

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

АО «Вектор-Бест»

М.Д. Хусаинов

2020 г.



ИНСТРУКЦИЯ

по применению набора реагентов для определения
мутаций 1100delC и IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*
методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени
с детекцией кривых плавления
«РеалБест-Генетика CHEK2»

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов для определения мутаций 1100delC и IVS2 +1G>A в гене *CHEK2* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией кривых плавления «РеалБест-Генетика CHEK2» предназначен для качественного определения генотипов по мутациям 1100delC и IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*, ассоциированных с риском развития рака молочной железы/рака яичников (РМЖ/РЯ), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой с последующим анализом кривых плавления. Набор может быть применён как вспомогательное средство диагностики при определении наследственных факторов риска развития РМЖ/РЯ и у пациентов с уже выявленным РМЖ/РЯ для уточнения разновидности рака (семейная форма, ассоциированная с мутацией гена *CHEK2*). Набор может быть применён для образцов геномной ДНК человека, выделенной из цельной крови или буккального эпителия.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРА

2.1. Принцип метода.

Принцип метода основан на амплификации выбранного участка ДНК человека и последующей детекции кривых плавления гибридных комплексов продуктов ПЦР и специфичных зондов. Процесс амплификации заключается в повторяющихся циклах: температурная денатурация ДНК-матрицы, отжиг праймеров с комплементарными последовательностями ДНК-матрицы, синтез комплементарной цепи с этих праймеров Taq ДНК-полимеразой.

Инструкция составлена сотрудниками АО «Вектор-Бест»: директором по производству Ткачевым В.К. и нач. отделения производства ПЦР наборов Трухиной А.В.

После реакции амплификации понижение температуры приводит к гибридизации специфичного ДНК-зонда с продуктом амплификации и к снижению уровня флуоресцентного сигнала в пробирке. В процессе температурного плавления образовавшихся дуплексов происходит высвобождение ДНК-зонда, несущего флуоресцентный краситель. В случае неполной комплементарности ДНК-зонда и выбранного участка ДНК, температура плавления дуплекса будет ниже, чем в случае полной комплементарности. Таким образом, для двух аллельных вариантов температуры плавления дуплексов зонда и продуктов амплификации отличаются, благодаря этому идентифицируется генотип («нормальная гомозигота», «гетерозигота», «мутантная гомозигота»).

2.2. Состав набора:

Компонент набора (сокращение) <i>Описание.</i>	Количество
Контрольный образец «Нормальная гомозигота» (КО1) <i>Бесцветная жидкость, содержит натрия азид (0,05%)</i>	1 пробирка, 1 мл
Контрольный образец «Мутантная гомозигота» (КО2) <i>Бесцветная жидкость, содержит натрия азид (0,05%)</i>	1 пробирка, 1 мл
Готовая реакционная смесь для ПЦР (ГРС) <i>Лиофилизированная</i>	48 пробирок
Элюирующий раствор «Генетика» <i>Бесцветная жидкость</i>	2 фл., по 12 мл
Оптическая пленка	1 лист
Вкладыш с информацией о диапазонах температур плавления для КО1 и КО2	1 шт.

2.3. Условия применения.

Аналитические и диагностические характеристики набора были валидированы при выделении ДНК из клинических образцов (цельной крови, буккального эпителия) с использованием наборов реагентов «РеалБест-Генетика ДНК-экспресс» или «РеалБест экстракция 100», позволяющих получить концентрацию ДНК человека не менее 250 копий на реакционную пробирку (на 50 мкл препарата выделенной ДНК).

Набор применяется с регистрирующими амплификаторами: «CFX96» (фирма «BioRad», США); «ДТ-96», «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Набор реагентов рассчитан на проведение анализа 48 образцов, включая контрольные образцы.

3. АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

3.1. Специфичность набора «РеалБест-Генетика СНЕК2» по стандартному образцу предприятия (СОП 05-2-811), содержащему образцы с известными генотипами по мутациям 1100delC и IVS2 +1G>A в гене СНЕК2, определенными методом секвенирования по Сэнгеру, составляет 100 %.

3.2. Аналитическая чувствительность – минимальное количество ДНК человека, необходимое для нормальной работы набора, – 250 копий на реакционную пробирку (на 50 мкл препарата выделенной ДНК).

3.3. Аналитическая специфичность – для оценки аналитической специфичности был приведен *in silico* анализ последовательностей праймеров и зондов по базам последовательностей потенциально перекрестно-реактивных вирусов и микроорганизмов, в том числе микроорганизмов ротовой полости (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Prevotella* spp, *Leptotrichia* spp, *Corynebacterium* spp, *Neisseria* spp). Перекрестно реагирующих вирусов и микроорганизмов обнаружено не было.

3.4. Диагностическая чувствительность:

- в отношении мутации 1100delC диагностическая чувствительность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов с мутацией 1100delC в гене *CHEK2*, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 15 пациентов, составила 100% (интервал 78,2-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

- в отношении мутации IVS2 +1G>A диагностическая чувствительность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов с мутацией IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 11 пациентов, составила 100% (интервал 71,5-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.5. Диагностическая специфичность:

- в отношении мутации 1100delC диагностическая специфичность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов без мутации 1100delC в гене *CHEK2*, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 222 пациентов, составила 100% (интервал 98,4-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

- в отношении мутации IVS2 +1G>A диагностическая специфичность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов без мутации IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 226 пациентов, составила 100% (интервал 98,4-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.6. Воспроизводимость результатов качественного определения генотипов по мутациям 1100delC и IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*: клинические испытания, проведенные на 267 образцах от 237 пациентов с использованием двух серий набора реагентов, показали 100 % межсерийную воспроизводимость результатов. При тестировании в двух независимых постановках двумя разными операторами на двух сериях набора образцов с разными генотипами в 10 повторах каждый внутрипостановочная, межпостановочная и межсерийная воспроизводимость результатов составила 100 %.

4. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

4.1. Потенциальный риск применения набора – класс 2б (Приказ МЗ РФ от 06.06.2012 № 4н).

4.2. При работе с набором следует соблюдать СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Набор предназначен для профессионального применения в клинической лабораторной диагностике обученным персоналом.

4.3. Некоторые компоненты (КО1 и КО2) содержат натрия азид в концентрации, указанной в п. 2.2 «Состав набора».

4.4. Для предотвращения контаминации необходимо территориально разделять этапы выделения ДНК и постановки ПЦР согласно МУ 1.3. 2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».

4.5. При работе с набором необходимо надевать одноразовые медицинские перчатки, использовать только одноразовые наконечники с фильтром для дозаторов.

4.6. Каждое рабочее место должно быть снабжено собственным набором дозаторов переменного объема, необходимыми вспомогательными материалами и оборудованием. Запрещается их перемещение между рабочими местами.

4.7. Не допускается использование одних и тех же наконечников при добавлении разных образцов.

4.8. После окончания работ для дезинфекции и предотвращения контаминации все рабочие поверхности и оборудование следует подвергнуть действию бактерицидных УФ ламп в течение 1 часа. Затем обработать регламентированными санитарными правилами дезинфицирующими средствами (такими, как: 0,8% раствор «Дезомакс-Иннова»; 1% раствор «Диабак»; 0,5% раствор «Лизафин»; 1% раствор «Мистраль»; 1% раствор «Велтолен»).

4.9. Все использованные одноразовые материалы подвергать обработке дезинфицирующими средствами с последующей утилизацией (см. МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения»).

4.10. При использовании набора образуются отходы классов А, Б и Г, которые классифицируются и уничтожаются (утилизируются) в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами». Дезинфекцию наборов реагентов следует проводить по МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения».

5. ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

– амплификатор планшетного типа с детекцией флуоресценции в режиме реального времени (с каналами детекции «HEX» и «ROX»):

«CFX96» (фирма «Bio-Rad», США); «ДТ-96», «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия);

– ламинарный бокс II класса биологической защиты (например, бокс абактериальной воздушной среды типа БАВп-01, «Ламинар-с», АО «Ламинарные системы», Россия);

– холодильник бытовой, поддерживающий температуру (2-8) °С;

– мини-шейкер планшетный, обеспечивающий частоту вращения 1200 об/мин (например, «PSU-2Т», фирма «BioSan», Латвия);

– микроцентрифуга для пробирок вместимостью 2 мл, обеспечивающая 13000 об/мин (например, «Eppendorf MiniSpin», фирма «Eppendorf», Германия);

– встряхиватель для пробирок (например, «Bio-Vortex V-1 plus», фирма «BioSan», Латвия);

– перчатки медицинские одноразовые нестерильные неопудренные латексные или неопреновые (например, перчатки «NeoTouch», фирма «Ansell HealthCare», Германия);

– дозаторы одноканальные с переменным объемом, со сменными наконечниками (например, фирма «Biohit», Финляндия);

– одноразовые наконечники для дозаторов с защитным фильтром /аэрозольным барьером (например, фирма «Sartorius», Германия);

– штативы для микропробирок вместимостью 2 мл и 0,2 мл (например, фирма «SSI», США);

– контейнер для сброса отходов (например, «Контейнер для сброса острого инструментария – ЕК-01», фирма «КМ-ПРОЕКТ», Россия);

– нож канцелярский или ножницы.

6. ПОДГОТОВКА АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ И РЕАГЕНТОВ

6.1. Подготовка анализируемых образцов.

Взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала осуществляется согласно МУ 1.3. 2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».

Для анализа подготовить клинические образцы (буккального эпителия и цельной крови) с помощью наборов для выделения ДНК.

Каждая группа образцов, проходящая через процедуру выделения ДНК, должна содер-

жать КО1 и КО2, которые являются компонентами данного набора.

6.1.1. Выделение ДНК с помощью набора реагентов «РеалБест-Генетика ДНК-экспресс».

Выделение ДНК из образцов проводить согласно инструкции к набору. Элюцию образцов проводить элюирующим раствором «Генетика», который является компонентом данного набора. Пробы готовы к постановке ПЦР-анализа.

После вскрытия флакона элюирующий раствор «Генетика» хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

6.1.2. Выделение ДНК с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100».

Выделение ДНК из образцов проводить без добавления внутреннего контрольного образца (ВКО). КО1 и КО2 проходят процедуру выделения ДНК аналогично положительному контрольному образцу (ПКО) (см. инструкцию к набору для выделения).

Перед выделением ДНК необходимо провести предварительную обработку образцов цельной крови с использованием набора реагентов «РеалБест Гемолитик». Предварительной обработке подвергается цельная кровь объемом 50 мкл согласно инструкции к набору.

Элюцию образцов проводить в 200 мкл элюирующего раствора, входящего в состав набора для выделения. Затем добавить 400 мкл элюирующего раствора «Генетика», входящего в состав данного набора. Тщательно перемешать на вортексе. Центрифугировать на микроцентрифуге при 13000 об/мин 1 минуту. Установить пробирки в магнитный штатив.

После вскрытия флакона элюирующий раствор «Генетика» хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

6.1.3. Выделенную ДНК хранить при температуре (2-8) °С не более 24 часов.

6.2. Подготовка реагентов.

Перед началом работы извлечь набор из холодильника, выдержать пробирки с ГРС в упаковке (не вскрывая!) при температуре (18-26) °С не менее 30 минут. Затем вскрыть упаковку, аккуратно с помощью канцелярского ножа или ножниц отрезать необходимое количество (по числу подготовленных проб, включая КО1 и КО2) пробирок с ГРС. Отрезать пробирки следует вместе с покрывающей их пленкой.

Внимание! Неиспользованные пробирки с ГРС упаковать в пакет с осушителем, удалить из него лишний воздух и плотно закрыть зажим.

После первого вскрытия упаковки ГРС хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

КО1 и КО2 после вскрытия пробирок хранить при температуре (2-8) ° не более 1 месяца или аликвотами по 50 мкл при температуре минус (18-24) °С не более 3 месяцев.

7. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

7.1. Необходимое количество пробирок с ГРС пронумеровать и расположить в штативе.

Внимание! Надписи следует располагать на боковой части пробирок. Оптическая плёнка должна оставаться чистой!

7.2. В каждую пробирку дозатором, используя для каждого образца индивидуальный наконечник с фильтром, внести по 50 мкл раствора выделенной ДНК. Не захватывать осадок!

Плотно заклеить пробирки оптической плёнкой.

7.3. Поместить пробирки в мини-шейкер. Перемешать содержимое пробирок с частотой вращения 1200 об/мин в течение 1 минуты.

7.4. Поместить пробирки в амплификатор.

7.5. Запрограммировать прибор для проведения амплификации специфических фрагментов ДНК с последующим плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой и детекцией кривых плавления в соответствии с инструкцией к прибору.

Протоколы проведения реакции амплификации:

– для прибора «CFX96»:

1 стадия: 50 °C – 2 минуты;

2 стадия: 95 °C – 2 минуты;

3 стадия: 50 циклов (94 °C – 10 секунд, 60 °C – 20 секунд)

4 стадия: «кривая плавления» от 27 °C до 75 °C с шагом 1 °C в течение 5 секунд (измерение флуоресценции проводить на каждом шаге);

5 стадия: 10 °C – 1 минута.

– для приборов «ДТ-96», «ДТпрайм»:

1 стадия: 50 °C – 2 минуты;

2 стадия: 95 °C – 2 минуты;

3 стадия: 50 циклов (94 °C – 10 секунд, 60 °C – 20 секунд);

4 стадия: «кривая плавления» от 27 °C до 75 °C с шагом 1 °C в течение 13 секунд (измерение флуоресценции проводить на каждом шаге);

5 стадия: 10 °C – хранение.

7.6. Выбрать каналы детекции кривых плавления дуплексов специфичного ДНК-зонда и продукта амплификации для регистрации мутаций:

«HEX» – регистрация 1100delC в гене *CHEK2*;

«ROX» – регистрация IVS2 +1G>A в гене *CHEK2*.

7.7. Запрограммировать положение пробирок с исследуемыми и контрольным образцом согласно инструкции к используемому прибору.

7.8. Запустить программу и провести реакцию амплификации с регистрацией флуоресценции в режиме реального времени.

8. АНАЛИЗ И УЧЁТ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1. Условия анализа и учёта результатов

Для КО1 в каналах детекции «HEX» и «ROX» должно фиксироваться наличие одного пика плавления, соответствующего генотипу «Нормальная гомозигота», и определяться значение температуры плавления. Значение температуры плавления должно находиться в диапазоне температур для КО1, указанном во вкладыше к наборам данной серии.

Для КО2 в каналах детекции «HEX» и «ROX» должно фиксироваться наличие одного пика плавления, соответствующего генотипу «Мутантная гомозигота», и определяться значение температуры плавления. Значение температуры плавления должно находиться в диапазоне температур для КО2, указанном во вкладыше к наборам данной серии.

8.2. Анализ результатов определения генотипов по мутациям 1100delC и IVS2 +1G>A в гене CHEK2.

Мутация	Канал	ГЕНОТИП		
		«Нормальная гомозигота»	«Мутантная гомозигота»	«Гетерозигота»
		Один пик плавления, отличается не более чем на 2 °C от КО1	Один пик плавления, отличается не более чем на 2 °C от КО2	Два пика плавления, отличаются не более чем на 2 °C от КО1 и КО2
1100delC	«HEX»	N/N	del/del	N/del
IVS2 +1G>A	«ROX»	G/G	A/A	G/A

N – норма (отсутствие мутации).

8.2.1. Для каждого исследуемого образца в каналах детекции «HEX» и «ROX» должен фиксироваться один (в случае гомозиготного носительства) или два (в случае гетерозиготного носительства) пика плавления и определяться значение температуры плавления.

8.2.2. Генотип анализируемого образца учитывается как «Нормальная гомозигота», если для этого образца фиксируется наличие одного пика плавления, при этом значение отличается не более чем на 2 °C от температуры плавления для КО1.

8.2.3. Генотип анализируемого образца учитывается как «Мутантная гомозигота», если для этого образца фиксируется наличие одного пика плавления, при этом значение отличается не более чем на 2 °C от температуры плавления для КО2.

8.2.4. Генотип анализируемого образца учитывается как «Гетерозигота», если для этого

образца фиксируется наличие двух пиков плавления, при этом значение одного отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО1, а температура второго отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО2.

8.3. Результат генотипирования считается сомнительным, если температура плавления продуктов гибридизации отличается более чем на 2 °С от значений, полученных для КО1 и/или КО2. Сомнительные результаты не подлежат анализу и учёту.

Сомнительный результат может быть вызван слишком низкой концентрацией геномной ДНК в реакционной смеси (вследствие неправильного забора материала, ошибок при пробоподготовке или при использовании неподходящего метода выделения ДНК). Количество копий генома человека в выделенном образце ДНК может быть проверено с использованием набора реагентов «РеалБест Валидация образца», выявляющего фрагмент аутосомного уникального гена человека HMBS. Если для анализируемого образца значение C_t ДНК гена HMBS по каналу «ROX» больше 33 или не определяется (то есть содержание в реакционной смеси копий (геном-эквивалентов) ДНК гена HMBS менее 250), то это свидетельствует о недостаточном количестве ДНК в выделенном образце. Необходимо провести повторный забор для исследования образца буккального эпителия или провести повторный анализ образца цельной крови, начиная с этапа выделения ДНК.

8.4. Диагностическая значимость.

Ген CHEK2 кодирует фермент протеиновую киназу CHK2, которая активируется при повреждении ДНК и вовлечена в арест клеточного цикла. CHK2 фосфорилирует несколько ключевых белков, участвующих в регуляции деления клетки: снижает активность циклин-зависимой киназы CDC25C, препятствуя вхождению клетки в митоз; стабилизирует белок p53, опухолевый супрессор, что ведёт к аресту клеточного цикла в фазе G1; взаимодействует с белком BRCA1, необходимым для репарации повреждений в ДНК; участвует в одном из альтернативных сигнальных путей блокирования репликации ДНК на фоне ионизирующего излучения. CHEK2 экспрессируется в широком спектре типов клеток и тканей, его экспрессия повышена в семенниках, селезёнке, толстой кишке и лейкоцитах крови.

Гетерозиготные мутации в гене CHEK2 ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени (СЛФ) второго типа, СЛФ2 (СЛФ 1 типа связан с гетерозиготной мутацией в гене p53), характеризующегося ранним формированием опухолей, развитием множественных опухолей у одного индивида и множественностью проявлений у членов семьи.

Наиболее часто встречаемой мутацией в гене CHEK2, ассоциированной с развитием опухолей, является делеция 1100delC, приводящая к синтезу усечённого белка с отсутствием киназной активности. Мутация IVS2 +1G>A в сайте сплайсинга 2 экзона этого гена приводит к нарушению границ сшиваемых экзонов, появлению в мРНК лишних 4 нуклеотидов и сдви-

гу рамки считывания, что в итоге выражается в синтезе усечённого белка с нарушенными функциями, как и в случае делеции 1100delC. Для обеих этих мутаций показан «эффект основателя» в восточно-славянской популяции в Польше.

Выявлена связь мутантных аллелей 1100delC и IVS2 +1G>A с раком молочной железы (РМЖ), раком щитовидной железы и раком простаты. Также повышенная частота мутаций в CHEK2 выявлялась при миелодиспластическом синдроме, колоректальном раке, раке легкого, остеосаркоме, раке яичника (РЯ). Показано, что у носителей мутаций 1100delC и IVS2 +1G>A, кроме увеличенного риска опухолеобразования, наблюдается также в среднем более раннее появление РМЖ и рака простаты, чем у лиц без этих мутаций. Носители мутации 1100delC имеют значительно больший риск двустороннего поражения при РМЖ, чем пациенты без мутаций. Для носителей мутации CHEK2 показана значительная ассоциация риска билатерального поражения после применения радиационной терапии первично диагностированного РМЖ. Выявление мутаций в гене CHEK2 для пациентов с раком простаты является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с повышенным риском раннего биохимического рецидива и метастатического прогрессирования заболевания после радикального лечения и снижением выживаемости.

Более подробно ознакомиться с диагностической значимостью определения генотипов по мутациям 1100delC и IVS2 +1G>A в гене CHEK2 можно в литературе:

1. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С., Мещеряков А.А., Жордания К.И., Грицай А.Н., Кадочникова В.В., Абрамов Д.Д., Рагимов А.А., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(4):51-56.
2. Воскресенский Д.А. Клинико-морфологические особенности больных раком молочной железы с врождённой мутацией в гене CHEK2: автореф. Дисс. канд. Мед. Наук: 14.00.14, 03.00.04. – СПб., 2008, 25с.
3. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене CHEK2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(4):53–67.
4. Прасолова М.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. и др. Определение мутаций в генах CHEK2 и NBS1 как маркеров наследственной предрасположенности к развитию онкологических заболеваний // Лаборатория ЛПУ. 2018. Спецвыпуск № 12. С. 39-44.
5. Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В. и др. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из

России // Сибирский онкологический журнал. 2008. Т. 27. № 3. С. 43-49.

6. Cybulski C., Gorski B., Huzarski T. et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75. P. 1131–1135.

7. Weischer M., Bojesen S.E., Ellervik C. et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls // J Clin Oncol. 2008. V. 26. №. 4. P. 542-548.

9. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ, ХРАНЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА

9.1. Транспортировать изделия следует транспортом всех видов в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида, при температуре (2-8) °С. Допускается транспортирование при температуре до 26 °С не более 10 суток.

9.2. Хранение набора в упаковке предприятия-изготовителя должно осуществляться при температуре (2-8) °С в течение всего срока годности в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

9.3. Срок годности набора – 12 месяцев со дня выпуска. Не допускается применение наборов по истечении срока их годности.

9.4. Для получения надёжных результатов необходимо строгое соблюдение данной инструкции по применению набора.

9.5. Изделие не требует технического обслуживания и не подлежит ремонту.

10. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

10.1. Производитель гарантирует соответствие выпускаемых изделий требованиям нормативной и технической документации.

Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.

10.2. Производитель отвечает за недостатки изделия, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил пользования, условий транспортирования и хранения, либо действия третьих лиц, либо непреодолимой силы.

10.3. Производитель обязуется за свой счет заменить изделие, технические и функциональные характеристики (потребительские свойства) которого не соответствуют нормативной и технической документации, если указанные недостатки явились следствием скрытого дефекта материалов или некачественного изготовления изделия производителем.

Срок годности набора – 12 месяцев со дня выпуска.

По вопросам, касающимся качества набора «РеалБест-Генетика СНЕК2» следует обращаться в АО «Вектор-Бест» по адресу:

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492,

тел. (383) 332-92-49, 227-60-30; тел./факс (383), 332-94-47, 332-94-44.

E-mail: plkobtk@vector-best.ru

Начальник отделения
производства ПЦР-наборов
АО «Вектор-Бест»

А.В. Трухина

Директор по производству
АО «Вектор-Бест»

В.К. Ткачев

Директор направления «Клинические исследования»
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»



Я.Э. Новикова

Прошито в количестве 12 листов
« 19 августа 2020 года

Директор направления "Клинические исследования"
ООО «ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова

