

7D

КОПИЯ

EUROIMMUN
a PerkinElmer company

Medizinische
Labordiagnostika
AG



EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG · Seekamp 31 · 23560 Lübeck (Germany) · Tel. +49 451/2032-0 · Fax 2032-100 · info@euroimmun.de · www.euroimmun.de

**OPERATIONAL DOCUMENTATION FOR
MEDICAL DEVICE**

**Reagents kit for qualitative and quantitative detection of IgG to coronavirus
SARS-CoV-2 in blood serum and plasma (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG))**

Lübeck, dated 01.02.2022

Stamp:



EUROIMMUN
Medizinische Labordiagnostika AG
Seekamp 31 · 23560 Lübeck
Tel 0451/2032-0 · Fax 0451/2032-100
info@euroimmun.de
www.euroimmun.de

Dr. Wolfgang Schlumberger
Chairman of the Executive Board

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG

Executive Board: Dr. Wolfgang Schlumberger (Chairman), Susanne Aleksandrowicz, Dirk Beecker
Chairman of the Supervisory Board: Prahlad Singh, PhD · Commercial Registry of Lübeck HRB 2330

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG))

Сведения о выпуске

Дата: 25-01-2022

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)) (далее - набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)) – иммуноферментная тест-система, предназначенная для качественного и количественного определения антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме (K2-ЭДТА, Li-гепарин) крови человека. Набор предназначен для серодиагностики COVID-19 и сероэпидемиологических исследований, в том числе для определения уровня антител класса IgG к S1-антигену, содержащему участок связывания с клеточным рецептором (RBD), образующихся после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V»).

Возрастных и гендерных ограничений нет.

Область применения: клиническая лабораторная диагностика.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Показания - набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)) используется для диагностики/подтверждения факта заражения коронавирусом SARS-CoV-2, являясь дополнением к методам прямого обнаружения патогена, и в эпидемиологических исследованиях.

Противопоказания - нет.

Побочные явления - нет.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОТРЕБИТЕЛИ

Набор предназначен только для диагностики in vitro. Набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) предназначен для использования только в лабораториях, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями инфекционных болезней человека III-IV группы патогенности, квалифицированным медицинским персоналом.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Коронавирус типа 2 (SARS-CoV-2), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, относится к семейству коронавирусов и, как и SARS-CoV, к роду Betacoronavirus [1]. В конце 2019 года он был идентифицирован как возбудитель вспышек пневмонии неясного происхождения. Волна заболеваемости быстро распространилась по всему миру, и ВОЗ объявили ее пандемией в начале 2020 года [2-5].

SARS-CoV-2 передается преимущественно воздушно-капельным путем при кашле или чихании, а также при тесном контакте с инфицированными пациентами [3-4, 6]. Медицинский персонал и члены семьи относятся к группе высокого риска [6]. Зоонозным резервуаром вируса являются летучие мыши [3, 4, 6]. Инкубационный период SARS-CoV-2 составляет от трех до семи, максимум четырнадцати дней [2]. Симптомами инфекции SARS-CoV-2 являются повышенная температура, кашель, затрудненное дыхание и усталость [2-4, 6, 7]. У большинства пациентов болезнь сопровождается незначительным повышением температуры; в легких могут выявляться случайно локализованные инфильтраты. У некоторых пациентов, особенно пожилых или страдающих хроническими заболеваниями, развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Болезнь является смертельной примерно в 0,6% - 7,2% случаев в зависимости от страны. [2, 3, 5, 6]. В феврале 2020 года ВОЗ назвала заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, COVID-19. К основным методам диагностики заражения SARS-CoV-2 относятся прямое обнаружение вируса методом полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) или вирусного антигена с помощью экспресс-тестов, главным образом в биоматериале верхних и нижних дыхательных путей (бронхоальвеолярный лаваж, анализ мокроты, мазок выделений из носоглотки, ротоглотки и т.д.) [4,5]. Определение вирусных антигенов является менее чувствительным, чем определение РНК методом ОТ-ПЦР.

Определение антител позволяет подтвердить инфекцию SARS-CoV-2 у пациентов как с типичными симптомами, так и при подозрении на заболевание, а также необходимо для мониторинга заболеваемости и борьбы со эпидемическими вспышками [4, 5]. Белки шипов (spike, S) и нуклеокапсида (N) вируса высоко иммуногенны. Более 90% нейтрализующих антител направлены к RBD-домену S белка. S-белок является основой большинства вакцин против COVID-19 [8].

Около 90% людей, инфицированных SARS-CoV-2, вырабатывают специфические антитела до 10 дней после появления симптомов. IgG, IgA и IgM против спайкового белка часто встречаются одновременно [8]. Для получения наиболее достоверных результатов серологического тестирования надо исследовать парные образцы пациентов, один из острой фазы (1-я неделя заболевания), второй во время выздоровления (спустя 3-4 недели) [4, 6, 9]. SARS-CoV-2-специфические Т-клетки появляются через несколько дней после появления симптомов. Специфический Т-клеточный ответ ассоциирован с более легким течением COVID-19 [8].

Наличие нейтрализующих антител обеспечивает иммунную защиту против повторного заражения SARS-CoV-2 или SARS-CoV. Нейтрализующие антитела против SARS-CoV обнаруживаются через 17 лет после заражения. У лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV в 2003 году, обнаруживаются также Т-клетки, специфичные к SARS-CoV-2, которые способны к пролиферации после контакта с SARS-CoV-2. У некоторых лиц, не бывших инфицированными SARS-CoV-2, также выявлены перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 Т-клетки. Предполагается, что это результат заражения другими коронавирусами, вызывающими широко распространенные простудные заболевания.

Все эти данные могут свидетельствовать о том, что бета-коронавирусы вызывают долгосрочный иммунитет [8,10, 11].

При COVID-19 иммунологическая память неоднородна: у разных больных вирус-специфические антитела, а также В- и Т-клетки памяти присутствуют в разных количествах и их уровни изменяются с разной динамикой. Получены данные, указывающие на то, что Т- и В-клеточная память и специфические антитела в большинстве случаев будут сохраняться в течение многих лет после контакта с SARS-CoV-2 [8].

ПРИНЦИП МЕТОДА

В состав набора реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) входят 12 8-луночных стрипов, разделяемых на отдельные лунки, с иммобилизованным рекомбинантным S1-доменом белка шипов вируса SARS-CoV-2 (изолят Wuhan-Hu-1), полученным на культуре клеток человека HEK 293. На первой стадии реакции в лунках инкубируют разведенные образцы сыворотки/плазмы крови пациентов. Если образцы положительные, специфические IgG-антитела (а также IgA- и IgM-антитела) будут связываться с антигенами на твердой фазе. Для определения связанных антител проводится вторая инкубация с использованием меченных ферментом антител к IgG человека (ферментный конъюгат), которые затем обеспечивают развитие цветной реакции.

СОСТАВ НАБОРА

1	Лунки микропланшета, покрытые антигенами, в рамке-держателе	12 стрипов по 8 лунок
2	Калибратор 1	2,0 мл, флакон
3	Калибратор 2	2,0 мл, флакон
4	Калибратор 3	2,0 мл, флакон
5	Калибратор 4	2,0 мл, флакон
6	Калибратор 5	2,0 мл, флакон
7	Калибратор 6	2,0 мл, флакон
8	Образец контрольный, положительный	2,0 мл, флакон
9	Образец контрольный, отрицательный	2,0 мл, флакон
10	Конъюгат ферментный	12 мл, флакон

11	Раствор буферный для разведения образцов	100 мл, флакон
12	Раствор буферный для промывки	100 мл, флакон
13	Раствор хромогена/субстрата	12 мл, флакон
14	Стоп-реагент	12 мл, флакон
15	Пленка защитная	3 шт.
16	Инструкция по применению	1 шт.
17	Сертификат контроля качества	1 шт.

СОСТАВ КОМПОНЕНТОВ НАБОРА

Компонент набора		Состав и концентрация	
Лунки микропланшета, покрытые антигенами, в рамке-держателе		Лунки микропланшета покрытые антигенами: 12 стрипов по 8-лунок, разделяемых на отдельные лунки, в рамке-держателе	
		0,01-10 мкг/мл	
Калибратор 1 (красный раствор)		120 Ед/мл	Сыворотка крови человека, содержащая антитела класса IgG, специфичные к SARS-CoV-2, в указанных концентрациях; интенсивность окраски раствора снижается по мере снижения концентрации
Калибратор 2 (красный раствор)		80 Ед/мл	
Калибратор 3 (красный раствор)		40 Ед/мл	
Калибратор 4 (красный раствор)		20 Ед/мл	
Калибратор 5 (красный раствор)		10 Ед/мл	
Калибратор 6 (красный раствор)		1 Ед/мл	
Образец контрольный, положительный (синий раствор)		Сыворотка крови человека, содержащая антитела класса IgG, специфичные к SARS-CoV-2	
Образец контрольный, отрицательный (зеленый раствор)		Сыворотка крови человека, не содержащая антитела класса IgG, специфичные к SARS-CoV-2	
Конъюгат ферментный (зеленый раствор)		Антитела к IgG человека, конъюгированные с пероксидазой хрена 0,01-0,25%	
		Бромнитродиоксан 0,02% N-метилизотиазолон гидрохлорид 0,01% Диметилформамид, 0,005%	
Раствор буферный для разведения образцов (голубой раствор)		Дигидрофосфат натрия моногидрат 1 мМ	
		Гидрофосфат натрия 9 мМ	
		Хлорид натрия 145 мМ	
		Азид натрия 0,09%	
Раствор буферный для промывки, 10×концентрат (бесцветный раствор)		Дигидрофосфат натрия моногидрат 10 мМ	
		Гидрофосфат натрия 90 мМ	
		Хлорид натрия 1454 мМ	
		Азид натрия 0,02%	
		Твин 20 0,5%	
Раствор хромогена/ субстрата (бесцветный раствор)	Хромоген	Тетраметилбензидин 0,04%	
	Субстрат	Раствор перекиси водорода <5%	
Стоп-реагент (бесцветный раствор)		Раствор серной кислоты 0,5 моль/л	

ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАБОТЫ И НЕ ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА

- Рекомендуется автоматическое устройство для промывания планшетов, зарегистрированное в установленном порядке, однако промывка микропланшетов может проводиться и в ручном режиме (с помощью многоканальных автоматических пипеток).
- Планшетный спектрофотометр: длина волны 450 нм, референсные длины волн: от 620 нм до 650 нм, зарегистрированный в установленном порядке.
- Орбитальный шейкер типа «Вортекс», зарегистрированный в установленном порядке.
- Автоматические пипетки переменного объема (от 5 до 1000 мкл).
- Наконечники для автоматических пипеток.
- Термостат для инкубации планшетов при +37 °С, зарегистрированный в установленном порядке.
- Водяная баня: рекомендуется для прогрева раствора буферного для промывки, зарегистрированная в установленном порядке.
- Таймер.
- Дистиллированная или деионизованная вода.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ, ХРАНЕНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ. СТАБИЛЬНОСТЬ

Набор следует хранить при температуре от +2 °С до +8 °С.

Невскрытые компоненты набора сохраняют стабильность в течение всего срока годности набора, указанного на упаковке, при соблюдении условий хранения. После первого вскрытия реагенты, входящие в состав набора, стабильны до истечения указанного срока годности при соблюдении условий хранения и предохранения от контаминации.

Не замораживать набор!

Нельзя использовать набор или любой компонент набора после истечения срока годности.

Изделия, хранившиеся с нарушением условий хранения, применению не подлежат.

Транспортировка изделия может осуществляться всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида.

Транспортировка возможна только с соблюдением условий хранения.

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

Условия эксплуатации и сведения о стабильности отдельных реагентов указаны в разделе "ПОДГОТОВКА И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ"

ТИП ОБРАЗЦА. ВЗЯТИЕ, ПОДГОТОВКА И СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦА

Тип образца: Сыворотка или плазма крови (K2-ЭДТА, Li-гепарин) человека.

Процедура взятия и подготовки образца:

Процедура взятия образца должна проводиться в соответствии с утвержденными правилами.

Образцы пациентов разводят 1:101 буферным раствором для разведения образцов. Например, 10 мкл сыворотки разводят в 1,0 мл буферного раствора для разведения образцов и тщательно перемешивают на орбитальном шейкере типа «Вортекс». Перемешивания с помощью пипетирования недостаточно.

Стабильность: Образцы пациентов, предназначенные для исследования, могут храниться до 14 дней при температуре от +2 °С до +8 °С. Разведенные образцы необходимо использовать в течение 8 часов одного рабочего дня.

ПОДГОТОВКА И СТАБИЛЬНОСТЬ РЕАГЕНТОВ

Примечание: Перед использованием в течение 30 минут температуру всех реагентов необходимо довести до комнатной (от +18 °С до +25 °С).

Температура термостата для инкубации планшетов должна составлять 37 °С ± 1 °С.

Лунки микропланшета, покрытые антигенами, в рамке-держателе

Готовы к использованию. Перед вскрытием упаковки лунки микропланшета должны быть прогреты до комнатной температуры во избежание конденсации влаги внутри лунок. Упаковку микропланшета вскрывают выше застёжки, в месте расположения специальной бороздки. После вскрытия упаковки неиспользуемые стрипы с лунками необходимо сразу вернуть в пакет и плотно закрыть его имеющейся на пакете самоуплотняющейся застёжкой. Не выкидывать пакет с влагопоглотителем. После вскрытия упаковки стрипы следует хранить в сухом месте при температуре от +2 °С до +8 °С не более 4 месяцев.

Калибраторы: Готовы к использованию. Перед использованием необходимо тщательно перемешать.

Контрольные образцы: Готовы к использованию. Перед использованием необходимо тщательно перемешать.

Конъюгат ферментный: Готов к использованию. Перед использованием необходимо тщательно перемешать.

Раствор буферный для разведения образцов: Готов к использованию.

Раствор буферный для промывки: Поставляется в виде 10-кратного концентрата. Если в концентрате буферного раствора образовались кристаллы, необходимо подогреть флакон до температуры $+37^{\circ}\text{C}$ и тщательно перемешать перед разведением. Для приготовления буферного раствора для промывки надо отобрать необходимое количество концентрата и развести деионизированной или дистиллированной водой (1 часть буферного раствора плюс 9 частей воды).

Например, для промывки одного стрипа: к 5 мл концентрата надо добавить 45 мл деионизированной или дистиллированной воды.

Приготовленный разведенный буферный раствор для промывки стабилен в течение 4 недель при температуре хранения от $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$ и правильном использовании.

Раствор хромогена/субстрата: Готов к использованию. Следует закрывать флакон сразу после использования, поскольку содержащийся в нем раствор чувствителен к воздействию света. Перед использованием необходимо убедиться, что раствор бесцветный. Нельзя использовать раствор, если он окрасился в голубой цвет.

Стоп-реагент: Готов к использованию.

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

Инкубация образцов

(1-я стадия)

Необходимо внести в отдельные лунки микропланшета в соответствии со схемой внесения реагентов по 100 мкл каждого калибратора, положительного контрольного образца, отрицательного контрольного образца или разведенных образцов пациентов. При ручной постановке следует заклеить микропланшет защитной пленкой. Необходимо инкубировать микропланшет при $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение 60 минут.

Промывка

Вручную: Необходимо удалить содержимое лунок, затем последовательно промыть все лунки 3 раза, каждый раз внося по 300 мкл приготовленного буферного раствора для промывки в каждую лунку.

Автоматическая: Необходимо промыть лунки 3 раза, внося по 450 мкл приготовленного буферного раствора для промывки в каждую лунку (программирование устройства для промывания планшетов в режиме переполнения "Overflow").

При промывке необходимо оставлять буферный раствор для промывки в каждой лунке в течение 30 – 60 секунд во время каждого цикла промывки, затем удалять содержимое лунок. После промывки (вручную или автоматической) следует тщательно удалить остатки раствора из лунок, постукивая перевернутым микропланшетом о фильтровальную бумагу.

Если используется только часть стрипа, свободные позиции стрипа должны быть заполнены пустыми лунками подходящего типа.

Инкубация конъюгата

(2-я стадия)

Необходимо внести в каждую лунку микропланшета по 100 мкл ферментного конъюгата (меченные пероксидазой антитела к IgG человека). В случае ручной постановки следует заклеить микропланшет защитной пленкой и инкубировать в течение 30 минут при температуре $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Промывка

Необходимо удалить содержимое из лунок. Промыть, как описано ранее.

Инкубация субстрата

(3-я стадия)

Необходимо внести в каждую лунку по 100 мкл раствора хромогена/субстрата. Далее инкубировать микропланшет в течение 30 минут при комнатной температуре (от $+18^{\circ}\text{C}$ до $+25^{\circ}\text{C}$) в защищенном от прямого солнечного света месте.

Остановка реакции

Необходимо внести в каждую лунку микропланшета по 100 мкл стоп-реагента в той же последовательности и с такой же скоростью, как и раствор хромогена/субстрата.

Измерение

С помощью планшетного спектрофотометра следует измерить интенсивность окрашивания в лунках при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620–650 нм. Измерение должно быть выполнено не позднее, чем через 30 минут после добавления стоп-реагента. Перед измерением следует осторожно встряхнуть микропланшет для обеспечения равномерного распределения раствора.

СХЕМА ВНЕСЕНИЯ РЕАГЕНТОВ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C 1	P 1	P 9	P 17								
B	C 2	P 2	P 10	P 18								
C	C 3	P 3	P 11	P 19								
D	C 4	P 4	P 12	P 20								
E	C 5	P 5	P 13	P 21								
F	C 6	P 6	P 14	P 22								
G	Полож	P 7	P 15	P 23								
H	Отр	P 8	P 16	P 24								

Представленная схема внесения реагентов в лунки стрипов представляет собой пример размещения на планшете проб для количественного определения IgG антител в 24 образцах пациентов (от P1 до P24).

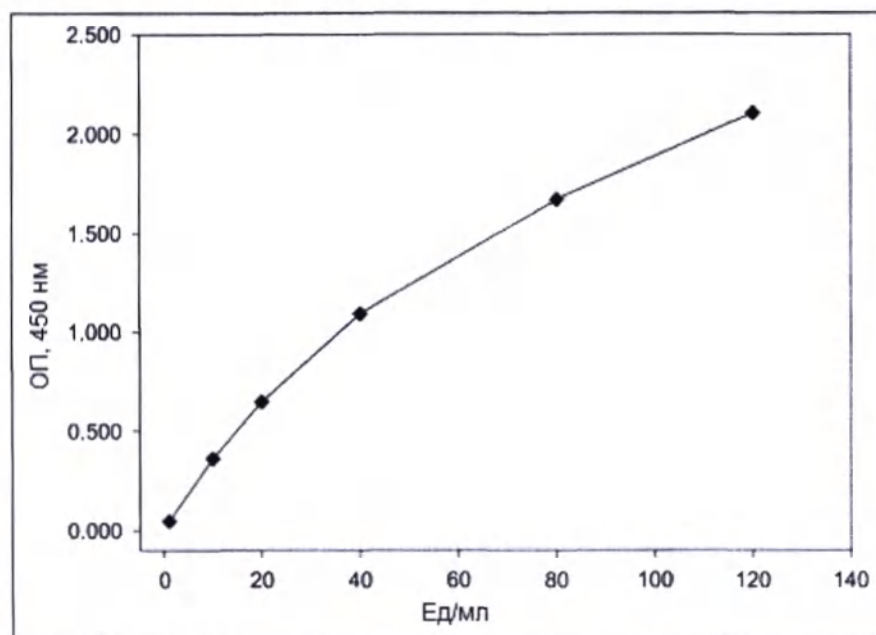
В соответствующие лунки вносят и инкубируют калибраторы (C1–C6), положительный контрольный образец (Pos), отрицательный контрольный образец (Neg), а также образцы пациентов (P1 – P24). Достоверность анализа можно увеличить, размещая и измеряя каждую анализируемую пробу в двух параллельных лунках (дубликатах).

Лунки можно отламывать от стрипов по одной. Это позволяет привести в соответствие используемое количество лунок и количество исследуемых образцов и, таким образом, минимизировать расход реагентов.

Положительный и отрицательный контрольные образцы выполняют роль внутренних контролей для проверки правильности процедуры тестирования. Их следует использовать при каждой постановке анализа.

РАСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для определения концентрации антител в исследуемых образцах строится калибровочная кривая методом «от точки к точке» (point-to-point). По оси Y откладывают значения измеренной оптической плотности шести калибраторов, по оси X – соответствующие концентрации антител в Ед/мл в этих калибраторах. При компьютерной обработке данных также используется способ построения калибровочной кривой «от точки к точке». Ниже приведен пример типичной калибровочной кривой. Не следует использовать эту кривую для определения концентрации антител в образцах пациентов.



Если значение оптической плотности исследуемого образца превышает значение оптической плотности калибратора 1 (120 Ед/мл или 384 ВАУ/мл), результат записывают как ">120 Ед/мл" или ">384 ВАУ/мл". Для определения концентрации антител в таком образце рекомендуется провести повторный анализ такого образца после разведения его в соотношении 1:1010. Полученный при расчете по калибровочной кривой результат следует умножить на коэффициент разведения 10. Необходимо иметь в виду, что после вакцинации антигеном S1 / RBD концентрация антител может быть очень высокой, что, возможно, потребует значительно большего разведения для попадания в линейный диапазон измерения.

фирма EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG рекомендует следующую интерпретацию результатов:

< 8 Ед/мл
от 8 до 11 Ед/мл
> 11 Ед/мл

отрицательный результат
пограничный результат
положительный результат

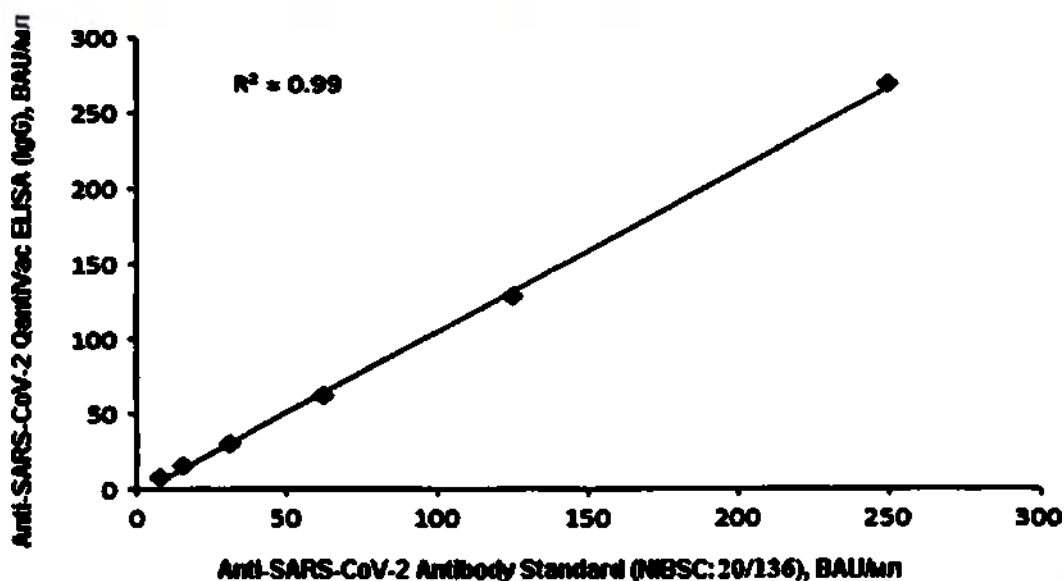
При постановке анализа в дубликатах следует использовать среднее из значений в двух лунках. Если два значения существенно отличаются друг от друга, анализ образца следует повторить.

ДАННЫЕ О ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ

Результаты, полученные при использовании набора Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG), рассчитываются в относительных единицах (Ед/мл). Однако эти единицы соответствуют Первому международному стандарту ВОЗ по иммуноглобулину к SARS-CoV-2 (код NIBSC 20/136) с учетом коэффициента пересчета. По определению, активность стандартного препарата составляет 1000 МЕ/мл (1000 BAU/мл) после разведения содержимого ампулы в 0,25 мл дистиллированной воды. Поскольку стандартный образец содержит антитела всех основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), это стандартное значение концентрации присваивается как активности каждого класса антител, так и активности антител, специфичных к разным антигенам.

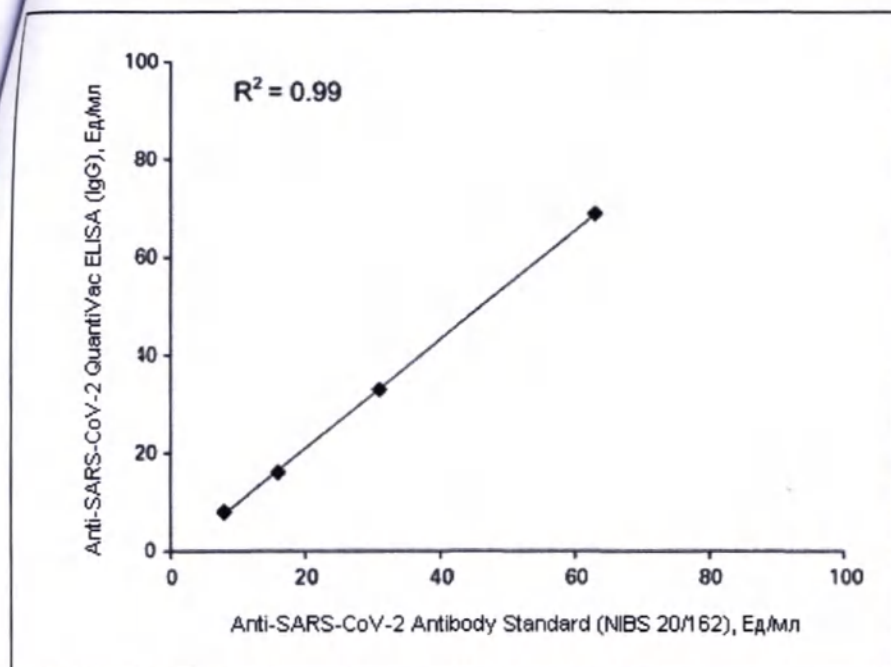
Исследование 1: Корреляция с международным стандартом ВОЗ, содержащим антитела к SARS-CoV-2 (Anti-SARS-CoV-2 Antibody Standard, Код NIBSC: 20/136)

Последовательные разведения стандарта NIBSC исследовали с помощью набора Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG). Результаты, полученные в Ед/мл, пересчитываются в BAU/мл путем умножения на фактор пересчета, равный 3,2. Коэффициент корреляции составил 0,99.



Исследование 2: Корреляция со стандартом NIBSC, содержащим антитела IgA, IgM, IgG к SARS-CoV-2 (Anti-SARS-CoV-2 Antibody Standard, Код NIBSC: 20/162)

Последовательные разведения стандарта NIBSC исследовали с помощью набора Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG). Коэффициент корреляции составил 0,99.



Пересчет в международные единицы (Единицы связывающих антител) (BAU/мл)

Благодаря линейной корреляции результатов в относительных единицах (Ед/мл) с Первым Международным стандартом ВОЗ результаты количественной оценки могут быть преобразованы в стандартизованные единицы. Чтобы преобразовать Ед/мл в BAU/мл, значения умножаются на коэффициент 3,2. Интерпретация результатов анализа, выраженных в BAU/мл, следующая:

< 25,6 BAU/мл
от 25,6 до 35,2 BAU/мл
> 35,2 BAU/мл

отрицательный результат
пограничный результат
положительный результат

Пример использования коэффициента приведен в следующей таблице:

Пример использования коэффициента приведен в следующей таблице.				
Результат, Ед/мл		x 3,2	Результат, ВАУ/мл	
Пограничный диапазон	8 - 11		25,6 – 35,2	
Калибратор 5 (cut-off)	10		32	
Диапазон измерения	1 - 120		3,2 - 384	
	Ед/мл		ВАУ/мл	Результат
Образец 1	<1 (min)		<3,2 (min)	отрицат.
Образец 2	5,5		17,6	отрицат.
Образец 3	10,1		32,3	погранич.
Образец 4	25,0		80,0	положит.
Образец 5	108,8		348,2	положит.
Образец 6	>120 (max)	>384 (max)	положит.	

Критерий приемлемости: отклонение коэффициента пересчета не должно превышать $\pm 10\%$.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

При каждом проведении анализа значение ОП калибратора и относительные единицы, полученные для положительного и отрицательного контрольных образцов, должны укладываться в диапазоны, определенные для каждого лота набора реагентов.

К набору реагентов прилагается сертификат контроля качества, содержащий эти данные. Если значения, полученные для контрольных образцов, не укладываются в указанные диапазоны, результаты данного исследования являются недостоверными и его необходимо повторить.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Набор предназначен только для *in vitro* диагностики.
2. Набор предназначен только для использования в лабораторных условиях.

3. Набор предназначен только для использования квалифицированным медицинским персоналом в соответствии с местными и федеральными нормативными документами.
4. Перед использованием следует полностью прочитать инструкцию. Во избежание получения неверных или ошибочных результатов необходимо строго следовать инструкции. Необходимо строго следовать указаниям, описанным в инструкции по применению (соблюдать время инкубации, вносимые объемы компонентов набора и т.п.).
5. Не допускается использование набора по истечении срока годности, указанного на упаковке.
6. Не допускается использование набора в случае, если упаковка его компонентов повреждена.
7. Замораживание набора не допускается.
8. Не допускается смешивание реагентов из набора компании EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG с реагентами из наборов других производителей.
9. При работе с набором следует соблюдать правила надлежащей лабораторной практики (GLP) и правила техники безопасности, необходимо использовать защитные перчатки, избегать попадания в глаза и на кожу образцов и реагентов. После работы следует тщательно вымыть руки. При попадании на кожу и в глаза, необходимо тщательно промыть водой, снять и постирать загрязненную одежду. В случае проглатывания, следует обратиться за медицинской помощью.
10. Калибраторы и контрольные образцы представляют собой образцы сыворотки крови человека, в которых не обнаружены HBs-антиген, антитела к вирусу гепатита С и антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Тем не менее, все используемые материалы следует считать потенциально инфекционно-опасными и обращаться с ними, соблюдая соответствующие меры предосторожности.
11. Буферный раствор для разведения образцов и буферный раствор для промывки содержат азид натрия в качестве консерванта. В указанных выше концентрациях азид натрия не токсичен и разрешен к применению. Тем не менее, следует избегать попадания на кожу, слизистые оболочки.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Аналитическая чувствительность (предел определения, предел обнаружения)

Предел определения: Limit of Blank (LoB) = 0,86 Ед/мл, Limit of Detection (LoD) = 1,20 Ед/мл

LoB и LoD были определены в соответствии с требованиями, описанными в руководстве EP17-A2 CLSI.

Коэффициент вариации

Определяли стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) в пределах одной лаборатории в соответствии с руководством EP05-A3 CLSI. Для оценки использовали 6 образцов.

Критерии приемлемости:

1. Коэффициент вариации для образцов, концентрация которых больше или равна 7 Ед/мл (концентрация калибратора 5 минус 30%): должен быть $\leq 12\%$
2. Образцы с концентрацией < 7 Ед/мл не должны иметь положительно прореагировавших репликат (≥ 10 Ед/мл); Величина коэффициента вариации не оценивается.

(Образец 1 – матрица, не содержащая исследуемый анализ)

	Образец 1		Образец 2		Образец 3		Образец 4		Образец 5		Образец 6	
Среднее значение	2,53 Ед/мл		7,63 Ед/мл		10,24 Ед/мл		10,23 Ед/мл		30,03 Ед/мл		91,93 Ед/мл	
	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %
Повторяемость	0,226	9,0%	0,266	3,5%	0,326	3,2%	0,270	2,6%	0,709	2,4%	4,220	4,6%
Между постановками	0,350	13,9%	0,578	7,6%	0,749	7,3%	0,983	9,6%	2,533	8,4%	5,311	5,8%
В течение дня	0,417	16,5%	0,637	8,3%	0,817	8,0%	1,020	10,0%	2,630	8,8%	6,784	7,4%
Между днями	0,311	12,3%	0,000*	0,0%	0,578	5,6%	0,000	0,0%	0,000	0,0%	2,142	2,3%
В пределах лаборатории	0,520	20,6%	0,637	8,3%	1,000	9,8%	1,020	10,0%	2,630	8,8%	7,114	7,7%

* В соответствии с расчетной методикой CLSI EP05-A3 (раздел 3.6.2), использованной для данного исследования, нулевое значение SD и CV% не означает, что все полученные в серии измерений результаты идентичны. Это означает, что воздействие факторов, вызывающих ошибку, связанную с проведением анализа в различные дни, пренебрежимо мало по сравнению с влиянием других факторов.

Линейность

Линейность набора Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) исследовали в соответствии с руководством EP06-A CLSI. Набор обладает линейностью, по крайней мере, в диапазоне концентраций 6 - 120 Ед/мл.

Правильность измерения:

Правильность измерения исследована с помощью Международного стандартного образца ВОЗ код NIBSC: 20/136, в серии разведений и выражена через смещение измерения.

Концентрации стандартного образца, БАУ/мл: 500 (разведение 1:2), 250 (1:4), 125 (1:8), 62,5 (1:16), 31,3 (1:32), 15,6 (1:64). Критерий приемлемости: Смещение измерения для каждого образца с известной концентрацией антител к SARS-CoV-2 должно находиться в пределах $\pm 10\%$. В случае соблюдения данного критерия приемлемости измерение считается правильным.

Смещение измерения для каждого образца с известной концентрацией антител к SARS-CoV-2 не превышает 10 %, что соответствует критерию приемлемости. Измерение считается правильным.

Точность измерения

Точность оценивается как соответствие результатов измерений установленным критериям правильности и прецизионности. Если полученные результаты удовлетворяют требованиям, как для критерия правильности, так и прецизионности, измерение характеризуется как точное.

Перекрестная реактивность (аналитическая специфичность):

Оценку перекрестной реактивности определяли путем исследования нативных образцов пациентов. Из-за низкой степени гомологии белка S1 с аналогичными белками других представителей семейства коронавирусов перекрестные реакции с большинством патогенных представителей этого семейства вирусов практически исключены. С помощью набора реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) было протестировано 163 образца, полученных до начала эпидемии SARS-CoV-2 (до января 2020) и содержащих антитела по крайней мере к одному из патогенных коронавирусов человека (HCoV HKU1, HCoV OC43, HCoV NL63, HCoV 229-E). Положительные результаты были получены в 1,2% случаев (2 образца). Таким образом, перекрестная реактивность с представителями семейства патогенных коронавирусов маловероятна. Исключение составляет SARS-CoV-1, имеющий высокую степень гомологии с SARS-CoV-2, из-за чего перекрестные реакции между антителами к этим двумя вирусами представляются вероятными.

Антитела к	n (положит) / n (общее)	% положительных результатов
HCoV	2/163	1,2

Перекрестные реакции с другими факторами, которые могли бы повлиять на результат анализа – антиядерные аутоантитела, антимитохондриальные антитела (АМА), ревматоидный фактор (РФ); неродственные вирусы: Haemophilus influenzae типа В (HIB), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус парагриппа, вирус Эпштейна-Барра (EBV) — отмечены не были. Поствакцинальные антитела к вирусам гриппа и клещевого энцефалита (ТБЕ) также не проявляли перекрестной реактивности. В образцах пациентов с высокими титрами антител к аденовирусу и энтеровирусу, очень высокими титрами антиядерных аутоантител и с острой тяжелой бактериальной пневмонией были выявлены слабо положительные результаты в очень редких случаях.

Группа	n (положит) / n (всего)	% положительных результатов
Haemophilus influenzae типа В (HIB)	0/5	0
Вирус гепатита В (HBV)	0/6	0
Вирус гепатита С (HCV)	0/6	0
Грипп (вакцинация)	0/40	0
Клещевой энцефалит (ТБЕ) (вакцинация)	0/25	0
Респираторно-синцитиальный вирус (RSV)	0/35	0
Аденовирус	1/30	3,3
Вирус парагриппа	0/30	0
Энтеровирус	1/30	3,3
Вирус Эпштейна-Барра (EBV)	0/22	0
Антиядерные аутоантитела	1/40	2,5
Антимитохондриальные антитела (АМА)	0/19	0
Ревматоидный фактор (РФ)	0/40	0
Острая бактериальная пневмония	1/58	1,7

Влияние интерферирующих веществ

Оценку влияния интерферирующих веществ проводили с использованием нативных образцов пациентов, добавляя потенциально интерферирующие вещества в нескольких концентрациях. Определяли степень отклонения значений концентрации аналита, полученных в образцах с добавленными потенциально интерферирующими образцами и без них.

Гемолитические, липемические и желтушные образцы не показали влияния на результат вплоть до концентраций 10 мг / мл гемоглобина, 20 мг / мл триглицеридов и 0,4 мг / мл билирубина.

Лекарственные препараты не показали влияния на результат вплоть до концентраций 200 мг/л парацетамола, 900 мг/л аспирина, 500 мг/л ибупрофена, 150 мг/л ацетилцистеина.

Критерий приемлемости: Значение концентрации соответствующего интерферента, при котором относительное отклонение между результатами контрольного образца и интерференционного образца находится в пределах $\pm 10\%$.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Диагностическая чувствительность

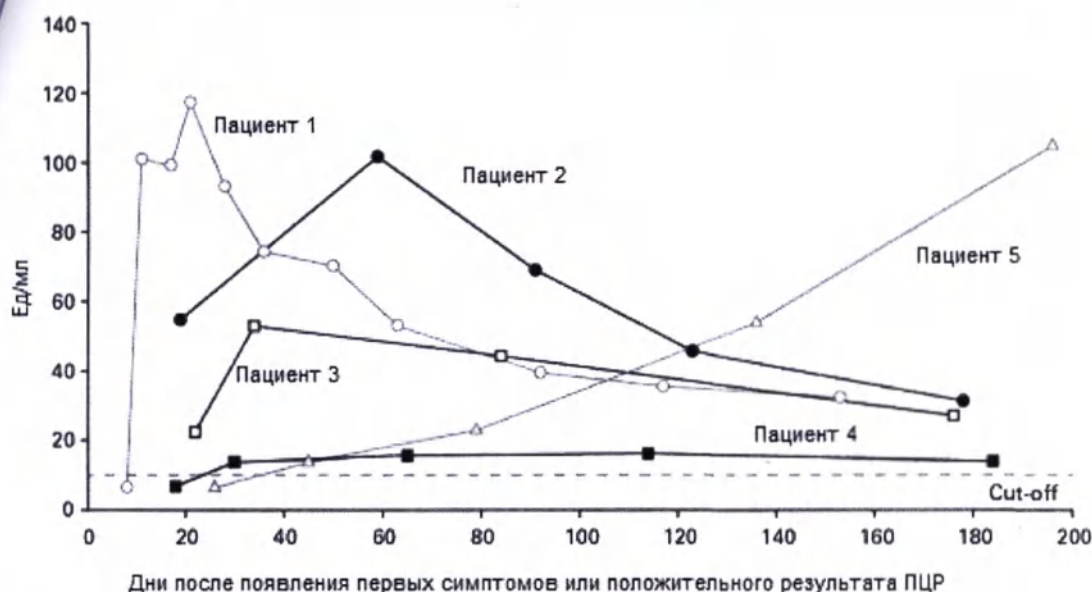
Чувствительность определяли путем исследования 202 образцов от 194 пациентов из стран Европы. Наличие инфекции SARS-CoV-2 у этих пациентов было подтверждено для каждого образца с помощью исследования ОТ-ПЦР (одна проба), выполненного на ранней стадии заболевания. При исследовании образцов, полученных на ранней стадии (<10 дней после появления симптомов или положительного результата прямого определения) для набора реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) был получен показатель чувствительности 56,7%. Чувствительность данного метода при исследовании образцов, полученных после 10 дней, составила 90,3 %. Пограничные результаты (n=7) не учитывались.

Дни после появления симптомов или положительного результата прямого определения РНК	Набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)		
	Положительный	Отрицательный	Чувствительность
≤ 10	17	13	56,7%
> 10	150	16	90,3%

Для 46 пациентов, у которых инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена с помощью теста RT-PCR, было последовательно получено несколько образцов. В 93,2% случаев был получен положительный результат после 21 дня с момента появления первых симптомов или прямого обнаружения возбудителя.

Дни после появления симптомов или положительного результата прямого определения РНК	Набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)			
	Положительный	Пограничный	Отрицательный	Чувствительность
≥ 21	41	2	3	93,2%

Время сероконверсии и активности антител у разных людей может значительно различаться. У большинства пациентов антитела обнаруживаются после 10-го дня после появления симптомов или положительного результата прямого обнаружения патогена. По некоторым данным в отдельных случаях синтез IgG-антител был сильно отсрочен (> 4 недель после появления симптомов или положительного результата прямого обнаружения). На приведенных ниже графиках представлены результаты выявления антител с помощью набора EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG).



Специфичность

Чтобы оценить специфичность набора реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG), было проведено исследование 113 образцов сыворотки крови, которые были положительными в отношении различных вирусных антител или ревматоидного фактора, а также 97 образцов пожилых людей. Также было протестировано 230 образцов сыворотки крови бессимптомных доноров и доноров с симптомами лихорадки Зика во время эпидемии в Колумбии. Кроме того, было протестировано 1018 образцов сыворотки крови здоровых доноров, детей и беременных женщин, полученных до эпидемии COVID-19. При расчете специфичности пограничные значения ($n=7$) не учитывались. Специфичность составила 99,8%. Результаты приведены в таблице.

Панель	Количество (n)	Набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)
		Специфичность
Здоровые доноры крови	849	99,9%
Беременные женщины	99	99,0%
Дети	70	100,0%
Пожилые люди	97	100,0%
Здоровые доноры во время эпидемии вируса Зика в Колумбии	150	100,0%
Доноры с симптомами лихорадки Зика во время эпидемии в Колумбии	80	98,7%
Заболевания, вызванные другими патогенными для человека коронавирусами	11	100,0%
Грипп (после вакцинации)	40	100,0%
Вirus Эпштейн-Барр (гетерофильные антитела)	22	100,0%
Ревматоидный фактор	40	100,0%
Всего	1458	99,8%

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

1. Для постановки диагноза не следует руководствоваться только результатами серологического теста. Необходимо учитывать клинические симптомы пациента и результаты других тестов, например, прямого обнаружения патогенного организма. Отрицательный результат серологического теста не исключает наличия заболевания.
2. Отрицательный результат серологического теста не исключает инфекции. Особенно на ранней стадии инфекции антитела могут еще отсутствовать или присутствовать в слишком малых для обнаружения количествах. Положительная или отрицательная интерпретация пограничного результата не является надежной. Если есть характерные клинические симптомы, но при этом

результаты теста неопределенные или отрицательные, рекомендуется проведение дополнительных тестов, основанных на других методах. Положительный результат указывает на имевший место контакт с возбудителем. Высокие уровни специфических антител IgG (увеличение больше, чем в 2 раза) или их появление (сероконверсия) в повторной пробе, взятой через 7-10 дней после первой, указывают на острую инфекцию. При этом обе пробы следует тестировать в одной постановке ИФА.

3. Необходимо строго соблюдать объемы дозирования, времена инкубации, температуру инкубации, указанные в инструкции, чтобы избежать получения некорректных результатов.
4. Соблюдение правильной процедуры сбора и хранения образцов очень важно!
5. Связывающая активность антител и активность используемого фермента зависят от температуры. Поэтому рекомендуется использовать термостат для инкубации планшетов на всех этапах инкубации.
6. Корректность работы набора реагентов подтверждена только по отношению к образцам сыворотки и плазмы крови.
7. Недостаточная промывка (например, менее 3-х циклов промывки, слишком малые объемы буферного раствора для промывки или слишком короткое время замачивания) может привести к ошибочным результатам.
8. Избыток остаточной жидкости (больше 10 мкл) в лунках после промывки планшета может повлиять на ферментативную реакцию и снизить оптическую плотность раствора в лунках.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И РЕМОНТ

Данное изделие не подлежит техническому обслуживанию и ремонту.

УТИЛИЗАЦИЯ

Набор должен быть утилизирован после окончания срока годности или, по окончании его использования. Утилизация набора, его компонентов и упаковки должна осуществляться в соответствии с установленными в лаборатории правилами утилизации биологических отходов. С исследуемыми образцами, калибраторами, контролями и проинкубированными стрипами микропланшетов следует обращаться как с потенциально инфицированными материалами. Они могут содержать опасные вещества человеческого происхождения.

Любые расходные материалы должны быть обеззаражены, помещены в контейнер для биологически отходов и дезинфицированы с помощью утвержденных процедур, последующая утилизация должна проходить в соответствии с местными/государственными нормами.

При использовании в медицинских учреждениях утилизировать по классу А или Б (СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий").

СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности набора – 12 месяцев. Набор и/или компоненты набора необходимо использовать до даты «Годен до», указанной на упаковке. Не применять по истечению этой даты.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

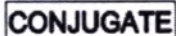
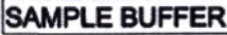
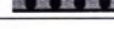
Гарантия EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG действует только при условии, что набор используется в соответствии с инструкцией по применению. Все предупреждения, содержащиеся в инструкции по применению, следует считать необходимой частью гарантии EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG обеспечивает гарантию на свои изделия до даты «Годен до», указанной на упаковке.

В случае выявления каких-либо дефектов упаковки или самих изделий свяжитесь с представителями ЗАО «АНАЛИТИКА», являющегося уполномоченным представителем компании EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG в Российской Федерации.

Графические символы, используемые на маркировке наборов

Символ	Расшифровка
Маркировка вторичной упаковки (коробка)	
	Лот
	Каталожный номер
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Производитель
	Температура хранения
	Годеи до
EUROIMMUN 	Логотип производителя
	Знак биологической опасности
	Перед использованием необходимо ознакомиться с инструкцией по применению Содержимого достаточно для выполнения <n> тестов
	
	Штрихкоды
	
	
	
Маркировка первичной упаковки микропланшета (фольгированная упаковка)	
	Лунки микропланшета, покрытые антигенами, в рамке-держателе (стрипы)
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годеи до
	Штрихкод

EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки калибратора 1/ калибратора 2 / калибратора 3/ калибратора 4 / калибратора 5 / калибратора 6 (флакон)	
CAL 1 CAL 2 CAL 3 CAL 4 CAL 5 CAL 6	Калибратор 1/ Калибратор 2 / Калибратор 3/ Калибратор 4 / Калибратор 5 / Калибратор 6
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годеи до
	Знак биологической опасности
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки образца контрольного, положительного (флакон)	
	Образец контрольный, положительный
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годеи до
	Знак биологической опасности
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки образца контрольного, отрицательного (флакон)	
	Образец контрольный, отрицательный
	Лот
	Только для in vitro диагностики

	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Знак биологической опасности
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки конъюгата ферментного (флакон)	
	Конъюгат ферментный
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки раствора буферного для разведения образцов (флакон)	
	Раствор буферный для разведения образцов
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки раствора буферного для промывки (флакон)	
	Раствор буферный для промывки
	Лот
	Только для in vitro диагностики

	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки раствора хромогена/субстрата (флакон)	
SUBSTRATE	Раствор хромогена/субстрата
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Чувствителен к свету
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя
Маркировка первичной упаковки стоп-реагента (флакон)	
STOP SOLUTION	Стоп-реагент
	Лот
	Только для in vitro диагностики
	Маркировка CE
	Температура хранения
	Годен до
	Штрихкод
EUROIMMUN 	Логотип производителя

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (ЕВРОИММУН Медицинские Лаборатории),
 Seekamp 31, 23560 Lübeck, Германия, телефон: +49 451 5855-0; факс: +49 451 5855-591.

РАЗРАБОТЧИК

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (ЕВРОИММУН Медицинские Лаборатории),
 Werkstraße 1, 23942 Dassow, Германия.

МЕСТО ПРОИЗВОДСТВА

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (ЕВРОИММУН Медицинские Лаборатории),
 Seekamp 31, 23560 Lübeck, Германия,
 EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (ЕВРОИММУН Медицинские Лаборатории),
 Werkstraße 1, 23942 Dassow, Германия.

УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАО "АНАЛИТИКА", 129343, г. Москва, проезд Серебрякова, д. 2, корп. 1

Для корреспонденции: 129343, Москва, а/я 93

Телефон: (495) 737-03-63, (800) 200-19-89

Факс: (495) 737-03-65

www.analytica.ru

info@analytica.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 536-44
2. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathúna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, et al. International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19). Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One.* 2020; 15(9): e0239235
3. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020; 12(2): 135
4. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020 Apr 9.
5. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020; 172(11): 726-34
6. Xiao SY, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020; 92(5): 464-7
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251-61
8. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021; 184(4): 861-80
9. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, Geurts van Kessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7)
10. Swadling L, Maini MK. T cells in COVID-19 - united in diversity. *Nat Immunol.* 2020; 21(11): 1307-8
11. Ortega N, Ribes M, Vidal M, Rubio R, Aguilar R, Williams S, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 4740.

Приложение к инструкции по применению

набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG))

Введение

В этом документе содержится информация о международных нормативных документах / стандартах, которым соответствует набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG))

Перечень международных нормативных документов/стандартов

№	Стандарт	На английском	На русском
1	Directive 98/79/EC	Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices	Директива 98/79/ЕС Европейского Парламента и Совета Евросоюза от 27 октября 1998 на медицинские изделия для диагностики in vitro
2	ISO 13485: 2016	Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
3	EN ISO 18113-1:2011	In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: Terms, definitions and general requirements (ISO 18113-1:2009)	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 1, Термины, определения и общие требования (ISO 18113-1:2009)
4	EN ISO 18113-2:2011	In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use (ISO 18113-2:2009)	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 2, Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения (ISO 18113-2:2009)
5	ISO 14971:2012	Medical devices – Application of risk management to medical devices	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
6	EN 13612:2002	Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
7	ISO 15223-1:2016	Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied. Part 1: General requirements	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1, Основные требования
8	EN ISO 17511:2003	In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам
9	EN ISO 23640:2015	In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro

Nummer 35/2022 des Urkundenverzeichnisses

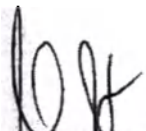
Die Frage des Notars nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Der Notar stellte fest, dass er mangels hinreichender Sprachkenntnisse eine Prüfung des Textes nicht vornehmen konnte.

Hiermit beglaube ich die vorstehende, vor mir vollzogene Namensunterschrift auf Seite 1 der Urkunde

**des Herrn Dr. Wolfgang Schlumberger, geb. am 09.04.1968,
p.A. Seefisch 31, 23560 Lübeck
- von Person bekannt -**

Lübeck, den 1. Februar 2022


(W. Becher)
Notar

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Wolfram Becher

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel des

Notars Wolfram Becher in Hansestadt Lübeck

Bestätigt

5. in Lübeck

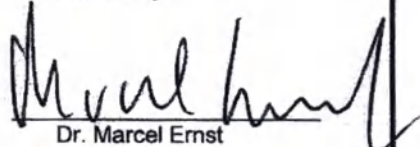
6. am 17. Februar 2022

7. durch die Präsidentin des Landgerichts Lübeck

8. unter Nr. 910 a – 165/2022

9. Siegel

10. Unterschrift
In Vertretung


Dr. Marcel Ernst



Эксплуатационная документация на медицинское изделие

Набор реагентов для качественного и количественного определения антител IgG
к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека
(Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG))

Любек, дата: 01 февраля 2022 г.

/подпись/

Др. Вольфганг Шлюмбергер
Председатель исполнительного совета

Штамп

ЕВРОИММУН
ПеркинЭльмер компании
ЕВРОИММУН Медицинише
Лабордиагностика АГ
23560, Любек, Зеерамп, 31, Германия
Тел.: 0451/2032-0
факс: 0451/2032-100
info@euroimmun.de
www.euroimmun.de

ЕВРОИММУН Медицинише Лабордиагностика АГ

Исполнительный совет: Др. Вольфганг Шлюмбергер (председатель), Сюзанна Александрович, Дирк Бекер
Председатель наблюдательного совета: Др. философии Прахлад Сингх. Торговый реестр Любека HRB 2330

Номер 35 нотариального реестра за 2022 год

На вопрос о заинтересованности нотариуса в предмете нотариального действия согласно § 3 п. 1 № 7 Закона "О нотариальном удостоверении" был дан отрицательный ответ.

Нотариус заявляет, что не обладает достаточными знаниями языка для проверки содержания текста.

Настоящим свидетельствую подлинность предстоящей подписи, поставленной в моем присутствии на стр. 1 настоящего документа:

Др. Вольфганг Шлюмбергера, 09.04.1960 г.р.,
адрес: Зеерамп 31, 23560, Любек,
— известного мне лично —

Любек, 01 февраля 2022 г.

/подпись/
(В. Бехер)
Нотариус

Гербовая печать: Вольфрам Бехер, нотариус в ганзейском городе Любеке

Гербовая печать на шивке: Вольфрам Бехер, нотариус в ганзейском городе Любеке

АПОСТИЛЬ
(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 г.)

1. Страна: Федеративная Республика Германия

Настоящий официальный документ

2. подписан: Вольфрамом Бехером

3. выступающим в качестве: нотариуса

4. скреплен печатью: нотариуса Вольфрама Бехера в ганзейском городе Любеке

УДОСТОВЕРЕНО:

5. в Любеке

6. 17 февраля 2022 г.

7. Председателем Земельного суда Любека

8. за № 910 а – 166/2022

9. Печать:

Гербовая печать: Земельный суд Любека, 37

10. Подпись:

от имени

подписи

Др. Марсель Эрнст

Текст данного документа перевел с английского и немецкого языков на русский язык
переводчик  Левашова Анна Юрьевна

Российская Федерация
Город Москва.

Тринадцатого апреля две тысячи двадцать второго года.

Я, Орлова Марина Анатольевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Левашовой Анны Юрьевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/422-н/77-2022-1- 

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб.

М.А. Орлова



Российская Федерация
Город Москва

Тринадцатого апреля две тысячи двадцать второго года

Я, Король Виктория Алексеевна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: N 08/82-н/77-2022

Уплачено за совершение нотариального действия: 1174 500 руб.



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью двадцать

четыре ЛИСТОВ.

Нотариус

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью

24 ЛИСТОВ.

Нотариус