрыто антителами к ST2.

2. Внесите по 100 мкл калибраторов, контролей и разведенных анализируемых образцов в соответствующие лунки. Внесение анализируемых образцов и калибраторов необходимо произвести в течение 5 минут.

3. Инкубируйте микропланшет при комнатной температуре (от 18 до 25°C) в течение 60

минут при встряхивании со скоростью 750 оборотов в минуту.

4. Удалите содержимое лунок в контейнер для отходов.

а. Ручная промывка: Промойте лунки микроплaншeтa 3 раза рабочим раствором промывочного буфера (1x). Осторожно постучите микропланшетом по фильтровальной бумаге или бумажному полотенцу для удаления всех остатков буфера.

б. Автоматическая промывка: 350 мкл на лунку, 3 цикла с рабочим раствором промывочного буфера (1x). После третьей промывки освободите лунки от буфера, перевернув и поместив их на фильтровальную бумагу (при необходимости). Обратите внимание, чтобы при автоматической промывке промывающие наконечники располагались близко к поверхности лунок, но не прикасались к ним и не царапали их поверхность.

5. Внесите в каждую лунку микроплaншeтa по 100 мкл реагента биотинилированных антител к ST2.

6. Инкубируйте микропланшет при комнатной температуре (от 18 до 25°C) в течение 60 минут при встряхивании со скоростью 750 оборотов в минуту.

7. Повторите шаг 4.

8. Внесите в каждую лунку по 100 мкл рабочего раствора конъюгата стрептавидин - HRP.

9. Инкубируйте микропланшет при комнатной температуре (от 18 до 25°C) в течение 30 минут при встряхивании со скоростью 750 оборотов в минуту.

10. Повторите шаг 4.

11. Внесите в каждую лунку по 100 мкл ТМБ реагента.

12. Инкубируйте микропланшет при комнатной температуре (от 18 до 25°C) в течение 20 минут при встряхивании со скоростью 750 оборотов в минуту в темноте.

13. Внесите 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку.

14. Осторожно перемешайте в течение 30 секунд.

15. Считайте абсорбцию при 450 нм на микропланшетном ридере в течение 15 минут.

РАСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ:

1. Рассчитайте среднее значение оптической плотности (ОП 450) для каждого калибратора, контролей и образцов.

2. С использованием средних значений оптической плотности и концентраций калибраторов постройте калибровочную кривую.

3. По среднему значению абсорбции и соответствующим концентрациям ST2 (нг/мл) в калибраторах (по калибровочной кривой) определите содержание аналита в тестируемых образцах. Для расчета могут быть использованы функции математического расчета программы Excel или графические программы для расчета данных, такие как Graphpad PRISM ®.

Пример калибровочной кривой представлен ниже.

Пример калибровочной кривой:

ST2 (нг/мл)	A ₄₅₀

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат. №BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

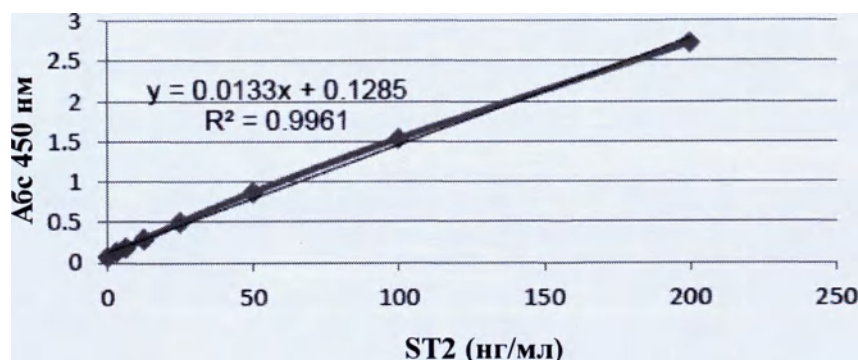
ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

0	0,070
3,125	0,129
6,25	0,183
12,5	0,293
25,0	0,496
50,0	0,870
100,0	1,537
200,0	2,725

Репрезентативная калибровочная кривая



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аналитическая интерпретация

При проведении серии анализов необходимо строить калибровочную кривую. Она должна быть похожа на калибровочную кривую, представленную в приведенном выше примере. Результаты определения содержания аналита в двух контрольных материалах должны быть в пределах установленного в сертификате анализа диапазона. Если одно из этих условий не выполняется, пользователь должен проанализировать возможные причины и повторить проведение анализа.

Клиническая интерпретация

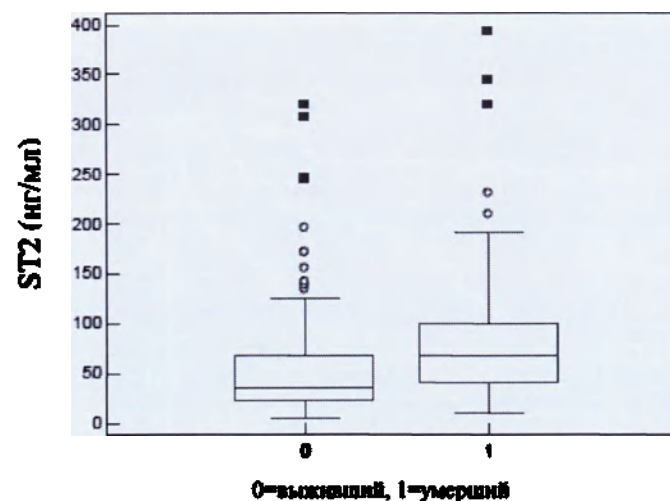
Оценку риска смертности и заболеваемости пациентов с серьезными и угрожающими жизни заболеваниями, такими как острый коронарный синдром или сердечная недостаточность, нельзя проводить обычным бинарным методом. Например, возраст является мощным предиктором смертности, при этом риск увеличивается с возрастом. Кроме того, риск смертности и заболеваемости у пациента возрастает с увеличением

концентрации ST2. У пациентов с диагнозом острый коронарный синдром или сердечная недостаточность при концентрации ST2, превышающей 30 нг/мл (примерно 85 перцентиль у здоровых лиц) риск смертности в течение одного года выше, чем у пациентов, у которых концентрация ST2 ниже этого уровня. Как показано на рисунке 3, риск смертности возрастает с увеличением концентрации ST2: относительный риск (ОР) смертности в течение 1 года составляет 1,7 между 1-й и 3-й терцилиями. В данной инструкции концентрации ST2 представлены только в качестве справочной информации. Клинические решения, основанные на концентрациях аналита у конкретного пациента, должны осуществляться в лечебном учреждении при совокупном анализе всех клинических данных.

Резюме: результаты клинических исследований

Для подтверждения предположения о том, что ST2 является предиктором смертности в течение 1 года в настоящем исследовании были проанализированы результаты обследования 368 пациентов с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности. На рисунке 1 показаны уровни ST2 у пациентов, умерших в течение одного года в сравнении с выжившими больными.

Рисунок 2: Концентрации ST2 по прогнозу у пациентов с СН



Концентрация ST2 составила 67,4 нг/мл (IQR 41,5 - 101,1) и была достоверно выше таковой у выживших пациентов, у данной группы больных средняя концентрация ST2 составила 36,1 нг/мл (IQR 23,1 - 67,5, $P < 0,0001$ тест Крускала-Уоллиса).

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Away Kit

Kit-MBC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

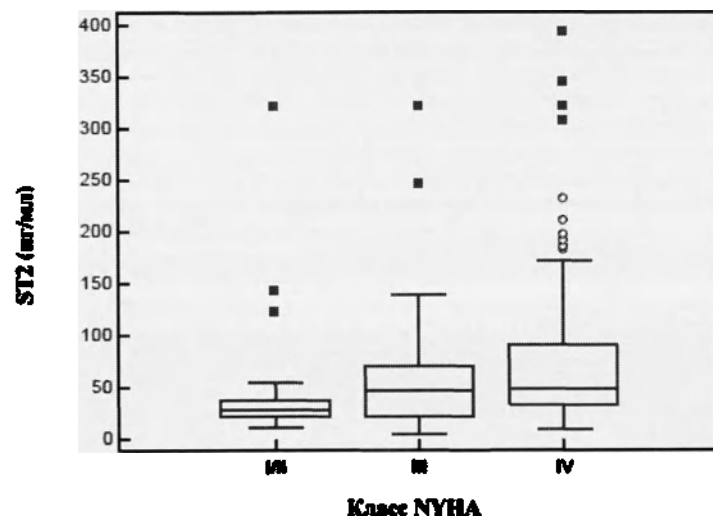
ЗАО «БиохимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Также в общей группе 368 пациентов с сердечной недостаточностью была обнаружена тенденция к повышению концентрации ST2 с увеличением тяжести сердечной недостаточности, оцениваемой по классификации NYHA (представлено на рисунке 2). В этом случае разница между концентрациями ST2 у пациентов с NYHA II и III классов, а также III и IV классов достоверная ($p = 0,0008$, тест Крускала-Уоллиса).

Рисунок 3: Концентрации ST2 и класс сердечной недостаточности по NYHA



Результаты Сок пропорционального регрессионного анализа риска смертности в течение 1 года (содержание ST2 трансформировано в натуральный логарифм $\log_e$), как в одновариантной, так и в многовариантной модели, показали, что ST2 является значимым и независимым предиктором смертности в течение 1 года.

Таблица 4: Одновариантный анализ ST2 для оценки риска смертности в течение 1 года

Относительный риск (HR)	P	95% доверительный интервал для HR
1.73	<0.0001	1.40 - 2.15

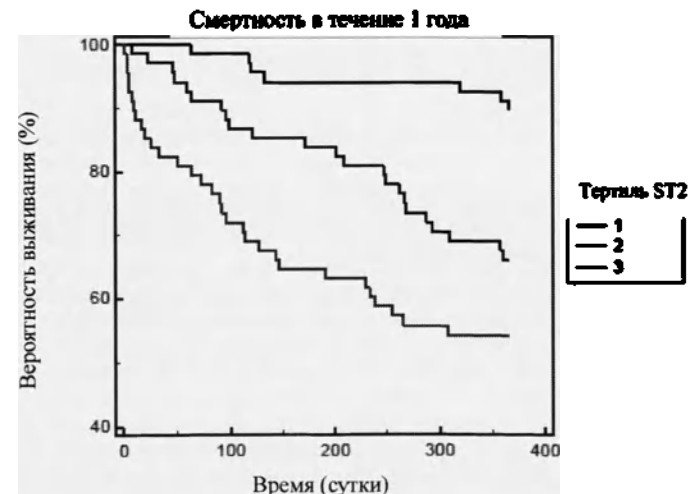
Таблица 5: Многовариантный анализ ST2 для оценки риска смертности в течение 1 года

Ковариаты	HR	P	95% доверительный интервал для HR
-----------	----	---	-----------------------------------

$\log_e$ ST2	1.67	0.0020	1.21 - 2.32
Возраст	1.05	0.0011	1.02 - 1.09
Фракция изгнания левого желудочка (LVEF)	0.995	0.5105	0.98 - 1.01
Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)	0.99	0.0163	0.98 - 0.998
Класс NYHA	1.62	0.0335	1.04 - 2.52
Диабет	1.76	0.0377	1.04 - 2.98
Гипертензия	0.74	0.3050	0.42 - 1.31

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера был проведен при использовании тертилей содержания ST2. Результаты показали увеличение риска смертности с повышением концентрации ST2. Как показано на рисунке 4, риск смертности увеличивается с увеличением концентрации ST2. В этом анализе относительный риск (RR) между первым (самым низким) и третьим (самым высоким) тертилем составляет приблизительно 1,7 за один (1) год наблюдения.

Рисунок 4: Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера для тертилей ST2



Дополнительные подтверждающие данные

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кит.МБС-1065E

Версия:201006 rev2.1

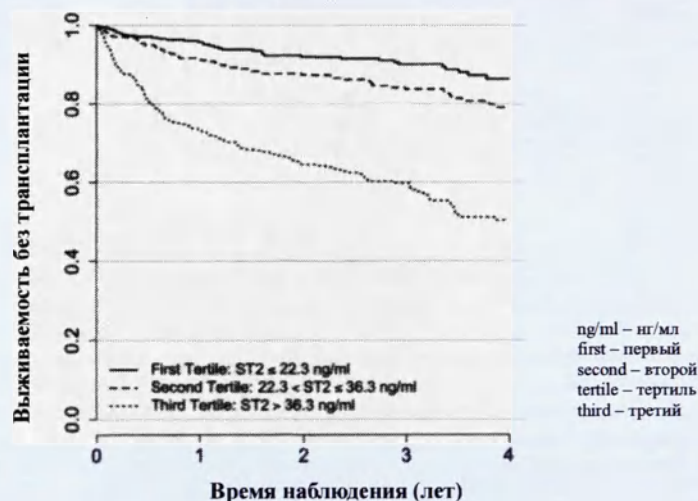
ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Прогностическое значение ST2 также было оценено в когорте амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (готовится к публикации). Цель данного исследования - оценить предиктивное значение ST2 в большой когорте пациентов с сердечной недостаточностью и сравнить его показатели с таковыми для установленных предикторов риска. В многоцентровом проспективном исследовании Penn Heart Failure Study измеряли содержание растворимой формы ST2 у 1141 пациента с хронической сердечной недостаточностью (широкий спектр тяжести заболевания). Эта оценка подтвердила силу и независимость связи концентрации ST2 с выживаемостью пациентов без необходимости проведения трансплантации и полезность использования ST2 для определения индивидуального риска для пациента. Прогностическое значение увеличивалось ST2 при его использовании в комбинации с двумя другими установленными предикторами риска: уровнем натрийуретического пептида и показателя сердечной недостаточности в Сизтлской Модели (SHFM). На рисунке 4 показаны результаты анализа выживаемости по Каплан-Мейеру в зависимости от концентраций ST2, разделенных на тертили для этой когорты пациентов. В этом анализе показатель относительного риска (ОР) между первым (самым низким) и третьим (самым высоким) тертилем составляет примерно 1,5 на один год наблюдения и примерно 1,7 на 4 (четыре) года. Эти результаты показывают, что ST2 является значительным прогностическим фактором риска у пациентов с СН в течение четырех лет.

Рисунок 5: Концентрации ST2 предсказывают выживаемость у пациентов с хронической СН в течение 4 лет.



Прогностическое значение ST2 также оценивали у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), у некоторых развился инфаркт миокарда (ИМ). В докладе, сделанном Sabatine и соавт. в 2008 году по результатам работы, в которой приняли участие более чем 1200 пациентов с ОКС и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) было показано, что ST2 имеет высокое прогностическое значение для оценки риска смертности в течение 30 дней после развития события. Результаты исследования, опубликованного Eggars, и соавт. в 2010 году, в котором принял участие 401 больной с ОКС, подтвердили, что при развитии инфаркта миокарда без подъема ST сегмента (NSTEMI), концентрация ST2 повышается в течение раннего периода и является независимым прогностическим фактором. ST2 может быть использован для оценки риска смертности в течение одного года.

В таблице 6 приведены результаты логистического регрессионного анализа для оценки риска смертности в течение одного года. В качестве непрерывной переменной использовались натуральные логарифмы концентрации ST2 (loge) в образцах пациентов, собранных при развитии приступа. Установлено, что ST2 является значительным и независимым предиктором смертности у больных с ОКС/NSTEMI.

Таблица 6: Прогностическое значение ST2 у пациентов с ОКС, а также NSTEMI

Модель 1			Модель 2		
N	ОР (95% ДИ)	вероятность, p	N	ОР (95% ДИ)	вероятность, p
401	2.5 (1.4-4.5)	0.003	398	2.3 (1.1-4.6)	0.025

Модель 1: без оценки дополнительных факторов

Модель 2: добавлены одновариантные предикторы смертности (возраст, застойная сердечная недостаточность, диабет, предшествующий ОИМ, предшествующий инсульт).

Концентрации ST2, измеренные при развитии у пациентов с сердечной недостаточности (СН) или острого коронарного синдрома (ОКС), являются значимым и независимым прогностическим фактором риска смертности в течение одного года. Таким образом, определение концентрации ST2 может быть использовано для оценки риска смертности у данных пациентов.

ДИАПАЗОН НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

Были измерены концентрации ST2 у практически здоровых лиц и определены границы референсных значений. В исследовании приняли 490 практически здоровых лиц (доноров), когорта состояла в равной степени из мужчин и женщин, возраст доноров составил от 18 до 84 лет, 40 из них старше 70 лет. Доноры не были протестированы дополнительно по другим биомаркерам или обследованы каким-либо другим образом. В таблице 7 приводится сводная информация о количестве лиц в каждой возрастной группе и распределение по полу в когорте практически здоровых лиц. На рисунке 6 представлена гистограмма распределения концентраций ST2 для этой когорты доноров.

Таблица 7: Когорта практически здоровых лиц

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit
Кат. № BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

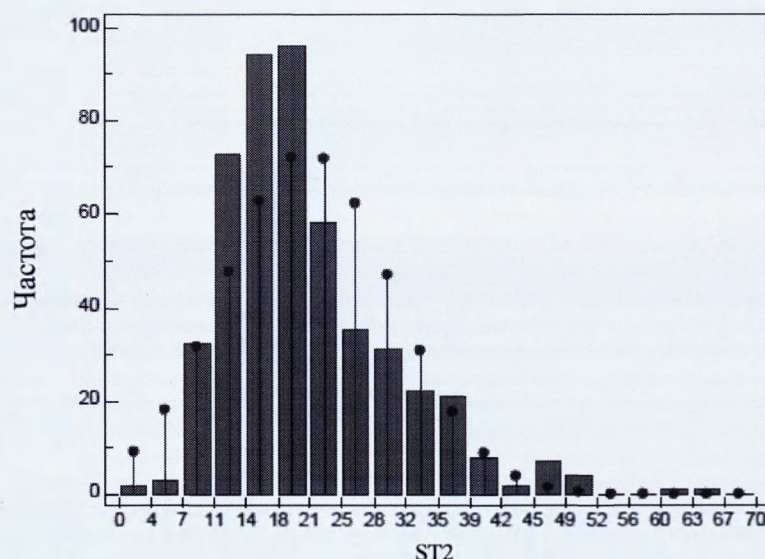
E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Количество лиц в зависимости от возраста (по декадам)

	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	>70	Общее
Женщины	61	35	53	39	38	19	245
Мужчины	65	47	40	41	31	21	245
Общее	126	82	93	80	69	40	490

Рисунок 6: Распределение концентрации ST2 в когорте практически здоровых людей



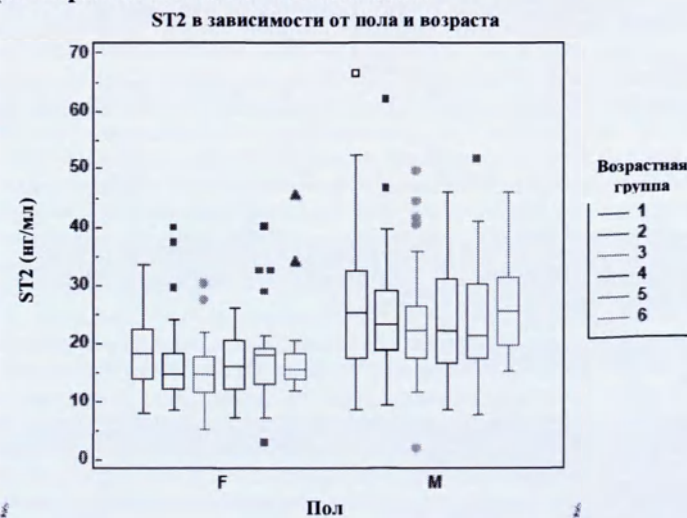
На приведенном выше графике оранжевые столбики представляют фактическую частоту концентраций ST2 в зависимости от диапазонов, а синие линии представляют теоретическое нормальное распределение. Распределение концентраций у этих здоровых лиц не является нормальным (хи-квадрат для нормального распределения $p < 0,0001$). Тем не менее, после того, как концентрации ST2 были трансформированы по $\log_e$, распределение приблизилось к нормальному (хи-квадрат для нормального распределения $p < 0,146$). В таблице 8 приведена сводная статистика распределения концентраций для этой когорты здоровых лиц.

Таблица 8: Концентрации ST2 и диапазоны перцентилей у практически здоровых лиц.

Параметр	ST2 (нг/мл)	95% ДИ
Медиана	18.8	18.1 - 19.9
25 перцентиль	14.5	13.7 - 15.3
75 перцентиль	25.3	23.8 - 27.0
80 перцентиль	27.8	25.5 - 29.5
90 перцентиль	34.3	32.2 - 35.7
95 перцентиль	37.9	35.6 - 41.6
97.5 перцентиль	45.6	39.5 - 48.8

В когорте практически здоровых лиц (оценено самостоятельно) не обнаружено изменений концентраций ST2 в зависимости от возраста (критерий Крускала-Уоллиса, мужчины $p = 0,501$, женщины $p = 0,056$) однако концентрации в зависимости от пола значительно отличались (критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,0001$). На рисунке 6 показаны уровни ST2 в зависимости от возраста и пола. Таким образом, с использованием непараметрического процентильного метода были рассчитаны гендерные, но не возрастные референсные значения (95% двусторонний ДИ). Результаты по полу и для общей когорты также представлены в таблице 6.

Рисунок 6: Схема значений ST2 в зависимости от пола и возраста для когорты практически здоровых людей



CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit
Кат. № BC-1065E

Версия: 201006 rev2.1

ЗАО «БиохимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

На данном графике возрастные группы следующие: 1=<30, 2=30-39, 3=40-49, 4=50-59, 5=60-69 и 6=>70

Таблица 9: Референсные значения в когорте практически здоровых лиц

Параметр/Группа	Общая группа	Мужчины	Женщины
N	490	245	245
Среднее значение ST2 (нг/мл)	18.8	23.6	16.2
95% доверительный интервал	18.1 – 19.9	21.3 – 25.1	15.3 – 17.4
Межквартильный интервал	14.5 – 25.3	17.6 – 30.6	12.4 – 19.9
Референсный диапазон (95%)	1.75 – 34.3	8.5 – 49.3	7.1 – 33.5

На основании анализа 95 перцентиль референсный диапазон для здоровых мужчин составил 8.5-49.3 нг/мл (медиана 23.6 нг/мл), у женщин - 7.1-33.5 нг/мл (медиана 16.2 нг/мл) и в общей группе 1.75-34.3 (медиана 18.8 нг/мл).

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit сопровождается собственной инструкцией по применению и поставляется совместно с Presage ST2 Assay Kit или отдельно в зависимости от потребности пользователя - это контрольные материалы в двух концентрациях, предназначенные для верификации процедуры анализа – количественного иммуноферментного определения ST2 (Интерлейкин 1 рецептор подобный белок 1/IL1RL1) в человеческой сыворотке и плазме крови с использованием Presage ST2 Assay Kit. Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit представляет собой запечатанные флаконы с лиофилизатами, которые необходимо развести деионизированной водой — объем указан на этикетке флакона. Концентрации аналита в контроле с низким его содержанием находятся в диапазоне от 18,8 до 35 нг/мл; в контроле с высоким содержанием аналита - в диапазоне от 65,3 до 105 нг/мл. Для каждой партии контрольных материалов установлены целевые значения и диапазоны контроля качества, которые напечатаны на соответствующем сертификате анализа. Рекомендуется тестировать контрольные материалы при каждом проведении серии анализов (минимум в двух повторях).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ

1. После получения храните невскрытый Набор при температуре от 2 до 8°C. Компоненты набора стабильны в течение всего срока годности (12 месяцев), указанного на этикетке набора.

Хранение изделий при температуре от 2 до 8°C должно осуществляться в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

Для проведения конкретного анализа отбирается необходимо количество реагентов. Все остальные реагенты необходимо вернуть для хранения при температуре от 2 до 8°C.

2. Для минимизации воздействия влажного воздуха держите микропланшет в запечатанном пакете с осушителем при температуре от 2 до 8°C.

3. Микропланшет состоит из двенадцати стрипов по восемь лунок. При проведении анализа отберите с температурного режима хранения только необходимое количество стрипов.

4. Разведенный калибратор может храниться в течение 7 дней, при температуре от 2 до 8°C.

5. Рабочий раствор конъюгата стрептавидин - HRP: концентрат конъюгата стрептавидин - HRP (100x) используется сразу после разведения и не подлежит хранению.

6. Рабочий раствор промывочного буфера стабилен при температуре от 2 до 8°C в течение 30 дней. Другие компоненты набора после вскрытия при хранении при температуре от 2 до 8°C стабильны в течение срока годности, указанного на этикетках.

7. Условия эксплуатации — при комнатной температуре (от 18 до 25°C) и влажности не более 80%. Избегать попадания прямых солнечных лучей на компоненты набора.

ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

Транспортирование Наборов может осуществляться любыми видами крытого транспорта в специальном термоконтейнере при температуре от 2 до 8°C и относительной влажности не более 80%.

Наборы в транспортной упаковке устойчивы к воздействию механических факторов, возникающих при транспортировании.

Транспортирование изделий при температурах, требующих соблюдения "Холодовой цепи", обеспечивающей сохранность температурного режима, должно осуществляться в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов.

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

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНЫХ СОБЫТИЙ

Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для организма человека.

При использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности Набор реагентов безопасен, а контакт с организмом человека исключен.

При аварийных ситуациях возможно следующее:

- раздражение слизистой оболочки глаз у чувствительных лиц,
- раздражение кожи у чувствительных лиц,

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат.№BC-1065E

Версия:201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

- аллергическая реакция,
- вред при приеме внутрь.

Специфические воздействия Набора реагентов на организм человека:

- Канцерогенный эффект отсутствует.
- Мутагенное действие отсутствует.
- Репродуктивная токсичность отсутствует.

Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для окружающей среды.

При использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности Набор реагентов безопасен, не является источником загрязнения окружающей среды. Материалы, из которых изготовлены Наборы, не обладают способностью образовывать токсичные соединения в воздушной среде и сточных водах в присутствии других веществ при температуре окружающей среды.

Потенциальная возможность возгорания или взрыва при использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности отсутствует.

УТИЛИЗАЦИЯ

Использованные компоненты Набора, упаковку, биологический материал, включая материалы, инструменты и предметы, загрязненные биологическим материалом, должны быть обработаны как потенциальный источник инфекционных заболеваний и утилизированы в соответствии с правилами утилизации медицинских отходов, действующими на территории страны применения. В соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 Набор относится к потенциально инфицированным отходам (эпидемиологически опасные отходы, класса Б).

ГАРАНТИИ ИЗГОТОВИТЕЛЯ И СВЕДЕНИЯ О РЕКЛАМАЦИЯХ

Производитель: Критикал Кза Диагностикс, Инк. (Critical Care Diagnostics, Inc.)
Сокращенное наименование (DBA – Doing Business As): Critical Diagnostics (Критикал Диагностикс)

Адрес: 3030 Банкер Хилл Стрит, пом. 117А, Сан-Диего, Калифорния 92121
(3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, CA, 92109, USA)

гарантирует стабильность компонентов набора на протяжении всего срока годности.

Срок годности – 12 месяцев. Техническому обслуживанию и ремонту Набор не подлежит.

По вопросам, касающимся качества Presage ST2 Assay Kit, а также в случае изменения аналитических характеристик Presage ST2 Assay Kit следует обращаться к уполномоченному представителю производителя:

ЗАО «БиоХимМак»:

119192, г. Москва, Ломоносовский пр., д.29, стр.1

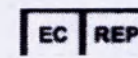
Тел. (495) 6472740,

E-mail: elisa@biochemmack.ru

СИМВОЛЫ, НАНОСИМЫЕ НА УПАКОВКУ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ



Номер по каталогу



Уполномоченный представитель в ЕС



Код партии



Использовать до



Изделие для in vitro диагностики



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению



Соответствие Директиве 98/79/CE



Производитель



Температурный диапазон



Биологический риск



Дата изготовления



Обратитесь к инструкции по применению



Не допускать воздействия солнечного света



Беречь от воды

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат.№BC-1065E

Версия:201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

<<Критикал Диагностикс>> (Critical Diagnostics)>

Вниманию всех заинтересованных сторон:

Я, Грег Керра (Greg Cerra), представитель руководства компании «Критикал Кэа Диагностикс, Инк.» Critical Care Diagnostics, Inc.), настоящим подтверждаю, что содержание приложенного оригинала документа является верным..

<подпись>

Грег Керра (Greg Cerra)
Вице-президент отдела нормативно-
правового регулирования и систем
обеспечения качества

Приложение(-я):

Инструкции по применению для Российской Федерации.

ОФИЦИАЛЬНОЕ ЗАВЕРЕНИЕ.

Нотариус или другое должностное лицо, заполняющее настоящее свидетельство, удостоверяет исключительно личность физического лица, подписавшего документ, к которому прилагается настоящее свидетельство, но не удостоверяет достоверность, точность или действительность указанного документа.

Штат Калифорния
Округ Сан-Диего

9 октября 2018 г.

ко мне, Элизабет Перальте Торрес (Elizabeth Peralta Torres), нотариусу,
(вписать имя и должность сотрудника)

лично явился Грегори В. Керра (Gregory V. Cerra),

личность которого была мною установлена на основании действующего документа, удостоверяющего личность, и который является лицом, подписавшим прилагаемый документ, и подтвердил, что он оформил указанный документ, будучи уполномоченным для этого, а также что посредством проставления его подписи на указанном документе физическое или юридическое лицо, от имени которого действовало вышеуказанное лицо, оформило настоящий документ.

ПОД СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО согласно законам штата Калифорния я удостоверяю, что вышеприведенный абзац является достоверным и точным.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ЧЕГО я поставил свою **Штамп:**
подпись и официальную печать.

ЭЛИЗАБЕТ ПЕРАЛЬТА ТОРРЕС

Номер лицензии 2178686

НОТАРИУС – КАЛИФОРНИЯ

ОКРУГ САН-ДИЕГО

Срок действия лицензии:

7 января 2021 г.

Подпись <подпись>

Печать

«Критикал Диагностикс, Инк.» (Critical Diagnostics, Inc.)

3030 Банкер Хилл Ст., Офис 117А, Сан-Диего, Калифорния, 92109, США (3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, California, 92109, USA)
www.criticaldiagnostics.com Тел.: +1 877 700 1250 Факс: +1 866 715 8009

Перевод с английского языка на русский язык выполнил Краплин Денис Александрович

Российская Федерация

Город Москва.

Двадцать пятое октября две тысячи восемнадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2018-

24-1540

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 13 лист(-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать пятого октября две тысячи восемнадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города
Москвы, свидетельствую верность копии с представленного
мне документа.

Зарегистрирована в реестре: N 21/06-н/77-22/18- 24-1571

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 140 р.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 3000 р.
Е.Е. Прокошенкова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 14

листов.

Нотариус

ПРОШИТО
В КОЛИЧЕСТВЕ 16 ЛИСТОВ

« 17 » 05 2019 год

Ген. Директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»
Варнавичус П.К.



**Эксплуатационная документация
на медицинское изделие для диагностики in vitro
(Инструкция по применению
Набора контрольных материалов ST2
Presage ST2 Controls Kit)**

Согласовано

Генеральный директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»

Варнавичус П.К.

« 18 » 05 2019 г.

М.П.

CRITICAL DIAGNOSTICS

To Whom It May Concern:

As a management representative of Critical Care Diagnostics, Inc., I, Greg Cerra, hereby affirm that the contents of the attached original document are true.


Greg Cerra

VP, Regulatory Affairs and Quality Systems

Attachment(s):

Instructions for use for Russian Registration

ACKNOWLEDGMENT

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California

County of SAN DIEGO

On 10/9/2018 before me, ELIZABETH PERALTA TORRES, NOTARY PUBLIC
(insert name and title of the officer)

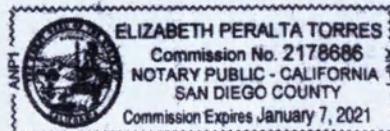
personally appeared GREGORY V. CERRA
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is~~ are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~ ~~she~~ ~~they~~ executed the same in ~~his~~ ~~her~~ ~~their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his~~ ~~her~~ ~~their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

(Seal)



* До регистрации на территории Российской Федерации товарного знака Presage® просим указывать следующее наименование: Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit. Официальные документы производителя, оформленные на изделие с указанием товарного знака Presage®, просим зачесть для регистрации изделия под наименованием без указания товарного знака.

Инструкция по применению Набора контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit*

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit (далее - Presage ST2 Controls Kit или Набор) предназначен для верификации процедуры анализа – in vitro количественного иммуноферментного определения растворимой формы ST2 в сыворотке и плазме крови человека с использованием Набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit.

Область применения Набора - профессиональное применение в клинико-диагностических лабораториях.

Диагностическая значимость – используется в качестве вспомогательного теста для измерения концентрации растворимой формы ST2 при прогнозировании риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (CH) или острым коронарным синдромом (ОКС) всех групп населения без градации по демографическому или популяционному признаку.

Потенциальный потребитель – врачи клинико-диагностических лабораторий. Профессиональная квалификационная группа "Врачи и провизоры" всех уровней (Приказ №526 от 06.08.2007 г «Об утверждении профессиональных квалификационных групп должностей медицинских и фармацевтических работников»).

ВВЕДЕНИЕ

Для создания вектора экспрессии, включающего полную последовательность растворимой формы человеческого ST2 (sST2)(далее – ST2) с тегом гистидин очистки, встроенным в область N-конца белковой цепи, использованы стандартные методы ПЦР кДНК. В качестве исходной последовательности применен клон ST2 человека, GeneBank, каталожный номер NM 003856. Целостность экспрессии клона была подтверждена секвенированием ДНК. Синтез рекомбинантного белка активировался при временной трансфекции, белок экспрессировался в эмбриональных клетках почки человека (HEK 293). Рекомбинантный белок был получен путём мгновенной трансфекции и экспрессии в эмбриональных почечных клетках человека (HEK293). Рекомбинантный белок ST2 очищают пропусканием клеточного лизата через колонку хелата металла, специфически связывающую тег гистидин очистки, включённый в экспрессированный белок. Очистка рекомбинантного ST2 подтверждалась в геле, окрашенном по Coomassie для оценки белка с ожидаемой молекулярной массой 58 кДа.

Количественное определение проводили методом гель-электрофореза с использованием реагентов Bradford protein assay (производства производства «Блю Скай Биотек» (Blue Sky Biotech), США) и концентрации нормализовались с использованием внутреннего стандарта рекомбинантного белка ST2, разработанного Critical Care Diagnostics, Inc. Базовая матрица для контрольных материалов Presage ST2 Controls – дегидрированная сыворотка крови человека с азидом натрия (0,09 %), добавленным в качестве консерванта, производства «Аалто Сientiфик, Лтд.» (Aalto Scientific, Ltd.), США. Не обнаружено существенных влияний данной матрицы на результаты анализа. Кроме того, контрольные материалы производятся в такой концентрации, чтобы при проведении анализа их нужно было развести в 50 раз, точно так же как и все тестируемые образцы (плазма с ЭДТА, плазма с гепарином или сыворотка крови).

КОНЦЕНТРАЦИЯ КОНТРОЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Контрольные материалы производятся в двух концентрациях: один в пределах референсных значений, один в диапазоне концентраций пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как острая сердечная недостаточность (ОСН). Медиана концентрации ST2 находится в референсном диапазоне и составляет 18,8 нг/мл, 97,5 перцентиль – 45,6 нг/мл. Контроль с низкой концентрацией подготовлен таким образом, что медиана конечной концентрации находится в диапазоне 18,8 нг/мл, а верхняя граница значений ≤ 35 нг/мл, что соответствует 85 перцентилю нормального распределения. У пациентов с ОСН средняя концентрация ST2 составила 65,3 нг/мл с 75 перцентилем 105 нг/мл. Контроль с высокой концентрацией подготовлен таким образом, что конечная концентрация находится в диапазоне, ограниченном этими значениями – ≤ 85 нг/мл. Диапазон концентраций от 65,3 до 105 нг/мл – это диапазон клинически значимых концентраций аналита, которые можно точно анализировать. Для каждого лота контрольных материалов установлены конкретные целевые значения и диапазоны концентраций для проведения контроля качества, которые указаны в соответствующем сертификате анализа.

Таблица 1: Концентрации ST2 и специфические диапазоны у практически здоровых лиц (самостоятельное определение).

Параметр	ST2 (нг/мл)	95% ДИ
Медиана	18.8	18.1 - 19.9
75 перцентиль	25.3	23.8 - 27.0
80 перцентиль	27.8	25.5 - 29.5
90 перцентиль	34.3	32.2 - 35.7
95 перцентиль	37.9	35.6 - 41.6
97.5 перцентиль	45.6	39.5 - 48.8

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Controls Kit

Кат.№BC-1066E

Версия:201020 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

КОМПЛЕКТНОСТЬ:

6.1. Комплектность.

Набор контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit:

1. Контроль ST2 низкий уровень (1 флакон)
2. Контроль ST2 высокий уровень (1 флакон)
3. Инструкция по применению

Контрольные материалы поставляются в лиофилизированном виде в запечатанных флаконах. После разведения деионизированной водой в объеме, указанном на этикетке флакона, контрольные материалы должны быть проанализированы так же, как анализируемые образцы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ:

1. Калиброванные дозаторы объёмом: 5 мкл, 100 мкл и 1.0 мл
2. Одноразовые наконечники для пипеток
3. Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ТОЧНОСТЬ

Три флакона с контролем каждого уровня, выбранные методом случайного отбора, были разведены и протестированы с использованием стандартной процедуры анализа и трех разных наборов. Полученные результаты представлены в таблице 2. Для каждой концентрации и каждого лота CV $\leq 10\%$.

Таблица 2: Результаты для лота 1 контрольных материалов (R23-33A и R23-33B)

Среднее	ST2	SD	CV	Среднее ST2	SD	CV
планшет 1	24.8	1.04	4.2%	74.0	3.09	4.2%
планшет 2	24.1	0.89	3.7%	72.3	1.91	2.6%
планшет 3	25.1	0.63	2.5%	74.0	3.37	4.6%
общее	24.7	0.94	3.8%	73.4	2.90	3.9%

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Реагент матрицы, делипидированной сыворотки крови человека, проверяется на эндогенную концентрацию ST2 до начала разработки конкретных контрольных проб. Формирование отдельных контрольных концентраций затем выполняется путём добавления вычисленного количества рекомбинантного ST2 к реагенту матрицы для достижения желаемой конечной концентрации. Помех или иного воздействия на анализ этой матрицы не обнаружено.

ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ

Исходным материалом для изготовления контролей является рекомбинантный белок

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Controls Kit

Кат. №BC-1066E

Версия: 201020 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

человека ST2. Для контрольных проб метрологическая прослеживаемость метрологическая прослеживаемость заключается в нормализации значений контрольных образцов до внутреннего стандарта рекомбинантного белка ST2, разработанного Critical Care Diagnostics, Inc.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Потенциальный риск применения Набора – класс 2а;
- Набор предназначен только для in vitro диагностики;
- Набор предназначен только для профессионального применения;
- Не используйте Набор после истечения срока годности или в случае хранения Набора в ненадлежащих условиях;
- Не использовать в случае механических повреждений упаковки;
- Не принимать внутрь;
- Использовать строго в соответствии с Инструкцией по применению;
- При работе с Набором использовать одноразовые медицинские перчатки;
- К работе с Набором допускается только специально обученный персонал;
- Набор предназначен только для совместного использования с Набором реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit;
- Противопоказаний в рамках установленного производителем назначения не имеет.

Контрольные материалы содержат сыворотку крови человека, с ними следует обращаться как с потенциальным источником инфекционных заболеваний. Каждый образец сыворотки, плазмы или цельной крови, используемый для производства, был протестирован на наличие антител к ВИЧ, HCV и HbsAg. Результаты оказались отрицательными. Так как ни один тест не может полностью гарантировать отсутствие инфекционных агентов, с этим материалом следует обращаться как с потенциальным источником инфекционных заболеваний, и утилизировать как биологически опасные отходы в соответствии с региональными правилами. Данный продукт содержит менее 0,1% азида натрия, который может реагировать со свинцом или медью с образованием потенциально взрывоопасных азидов металлов. При утилизации необходимо промыть продукт большим количеством воды, чтобы предотвратить накопление азида.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА:

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

1. Извлеките флакон из пакета, разведите деионизированной водой в объеме, указанном на этикетке флакона и в сертификате анализа, аккуратно перемешайте вращательными движениями в течение 30 минут. Сильно не трясите. Не перемешивайте механически. Контрольные материалы представляют собой сухую пористую аморфную массу белого цвета с легким желтым оттенком (лиофилизат раствора рекомбинантного белка ST2 в инактивированной делипидированной сыворотке крови человека).

Цвет до разведения – белый с легким желтым оттенком. После разведения – прозрачная жидкость, возможно, с желтым оттенком. Осадка и мутности нет.

2. Обратитесь к инструкции по применению Набора реагентов для количественного

иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit, в которой прописана методика проведения анализа. Контрольные материалы обрабатывайте также, как и другие тестируемые образцы.

3. Для получения максимальной стабильности (7 дней) контрольных материалов после их разведения и использования замените крышку флакона и храните контрольные материалы при температуре от 2 до 8 °C.

4. Рекомендуется включать контрольные пробы (в двух экземплярах) при выполнении каждого анализа.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ:

При оценке индивидуальных результатов анализа калибровочная кривая должна быть похожа на пример, приведенный в инструкции к Набору реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit, а результаты анализа для обоих контрольных материалов должны быть в пределах указанного диапазона. Если одно из этих условий не выполняется, пользователь должен учитывать это, повторить анализ и провести анализ возможных причин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ:

1. После получения храните невскрытый Набор при температуре от 2 до 8°C. Компоненты набора стабильны в течение всего срока годности, указанного на этикетке набора.

Хранение изделий при температуре от 2 до 8°C должно осуществляться в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

2. Герметичные флаконы стабильны в течение 1 года при хранении при температуре от 2 до 8 °C.

3. После разведения реагенты стабильны в течение максимум семи дней при условии надлежащего хранения при температуре от 2 до 8 °C.

4. Условия эксплуатации – при комнатной температуре (от 18 до 25°C) и влажности не более 80%. Избегать попадания прямых солнечных лучей на компоненты набора.

ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

Транспортирование наборов может осуществляться любыми видами крытого транспорта в специальном термоконтейнере при температуре от 2 до 8°C и относительной влажности не более 80%.

Наборы в транспортной упаковке устойчивы к воздействию механических факторов, возникающих при транспортировании.

Транспортирование изделий при температурах, требующих соблюдения "Холодовой цепи", обеспечивающей сохранность температурного режима, должно осуществляться в термоконтейнерах однократного пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов.

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

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНЫХ СОБЫТИЙ

Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для организма человека.

При использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер

предосторожности Набор реагентов безопасен, а контакт с организмом человека исключен.

При аварийных ситуациях возможно следующее:

- раздражение слизистой оболочки глаз у чувствительных лиц,
- раздражение кожи у чувствительных лиц,
- аллергическая реакция,
- вред при приеме внутрь.

Специфические воздействия Набора реагентов на организм человека:

- Канцерогенный эффект отсутствует.
- Мутагенное действие отсутствует.
- Репродуктивная токсичность отсутствует.

Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для окружающей среды.

При использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности Набор реагентов безопасен, не является источником загрязнения окружающей среды. Материалы, из которых изготовлены Наборы, не обладают способностью образовывать токсичные соединения в воздушной среде и сточных водах в присутствии других веществ при температуре окружающей среды.

Потенциальная возможность возгорания или взрыва при использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности отсутствует.

УТИЛИЗАЦИЯ

Использованные компоненты Набора и упаковка должны быть обработаны как потенциальный источник инфекционных заболеваний и утилизированы в соответствии с правилами утилизации медицинских отходов, действующими на территории страны применения. В соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 Набор относится к потенциально инфицированным отходам (эпидемиологически опасные отходы, класса Б).

ГАРАНТИИ ИЗГОТОВИТЕЛЯ И СВЕДЕНИЯ О РЕКЛАМАЦИЯХ

Производитель Критикал Кза Диагностикс, Инк. (Critical Care Diagnostics, Inc.)

Сокращенное наименование (DBA – Doing Business As): Critical Diagnostics (Критикал Диагностикс)

Адрес: 3030 Банкер Хилл Стрит, пом. 117А, Сан-Диего, Калифорния 92121

(3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, CA, 92109, USA)

гарантирует стабильность компонентов набора на протяжении всего срока годности.

Срок годности – 12 месяцев. Техническому обслуживанию и ремонту Набор не подлежит.

По вопросам, касающимся качества Presage ST2 Controls Kit, а также в случае изменения аналитических характеристик Presage ST2 Controls Kit следует обращаться к уполномоченному представителю производителя:

ЗАО «БиоХимМак»:

119192, г. Москва, Ломоносовский пр., д.29, стр.1

Тел. (495) 6472740,

E-mail: elisa@biochemmack.ru

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Controls Kit

Кат.№BC-1066E

Версия:201020 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

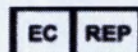
E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

СИМВОЛЫ, НАНОСИМЫЕ НА УПАКОВКУ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ



Номер по каталогу



Уполномоченный
представитель в
ЕС



Код партии



Использовать до



Изделие для in vitro
диагностики



Осторожно!
Обратитесь к
инструкции по
применению



Соответствие
Директиве 98/79/CE



Производитель



Температурный
диапазон



Биологический
риск



Дата изготовления



Обратитесь к
инструкции по
применению



Не допускать
воздействия солнечного
света



Беречь от воды

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Controls Kit

Кат. № BC-1066E

Версия: 201020 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел. (495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

<«Критикал Диагностикс» (Critical Diagnostics)>

Вниманию всех заинтересованных сторон:

Я, Грег Керра (Greg Cerra), представитель руководства компании «Критикал Кэа Диагностикс, Инк.» (Critical Care Diagnostics, Inc.), настоящим подтверждаю, что содержание приложенного оригинала документа является верным.

<подпись>

Грег Керра (Greg Cerra)

Вице-президент отдела нормативно-правового регулирования и систем обеспечения качества

Приложение(-я):

Технический файл для регистрации в России.

ОФИЦИАЛЬНОЕ ЗАВЕРЕНИЕ

Нотариус или другое должностное лицо, заполняющее настоящее свидетельство, удостоверяет исключительно личность физического лица, подписавшего документ, к которому прилагается настоящее свидетельство, но не удостоверяет достоверность, точность или действительность указанного документа.

Штат Калифорния
Округ Сан-Диего

9 октября 2018 г.

ко мне, Элизабет Перальте Торрес (Elizabeth Peralta Torres), нотариусу,
(вписать имя и должность сотрудника)

лично явился Грегори В. Керра (Gregory V. Cerra),

личность которого была мною установлена на основании действующего документа, удостоверяющего личность, и который является лицом, подписавшим прилагаемый документ, и подтвердил, что он оформил указанный документ, будучи уполномоченным для этого, а также что посредством проставления его подписи на указанном документе физическое или юридическое лицо, от имени которого действовало вышеуказанное лицо, оформило настоящий документ.

ПОД СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО согласно законам штата Калифорния я удостоверяю, что вышеприведенный абзац является достоверным и точным.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ЧЕГО я поставил свою **Штамп:**
подпись и официальную печать.

ЭЛИЗАБЕТ ПЕРАЛЬТА ТОРРЕС

Номер лицензии 2178686

НОТАРИУС – КАЛИФОРНИЯ

ОКРУГ САН-ДИЕГО

Срок действия лицензии:

7 января 2021 г.

Подпись <подпись>

Печать

«Критикал Диагностикс, Инк.» (Critical Diagnostics, Inc.)
3030 Банкер Хилл Ст., Офис 117А, Сан-Диего, Калифорния, 92109, США (3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, California, 92109, USA)
www.criticaldiagnostics.com Тел.: +1 877 700 1250 Факс: +1 866 715 8009

Перевод с английского языка на русский язык выполнил Краплин Денис Александрович

Российская Федерация

Город Москва.

Двадцать пятое октября две тысячи восемнадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2018-

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 6 лист(-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать пятого октября две тысячи восемнадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города
Москвы, свидетельствую верность копии с представленного
мне документа.

Зарегистрировано в реестре: N 21/86/Н/77-2018-24-1568

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 308.

Уплачено за оказание нотариального и технического характера: 350.
Е.Е. Прокошенкова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 2

листов.

Нотариус

ПРОШИТО
В КОЛИЧЕСТВЕ 9 ЛИСТОВ

«19» 05 2019 год

Ген. Директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»
Варнавичус Н.К.



State of California
Secretary of State

КОПИЯ

This Certificate is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Ce présent acte public / El presente documento público			
has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Efrain Zambrano-Corona		
acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public, State of California		
bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Efrain Zambrano-Corona , Notary Public, State of California		
Certified Attesté / Certificado			
at à / en	Sacramento, California	6. the le / el día	24th day of September 2019
by par / por	Secretary of State, State of California		
N° sous n° bajo el número	84535		
Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		10. Signature: Signature: Firma:	

Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
To verify the issuance of this Apostille, see: apostille-search.sos.ca.gov/.
This certificate does not constitute an Apostille under the Hague Convention of 5 October 1961, when it is presented in a country which is not a party to the Convention. In such cases, the certificate should be presented to the consular section of the mission representing that country.

L'Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont l'acte public est revêtu.

L'Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

L'Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: apostille-search.sos.ca.gov/.

Ce certificat ne constitue pas une Apostille en vertu de la Convention de La Haye du 5 Octobre 1961, lorsque présenté dans un pays qui n'est pas partie à cette Convention. Dans ce cas, le certificat doit être présenté à la section consulaire de la mission qui représente ce pays.

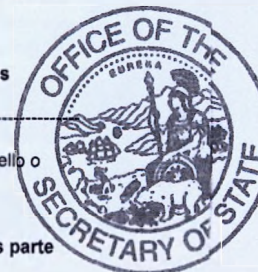
La Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.

La Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

La Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: apostille-search.sos.ca.gov/.

Este certificado no constituye una Apostilla en virtud del Convenio de La Haya de 5 de octubre de 1961 cuando se presenta en un país que no es parte del Convenio. En estos casos, el certificado debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.

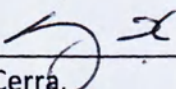
State Form NP-40 SAC (rev. 09/2019)



CRITICAL DIAGNOSTICS

To Whom It May Concern:

As a management representative of Critical Diagnostics, Inc., I, Greg Cerra, hereby acknowledge that I am the signer of this document and have voluntarily signed the original document.



Greg Cerra,

VP, Regulatory Affairs and Quality Systems

Attachment(s):

Russian Registration Letter - Presage ST2 Assay Kit

ACKNOWLEDGMENT

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California

County of San Diego

On 9/23/2019 before me, Efrain Zambrano - Corona Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Greg Cerra
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____

(Seal)



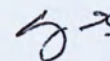
Приложение к инструкции по применению
Набора реагентов для количественного
иммуноферментного определения ST2
Presage ST2 Assay Kit

В связи с идентичностью антикоагулянтов К2ЭДТА и К3ЭДТА в инструкции по применению указывается общее наименование – ЭДТА.

При применении Набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit по назначению может использоваться любой тип антикоагулянта: К2ЭДТА и К3ЭДТА.

Настоящее приложение к инструкции является его неотъемлемой частью.

VP, Regulatory Affairs and Quality Systems



Greg Cerra

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Assay Kit

Кат.№BC-1065E

Версия:201006 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Штат Калифорния
Секретарь штата

ное свидетельство не может использоваться на территории Соединенных Штатов Америки, ее территорий или владений.

АПОСТИЛЬ (Гаагская конвенция от 5 октября 1961 г.) (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Страна:		Соединенные Штаты Америки	
Настоящий официальный документ			
2. подписан		Эфрейн Замбрано-Корона	
3. выступающим в качестве		Нотариуса, штат Калифорния	
4. скреплен печатью/штампом		Эфрейн Замбрано-Корона, нотариуса, штат Калифорния	
Удостоверено			
5. в	Сакраменто, Калифорния	6.	24 сентября 2019 г.
7.	Секретарем штата, штат Калифорния		
8. №	84535		
9. Печать / штамп:	Круглая печать: * БОЛЬШАЯ ПЕЧАТЬ ШТАТА КАЛИФОРНИЯ*	10. Подпись:	/подпись/

Данный апостиль только удостоверяет подлинность подписи и компетенцию лица, подписавшего официальный документ и, в соответствующих случаях, подлинность печати или штампа, проставленного на документе.

Данный апостиль не удостоверяет содержание документа, в отношении которого он был выдан.

Чтобы проверить выдачу данного апостиля, посетите сайт: apostille-search.sos.ca.gov.

Данное свидетельство не является апостилем по Гаагской конвенции от 5 октября 1961 г., если представляется в стране, не являющейся стороной конвенции. В таких случаях свидетельство должно представляться в консульский отдел дипломатического представительства, представляющего данную страну.

Форма NP-40 SAC (вер. 09/2019)

Круглая печать:
Офис Государственного секретаря

<Критикал Диагностикс (Critical Diagnostics)>

предъявления по месту требования

представитель руководства компании «Critical Diagnostics, Inc.» (Критикал Диагностикс, Инк.), я, Грег Керра, настоящим удостоверяю, что я подписал данный документ и добровольно подписал оригинал документа.

/подпись/

Грег Керра

Вице-президент по вопросам регулирования и систем качества

Приложение(я):

Письмо для регистрации в России - Набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ST2 Presage ST2 Assay Kit

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Нотариус или другое должностное лицо, заполняющее данное свидетельство, только удостоверяет личность лица, подписавшего документ, к которому прилагается данное свидетельство, а не достоверность, точность или действительность такого документа.

Штат Калифорния

Округ Сан-Диего

23.09.2019 г. в моем присутствии, Эфрейн Замбрано-Корона, нотариуса,

(вставить имя и должность должностного лица)

г-н Грег Керра, предоставив достаточные доказательства, засвидетельствовал, что он является лицом, чье имя указано в документе, и подтвердил, что он подписал документ в силу имеющихся у него полномочий, и что его подписью физическое лицо или юридическое лицо, от имени которого действует физическое лицо, оформило данный документ.

Я удостоверяю, ПОД СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО по законам штата Калифорния, что вышеприведенный абзац является верным и правильным.

ЗАСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНО моей подписью и официальной печатью.

Подпись _____ /подпись/ (печать)

Штамп:

Печать:	*	ЭФРЕЙН ЗАМБРАНО-КОРОНА
БОЛЬШАЯ		Рег. св-во №2138573
ПЕЧАТЬ		Нотариус – Калифорния
ШТАТА		Округ Сан-Диего
КАЛИФОРНИЯ*		Рег. св-во действительно до 14 января 2020 г.

Критикал Диагностикс, Инк. (Critical Diagnostics, Inc.)

3030 Банкер Хилл Ст., Офис 117А, Сан-Диего, Калифорния, 92109, США (3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, California, 92109, USA)
www.criticaldiagnostics.com Тел.: +1 877 700 1250 Факс: +1 866 715 8009

Грег Керра
/подпись/

Вице-президент по вопросам регулирования и систем качества

Перевод с английского языка на русский язык выполнил Краплин Денис Александрович

Краплин

Российская Федерация

Город Москва.

Одиннадцатого октября две тысячи девятнадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2019-

26 1543

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 6 лист(-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация

Город Москва

Одиннадцатого октября две тысячи девятнадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: N 21/88-Н/77-2019 20-1576

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 700

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 350

Е.Е. Прокошенкова

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 7 листов.

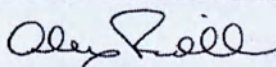
Нотариус



State of California

Secretary of State

This Certificate is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Efrain Zambrano-Corona		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public, State of California		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Efrain Zambrano-Corona , Notary Public, State of California		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	6. the le / el día	24th day of September 2019
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	19884		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		10. Signature: Signature: Firma:	

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

To verify the issuance of this Apostille, see: apostille-search.sos.ca.gov/.

This certificate does not constitute an Apostille under the Hague Convention of 5 October 1961, when it is presented in a country which is not a party to the Convention. In such cases, the certificate should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.

Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: apostille-search.sos.ca.gov/.

Ce certificat ne constitue pas une Apostille en vertu de la Convention de La Haye du 5 Octobre 1961, lorsque présenté dans un pays qui n'est pas partie à cette Convention. Dans ce cas, le certificat doit être présenté à la section consulaire de la mission qui représente ce pays.

Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: apostille-search.sos.ca.gov/.

Este certificado no constituye una Apostilla en virtud del Convenio de La Haya de 5 de octubre de 1961 cuando se presenta en un país que no es parte del Convenio. En estos casos, el certificado debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.

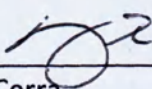


CRITICAL DIAGNOSTICS



To Whom It May Concern:

As a management representative of Critical Diagnostics, Inc., I, Greg Cerra, hereby acknowledge that I am the signer of this document and have voluntarily signed the original document.



Greg Cerra,
VP, Regulatory Affairs and Quality Systems

Attachment(s):

Russian Registration Letter - Presage ST2 Controls Kit

ACKNOWLEDGMENT

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

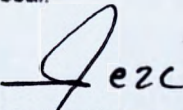
State of California
County of San Diego

On 9.23.2019 before me, Efrain Zambrano Corona Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Greg Cerra
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he she/they executed the same in his her/their authorized capacity(ies), and that by his her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature  (Seal)



Приложение к инструкции по применению

Набора контрольных материалов ST2

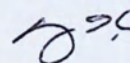
Presage ST2 Controls Kit

В связи с идентичностью антикоагулянтов К2ЭДТА и К3ЭДТА в инструкции по применению указывается общее наименование – ЭДТА.

При применении Набора контрольных материалов ST2 Presage ST2 Controls Kit по назначению может использоваться любой тип антикоагулянта: К2ЭДТА и К3ЭДТА.

Настоящее приложение к инструкции является его неотъемлемой частью.

VP, Regulatory Affairs and Quality Systems



Greg Cerra

CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE ST2 Controls Kit

Кат.№BC-1066E

Версия:201020 rev2.1

ЗАО «БиоХимМак», Москва, тел.(495) 647-27-40, факс (495) 939-09-97

E-mail: elisa@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru

Штат Калифорния
Секретарь штата

ное свидетельство не может использоваться на территории Соединенных Штатов Америки, ее территорий или владений.

АПОСТИЛЬ (Гагская конвенция от 5 октября 1961 г.) (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Страна:		Соединенные Штаты Америки	
Настоящий официальный документ			
2. был подписан		Эфрейн Замбрано-Корона	
3. выступающим в качестве		Нотариуса, штат Калифорния	
4. скреплен печатью/штампом		Эфрейн Замбрано-Корона, нотариуса, штат Калифорния	
Удостоверено			
5. в	Сакраменто, Калифорния	6.	24 сентября 2019 г.
7.	Секретарем штата, штат Калифорния		
8. №	19884		
9. Печать / штамп:	Круглая печать: * БОЛЬШАЯ ПЕЧАТЬ ШТАТА КАЛИФОРНИЯ*	10. Подпись:	/подпись/

Данный апостиль только удостоверяет подлинность подписи и компетенцию лица, подписавшего официальный документ и, в соответствующих случаях, подлинность печати или штампа, проставленного на документе.

Данный апостиль не удостоверяет содержание документа, в отношении которого он был выдан.

Чтобы проверить выдачу данного апостиля, посетите сайт: apostille-search.sos.ca.gov.

Данное свидетельство не является апостилем по Гагской конвенции от 5 октября 1961 г., если представляется в стране, не являющейся стороной конвенции. В таких случаях свидетельство должно представляться в консульский отдел дипломатического представительства, представляющего данную страну.

Форма NP-40 SAC (вер. 09/2019)

Круглая печать:
Офис Государственного секретаря

<Критикал Диагностикс (Critical Diagnostics)>

предъявления по месту требования

представитель руководства компании «Critical Diagnostics, Inc.» (Критикал Диагностикс, Инк.), я, Грег Керра, настоящим удостоверяю, что я подписал данный документ и добровольно подписал оригинал документа.

/подпись/

Грег Керра

Вице-президент по вопросам регулирования и систем качества

Приложение(я):

Письмо для регистрации в России - Набора контрольных материалов ST2
Presage ST2 Controls Kit

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Нотариус или другое должностное лицо, заполняющее данное свидетельство, только удостоверяет личность лица, подписавшего документ, к которому прилагается данное свидетельство, а не достоверность, точность или действительность такого документа.

Штат Калифорния
Округ Сан-Диего

23.09.2019 г. в моем присутствии, Эфрейн Замбрано-Корона, нотариуса,

(вставить имя и должность должностного лица)

г-н Грег Серра, предоставив достаточные доказательства, засвидетельствовал, что он является лицом, чье имя указано в документе, и подтвердил, что он подписал документ в силу имеющихся у него полномочий, и что его подписью физическое лицо или юридическое лицо, от имени которого действует физическое лицо, оформило данный документ.

Я удостоверяю, ПОД СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО по законам штата Калифорния, что вышеприведенный абзац является верным и правильным.

ЗАСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНО моей подписью и официальной печатью.

Подпись /подпись/ (печать)

Штамп:

Печать:	*	ЭФРЕЙН ЗАМБРАНО-КОРОНА
БОЛЬШАЯ		Рег. св-во №2138573
ПЕЧАТЬ		Нотариус – Калифорния
ШТАТА		Округ Сан-Диего
КАЛИФОРНИЯ*		Рег. св-во действительно до 14 января 2020 г.

Критикал Диагностикс, Инк. (Critical Diagnostics, Inc.)

3030 Банкер Хилл Ст., Офис 117А, Сан-Диего, Калифорния, 92109, США (3030 Bunker Hill St., Suite 117A, San Diego, California, 92109, USA)
www.criticaldiagnostics.com Тел.: +1 877 700 1250 Факс: +1 866 715 8009

Грег Керра
/подпись/

Вице-президент по вопросам регулирования и систем качества

Перевод с английского языка на русский язык выполнил Краплин Денис Александрович

Краплин

Российская Федерация

Город Москва.

Одиннадцатого октября две тысячи девятнадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2019-

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 6 лист(-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация

Город Москва

Одиннадцатого октября, две тысячи девятнадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города
Москвы, свидетельствую верность копии с представленного
мне документа.

Регистрировано в реестре: N 21/26-н/77-2019-20-1548

Государственной пошлины (по тарифу): 708

Стоимость услуг правового и технического характера: 350

Е.Е. Прокошенкова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 7

листов

Нотариус

