

КОПИЯ

广东外办



15061494

150003084

俄罗斯 1 / 1 (SH)
凯杰生物工程(深圳)有限公司
深圳国立商事认证中心

证明书
CERTIFICATE

682



中国国际贸易促进委员会暨中国国际商会

ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ China Council for the Promotion of International Trade is China Chamber of International Commerce

中国国际贸易促进委员会



China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE

号码 No. 154403A0/83108

兹证明： 所附TüV证书的影印件与原件相符，其俄文译本
与英文文本一致。

Настоящим свидетельствуем, что приложенная фотостатная
копия сертификата TüV совпадает с оригиналом, текст перево
да на русском языке совпадает с текстом оригинала на англий
ском языке.



China Council for the Promotion
of International Trade

授权签字:

Authorized
Signature : Xu Dajun

日期: 2015 年09月02日

(Date: SEP. 02, 2015)

Certificate

The Certification Body of
TÜV Rheinland LGA Products GmbH

hereby certifies that the organization

QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd
6, 7F, R3-B, High-Tech
Industrial Park, Nanshan Area
518057 Shenzhen
China

has established and applies a quality management system for medical devices
for the following scope:

Design and Development, Manufacture and Distribution of
In-vitro Diagnostic Test Kits used in Diagnosis, Screening,
and Quantitive Detection of Nucleic Acids of Pathogen Agents
(see attachment for additional site included)

Proof has been furnished that the requirements specified in

EN ISO 13485:2012
EN ISO 13485:2012/AC:2012

are fulfilled. The quality management system is subject to yearly surveillance.

Certificate Registration No.: SX 60078607 0001

An audit was performed. Report No.: 17025727 001

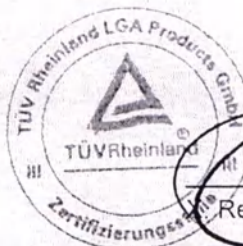
This Certificate is valid until: 14.10.2017

Certification Body



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln
und Medizinprodukten
ZLG-ZQ-995.00.01-46

Date 15.10.2012



TÜV Rheinland LGA Products GmbH - Tillystraße 2 - 90431 Nürnberg

Tel.: +49 221 806-1371 Fax: +49 221 806-3935 e-mail: cert-validity@de.tuv.com <http://www.tuv.com/safety>

TÜV Rheinland
LGA Products GmbH
Tillystraße 2, 90431 Nürnberg

Doc. 1/1, Rev. 0

Attachment to
Registration No.: **SX 60078607 0001**
Report No.: **17025727 001**

Organization: **QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd**
6, 7F, R3-B, High-Tech
Industrial Park, Nanshan Area
518057 Shenzhen
China

Scope: Site included:

5F, Unit 2, Building No.25 High-tech Industry Workshop,
High-tech Road, Nanshan District, Shenzhen, China



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln
und Medizinprodukten
ZLG-ZQ-995.00.01-46

Date: 2012-10-15



Certification Body

X. Ren

广州语言桥信息科技有限公司
Guangzhou Lan-bridge Information Technology Co., Ltd.

地址: 广州市珠江新城华夏路49号津滨路大厦北塔302室 邮编: 510663
Rm.302 North Block, Jinbin Tengyue Building, No.49 Huaxia Rd.
Zhujiang New Town, Guangzhou
电话: +86-20-22123368 传真: +86-20-22123368



TÜV Rheinland

Сертификат

Орган Сертификации при
TÜV Rheinland LGA Products GmbH

Настоящим удостоверяет, что предприятие

QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd,

**расположенное по адресу эт. 6, 7, зд. R3-B, Высокотехнологический
Индустриальный Парк, р-н. Наньшань, г. Шэньчжэнь, КНР, 518057**

Создала и внедряет систему менеджмента качества медицинских устройств в
нижеследующих сферах:

**Проектирование и Разработка, Производство и Реализации Медицинских Изделий
для Диагностики in Vitro (In-vitro), Применяемых в Диагностике, Скрининге и
Количественном Определении Нуклеиновых Кислот в Патогенных Веществах
(см. приложение для получения информации о дополнительном местоположении)**

Доказательство было предоставлено, что требования, предусмотренные в стандартах

EN ISO 13485:2012

EN ISO 13485:2012/AC:2012

полностью выполнены. Система менеджмента качества подвергается ежегодному
контролю.

Регистрационный Номер
Сертификата:

SX 60078607 0001

Отчет по ревизии №:

17025727 001

Настоящий сертификат
действителен по:

14.10.2017

Орган сертификации



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschulz
bei Arztnalmiteln
and Medizinproduktion
ZLG-ZQ-995.00.01-46



Дата: 15.10.2012

TUV Rheinland LGA Products GmbH - Tillystraße 2 - 90431 Nürnberg

Тел.: +49 221 806-1371, Факс: +49 221 806-3935, Электронная почта: cert-validity@de.tuv.com
<http://www.tuv.com/safety>

语言桥信息科技有限公司

Guangzhou Lan-bridge Information Technology Co., Ltd.

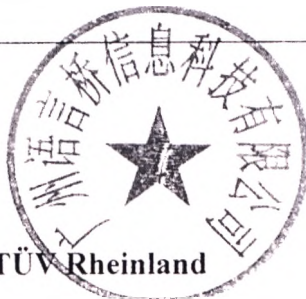
地址: 广州市海珠区新涌村49号津泰路德大厦302室 邮编: 510302
Room 302 North Block, Jinbin Tengyue Building, No. 49 Huaxia Road
Jinbin New Town, Guangzhou

电话/Tel: +86-20-22123368

传真/Fax: +86-20-22123368

网址/Website: www.lan-bridge.com

邮箱/Email: gzl@lan-bridge.com



TÜV Rheinland



TÜV Rheinland

Док. 1/1, Ред. 0

LGA Products GmbH

Tillystraße 2, 90431 Nürnberg

**Приложение к
сертификату**

номером:

SX 60078607 0001

Отчет №:

17025727 001

Организация:

QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd

**расположенное по адресу эт. 6, 7, зд. R3-B,
высокотехнологический индустриальный парк, р-н.
Наньшань, г. Шэньчжэнь, КНР, 518057**

Дополнительное местоположение:

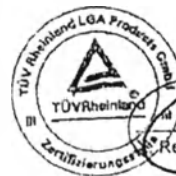
Область действия

**Эт. №5, блок №2, зд. №25, Высокотехнологический
Индустриальный Парк, Высокотехнологический
Индустриальный Парк. ул. High-tech, р-н. Наньшань, г.
Шэньчжэнь, КНР**

Орган сертификации



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschulz
bei Arzneimitteln
and Medizinproduktion
ZLG-ZQ-995.00.01-46



Дата: 15.10.2012

15061494 [штрих-код]
1500030842
1/1 (SH) Z

СВИДЕТЕЛЬСТВО

КСРМТ

Китайский Совет по развитию международной торговли
Международная торговая палата Китая

Китайский Совет по развитию международной торговли
Международная торговая палата Китая

Логотип: [ССРПТ]
Китайский Совет по развитию международной торговли
Международная торговая палата Китая

СВИДЕТЕЛЬСТВО

Регистрационный №: 154403A0/83108

Настоящим свидетельствуем, что прилагаемая ксерокопия Сертификата TÜV соответствует оригиналу, текст перевода на русском языке идентичен тексту оригинала на английском языке.

Тисненая печать: Китайский Совет по развитию международной торговли.

Китайский Совет по развитию
международной торговли

Подпись

уполномоченного лица: *[Подпись]*

Сюй Дацзюнь

Дата: 02 сентября 2015 г.

Печать: Китайский Совет по развитию международной торговли.
СЕРТИФИКАЦИЯ КСРМТ. (24)

СЕРТИФИКАТ

Сертифицирующий орган
TÜV Rheinland LGA Products GmbH

настоящим подтверждает, что организация

КАЙДЖЕН (Шэньчжэнь) Ко., Лтд
(QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd)
6, 7 эт., R3-B, Высотехнологический
Индустриальный Парк, район Наньшань
518057 Шэньчжэнь
Китай

установила и применяет систему обеспечения качества для медицинских изделий
в следующей сфере:

**Проектирование и разработка, производство и реализация медицинских изделий для
диагностики in-vitro, применяемых в диагностике, скрининге и количественном
определении нуклеиновых кислот в патогенных веществах**

(см. в Приложении информацию о дополнительном местонахождении)

Представлены доказательства, что требования, предусмотренные в стандартах:

EN ISO 13485:2012
EN ISO 13485:2012/AC:2012

выполняются. Система обеспечения качества подлежит ежегодной проверке.

Регистрационный номер сертификата: SX 60078607 0001

Проверка произведена. Заключение №: 17025727 001

Данный сертификат действителен до: 14.10.2017

Аккредитовано
Центральным управлением земель
по охране здоровья
по лекарственным средствам и
медицинской продукции
ZLG-ZQ-995.00.01-46

Сертифицирующий орган

/Подпись/
К. Рен

Дата 15.10.2012

Круглая печать: TÜV Rheinland LGA Product GmbH.
Сертифицирующий орган.
TÜV Rheinland

TÜV Rheinland LGA Product GmbH – Тиллиштрассе – 2-90431 Нюрнберг
Тел.: +49 221 806 - 1371 Факс: +49 221 806 - 3935 e-mail: cert-validity@de.tuv.com <http://www.tuv.com/safety>

TÜV Rheinland
LGA Product GmbH
Тиллиштрассе 2, 90431 Нюрнберг

Приложение к
Регистрационный №: SX 60078607 0001
Заключение №: 17025727 001

Производитель: КАЙДЖЕН (Шэньчжэнь) Ко., Лтд.
QIAGEN (Shenzhen) Co., Ltd.
6, 7 эт., R3-B, Высокотехнологический
Индустриальный Парк, район Наньшань
518057 Шэньчжэнь
Китай

Область применения: Дополнительное местонахождение, включенное в сертификат:
Эт. № 5, блок № 2, зд. № 25, Высокотехнологический
Индустриальный Парк, район Наньшань, г.Шэньчжэнь, КНР

Аккредитовано
Центральным управлением земель
по охране здоровья
по лекарственным средствам и
медицинской продукции
ZLG-ZQ-995.00.01-46

Сертифицирующий орган

/Подпись/
К. Рен

Дата 15.10.2012

Круглая печать: TÜV Rheinland LGA Product GmbH.
Сертифицирующий орган.
TÜV Rheinland

Гуанчжоу Лан-бридж Информэйшн Текнолоджи Ко, Лтд.
(Guangzhou Lan-bridge Information Technology Co., Ltd.)
Комн. 302, Северный Блок, Цзиньбинь Тенгийе Билдинг,
№ 49 Хуанся Рд., Чжуцзянь Нью Таун, Гуанчжоу
Тел.: +86-20-22123368 Факс: +86-20-22123366
Веб-сайт: www.lan-bridge.com E-mail: gz@lan-bridge.com

Печать: Гуанчжоу Лан-бридж Информэйшн Текнолоджи Ко, Лтд.

(герб Китайской Народной Республики)

Регистрационный номер: 15061494

Настоящим удостоверяется подлинность приведенной на прилагаемых документах печати для удостоверения документов Совета содействия международной торговле Китайской Народной Республики (24), а также подписи ответственного лица г-на **Сюй Дацзюнь**.

Министерство иностранных дел Китайской Народной Республики (440)

06 сентября 2015 года, г. Гуанчжоу

(ЛО ЮНПИН)

[штрих-код]
4040848

Печать: Министерство иностранных дел Китайской Народной Республики
Специальная печать для удостоверения документов (440).

Печать и штамп Посольства Российской Федерации в КНР на русском языке.

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Мамедовым Тимуром Джаванишировичем. Требования к тексту перевода (максимальная точность, грамотное изложение) мне разъяснены.



Город Москва

Двенадцатого апреля две тысячи шестнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи, сделанной переводчиком Мамедовым Тимуром Джаванишировичем в моём присутствии. Личность его установлена.

Зарегистрировано в реестре за № _____

Взыскано по тарифу 300 руб. из них 200 руб. п. т. р.

Нотариус

Всего прошнуровано, пронумеровано

и скреплено печатью 12 листов(а)

Нотариус

Город Москва,

Тринадцатого апреля две тысячи шестнадцатого года.

Я, Шиндина Наталья Петровна, нотариус города Москвы, свидетельствую
верность этой копии с подлинником документа. В последнем подчисток, приписок,
зачеркнутых слов и иных неоговоренных исправлений или каких-либо особенностей нет.
Мною, лицу, обратившемуся за совершением нотариального действия, разъяснено,
что при свидетельствовании верности копии документа не подтверждается законность
содержания документа и соответствие изложенных в нем фактов действительности.

Зарегистрировано в реестре за № _____

Взыскано по тарифу _____

Нотариус



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 12 листов
нотариус

Инструкция по применению
медицинского изделия для диагностики ин витро

Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека, «careHPV Test Kit».

Версия 2

IVD

Для выявления ДНК 14 генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) из группы высокого риска вероятности развития рака шейки матки методом гибридизации ДНК.

Предназначено для совместного использования со следующими позициями:

- Комплект оборудования системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека, каталожный номер 9001772

CE

REF

614015, 614013

HB

1058802EN



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1
D-40724 Хильден, Германия

R1

MAT 1058802EN



Работа с образцами и аналитические технологии

Работа с образцами и аналитические технологии с компанией QIAGEN

QIAGEN является ведущим поставщиком инновационных технологий по работе с образцами и аналитических технологий, что позволяет изолировать и определить состав любого биологического объекта. Наши передовые, высококачественные изделия и услуги обеспечивают успешное взятие образца ткани и получение достоверного результата.

QIAGEN устанавливает стандарты для следующих мероприятий:

- Очистка ДНК, РНК и протеинов
- Анализ нуклеиновой кислоты и протеинов
- исследование микроРНК и РНК-интерференции
- Автоматизация исследований образцов и аналитических технологий

Наша миссия состоит в том, чтобы позволить вам добиться потрясающих успехов и прорывов. Для получения более подробной информации, посетите сайт www.qiagen.com.

Оглавление

Полное название.

Назначение и область применения.

Показания к применению.

Научная и клиническая обоснованность (краткий обзор).

Характеристика набора реагентов.

Принцип метода, положенного в основу работы набора реагентов.

Необходимое оборудование и материалы, не включенные в набор реагентов.

Предупреждения и меры предосторожности.

Хранение реагентов и правильное обращение с ними.

Правила обращения с образцами ткани и их хранение.

Порядок проведения исследования.

Подготовка образцов.

■ Подготовка реагентов.

Этапы.

■ 1: Подготовка микропланшетов и 30-минутная инкубация.

■ 2: Добавление реагента 2 и 15-минутная инкубация.

■ 3: Добавление реагента 3 и 30-минутная инкубация.

■ 4: Добавление реагента 4 и инкубация.

■ 5: Добавление реагента 5 и промывание микропланшетов.

■ 6: Добавление реагента 6, инкубация и измерение полученных результатов на микропланшетах.

Интерпретация результатов.

Контроль качества.

Ограничения.

Технические характеристики.

Проект маркировки и упаковки

Порядок утилизации и уничтожения набора реагентов для системы диагностической careHPV.

Порядок и условия транспортирования набора реагентов для системы диагностической careHPV.

Гарантийные обязательства производителя, правила представления рекламаций.

Контактная информация и адрес для технической поддержки.

Ссылки.

Символы.

Приложение: Лист регистрации данных тестирования

Информация для заказа

Полное название.

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*»

Назначение и область применения.

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*» предназначен для совместного использования с «Комплектом оборудования системы диагностической *careHPV*» с целью качественного выявления ДНК 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) вируса папилломы человека (ВПЧ) из группы высокого риска развития рака шейки матки в препаратах нуклеиновых кислот (НК), полученных из образцов соскоба с шейки матки, методом гибридизации ДНК, в микропланшете, с усилением сигнала и хемилюминесцентной детекцией».

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*» (далее по тексту - Набор реагентов для системы диагностической *careHPV*, «*careHPV Test Kit*») «только для профессионального использования» для клинической лабораторной диагностики *in vitro* и должен выполняться специально обученным, имеющим опыт, официально допущенным к работе в соответствии с юридическими нормами персоналом лаборатории. Перед использованием набора реагента следует внимательно прочитать инструкции по применению.

Показания к применению

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* обеспечивает постановку теста *careHPV*, предназначенного для использования в качестве первичного скринингового теста у женщин 30 лет и старше с целью обнаружения ВПЧ-инфекции, вызванной вирусами из группы высокого онкогенного риска, что является фактором риска для формирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии с высокой степенью злокачественности (ЦИН 2/3+) и развития рака шейки матки.

Тест *careHPV* не предназначен для скринингового тестирования женщин в возрасте до 30 лет или беременных женщин. Кроме того, тест не используется и результаты его не оцениваются в следующих случаях:

- наличие патологических изменений, выявленных при предварительном цитологическом или гистологическом исследовании;
- состояние после гистерэктомии;
- период постменопаузы;
- у ВИЧ-позитивных женщин с дополнительными факторами риска;
- иммунодефицитные состояния;
- прием диэтилstilbэстрола;
- наличие заболеваний, передающихся половым путем.

Научная и клиническая обоснованность (краткий обзор).

Наличие определенных типов ВПЧ в женских половых путях связано с рядом заболеваний, в том числе с кондиломой, бовеноидным папулезом, цервикальной, вагинальной, вульварной интраэпителиальной неоплазией и раком [4, 5]. Идентифицировано более 100 типов ВПЧ с высоким или низким онкогенным риском в зависимости от наличия или отсутствия связи с раком и предраком, умеренной и выраженной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН 2/3+). Принято считать, что эти вирусы передаются преимущественно половым путем и что типы ВПЧ высокого онкогенного риска являются основным признанным фактором риска

для развития рака шейки матки [5-9]. Инфицирование шейки матки ВПЧ с высокой степенью онкогенного риска может ассоциироваться с цитологическими и гистологическими изменениями, которые обнаруживаются с помощью цитологического скрининга, кольпоскопии или биопсии.

Вирусы папилломы человека состоят из икосаэдрической вирусной частицы (вириона), содержащей 8000 пар оснований двухцепочечной кольцевой молекулы ДНК, окруженной белками капсида. После инфицирования эпителиальных клеток вирусная ДНК распространяется по всей толщине эпителия, но интактные вирионы можно найти только в верхних слоях ткани. Вирусную ДНК, можно найти либо в зрелых вирионах, либо в эписомальных или интегрированных последовательностях ВПЧ, в зависимости от типа и степени поражения.

Исторически сложилось так, что 16-й и 18-й типы ВПЧ были отнесены к группе ВПЧ с высокой степенью онкогенного риска [5, 10, 11], тогда как 31-й, 33-й и 35-й типы ВПЧ - к группе с промежуточной степенью онкогенного риска [5, 12]. Промежуточная степень онкогенного риска заключается в том, что эти типы ВПЧ чаще обнаруживаются при ЦИН 2/3 +, а не при раке. Таким образом, инвазивный раковый процесс, связанный с наличием этих видов встречается реже, чем рак, развитие которого связано с инфицированием 16-м и 18-м типами ВПЧ, относящимся к группе ВПЧ высокого онкогенного риска в связи с вероятностью развития рака шейки матки после инфицирования [5, 13]. Эти 5 типов ВПЧ, объединенные вместе, составляют около 80 процентов случаев рака шейки матки [5, 14, 15].

Дополнительные типы ВПЧ, с высокой и средней степенью онкогенного риска, включают 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68, которые были определены в качестве основных типов ВПЧ и обнаруживаются в остальных 20% случаев рака шейки матки [5, 15-21]. ВПЧ 66 был классифицирован как вероятный тип высокой степени онкогенного риска [22] и был добавлен в набор реагентов «*careHPV Test Kit*» вследствие высокой специфичности последнего.

Следует отметить, что риск развития цитологической атипии после инфицирования типами ВПЧ, выявляемые при помощи набора реагентов для системы диагностической *careHPV* отличается в разных популяциях [9], а абсолютный риск развития патологии не был должным образом описан.

Хотя в современной научной литературе высказываются предположения, что хроническая инфекция ВПЧ с высокой степенью вероятности развития рака является основным фактором риска для развития цервикальной неоплазии с высокой степенью злокачественности и рака шейки матки [5, 7, 8, 11, 23-29], очевидно, что может иметь место непрерывное инфицирование одним типом ВПЧ, несколькими типами ВПЧ или повторное заражение. Тем не менее, женщины, у которых после неоднократного цитологического исследования цервикальных соскобов с окраской по Папаниколау не было выявлено атипичных клеток и не были обнаружены ВПЧ из группы высокого онкогенного риска, по-видимому, относятся к группе с низким риском наличия или развития предраковой патологии шейки матки [8, 23, 30, 31].

Характеристика набора реагентов для системы диагностической careHPV

Состав набора.

Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека, «careHPV Test Kit» включает три комплекта.

– Комплект № 1 в составе:

Щетка careBrush для забора клинического образца - 100 шт. в индивидуальной упаковке, по 50 шт. в коробке, 2 коробки

– Комплект № 2 в составе:

Среда care HPV Collection Medium для хранения и пробоподготовки клинического образца, 1 мл - 100 пробирок типа Эппендорф со средой, по 50 шт. в коробке, 2 коробки

– Комплект № 3 в составе:

№	Реактив/компонент	Объем/вес,	Кол-во, шт.
1.	Микропланшет	-	1
2.	Отрицательный калибратор	0.5 мл	1 флакон
3.	Положительный калибратор	0.5 мл	1 флакон
4.	Реагент 1 (пурпурная этикетка)	3 мл	1 флакон
5.	Индикаторный краситель	0.35 мл	1 флакон
6.	Реагент 2(желтая этикетка)	-	1 флакон
7.	Реагент 3(коричневая этикетка)	-	1 флакон
8.	Реагент 4(красная этикетка)	-	1 флакон
9.	Реагент 5(синяя этикетка)	250 мл	1 флакон
10.	Реагент 6(зеленая этикетка)	-	1 флакон
11.	Растворитель для реагента 2 (желтая этикетка)	4.5 мл	1 флакон
12.	Растворитель для реагента 3 (коричневая этикетка)	3 мл	1 флакон
13.	Растворитель для реагента 4 (красная этикетка)	5 мл	1 флакон
14.	Растворитель для реагента 6 (красная этикетка)	5 мл	1 флакон
15.	Наконечник для реагента 5	-	1

Принцип процедуры

При тестировании образцов с помощью набора реагентов для системы диагностической careHPV используется та же технология гибридизации нуклеиновых кислот (Hybrid Capture® 2), что была разработана для набора HC2 Test (QIAGEN’s digene® HC2 High-Risk HPV DNA Test®). Набор реагентов для системы диагностической careHPV содержит все необходимое для выполнения анализа методом гибридизации нуклеиновых кислот в микропланшете с усилением сигнала и хемилюминесцентной детекцией результата анализа. Если в образце материала, взятого из шейки матки, содержится ДНК ВПЧ генотипов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68, ДНК ВПЧ гибридизуется с комплементарной РНК из смеси зонда. На магнитно-твердой подложке микрочастиц прикрепляются анти-ДНК: РНК гибридные антитела, которые фиксируют ДНК: РНК гибриды, что позволяет разделить и удалить несвязанный неспецифический материал. Далее добавляются соединенные со щелочной фосфатазой анти-гибридные антитела для связывания и обнаружения захваченных гибридов. При последующем промывании удаляются несвязанные конъюгаты щелочной фосфатазы, в результате чего остаются комплексы щелочной фосфатазы, которые связаны с пропорциональным количеством гибридной ДНК ВПЧ. Наконец, добавляется хемилюминесцентный субстрат, который гидролизуетс связанной щелочной фосфатазой с выделением, в результате реакции фотонов света, в прямой зависимости от количества щелочной фосфатазы, что коррелирует с количеством гибридизованной на данный момент времени ДНК ВПЧ.

Сигнал от гидролизованного субстрата измеряется и результат отображается в относительных световых единицах (ОСУ), подсчитанных с помощью люминометра. Значение ОСУ, равное или большее, чем уровень

отсечки (УО) соответствует положительному результату анализа. Это означает, что образец содержит более 5000 тыс копий ДНК ВПЧ из группы высокого онкогенного риска в образце. Данное количество и более копий и является тем клиническим порогом, после которого повышается риск развития цервикальных неоплазий. Этот результат анализа следует рассматривать как клинически положительный случай. Значение ОСУ ниже уровня отсечки соответствует отрицательному результату анализа. Это означает, что образец содержит менее клинического порога или вообще не содержит ДНК ВПЧ из группы высокого онкогенного риска и может рассматриваться как клинически отрицательный случай, при условии, что не была нарушена процедура забора материала для исследования и этап экстракции ДНК из образца ткани.

Необходимое оборудование и материалы, не включенные в набор реагентов

■ Комплект оборудования системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека (каталожный номер 9001772), в том числе:

- Блок управления диагностической системы *careHPV*
- Люминометр диагностической системы *careHPV*
- Шейкер диагностической системы *careHPV*
- Держатель магнитной пластины диагностической системы *careHPV*
- Пластиковые пробирки для образцов соскоба с закручивающимися крышечками в штативе из пенопласта
- Автоматическое дозирующее устройство /пипетка (далее дозаторная пипетка) с фиксированным объемом
- Дозаторная пипетка с переменным объемом
- Одноразовые наконечники для дозаторной пипетки с переменным объемом
 - Наконечник объемом 1,25 мл
 - Наконечник объемом 1,0 мл
- Одноразовые экстрадлинные наконечники для дозаторных пипеток объемом 200 мкл с аэрозольным барьерным фильтром
- Пластинчатые уплотнители
- Перчатки без талька
- Бумажные полотенца

* Убедитесь, что инструменты были проверены и откалиброваны в соответствии с рекомендациями завода-изготовителя.

Предупреждения и меры предосторожности

Предупреждения

Перед использованием набора реагентов для системы диагностической careHPV следует внимательно прочитать инструкции по применению.

Набор реагентов для системы диагностической careHPV предназначен только для профессиональной клинической лабораторной диагностики in vitro.

При работе с химическими веществами всегда носите подходящий медицинский халат, одноразовые перчатки и защитные очки. Для получения более подробной информации, пожалуйста, обратитесь к соответствующим материалам Паспорта безопасности (MSDS). Они доступны онлайн в удобном и компактном формате PDF на www.qiagen.com/support/MSDS.aspx, где вы можете найти, просмотреть и распечатать паспорт безопасности для каждого набора QIAGEN и компонентов из наборов.

Обращайтесь со всеми образцами ткани как с потенциально инфицированным материалом, который может распространять инфекционные агенты. Клинические образцы должны быть обеззаражены в соответствии со 2 уровнем биологической безопасности (УББ), что рекомендуется для любого потенциально инфицированного образца сыворотки или крови человека [1, 2].

Очистите и продезинфицируйте все места разливов образцов с использованием подходящего дезинфицирующего средства в соответствии с национальными и местными санитарными нормами и правилами. Также обратитесь к правилам дезинфекции и стерилизации в соответствии с главой руководства по биологической безопасности лабораторий Всемирной организации здравоохранения [3].

Деконтаминация и утилизации всех образцов, реагентов и других потенциально зараженных материалов проводится в соответствии с национальными и местными санитарными правилами и нормами.

Приведенные ниже коды по рискам и безопасности компонентов распространяются на все позиции комплекта careHPV Test в любой (высушенной или восстановленной) форме.

Отчетность по степени риска и безопасности стабилизированных биопрепаратов

Реагент 3, стабилизированный биологический.



Содержит азид натрия: опасен для здоровья. Коды риска и безопасности: * R22-52 / 53, S26-36 / 37 / 39-45.

* R22: Вреден при проглатывании. R52 / 53: Вреден для водных организмов; может вызывать долгосрочные неблагоприятные изменения в водной среде. S26: В случае попадания в глаза, немедленно промыть их большим количеством воды и обратиться к врачу. S36 / 37/39: Носить соответствующую защитную одежду, перчатки и защиту для глаз/лица. S45: При несчастном случае или если вы почувствовали недомогание, немедленно обратитесь к врачу (покажите этикетку на реагенте, если это возможно).

Реагент 4, стабилизированный биологический



Содержит азид натрия: опасен для здоровья. Коды риска и безопасности: R22, S26-36 / 37 / 39-45.

Отчетность по степени риска и безопасности восстановленных реагентов (растворов)

Негативный калибратор



Содержит дезоксихолат натрия: опасен для здоровья. Коды риска и безопасности: * R22, S13-26-36 / 37 / 39-45.

Позитивный калибратор



Содержит дезоксихолат натрия: опасен для здоровья. Коды риска и безопасности: * R22, S13-26-36 / 37 / 39-45.

Реагент 1



Содержит гидроксид натрия: едкое вещество. Коды риска и безопасности: * R35, S26-36 / 37 / 39-45.

Растворитель для реагента 2



Содержит гидроксид натрия, BES: едкое вещество. Коды риска и безопасности: * R34, S26-36/37/39-45.

* R22: Вреден при проглатывании. R34: Вызывает ожоги. R35: Вызывает сильные ожоги. S13: Хранить вдали от продуктов питания, напитков и кормов для животных. S26: В случае попадания в глаза, немедленно промыть их большим количеством воды и обратиться к врачу. S36 / 37/39: Носить соответствующую защитную одежду, перчатки и защиту для глаз/лица. S45: При несчастном случае или если вы почувствовали недомогание, немедленно обратитесь к врачу (покажите этикетку на реагенте, если это возможно).

24-часовое информирование при возникновении чрезвычайных ситуаций.

Неотложная медицинская информация на английском, французском и немецком языках может быть получена 24 часа в сутки в информационном центре по ядовитым веществам Майнц, Германия.

Телефон: + 49-6131-19240

Меры предосторожности

■ Компоненты этого набора реагентов для системы диагностической careHPV были протестированы как единое целое и не должны использоваться и заменяться на компоненты из других источников или из разных наборов.

■ Нуклеиновые кислоты очень чувствительны к нуклеазам окружающей среды и подвергаются деградации. Нуклеазы присутствуют на коже человека, на поверхностях или материалах, которых касались руки человека. Рабочие поверхности должны быть чистыми и покрыты одноразовыми прокладками; при выполнении всех этапов тестирования лаборанты должны носить перчатки без талька.

■ Необходимо предотвращать загрязнение аналитического микропланшета и реагента 6 (маркированного зеленым цветом) экзогенной щелочной фосфатазой. Вещества, которые могут содержать щелочную фосфатазу включают реагент 4 (маркированный красным цветом), бактерии, слюну, волосы и жир с поверхности кожи. Особенно важно соблюдать меры предосторожности при нанесении на планшет реагента 5 и во время последующей инкубации реагента 6 потому, что экзогенная щелочная фосфатаза может вступать в реакцию с реагентом 6, что приводит к появлению ложноположительных результатов.

■ Реагенты 1, 2, 3, 4 и 6 должны быть приготовлены до начала испытания и использоваться в течение 8 часов после их приготовления. Невыполнение этого требования может привести к неправильным результатам анализа. Если анализ является недействительным, тест необходимо повторить с использованием нового набора реагентов.

■ Указанные объемы реагентов должны быть точно отмерены. Невыполнение этого требования может привести к ошибочным результатам тестирования. Если происходят предусмотренные изменения цвета, это поможет подтвердить, что необходимые объемы были точно отмерены.

■ При использовании дозаторной пипетки переменного объема пользователь должен сначала отмерить несколько раз в резервуар для отходов необходимый объем для промывки наконечника пипетки от пузырьков воздуха и обеспечить подачу точного объема жидкости.

■ Лист для записи данных тестирования (смотрите «Приложение: Лист для записи данных тестирования», стр. 34) указывает необходимые позиции микропланшета для отрицательного калибратора (ОК) (лунки A1, B1, C1), положительного калибратора (ПК) (лунки микропланшета D1, E1, F1), и клинических образцов (лунки G1 и все последующие лунки микропланшета).

■ Перед выполнением исследования с помощью набора реагентов для системы диагностической careHPV пользователь должен изучить инструкцию по применению набора реагентов для системы диагностической careHPV, инструкции по использованию приборов и рекомендации по устранению неисправностей.

Хранение реагентов и их использование

Комплект № 3 следует хранить при температуре от плюс 4 °С до плюс 25 °С.

Не используйте Набор реагентов для системы диагностической careHPV по истечении срока годности, указанного на этикетке набора.

Свежеприготовленные реагенты хранить при температуре от плюс 15 °С до плюс 30 °С в течение не более 8 часов. Необходимо отказаться от использования набора и не применять все приготовленные реагенты, если комплект не был использован для тестирования в течение 8 часов с момента приготовления реагентов.

Комплект № 1 «Щетка careBrush для забора клинического образца» следует хранить при температуре от плюс 15 °С до плюс 30 °С.

Комплект № 2 «Среда care HPV Collection Medium для хранения и пробоподготовки» следует хранить при температуре от плюс 15 °С до плюс 30 °С.

Срок годности Набора реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека, «careHPV Test Kit» составляет не менее 12 месяцев с даты производства при соблюдении условий хранения.

Правила хранения и обращения с полученными образцами тканей шейки матки

Используйте образцы шейки матки, которые были собраны с помощью щетки Набор реагентов для системы диагностической careHPV, каталожный номер 619024, производства QIAGEN и помещены только в специальную пробирку со средой для хранения и пробоподготовки клинического образца «careHPV». производства QIAGEN, каталожный номер 619025. Храните клинические образцы только в специальной среде для хранения биологических материалов careHPV Collection Medium производства QIAGEN, каталожный номер 619025 при температуре от плюс 15 °С до плюс 30 °С в течение 14 дней или при температуре от плюс 2 °С до плюс 8 °С в течение 30 дней.

Процедура

Приготовление образцов

1. Запишите следующую информацию в листе для записи данных тестирования (смотрите «Приложение: лист для записи данных тестирования», страница 34): место тестирования, дату тестирования, идентификатор оператора, комнатную температуру, номер лота набора реагентов «careHPV Test Kit» и идентификационный номер микропланшета.

2. Поместите пробирки с клиническими образцами в пенопластовый штатив. На листе для записи данных тестирования заполните карту планшета, зарегистрируйте ячейки в соответствующих местах микропланшета и идентификационные номера всех образцов, подлежащих заполнению с помощью дозаторной пипетки (ячейка G1 и все последующие ячейки микропланшета).

3. Убедитесь, что крышечки пробирок с клиническими образцами плотно закрыты.

4. Смешайте все клинические образцы из шейки матки следующим образом.

Переверните пенопластовый штатив с закрепленными в нем закрытыми пробирками с клиническими образцами из шейки матки на 180 градусов и быстро и сильно потрясите.

Быстро верните пенопластовый штатив с закрепленными в нем закрытыми пробирками с клиническими образцами из шейки матки в исходное вертикальное положение и быстро и сильно потрясите.

Повторите этот способ перемешивания непрерывно в течение 5 минут.

Приготовление реагентов

Установите до рабочих растворов реагенты из набора «careHPV Test Kit» следующим образом:

Добавьте 1 каплю индикаторного красителя к реагенту 1-го флакона (фиолетовая маркировка). Замените крышку флакона 1-го реагента, 10 раз переверните и тщательно ресуспендируйте реагент.

① Цвет раствора реагента изменяется от прозрачного до фиолетового.

2. Добавьте содержимое флакона с растворителем реагента 2 (желтая маркировка) во флакон с реагентом 2 (желтая маркировка). Замените крышку флакона с реагентом 2 и 10 раз переверните и тщательно ресуспендируйте реагент.

3. Добавьте содержимое флакона с растворителем реагента 3 (коричневая маркировка) во флакон с реагентом 3 (коричневая маркировка). Замените крышку флакона с реагентом 3 и 10 раз переверните и тщательно ресуспендируйте реагент.

4. Добавьте содержимое флакона с растворителем реагента 4 (красная маркировка) во флакон с реагентом 4 (красная маркировка). Замените крышку флакона с реагентом 4 и 10 раз переверните и тщательно ресуспендируйте реагент.

5. Добавьте содержимое флакона с растворителем реагента 6 (зеленая маркировка) во флакон с реагентом 6 (зеленая маркировка). Замените крышку флакона с реагентом 6 и 10 раз переверните и тщательно ресуспендируйте реагент.

① Используйте готовые реагенты в течение 8 часов с момента приготовления. Невыполнение этого требования может привести к ложным и недействительным результатам анализа.

Этап 1: подготовка микропланшетов и 30-минутная инкубация

Подготовительные работы:

■ Очистите рабочую поверхность и накройте ее одноразовыми мягкими прокладками, при выполнении всех этапов испытаний пользуйтесь перчатками без талька.

■ Заполните лист для записи данных тестирования (смотрите «Приложение: Лист для записи данных тестирования», стр. 34) путем записи в соответствующих местах микропланшета идентификационных номеров для всех калибраторов, где необходимо выполнять необходимые процедуры при помощи дозаторной пипетки; необходимо соблюдать правильное размещение негативного калибратора (НК) (ячейки A1, B1, C1) и позитивного калибратора (ПК) (ячейки D1, E1, F1).

■ Подтвердите место проведения тестирования, дату тестирования, идентификатор оператора, температуру помещения, где проводится исследование, номер лота заводской партии тестового набора careHPV, идентификационный номер микропланшета, расположение на микропланшете и идентификационный номер всех клинических образцов, подлежащих забору в пипетированию с помощью дозатора и зарегистрируйте, как описано в разделе «Подготовка образцов», стр. 12.

1. С помощью дозаторной пипетки переменного объема и используя новый одноразовый наконечник объемом 1,25 мл, добавьте 25 мкл реагента 1 (фиолетовая маркировка) в каждую ячейку микропланшета.

2. С помощью дозаторной пипетки с фиксированным объемом и используя новый, чистый одноразовый наконечник пипетки для каждого калибратора или образца добавьте указанные объемы в соответствующие лунки.

добавьте 50 мкл содержимого флакона с негативным калибратором (НК) в микропланшет в лунки A1, B1 и

добавьте 50 мкл содержимого флакона с позитивным калибратором (ПК) в лунки D1, E1, и F1.

добавьте 50 мкл каждого образца на дно остальных лунок, начиная с лунки микропланшета G1. Отметьте в листе для записи данных тестирования любые образцы, которые приобретают темный цвет.

① Ложноположительные результаты испытаний могут наблюдаться из-за загрязнения реагентов неспецифическими РНК/ДНК гибридами из эндогенных клинических образцов шейки матки. Важно учитывать, что во время переноса материала клинического образца в лунки микропланшета образец должен быть нанесен непосредственно на дно лунки микропланшета, при этом наконечник пипетки не должен касаться стенок лунки микропланшета.

Образцы, содержащие кровь или другие биологические материалы, окрашиваются в темный цвет; это не влияет на результаты теста, но не может дать правильное стандартное изменение цвета при добавлении реагента 2 согласно протоколу исследования.

3. Нанесите новый слой защитного покрытия для микропланшетов и надежно закройте микропланшет.

4. Поместите микропланшет в шейкер *careHPV* и закройте крышку.

5. Нажмите кнопку "1" на Блоке управления *careHPV*, чтобы начать 30-минутную инкубацию.

6. Перейдите к разделу "Протокол 2: добавление реагента 2 и 15-минутная инкубация," на стр. 16.

Этап 2: добавление реагента 2 и 15-минутная инкубация.

После получения соответствующего уведомления Блок управления *careHPV* удалите микропланшет из шейкера и поместите микропланшет лунками вверх. Осторожно удалите защитный слой с микропланшета, чтобы предотвратить разбрызгивание и перекрестное загрязнение между отдельными ячейками; выбросьте защитный слой.

Быстро вставьте микропланшет обратно в шейкер системы *careHPV*. Перемешайте реагент 2 (желтая маркировка) во флаконе для равномерного смешивания и с помощью пипеточного дозатора переменного объема, используя новый одноразовый наконечник объемом 1,0 мкл, добавьте 40 мкл реагента 2 в каждую лунку микропланшета.

3. Нанесите новый защитный слой на микропланшет и надежно накройте его поверхность. Закройте крышку *careHPV* шейкера.

4. Нажмите кнопку "2" на тест- Блоке управления *careHPV* Test, чтобы начать 15-минутную инкубацию.

5. Перейдите к разделу "Этап 3: Добавление реагента 3 и 30-минутная инкубация," на стр. 17.

Этап 3: Добавление реагента 3 и 30-минутная инкубация

При включении Блок управления *careHPV* удалите микропланшет из шейкера *careHPV* и поместите микропланшет лунками вверх. Оставьте крышку шейкера *careHPV* открытой.

Убедитесь, что цвет каждой лунки микроплшета изменился от фиолетового до желтого. Тщательно зафиксируйте в листе для записи данных тестирования каждую лунку, в которой не изменился цвет.

① Клинические образцы из шейки матки, содержащие кровь или другие биологические материалы, не могут дать в процессе исследования правильное стандартное изменение цвета; эти образцы должны быть зарегистрированы в листе для записи данных тестирования в Этапе 1 как имеющие темный цвет. Этот темный цвет не влияет на результаты исследования и пользователь должен приступить к тестированию этих образцов.

Любые лунки, которые не были отмечены как имеющие темный цвет, но которые не пожелтели в результате проведенной реакции, будут относиться к неправильным результатам и должны быть исключены из интерпретации. Повторите тестирование для этих образцов. Пожалуйста, обратите внимание на образцы, которые будут повторно тестироваться и зарегистрируйте их в листе для записи данных тестирования.

Осторожно снимите и выбросьте защитный слой с микропланшетов.

4. Быстро вставьте планшет обратно в шейкер *careHPV*. Перемешайте флакон с реагентом 3 (коричневая маркировка) для равномерного смешивания и, используя дозаторную пипетку с переменным объемом, добавьте 20 мкл реагента 3 в каждую лунку микроплшета.

5. Нанесите новую защитную пленку на микропланшет и надежно закройте поверхность микроплшета. Закройте крышку шейкера *careHPV*.

6. Нажмите кнопку "3" на тест-Блоке управления *careHPV* и начните 30-минутную инкубацию.

7. После включения тест-Блок управления *careHPV* удалите планшет из шейкера *careHPV* и тщательно закрепите планшет на магнитной пластине держателя *careHPV*. Удерживайте планшет горизонтально и устойчиво, чтобы избежать разбрызгивания содержимого лунок. Оставьте крышку *careHPV Test* шейкера открытой.

8. Поместите магнитную пластину фиксатора *careHPV Test*, с микропланшетом лунками вверх. Осторожно снимите и выбросьте поверхностную защитную пленку с микроплшета.

9. Нажмите кнопку "3" на тест- Блоке управления *careHPV Test* и начните 3-минутную инкубацию.

① Эта инкубация происходит на рабочей поверхности столика лунками вверх.

10. Перейдите к разделу «Этап 4: добавление реагента 4 и инкубация» на стр. 18.

Этап 4: добавление реагента 4 и инкубация

1. Перед началом этой процедуры убедитесь, что 3-минутная инкубация согласно Этапу 3 полностью завершена.
Слейте содержимое и промокните микропланшет следующим образом.
Плотно удерживайте основание магнитного держателя пластины *careHPV* Test и боковые поверхности микропланшета в одной руке (микропланшет обращен рабочей поверхностью вверх).
Переверните магнитный держатель пластины *careHPV* основанием вверх (на 180 градусов) по ходу направления коллектора отходов и с усилием однократно слейте жидкость с микропланшета.
Удерживая магнитную пластину держателя *careHPV*, в этом перевернутом положении (микропланшетом вниз), поместите его на чистое промокательное бумажное одноразовое полотенце и промокните планшет.
Возвратите магнитную пластину держателя *careHPV* в исходное положение лунками вверх.
2. Перемешайте флакон с реагентом 4 (красная маркировка) для равномерного смешивания. Используя пипетку переменного объема и новый одноразовый наконечник объемом 1,0 мл, добавьте 40 мкл к каждой лунке микропланшета.
Микропланшет остается на магнитной пластине держателя *careHPV* Test.
3. Нанесите новую защитную пленку на микропланшет и надежно закройте поверхность микропланшета. Осторожно снимите планшет с магнитной пластины держателя *careHPV* Test и поместите микропланшет лунками вверх.
4. Нажмите кнопку "4" на тест-Блоке управления *careHPV* Test, чтобы запустить таймер настольной инкубации.
Этот инкубационный период начинается в микропланшете, расположенном лунками вверх, при этом *careHPV* шейкер остывает. Остальная часть инкубации выполняется после помещения микропланшета в шейкер *careHPV*.
5. При появлении соответствующего уведомления Блок управления поместите планшет в шейкер *careHPV* и закройте крышку до конца инкубации.
6. При появлении соответствующего уведомления Блок управления *careHPV* удалите планшет из шейкера *careHPV* и закрепите планшет на магнитной пластине держателя *careHPV*.
7. Осторожно снимите и выбросьте защитную пленку с микропланшета.
8. Нажмите кнопку "4" на Блоке управления *careHPV* теста, чтобы запустить процесс 3-минутной инкубации.
Процесс инкубации происходит на рабочей поверхности на стенде лунками вверх.
9. При появлении соответствующего уведомления Блок управления *careHPV* вылейте его содержимое и промокните планшет, как было ранее указано в инструкции (см пункт 1 настоящего Этапа).
10. Перейдите к разделу «Этап 5: добавление реагента 5 и промывание микропланшета», начиная со страницы 20.

Этап 5: добавление реагента 5 и промывание микропланшета

При появлении запроса на тест-Блоке управления *careHPV Test*, добавьте промывочный буфер в каждую лунку микропланшета и хорошо промойте планшет.

Чтобы избежать возникновения пузырьков воздуха и перекрестного загрязнения лунок во время промывания планшета, перелейте реагент 5 (синяя маркировка) с пузырьками в резервуар с отходами, а затем перейдите непосредственно к заполнению микропланшета без остановки струей промывочного буфера.

Точно заполните каждую лунку микропланшета реагентом 5 (синяя маркировка).

Нажмите кнопку "5" на тест-Блоке управления *careHPV*, чтобы запустить 3-минутную инкубацию.

По окончании периода инкубации, перелейте содержимое и промокните планшет, как ранее указано в инструкции (см. Этап 4, шаг 1, стр. 18).

Тест-Блок управления *careHPV Test* еще 4 раза выдаст соответствующее напоминание. Каждый раз, когда тест-Блок управления *careHPV Test* выдает напоминание, повторите этап промывания (шаг 1 настоящего Этапа) - в общей сложности, необходимо выполнить 5 промывок в промывочном буфере.

Оставьте микропланшет в магнитной пластине держателя *careHPV*.

Перейдите к разделу «Этап 6: Добавление реагента 6, инкубация и измерение результатов на микропланшете», начиная со страницы 21.

Шаг 6: Добавление реагента 6, инкубация и измерение результатов на микропланшете

При появлении соответствующего напоминания тест-Блок управления *careHPV* перемешайте флакон с реагентом 6 (зеленая маркировка) для равномерного смешивания и с помощью дозаторной пипетки переменного объема добавьте 40 мкл в каждую лунку микропланшета.

Нанесите новую защитную пленку на микропланшет и надежно закройте поверхность микропланшета. Осторожно снимите планшет с держателя магнитной пластины *careHPV*; разместите закрытый пленкой микропланшет на шейкере *careHPV* и закройте крышку.

Нажмите кнопку "6" на тест-Блоке управления *careHPV*, чтобы запустить 15-минутную инкубацию.

При появлении соответствующего напоминания тест-Блок управления *careHPV* (спустя 2 минуты), снимите планшет с шейкера *careHPV*. Осторожно снимите и выбросьте защитную пленку с микропланшета.

Поместите микропланшет в люминометр *careHPV* и закройте крышку.

В конце инкубации люминометр *careHPV* будет инициировать процесс измерения результатов на микропланшете. Продолжительность измерения результатов на микропланшете составляет примерно 3 минуты.

Перейдите к разделу «Интерпретация результатов», стр. 22.

Интерпретация результатов

Результаты исследования образцов интерпретируются автоматически тестовой системой *careHPV*. Образцы с отношением $OCU/УО$ (RLU/CO) $>1,0$ считаются положительными, тогда как образцы с $OCU/УО$ (RLU/CO) $<1,0$ считаются отрицательными или не идентифицированными. Результаты отображаются графически на экране тест-Блок управления *careHPV*.

Когда тест-Блок управления *careHPV* отображает карту микропластины с результатами испытаний, запишите результат, показанный для каждой лунки микропланшета на лист для записи данных тестирования (смотрите Приложение: лист для записи данных тестирования», стр. 34).

Результаты испытаний отображаются следующим образом (см. рисунок 1 ниже):

Зеленые лунки указывают на образцы с отрицательными результатами теста (то есть, ДНК ВПЧ с высокой степенью онкогенного риска не обнаружен).

① **Зеленые лунки** указывают как на негативные, так и на позитивные калибраторы.

Жёлтые лунки (обозначенные знаком «+») указывают на образцы с положительным результатом теста (то есть, обнаружена ДНК ВПЧ с высоким риском).

Серые лунки с большим красным кружком с косой чертой на середине пластинки указывают на неверный результат анализа (например, из-за неправильных калибраторов).

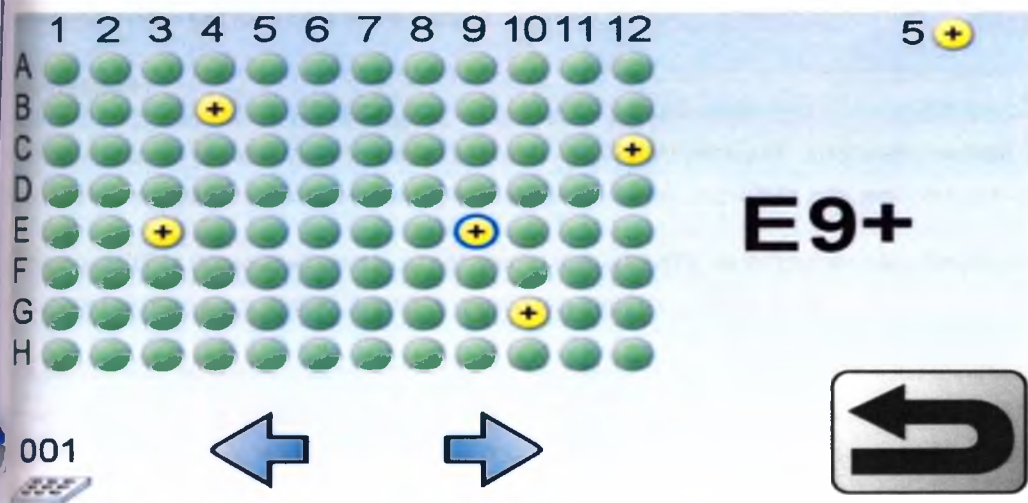


Рисунок 1. Результаты реакции образцов отображаются на Блоке управления *careHPV*.

Контроль качества

В соответствии с ISO-сертифицированной системой контроля качества QIAGEN, каждый лот-партия наборов *careHPV* проверяется на основании заранее определенных спецификаций для обеспечения высокого качества продукции.

Тест-Блок управления *careHPV* выполняет верификацию процесса калибровки, чтобы убедиться, что реагенты и материалы, помещенные в калибратор, функционируют должным образом, и это позволяет точно определить результат теста. Анализ верификации калибровки состоит из следующих действий:

При выполнении каждого теста отрицательный калибратор (ОК) проверяется трижды. Значения отрицательного калибратора должны быть >10 и <750 относительных световых единиц (ОСУ), а полученный коэффициент вариации (КВ) должен быть $<25\%$ для того, чтобы результат анализа считался действительным.

Положительный калибратор (ПК) также проверяется трижды при выполнении каждого теста. Полученный коэффициент вариации должен быть $<25\%$ для того, чтобы результат анализа считался действительным.

Среднее значение результата положительного калибратора (ПКХ) и отрицательного калибратора ОКХ используются для расчета соотношения ПКХ/ОКХ. Соотношение должно быть $>2,0$ и $<15,0$ для того, чтобы результат анализа считался действительным. Тест-система *careHPV* может выполнить расчет более 3-х стандартов контроля качества; если вышеуказанные нормы соблюдаются, то результаты испытаний действительны и тест-Блок управления *careHPV* правильно отображает карту микропланшета с полученными результатами испытаний. Приведенные значения допустимых уровней были установлены только для диагностической системы *careHPV Test*.

Ограничения

■ Обратитесь к руководству пользователя по эксплуатации диагностической системы *careHPV*, чтобы ознакомиться с дополнительными ограничениями, характерными для использования этой системы.

■ Детекция ВПЧ с помощью системы тестирования *careHPV* не позволяет различать типы ВПЧ-инфекции с более чем одним типом и не может оценить персистенцию любого типа.

■ Обнаружение инфицированности ВПЧ не является показателем патологических цитологических изменений или лежащего в основе CIN 2/3+, а также не означает, что будет развиваться CIN 2/3+ или рак шейки матки. У большинства женщин, инфицированных одним или более типов ВПЧ высокой степени риска, не развивается ни CIN 2/3+, ни рак шейки матки.

■ *careHPV Test* не выявляет типы ВПЧ с низким уровнем риска (6, 11, 42, 43, 44 и многие другие типы с низким уровнем риска).

■ В небольшом количестве случаев, по данным *careHPV*, имеет место перекрестная гибридизация между типами ВПЧ 6 и 42 (с низкой степенью онкогенного риска). Образцы с высоким уровнем (2 нг/мл или выше) ДНК ВПЧ 6 или ВПЧ 42 могут быть положительными.

■ Как сообщалось в литературе, сложная смесь зондов, аналогичная той, который используется в данном тесте, может привести к ложноположительным результатам из-за перекрестной гибридизации с типами ВПЧ 11, 53, 54, 55, 66, MM4, MM7, MM8 или MM9 [33]. Хотя некоторые из этих типов ВПЧ являются редкими или новые типы не часто сочетаются с высокогредной интраэпителиальной гиперплазией, образцы, содержащие высокие уровни этих типов ДНК ВПЧ, ошибочно могут быть представлены как положительные по результатам тестирования в системе *careHPV* [13, 32].

Возможна перекрестная реактивность между *careHPV* тестом и плазмидом pBR322. В литературе сообщалось о наличии гомологичных последовательностей pBR322 в образцах тканей половых органов человека и ложноположительные результаты могут возникать в присутствии высоких уровней бактериальных плазмид.

Отрицательный результат теста не исключает возможность наличия инфицирования ВПЧ. ВПЧ-инфекция может существовать ниже предела обнаружения теста, также могут присутствовать ошибки во время забора образцов, что может привести к появлению ложноотрицательных результатов теста.

Отрицательный результат теста на наличие ВПЧ высокого риска не исключает возможности развития в будущем цитологической патологии и атипии, а также наличия исходной CIN 2/3+ или рака шейки матки. Большая часть высокогрейдной CIN встречается у женщин, у которых результат теста на наличие ВПЧ высокого риска негативный вследствие недостаточного совершенства существующих технологий [9].

Если на шейке матки во время взятия образца для тестирования на ВПЧ присутствовал противогрибковый крем, то существует вероятность получения ложноположительного результата.

Если во время взятия для тестирования на ВПЧ образца шейки матки в крови пациентки присутствуют высокие концентрации противозачаточных гелей или контрацептивов, вводимых путем спринцевания, есть вероятность получения ложноотрицательного результата, если данный образец содержит концентрацию ДНК ВПЧ, близкую к нижнему пороговому уровню отсечки (УО).

Технические характеристики

Клиническая эффективность использования теста *careHPV* при скрининге рака шейки матки и предраковых состояний.

Многоцентровое клиническое исследование с использованием теста *careHPV* было проведено в Институте рака и клинике Китайской академии медицинских наук (CICAMS), онкологическом центре университета имени Сунь Ят-Сена и госпитале Нанджинг Драм Тауэр в Нанкине (Китай). Образцы шейки матки женщин в возрасте 30-59 лет из числа общей популяции женщин, подлежащих скринингу и амбулаторных пациенток из клиник, занимающихся лечением патологии шейки матки, были собраны с помощью щеточки *careBrush* и помещены в специальную коллекционную среду для хранения биологических материалов *careHPV*. Всего в это исследование было включено 1279 женщин, в количественном отношении относительно равномерно распределенных по всем 3-м больницам; из них 1241 женщины завершили участие в исследовании. В трех местах исследования были собраны образцы от 147 пациенток с диагнозом рака шейки матки или предраковых поражений (CIN 2/3 +), 162 больных с доброкачественными неоплазиями (воспаление / CIN 1) и 932 случаев нормального контроля.

При визуальном осмотре шейки матки для выявления патологических очагов применяли метод окрашивания уксусной кислотой (VIA). В каждой клинике проводили цитологическое исследование образцов, хранившихся в специальных растворах, а результаты регистрировали в соответствии с классификацией Bethesda. Образцы шейки матки каждой пациентки исследовали при помощи *careHPV* Test, HC2 теста и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все исследования с использованием теста *careHPV* проводились при комнатной температуре (15-30 °C). Результаты испытаний были сопоставлены со статусом патологии шейки матки каждой пациентки. Статус заболевания определялся на основании результатов гистологического исследования. Женщины с положительным результатом HC2 теста или окрашивания уксусной кислотой направлялись на кольпоскопию и у них была взята биопсия. Результаты испытаний были сопоставлены со статусом заболевания, для оценки клинической чувствительности, клинической специфичности теста *careHPV*, а также определения положительной и отрицательной прогностической значимости для выявленной высокогрейдной неоплазии шейки матки (таблица 1, ниже).

Таблица 1. Эксплуатационные характеристики теста *careHPV* при общепопуляционном скрининге.

Тест <i>careHPV</i>	Патогистологический диагноз		Всего
	Положительный результат (CIN 2/3 +)	Отрицательный результат (<CIN 2)	
Положительный результат:	129	160	289
Отрицательный результат:	18	934	952
Всего	147	1094	1241

Чувствительность [истинно-положительные результаты / (истинно-положительные результаты + ложноотрицательные результаты)] = 87,76% (129/147); 95% ДИ = 81.69-92.34%

Специфичность [истинно-отрицательные результаты / (истинно-отрицательные результаты + ложноположительные результаты)] = 85,37% (934/1094); 95% ДИ = 83.19-87.38%

Положительная прогностическая значимость = 44,64% (129/289)

Отрицательная прогностическая значимость = 98.11% (934/952)

Распространенность ВПЧ-инфекции среди населения может повлиять на положительную прогностическую значимость, значения положительной прогностической значимости уменьшаются при тестировании в популяциях с низкой распространенностью ВПЧ-инфекции или у лиц без риска инфекции.

Доля позитивных результатов теста *careHPV* и теста HC2 составила 23,29% (289/1241) и 25,06% (311/1241), соответственно. Тест HC2 и *careHPV* выявляют одни и те же 13 типов ВПЧ, но тест *careHPV* дополнительно обнаруживает ДНК ВПЧ 66-го типа. Эта разница не будет, как ожидается, приводить к значительным отличиям профилей производительности для 2-х тестовых систем. Одинаковые результаты при одновременном использовании тестов *careHPV* и HC2 составили 93,71%, как показано в таблице 2 ниже.

Дополнительные клинические данные в отношении теста *careHPV*, проведенные в Хайдарабаде, Индия, свидетельствуют о валидных результатах теста при температурах до 36,6 °C с максимальной относительной влажностью 75% при температуре до 31 °C, которая линейно уменьшается до 27% при температуре 36,6 °C.

Таблица 2. Сравнение *careHPV* Test по сравнению с Digene HC2 тестом по определению ДНК ВПЧ высокой степени риска.

Тест <i>careHPV</i>	Digene HC2 тест по определению ДНК ВПЧ высокой степени риска		Всего
	Положительный результат	Отрицательный результат	
Положительный результат:	261	28	289
Отрицательный результат:	50	902	952
Всего	311	930	1241

Каппа = 0,829 (P <0,0001)

Постоянная частота = 1163/1241 = 93.71% (95% ДИ = 92,26-94.97%)

аналитические результаты при использовании теста *careHPV* и метода детекции ВПЧ при помощи ПЦР были достигнуты в 90,89% случаев, как показано в таблице 3 ниже. Амплификация нуклеиновых кислот ВПЧ осуществляется с помощью ПЦР-флуоресцентного комплекта визуализации [Компания ООО Ганглонт Биотехнологии (Шень Чжень)].

Таблица 3. Сравнение использования теста *careHPV* для выявления ВПЧ по сравнению с определением ВПЧ при помощи ПЦР

Тест <i>careHPV</i>	Определение ВПЧ при помощи ПЦР		Всего
	Положительный результат	Отрицательный результат	
Положительный результат:	263	26	289
Отрицательный результат:	87	865	952
Всего	350	891	1241
Каппа = 0,763 (P < 0,0001)			
Постоянная частота = 1128/1241 = 90,89% (95% ДИ = 89.20% - 92.40%)			

Аналитические характеристики, условия тестирования

Исследования в области аналитической чувствительности, перекрестной реактивности и взаимодействия с другими веществами проводились при комнатной температуре (15-30 °C) в контролируемых лабораторных условиях. Дополнительное аналитическое тестирование проводилось в климатической камере, где тест *careHPV* показал адекватные эксплуатационные характеристики при температуре 15-40 °C и 15-75% относительной влажности (без конденсации); максимум 75% относительной влажности при температуре до 31 °C с линейным уменьшением до 50% относительной влажности при 40 °C.

Аналитическая чувствительность

Чтобы продемонстрировать аналитическую чувствительность *careHPV* Test была протестирована панель плазмидной ДНК ВПЧ, чтобы проверить, что каждый из 14 типов ВПЧ с высокой степенью онкогенного риска определяется с соотношением ПКХ/ОКХ > 2,0. Каждый из 14 типов ДНК ВПЧ был подготовлен при целевой концентрации ВПЧ, составившей 1,0 мкг/мл (5000 копий/анализ) в отрицательном калибраторе (ОК). Подготовленная концентрация воспроизводит концентрацию целевой плазмиды положительного калибратора (ПК).

Каждый тип ВПЧ был испытан в 8 репликациях. Для каждого типа ВПЧ были рассчитаны среднее значение сигнала, уровень отсечки и отношение уровня сигнала к уровню шума. Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Сводные данные по аналитической чувствительности теста *careHPV* 1 пг/мл для ДНК каждого типа ВПЧ

Тип ВПЧ	Средний сигнал (относительные световые единицы, ОСУ)	Коэффициент вариации	Отношение сигнал-шум (ОСУ/УО)
16	672	15%	5,3
18	611	14%	4,9
31	623	12%	4,9
33	564	8%	4,5
35	678	10%	5,4
39	611	7%	4,4
45	321	9%	2,5
51	676	12%	5,4
52	370	8%	2,7
56	739	10%	5,3
58	558	10%	4,4
59	686	8%	5,4
66	636	12%	4,6
68	534	11%	3,8

Перекрестная реактивность с микроорганизмами

Исследования показывают, что реагенты и расходные материала из состава набора *careHPV* Test не вступают в перекрестную реакцию со следующими микроорганизмами в следующих концентрациях (таблица 5):

- *Chlamidia trachomatis*: от 3.5 е2 до 2.0 е3 формирующих единиц включений/мл
- *T. vaginalis*: 8е5 клеток/мл
- микроорганизмы (таблица 5): 1.5е4-9.8е9 колониеобразующих единиц/мл

Таблица 5. Потенциальные перекрестно-реактивные патогены

Название м/о	Название м/о
<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Streptococcus</i>)	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Escherichia coli</i> (HB101)*	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Treponema phagedenis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Mobiluncus curtisii</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mobiluncus mulieris</i>	

* Были протестирована оба штамма *E.coli* для выращивания плазмид (HB101), а также клинический изолят *E.coli*.

перекрестная реактивность с вирусной или плазмидной ДНК

Следующие типы ДНК были протестированы на перекрестную реактивность в следующих концентрациях:

Вирius простого герпеса II: 1Е6 бляшкообразующих единиц/мл

Плазмида рBR322: 4 нг/мл

Перекрестная реактивность с вирусом простого герпеса II не обнаружена..

Перекрестная реактивность с геномной ДНК человека

Как показывают исследования, тест *careHPV* не обладает перекрестной реакцией с геномной ДНК человека при концентрации, равной 250 нг/мл.

Перекрестная реактивность по данным анализа с помощью алгоритма BLAST (международная программа, находящаяся в открытом доступе, позволяющая оценивать сходство анализируемой последовательности с таковыми, депонированными в Genbank)

Был выполнен анализ последовательностей нуклеотидов, чтобы удостовериться, что нет перекрытия участков ДНК, перекрестно-реагирующих последовательностей в нижеследующих структурах:

Вирius иммунодефицита человека (ВИЧ), вирius гепатита В (ВГВ), вирius Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловирius (ЦМВ).

Аденовирius 2

Менингококк (*Neisseria meningitides*)

Результаты клинических исследований: Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность

В ходе клинико-лабораторных исследований, проведенных на базе Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Центральная клиническая больница Российской академии наук (ЦКБ РАН) (Лицензия на медицинскую деятельность Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Центральная клиническая больница Российской академии наук 19 марта 2014 г. № ФС99-01-08816), было исследовано 200 образцов соскобов с шейки матки на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска.

В соответствии с программой испытаний оценка эффективности и безопасности медицинского изделия "Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека «*careHPV Test Kit*»" была проведена путем сравнения результатов исследования с гистологическим заключением, а также было проведено сравнение с референтными методиками определения генотипов ДНК ВПЧ высокого риска (14 генотипов – 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68).

Диагностическая чувствительность МИ "Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека «*careHPV Test Kit*»" составила 88%, **диагностическая специфичность составила 85%**, соответствие результата в паре «Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека «*careHPV Test Kit*»» и «Реагенты хемилюминесцентные для диагностики методом Digene Hybrid Capture (hc2)» составило 94%, соответствие результата в паре «Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека «*careHPV Test Kit*»» и ПЦР-метод составило 90%.

Результаты, полученные в ходе клинико-лабораторных испытаний, подтверждают диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность, заявленную производителем МИ "Набор реагентов для

системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit» производства (КАЙДЖЕН ГмбХ) QIAGEN GmbH, Германия.

Таблица сопряженности по парам: результат анализа, полученный с помощью МИ «Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»» и клинический диагноз пациента.

Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»	Ожидаемый результат		Общее
	Позитивный (+)	Негативный (-)	
Позитивный (+)	88	15	103
Негативный (-)	12	85	97
Общее	100	100	200

Таблица сопряженности по парам: результат анализа, полученный с помощью МИ «Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»» и МИ «Реагенты хемилюминесцентные для диагностики методом Digene Hybrid Capture (hc2)».

Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»	Реагенты хемилюминесцентные для диагностики методом Digene Hybrid Capture (hc2)		Общее
	Позитивный (+)	Негативный (-)	
Позитивный (+)	101	2	103
Негативный (-)	10	87	97
Общее	111	89	200
		Соответствие результата: 188/200 = 94%	

Таблица сопряженности по парам: результат анализа, полученный с помощью МИ «Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»» и ПЦР-метод.

Набор реагентов для системы диагностической careHPV для выявления ДНК вируса папилломы человека «careHPV Test Kit»	ПЦР-метод		Общее
	Позитивный (+)	Негативный (-)	
Позитивный (+)	95	8	103
Негативный (-)	12	85	97

ещее	107	93	200
		Соответствие результата: 180/200 = 90%	

Взаимодействующие вещества

Эффект веществ, которые могут присутствовать в цервикальных образцах (цельная кровь, компоненты спринцевания, противогрибковые крема, контрацептивные гели и вагинальные смазки) был оценен при выполнении теста *careHPV*. Вышеуказанные вещества добавляли в 2-х разных количествах (50 микролитров и 100 микролитров) в отрицательный калибратор (ОК), положительный калибратор (ПК) и 5 пг/мл ВПЧ 16 типа в отрицательный калибратор (ОК). Отрицательный калибратор (ОК), положительный калибратор (ПК) и 5 пг/мл ВПЧ 16 типа в отрицательном калибраторе (ОК) были также протестированы без добавления взаимодействующих веществ.

Положительно-результаты наблюдались с противогрибковым кремом в обеих вышеупомянутых концентрациях, но не определялись ни с одним из других веществ при любой испытанной концентрации.

Положительно-результат может быть получен в клинических образцах шейки матки с концентрацией ДНК ВПЧ, близкой к нижней границе определения и уровню значения отсечки (1 пг/мл), если во время процедуры забора образца туда попали в высоких концентрациях кровь, противозачаточные гели или компоненты спринцевания.

Характеристика Щетки *careBrush* для забора клинического образца.

Показатель	Характеристика
Материал	Рукоятка выполнена из высокопрочного АБС 121 Проволока выполнена из нержавеющей стали 304, 0.65 мм Щетка сделана из: DuPont Tynex 0900 2.5 MIL, нейлоновая монополь 612, NC410 Наконечник выполнен из нержавеющей стали 304, 0.65 мм
Размеры	Совокупная длина: 156 +2 мм/-1 мм Ширина щетки, самая широкая точка: 13 ± 1 мм Ширина щетки, узкая точка: 5 ± 1 мм Наконечник: нержавеющая сталь 304, 0.65 мм Точка шкалы, от наконечника: 64 ± 2 мм

Сведения о бионагрузке Щетки *careBrush* для забора клинического образца

По данным производителя (Отчет Североамериканской научной ассоциации НАМСА) бионагрузка Щетки *careBrush* для забора клинического образца составляет <5 КОЕ на щетку для содержания грибов/плесеней и <5 КОЕ на щетку для содержания аэробных микроорганизмов; *P.Aeruginosa* и *S.Aureus* отсутствуют.

время растворения сухих реагентов 2-4 и реагента 6 составляет 15-20 сек.

Ссылки

QIAGEN поддерживает большую, современную онлайн базу данных научных публикаций, касающихся информации об использовании продукции QIAGEN. Комплексные параметры поиска позволяют найти нужную статью либо с помощью простого поиска по ключевому слову или указав приложения, область исследований, название и т.д.

Для получения полного списка ссылок, посетите справочную базу данных QIAGEN в интернете по адресу www.qiagen.com/RefDB/search.asp или свяжитесь со службой технической поддержки QIAGEN или обратитесь к местному дистрибьютору.

Проект маркировки и упаковки

Проект упаковочной коробки комплекта № 3.

Дополнительно на упаковочную коробку наклеивается этикетка из бумаги этикеточной с дополнительной маркировкой на русском языке.

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека «*careHPV Test Kit*»

Комплект № 3.

Регистрационное удостоверение № _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 12 мес. с момента производства)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: QIAGEN GmbH, Qiagen Str. 1, Hilden, 40724, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: ООО «Кайджен РУС». 105087 ул. Фридриха Энгельса д.75 стр.5 тел. _7 499 703 15 56 info@openmedcom.ru

Упаковка и маркировка Комплекта № 1.

Маркировка упаковочной коробки включает: логотип производителя; стандарт упаковки; код продукции; температуру хранения продукции; наименование партии продукции; срок годности продукции; порядковый номер товарного стандарта продукции; наименование предприятия-производителя; адрес предприятия-производителя; почтовый индекс; телефон, графические символы:

	Законный производитель
	Знак «CE»
	См. инструкцию по эксплуатации
	Содержит все необходимое для (n) тестов
	Использовать до
	Код партии
REF	Номер по каталогу



Не подлежит реутилизации

Дополнительно на упаковочную коробку наклеивается этикетка из бумаги этикеточной с маркировкой на русском языке.

Макет этикетки вторичной упаковки на русском языке.

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*»

Комплект № 1.

Щетка *careBrush* для забора клинического образца

Регистрационное удостоверение № _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 12 мес. с момента производства)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: QIAGEN GmbH, Qiagen Str. 1, Hilden, 40724, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

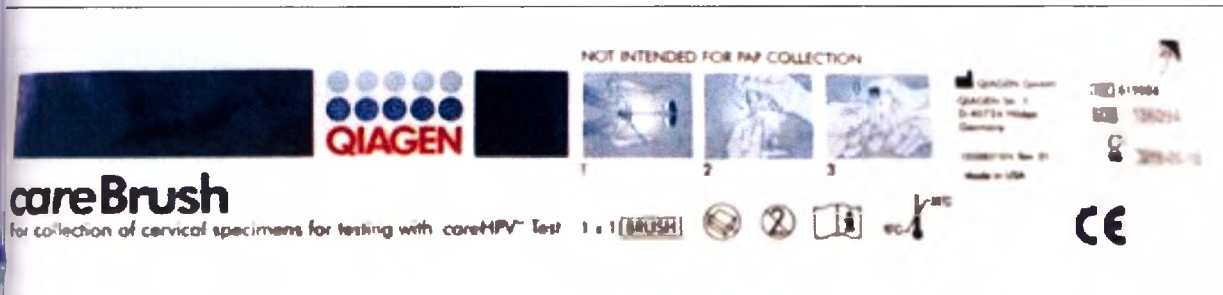
Не использовать для приготовления цитологических мазков по Папаниколау

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: ООО «Кайджен РУС». 105087 ул. Фридриха Энгельса д.75 стр.5 тел. 7 499 703 15 56 info@openmedcom.ru

Первичная упаковка.

Щетки для забора клинического образца упакованы в герметичные бумажные пакеты, размером 20 см x 5см (длина x ширина)

На первичную упаковку типографским способом нанесена маркировка:



Дополнительно на первичную упаковку наклеивается этикетка из бумаги этикеточной с маркировкой на русском языке.

Макет этикетки первичной упаковки на русском языке:

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*»

Комплект № 2.

Щетка *care Brush* для забора клинического образца

Регистрационное удостоверение № _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 12 мес. с момента производства)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: QIAGEN GmbH, Qiagen Str. 1, Hilden, 40724, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Не использовать для приготовления цитологических мазков по Папаниколау

Упаковка и маркировка Комплекта № 2.

Маркировка упаковочной коробки включает: логотип производителя; стандарт упаковки; код продукции; температуру хранения продукции; наименование партии продукции; срок годности продукции; порядковый номер товарного стандарта продукции; наименование предприятия-производителя; адрес предприятия-производителя; почтовый индекс; телефон, штрих-коды, графические символы:



Законный производитель

Знак «CE»

См. инструкцию по эксплуатации



Содержит все необходимое для (n) тестов



Использовать до



Код партии

REF

Номер по каталогу

Дополнительно на упаковочную коробку наклеивается этикетка из бумаги этикеточной с маркировкой на русском языке.

Макет этикетки вторичной упаковки на русском языке.

Набор реагентов для системы диагностической *careHPV* для выявления ДНК вируса папилломы человека, «*careHPV Test Kit*»

Комплект № 2.

Среда *careHPV Collection Medium* для хранения и пробоподготовки

Регистрационное удостоверение № _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 12 мес. с момента производства)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: QIAGEN GmbH, Qiagen Str. 1, Hilden, 40724, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: ООО «Кайджен РУС». 105087 ул. Фридриха Энгельса д.75 стр.5 тел. 7 499 703 15 56 info@openmedcom.ru

Порядок утилизации и уничтожения набора реагентов для системы диагностической *careHPV*.

Изделия, пришедшие в непригодность, в том числе в связи с истечением срока годности, подлежат утилизации.

Изделия, пришедшие в негодность, с истекшим сроком годности, являющиеся подделками или незаконными копиями изделий, зарегистрированных в Российской Федерации, а также изделия, обнаруженные и конфискованные таможенными органами Российской Федерации при их ввозе на территорию Российской Федерации, подлежат уничтожению или утилизации.

Уничтожение изделий осуществляется организациями, имеющими соответствующую лицензию, на специально оборудованных площадках, полигонах и в помещениях в соответствии с требованиями, предусмотренными

шествующими Федеральными законами, и с соблюдением обязательных требований по охране окружающей среды.

Изготовитель, поставщики, продавцы, импортеры могут осуществлять уничтожение изделий, потерявших свои потребительские свойства или с истекшим сроком годности, при использовании методов, согласованных с территориальными органами, ответственными за санитарно-эпидемиологическое благополучие населения.

Изделия во внешней упаковке с наличием предупредительных знаков об опасности следует уничтожать с соблюдением соответствующих мер безопасности и дезактивации.

Жидкие компоненты (реагенты, реактивы) уничтожаются раздавливанием внутренней упаковки с последующим разведением водой 1:100, сливом раствора в канализацию и вывозом остатка упаковок как производственный или бытовой мусор. Твердые компоненты подлежат дроблению, последующему разведению водой в соотношении 1:100, сливом раствора в промышленную канализацию и вывозом остатков упаковок как производственного или бытового мусора. Компоненты изделий, нерастворимые в воде, уничтожают путем сжигания.

Изделия, содержащие потенциально опасные материалы, перед уничтожением должны быть обеззаражены в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Технические приспособления, принадлежности, входящие в комплектацию изделия, подлежат механическому разрушению с вывозом остатков как производственного или бытового мусора или сжиганию.

Персонал, осуществляющий уничтожение изделий, должен соблюдать правила безопасности проведения того или иного способа уничтожения.

Порядок и условия транспортирования набора реагентов для системы диагностической careHPV.

Транспортирование набора реагентов для системы диагностической careHPV следует проводить только в закрытом транспорте (железнодорожных вагонах, контейнерах, закрытых автомашинах, трюмах и т.д.), кроме не отапливаемых отсеков самолетов, в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида, при температуре от плюс 5 до плюс 25 °С.

Транспортирование на самолетах допускается только в отапливаемых герметизированных отсеках.

Набор реагентов для системы диагностической careHPV выдерживают транспортировку при температурах в диапазоне от 5 до 25 °С, если период транспортировки не превышает 6 недель.

Процитированные источники

1. Richmond, J. Y. (1993). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 3rd ed., Washington, DC: U. S. Government Printing Office, p 183.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. (1997) Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS Approved Guideline M29-A, Protection of Laboratory Workers from Instrument Biohazards and Infectious Disease Transmitted by Blood, Body Fluids, and Tissue, Wayne, PA: CLSI/NCCLS.
3. World Health Organization's Laboratory Biosafety Manual (2004), 3rd ed., Malta: World Health Organization.
4. Jenson, A. B., Kurman, R. J., Lancaster, W. D. (1984) Human papillomaviruses. In: Belshe RB, editor. Textbook of Human Virology. Littleton, MA: PSG-Wright; p 951-68.
5. Bosch, F. X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C. J. L. M., Shah, K. V. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 55 244.

6. Gaarenstroom K. N., et al. (1994) Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer* 4 73.
7. Schlecht, N. F., et al. (2001) Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 286 3106.
8. Nobbenhuis, M. A. E., et al. (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354 20.
9. Castle, P. E., et al. (2002) Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 95 2145.
10. Munoz, N., et al. (1992) *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
11. Remmink, A. J., et al. (1995) The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int. J. Cancer* 61 306.
12. Lorincz, A. T., Quinn, A. P., Lancaster, W. D., Temple, G. F. (1987) A new type of papillomavirus associated with cancer of the uterine cervix. *Virology* 159 187.
13. Meyer, T., et al. (1998) Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J. Infect. Dis.* 178 252.
14. Lorincz, A. T., Reid, R., Jenson, A. B., Greenberg, M. D., Lancaster, W., Kurman, R. J. (1992) Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.* 79 328.
15. Bosch, F. X., et al. (1995) International Biologic Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst.* 87 796.
16. Shimoda, K., Lorincz, A. T., Temple, G. F., Lancaster, W. D. (1988) Human papillomavirus type 52: a new virus associated with cervical neoplasia. *J. Gen. Virol.* 69 2925.
17. Volpers, C., Streeck, R. E. (1991) Genome organization and nucleotide sequence of human papillomavirus type 39. *Virology* 181 419.
18. Matsukura, T., Sugase, M. (1990) Molecular cloning of a novel human papillomavirus (type 58) from an invasive cervical carcinoma. *Virology* 177 833.
19. Rho, J., Roy-Burman, A., Kim, H., de Villiers, E.-M., Matsukura, T., Choe, J. (1994) Nucleotide sequence and phylogenetic classification of human papillomavirus type 59. *Virology* 203 158.
20. Longuet, M., Beaudenon, S., Orth, G. (1996) Two novel genital human papillomavirus (HPV) types, HPV68 and HPV70, related to the potentially oncogenic HPV39. *J. Clin. Microbiol.* 34 738.
21. Stewart, A.-C.M., Gravitt, P. E., Cheng, S., Wheeler, C. M. (1995) Generation of entire human papillomavirus genomes by long PCR: frequency of errors produced during amplification. *Genome Res.* 5 79.
22. Munoz, N., et al. (2004) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* 111 278.
23. Ho, G. Y. F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., Burk, R. D. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 338 423.
24. Ylitalo, N., et al. (2000) A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* 60 6027.
25. Wallin, K.-L., et al. (1999) Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 341 1633.
26. van der Graaf, Y., Molijn, A., Doornwaard, H., Quint, W., van Doorn, L.-J., van den Tweel, J. (2002) Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am. J. Epidemiol.* 156 158.
27. Petry, K.U., Bohmer, G., Iftner, T., Davies, P., Brummer, O., Kuhnle, H. (2002) Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186 28.

28. Hopman, E. H., Rozendaal, L., Voorhorst, F. J., Walboomers, J. M. M., Kenemans, P., Helmerhorst, T. H. J. M. (2000) High risk human papillomavirus in women with normal cervical cytology prior to the development of abnormal cytology and colposcopy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 107 600.
29. Woodman, C. B. J., et al. (2001) Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 357 1831.
30. Zielinski, G. D., et al. (2001) High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J. Pathol.* 195 300.
31. Rozendaal, L., et al. (1996) PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int. J. Cancer* 68 766.
32. Castle, P. E., et al. (2002) Restricted cross-reactivity of Hybrid Capture 2 with non-oncogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11 1394.
33. Vernon SD, Unger ER, Williams D. (2000) Comparison of human papillomavirus detection and typing by cycle sequencing, line blotting, and Hybrid Capture. *J Clin Microbiol* 38 651.

	Содержит достаточное количество материала для проведения <N> кол-ва тестов
	Использовать до
	Медицинский прибор для диагностики в условиях in vitro
	Каталожный номер
	Номер партии
	Номер материала
	Температурные ограничения
	Законный производитель
	Важное примечание

Гарантийные обязательства производителя, правила представления рекламаций.

Гарантийное обслуживание возможно при заключении специального контракта. На территории Российской Федерации гарантийное рекламации принимаются ООО «Кайджен РУС». 105087 ул. Фридриха Энгельса д.75 стр.5 тел. +7 499 703 15 56 info@openmedcom.ru Россия,119121, г. Москва, 1-й Неопалимовский пер.,д.16/14, офис 13.

Контактная информация и адрес для технической поддержки

Качество и доступность нашей технической поддержки является предметом гордости компании QIAGEN. Наши отделы по техническому обслуживанию укомплектованы опытными учеными с обширным практическим и теоретическим опытом по работе с образцами и аналитическими технологиями и использования продукции QIAGEN. Если у вас есть какие-либо вопросы или возникли какие-либо трудности, связанные с тестом *careHPV* или QIAGEN в целом, пожалуйста, не стесняйтесь обращаться к нам.

Клиенты QIAGEN являются основным источником информации о передовых или специализированных областях применения нашей продукции. Эта информация является полезной для других ученых, а также для исследователей, работающих в QIAGEN. Поэтому мы призываем Вас связаться с нами, если у вас есть какие-либо предложения, касающиеся производительности продукта или новых приложений и методов.

Для получения технической помощи и получения более подробной информации, пожалуйста, обратитесь в наш центр технической поддержки по адресу www.qiagen.com/Support или позвоните по одному из телефонов технических сервисных служб QIAGEN или местных дистрибьюторов (см. заднюю сторону обложки инструкции пользователя или посетите www.qiagen.com).

Исследовательский

центр: _____

Дата тестирования: _____

Температура в

Номер партии
тестового набора

Номер ID

ID оператора: _____

помещении: ____°C

careHPV

микропланшета: _____

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NC											
B	NC											
C	NC											
D	PC											
E	PC											
F	PC											
G												
H												

Информация для заказа

Продукт	Содержимое	Каталожный номер
Тестовая система careHPV	включает в себя следующие составляющие: ▪ Блок управления для выполнения теста <i>careHPV</i> ▪ люминометр для выполнения теста <i>careHPV</i> ▪ шейкер для выполнения теста <i>careHPV</i> ▪ держатель магнитной пластины для выполнения теста <i>careHPV</i>	9001772
Люминометр для выполнения теста careHPV	1 микропланшет с возможностью хемилюминесцентной детекции, предназначенный для использования с тестовой системой <i>careHPV</i>	9001773
Шейкер для выполнения теста <i>careHPV</i>	1 нагреватель/ шейкер, предназначенный для использования с тестовой системой <i>careHPV</i>	9001774
Блок управления для выполнения теста careHPV	1 сенсорный экран устройства с прикладным программным обеспечением для использования с тестовой системой <i>careHPV</i>	9001775
careBrush	1 упаковка из 50 предварительно помеченных цервикальных щеточек	619024
Среда для забора careHPV	1 упаковка из 50 пробирок, каждая из которых содержит 1 мл среды для забора <i>careHPV</i>	619025
Держатель магнитной пластины для выполнения теста careHPV	Держатель магнитной пластины для выполнения теста <i>careHPV</i>	9019960

Для получения актуальной информации, касающейся условий лицензирования, а также отказ от ответственности по отдельным видам продукции см. руководство по соответствующей продукции QIAGEN или руководство пользователя. Справочники и руководства пользователя по продукции QIAGEN доступны на сайте www.qiagen.com или могут быть запрошены в техническом представительстве компании QIAGEN или у местного дистрибьютора.

Эта страница намеренно оставлена пустой

Эта страница намеренно оставлена пустой

Эта страница намеренно оставлена пустой

говые марки: Qiagen®, digene®, careHPV™, Hybrid Capture® (QIAGEN Group). CARE являются зарегистрированным товарным знаком операции повсеместной поддержки и помощи»

еждународная корпорация ("CARE"). CARE, члены и филиалы CARE International не связаны с компанией QIAGEN и не финансирует, не подтверждает, не поддерживает, не участвует, не контролирует разработку, производство, применение или продажу какой-либо продукции QIAGEN".

т careHPV произведен ГмБХ QIAGEN в ООО QIAGEN (Шэньчжэнь), 6&7F, R3-B, Парк высоких технологий, Шэньчжэнь, Китай, 518057.

Ограниченное лицензионное соглашение

Использование этого продукта означает согласие какого-либо покупателя или пользователя набора careHPV со следующими условиями:

1. Тест careHPV может использоваться исключительно в соответствии с руководством по применению careHPV и при этом должны использоваться только компоненты, входящие в комплект. QIAGEN не предоставляет лицензии в рамках своей интеллектуальной собственности, чтобы использовать или включать прилагаемые компоненты набора careHPV совместно с любым из компонентов, не включенных в этот конкретный комплект теста careHPV, кроме случаев, упомянутых в руководстве по применению теста careHPV и дополнительных Этапов, доступных на сайте www.qiagen.com

2. Кроме вышеупомянутых лицензий, компания QIAGEN не дает никаких гарантий, что тест careHPV и/или его использование(я) не нарушают права третьих сторон.

3. Тест careHPV и его компоненты лицензированы для одноразового использования и не могут быть повторно использованы, отремонтированы или перепроданы.

4. В частности, компания QIAGEN отказывается от каких-либо других лицензий, явных или подразумеваемых, кроме тех, о которых было прямо заявлено.

5. Покупатель и пользователь careHPV Test соглашается не предпринимать или не разрешать кому-либо предпринимать любые шаги, которые могут привести или способствовать любому действию, запрещенному в вышеописанных пунктах. QIAGEN может обеспечить соблюдение запретов данного Ограниченного Лицензионного Соглашения в любом суде и должен восстановить в качестве компенсации все свои следственные и судебные расходы, в том числе судебные издержки, во всех случаях, когда необходимо привести в исполнение настоящее Ограниченное Лицензионное Соглашение или любое из своих прав интеллектуальной собственности, касающихся тестового набора careHPV и/или его компонентов.

Для уточнения обновленных сроков действия лицензии обратитесь на сайт www.qiagen.com.

© 2012 QIAGEN, все права защищены.

www.qiagen.com

- Австралия** ▪ Телефон для заказов 1-800-243-800 ▪ Факс 03-9840-9888 ▪ Техническая поддержка 1-800-243-066
- Австрия** ▪ Телефон для заказов 0800-28-10-10 ▪ Факс 0800-28-10-19 ▪ Техническая поддержка 0800-28-10-11
- Бельгия** ▪ Телефон для заказов 0800-79612 ▪ Факс 0800-79611 ▪ Техническая поддержка 0800-79556
- Бразилия** ▪ Телефон для заказов 0800-557779 ▪ Факс 55-11-5079-4001 ▪ Техническая поддержка 0800-557779
- Великобритания** ▪ Телефон для заказов 01293-422-911 или 0808-2343665 ▪ Факс 01293-422-922 ▪ Техническая поддержка 01293-422-999 или 0808-2343974
- Германия** ▪ Телефон для заказов 02103-29-12000 ▪ Факс 02103-29-22000 ▪ Техническая поддержка 02103-29-2400
- Гонконг** ▪ Телефон для заказов 800 933 965 ▪ Факс +800 930 439 ▪ Технический 800 930 425
- Дания** ▪ Телефон для заказов 80-885945 ▪ Факс 80-885944 ▪ Техническая поддержка 80-885942
- Индия** ▪ Телефон для заказов 1-800-102-4114 ▪ Факс 1-800-103-4114 ▪ Техническая поддержка 1-800-102-4115
- Ирландия** ▪ Телефон для заказов 1800-555-049 ▪ Факс 1800-555-048 ▪ Техническая поддержка 1800-555-061
- Испания** ▪ Телефон для заказов 91-630-7050 ▪ Факс 91-630-5145 ▪ Техническая поддержка 91-630-7050
- Италия** ▪ Телефон для заказов 800-789544 ▪ Факс 800-789660 ▪ Техническая поддержка 800-787980
- Канада** ▪ Телефон для заказов 800-572-9613 ▪ Факс 800-713-5951 ▪ Техническая поддержка 800-DNA-PREP (800-362-7737)
- Китай** ▪ Телефон 86-21-3865-3865 ▪ Факс 86-21-3865-3965 ▪ Техническая поддержка 800-988-0325 или 400-880-0325
- Люксембург** ▪ Телефон для заказов 8002-2076 ▪ Факс 8002-2073 ▪ Техническая поддержка 8002-2067
- Мексика** ▪ Телефон для заказов 01-800-7742-639 ▪ Факс 01-800-1122-330 ▪ Техническая поддержка 01-800-7742-436
- Нидерланды** ▪ Телефон для заказов 0800-0229592 ▪ Факс 0800-0229593 ▪ Техническая поддержка 0800-0229602
- Норвегия** ▪ Телефон для заказов 800-18859 ▪ Факс 800-18817 ▪ Техническая поддержка 800-18712
- Сингапур** ▪ Телефон для заказов 1800-742-4362 ▪ Факс 65-6854-8184 ▪ Техническая поддержка 1800-742-4368
- США** ▪ Телефон для заказов 800-426-8157 ▪ Факс 800-718-2056 ▪ Технический 800-DNA-PREP (800-362-7737)
- Тайвань** ▪ Телефон для заказов 0080-665-1946 ▪ Факс 8862-2369-1100 ▪ Техническая поддержка 0080-665-1947
- Финляндия** ▪ Телефон для заказов 0800-914416 ▪ Факс 0800-914415 ▪ Техническая поддержка 0800-914413
- Франция** ▪ Телефон для заказов 01-60-920-920 или 0800-912965 ▪ Факс 01-60-920-925 ▪ Техническая поддержка 01-60-920-930 или 0800-912961
- Швейцария** ▪ Телефон для заказов 055-254-22-11 или 0800-897470 ▪ Факс 055-254-22-13 ▪ Техническая поддержка 055-254-22-12 или 0800-837160

Швеция ▪ Телефон для заказов 020-790282 ▪ Факс 020-790582 ▪ Техническая поддержка 020-798328

Южная Корея ▪ Телефон для заказов 080-000-7146 ▪ Факс 02-2626-5703 ▪ Техническая поддержка 080-000-7145

Япония ▪ Телефон для заказов 03-6890-7300 ▪ Факс 03-5547-0818 ▪ Техническая поддержка 03-6890-7300



058802EN 139297510 02/2012

Работа с образцами и аналитические технологии

A handwritten signature in black ink, appearing to read "P. Schatz".

Peer M. Schatz
Managing Director QIAGEN GmbH

QIAGEN GmbH
QIAGEN Strasse 1
40724 Hilden

I hereby certify that the document affixed and sealed hereto was signed in my presence by

Mr. Peer Schatz, born on 3. August 1965,
residing at QIAGEN Straße 1 in 40724 Hilden
who is personally known to me,

not acting in own matter, but on behalf of

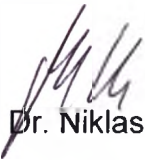
QIAGEN GmbH

(Address: QIAGEN Straße 1 in 40724 Hilden.

Upon my inspection to the electronic Commercial register of Düsseldorf under HR B 45822 on 13 October 2017 I hereby certify that:

- there the Company QIAGEN GmbH with headquarters in QIAGEN Straße 1 in 40724 Hilden is listed;
- there Mr. Peer Schatz as Managing Director is registered and always empowered to represent the Company solely or together in each matter;
- Mr. Peer Schatz is always relieved from the restrictions on self-contracting according to § 181 of the German Civil Code ("BGB").

Hilden, 13 October 2017


Dr. Niklas Mairose

Notary public

Mittelstraße 36-38, 40721 Hilden, Germany



Стр. 42

/подпись/

Пиир М. Шатс

Управляющий директор Кваген ГмбХ (Qiagen GmbH)

Штамп: [Кваген ГмбХ (Qiagen GmbH), КАЙДЖЕН Штрассе 1, 40724, г. Хильден]

Стр. 43

Регистрационный номер 1982 / 2017М

Настоящим я удостоверяю, что прикрепленный к настоящему документ с печатями был подписан в моем присутствии

г-ном Пиир Шатсом, дата рождения – 3 августа 1965 г.

проживающим по адресу: КАЙДЖЕН Штрассе 1, 40724, г. Хильден,

личность которого мною установлена,

действующим не в личных интересах, но по поручению и от имени

КАЙДЖЕН ГмбХ (Qiagen GmbH)

(Адрес: КАЙДЖЕН Штрассе 1, 40724, г. Хильден)

Согласно проверке, проведенной мною в электронном коммерческом реестре Дюссельдорфа под номером HR B 45822 13 октября 2017 г., настоящим я подтверждаю, что:

- компания **КАЙДЖЕН ГмбХ (Qiagen GmbH)**, с головным офисом по адресу КАЙДЖЕН Штрассе 1, 40724, г. Хильден, представлена в реестре;
- г-н Пиир Шатс зарегистрирован как управляющий директор, и на постоянной основе обладает полномочиями представлять Компанию единолично или совместно в каждом деле;
- г-н Пиир Шатс навсегда освобожден от ограничений касательно заключения договора с самим собой от имени представляемого лица, согласно параграфу 181 Гражданского Кодекса Германии (BGB).

Хильден, 13 октября 2017 г.

/подпись/

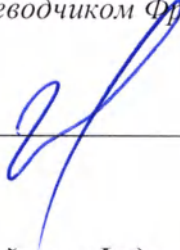
Д-р Никлас Мэйроуз

Государственный нотариус

Миттльштрассе 36-38, 40721 Хильден, Германия

/оттиск печати/

Перевод данного текста выполнен переводчиком Фроловой Мариной Михайловной


Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого октября две тысячи семнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Фроловой Марины Михайловны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 13-40031

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: ---- руб.


Г.Б. Акимов


Пронумеровано, пронумеровано
и скреплено печатью 44 лист(-а, -ов).

Нотариус: 

