

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор



М.Д. Хусаинов

2022 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению набора реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени
«РеалБест РНК SARS-CoV-2/Омикрон»

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-CoV-2/Омикрон» предназначен для качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон путем выявления характерных для вариантов BA.1, BA.1.1, BA.2 и BA.3 мутаций в гене нуклеокапсида (N) и спайкового белка (S) (Ndel31-33 и ins214EPE, соответственно) в клинических образцах (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки) методом, основанным на обратной транскрипции вирусной РНК с последующей амплификацией кДНК в полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. Область применения: набор реагентов используется для диагностики коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, (COVID-19), у лиц с симптомами ОРВИ и контактировавших с заболевшим COVID-19, не зависимо от их возраста, а также у лиц без признаков ОРВИ (в очагах инфекции/ в условиях распространения инфекции) с целью раннего выявления коронавируса с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Штамм Омикрон является генетическим вариантом особого эпидемиологического значения (Variant of Concern, VOC).

2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРА

2.1. Принцип метода

Принцип анализа основан на регистрации процесса амплификации выбранных специфических фрагментов кДНК (полученной методом обратной транскрипции из РНК

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

коронавируса SARS-CoV-2), заключающегося в повторяющихся циклах: температурная денатурация, отжиг праймеров на комплементарные последовательности, достройка полинуклеотидных последовательностей с этих праймеров Taq-полимеразой.

Набор позволяет выявлять четыре мишени в геноме SARS-CoV-2:

две мишени в гене полимеразы (RdRp), выявляемые набором одновременно без дифференцировки, характерны для всех генетических вариантов SARS-CoV-2 и обеспечивают их выявление;

две характерные для штамма Омикрон мишени в гене нуклеокапсида (N) и спайкового белка (S) (Ndel31-33 и ins214EPE, соответственно), выявляются одновременно и дифференцированно, что позволяет выявлять все известные сублинии штамма Омикрон SARS-CoV-2: BA.1, BA.1.1, BA.2 и BA.3, и снижает риск ложноотрицательного результата, связанного с изменчивостью вируса.

В основе используемого метода регистрации лежит измерение уровня флуоресценции в каждом цикле ПЦР. Увеличение уровня флуоресценции происходит благодаря использованию специфичного для данной кДНК гибрида зонда, который в ходе реакции связывается с одной из цепей кДНК, обеспечивая также дополнительную специфичность метода. ДНК-зонд содержит на 5'-конце флуоресцентный краситель, а на 3'-конце — гаситель флуоресценции, значительно снижающий интенсивность флуоресценции. В ходе полимеразного синтеза комплементарной цепи зонд расщепляется с 5'-конца, благодаря 5'-3'-нуклеазной активности Taq ДНК-полимеразы и происходит разобщение красителя и гасителя, приводящее по мере накопления продукта реакции к возрастанию уровня флуоресценции. При этом измеряемая интенсивность флуоресценции зависит от количества образовавшихся специфических ампликонов и динамика нарастания уровня флуоресценции определяется исходным количеством РНК SARS-CoV-2 в образце. Амплификация мишеней в генах RdRp, N и S регистрируется независимо в каналах CY5, HEX и ROX, соответственно.

Учёт эффективности выделения РНК из образцов обеспечивается выделением РНК коронавируса SARS-CoV-2 из клинического материала совместно с РНК внутреннего контрольного образца (ВКО).

2.2. Состав набора:

Компонент набора (сокращение) <i>Описание.</i>	Количество
Положительный контрольный образец (ПКО) <i>Бесцветная жидкость, содержит натрия азид (0,05%)</i>	1 пробирка, 1 мл
Готовая реакционная смесь для ОТ-ПЦР (ГРС) <i>Лиофилизированная</i>	96 пробирок
Оптическая пленка	1,5 листа
Вкладыш со штрих-кодом	1 шт.

2.3. Условия применения.

Аналитические и диагностические характеристики набора были валидированы при выделении РНК из клинических образцов (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки,) с использованием набора «РеалБест Сорбитус» производства АО «Вектор-Бест».

Набор применяется с регистрирующими амплификаторами планшетного типа: «CFX96» (фирма Bio-Rad, США); «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Набор рассчитан на проведение анализа 96 образцов, включая контрольные образцы.

Показания к применению.

Набор реагентов используется для диагностики коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, (COVID-19), у лиц с симптомами ОРВИ и контактировавших с заболевшим COVID-19, не зависимо от их возраста, а также у лиц без признаков ОРВИ (в очагах инфекции/ в условиях распространения инфекции) с целью раннего выявления коронавируса с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Штамм Омикрон является генетическим вариантом особого эпидемиологического значения (Variant of Concern, VOC).

Противопоказаний к применению медицинского изделия нет (не применимо).

3. АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

3.1. Аналитическая чувствительность:

Чувствительность выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон, определяемая по стандартному образцу предприятия, составляет 25 копий в ПЦР-пробе (что соответствует $1,4 \times 10^3$ копий/мл исходного образца при использовании для выделения РНК набора «РеалБест Сорбитус»). Образцы с содержанием РНК SARS-CoV-2 и РНК штамма Омикрон по 25 копий в ПЦР-пробе в 100 % случаев дают положительный результат.

3.2. Аналитическая специфичность:

Был проведен *in silico* анализ последовательностей праймеров и набора зондов по базам последовательностей вирусов (грипп А и В, парагрипп 1, 2, 3 и 4 типов, аденовирусы, бокавирусы, метапневмовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и коронавирусы hCoV NL63, hCoV OC43, hCoV 229E, hCoV HKU1, SARS-CoV-2) и микроорганизмов (*Chlamydomonas pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Prevotella spp*, *Leptotrichia spp*, *Corynebacterium spp*, *Neisseria spp*), которые могут присутствовать в респираторном тракте человека. Возможность перекрестных реакций исключена.

Аналитическая специфичность выявления РНК SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон была подтверждена отсутствием перекрестных ложноположительных сигналов при анализе 47 образцов от больных с острыми респираторными инфекциями иной этиологии (вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус (Human respiratory syncytial virus), метапневмовирус (Human metapneumovirus), риновирус (Human rhinovirus), 4 вида вирусов парагриппа (Human parainfluenza virus 1-4), коронавирусы (Human coronavirus 229E, Human coronavirus OC43, Human coronavirus NL63, Human coronavirus HKU1, аденовирусы (Human mastadenovirus) и бокавирус (Human bocavirus)).

3.3. Диагностическая чувствительность:

- диагностическая чувствительность выявления РНК SARS-CoV-2: клинические испытания, проведенные на 93 положительных образцах, содержащих РНК SARS-CoV-2, в т.ч. штамма Омикрон, показали 100 % чувствительность (интервал 96,1 % - 100 %, с доверительной вероятностью 95 %);

- диагностическая чувствительность дифференциального определения штамма Омикрон: клинические испытания, проведенные на 47 положительных образцах, содержащих РНК SARS-CoV-2 штамма Омикрон, показали 100 % чувствительность (интервал 92,5 % - 100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.4. Диагностическая специфичность:

- диагностическая специфичность выявления РНК SARS-CoV-2: клинические испытания, проведенные на 48 отрицательных образцах, не содержащих РНК SARS-CoV-2, показали 100 % специфичность (интервал 92,6 % - 100 %, с доверительной вероятностью 95 %);

- диагностическая специфичность дифференциального определения штамма Омикрон SARS-CoV-2: клинические испытания, проведенные на 46 образцах, содержащих РНК SARS-CoV-2 отличных от Омикрон штаммов, и на 48 отрицательных образцах, не содержащих РНК SARS-CoV-2, (всего 94 образца) показали 100 % специфичность (интервал 96,2 % - 100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.5. Воспроизводимость результатов:

Воспроизводимость результатов. При тестировании в двух независимых постановках двумя разными операторами на четырех сериях набора четырех образцов в 5 повторах каждый внутрипостановочная, межпостановочная, внутрисерийная и межсерийная воспроизводимость результатов составила 100 %. Коэффициент вариации C_t не более 4 %.

3.6. Потенциально интерферирующие вещества.

В клинических испытаниях показано отсутствие влияния потенциально интерферирующих веществ (кровь до 5% и муцин до 5 %) в клинических образцах (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки) на результаты анализа.

4. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

4.1. Потенциальный риск применения набора – класс 3 (Приказ МЗ РФ от 06.06.2012 № 4н).

4.2. Лаборатории, выполняющие исследования по выявлению РНК SARS-CoV-2 с одновременным дифференциальным определением штамма Омикрон, обязаны обеспечить безопасность работы в соответствии с требованиями законодательства в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия.

Набор предназначен для профессионального применения в клинической лабораторной диагностике. К работе с набором допускается только специально обученный персонал с высшим или средним медицинским или биологическим образованием, прошедший подготовку на лицензированных курсах первичной специализации по работе с патогенными для человека микроорганизмами и получивший дополнительное специальное образование на курсах повышения квалификации по молекулярно-биологическим методам диагностики.

4.3. ПКО содержит натрия азид в концентрации, указанной в п. 2.2 «Состав набора».

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

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

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

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

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

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

4.10. При использовании набора образуются отходы классов А, Б, В и Г, которые

классифицируются и уничтожаются (утилизируются) в соответствии с 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»

5. ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

– амплификатор с детекцией флуоресценции в режиме реального времени планшетного типа (с каналами детекции: «Сy5», «FAM», «ROX», «HEX»):

«CFX96», (фирма «Bio-Rad», США; РУ № ФСЗ 2008/03399), «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия; РУ № ФСР 2011/10229);

– ламинарный бокс II класса биологической защиты (например, бокс абактериальной воздушной среды типа БАВп-01-«Ламинар-с», фирма Ламинарные системы, Россия; РУ № ФСР 2010/07111);

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

– мини-шейкер планшетный, обеспечивающий частоту вращения 1200 об/мин (например, «PSU-2Т», фирма «BioSan», Латвия; РУ № ФСЗ 2011/09795);

– дозаторы одноканальные с переменным объемом, со сменными наконечниками (например, фирма «Biohit», Финляндия; РУ № РЗН 2019/9356);

– одноразовые наконечники для дозаторов с защитным фильтром/аэрозольным барьером (например, фирма «Sartorius», Германия; РУ № РЗН 2020/9707);

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

– штативы для микропробирок вместимостью 2 мл и 0,2 мл (например, фирма SSI, США; РУ № ФСЗ 2011/10287);

– контейнер для сбора отходов (например, «Контейнер для сбора острого инструментария – МК-01», фирма «КМ-ПРОЕКТ»; РУ № РЗН 2017/5395);

– нож канцелярский или ножницы.

6. ПОДГОТОВКА АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ И РЕАГЕНТОВ

6.1. Подготовка анализируемых образцов.

Взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала осуществляется согласно МУ 1.3. 2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности». и МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» (в редакции МР 3.1.0174-20, утвержденных Роспотребнадзором 30.04.2020).

При проведении работ с клиническими образцами в лаборатории, включая процесс

выделения РНК из них, необходимо обеспечить безопасность работы в соответствии с требованиями законодательства в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия.

Для анализа используется РНК, выделенная из клинического материала (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки) с помощью набора «РеалБест Сорбитус» (АО «Вектор-Бест», Россия, РУ № РЗН 2020/11364) согласно инструкции по применению набора.

Каждая группа образцов, проходящая через процедуру выделения РНК, должна содержать ПКО, который является компонентом данного набора, и отрицательный контрольный образец (ОКО), который является компонентом набора для выделения.

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

6.2. Подготовка реагентов.

6.2.1. Перед началом работы извлечь набор из холодильника, выдержать пробирки с ГРС в упаковке (не вскрывая!) при температуре (18-26) °С не менее 30 минут.

Затем вскрыть упаковку, аккуратно с помощью канцелярского ножа или ножниц отрезать необходимое количество (по числу подготовленных проб, включая контрольные образцы: (1 ОКО и 1 ПКО) пробирок с ГРС. Отрезать пробирки следует вместе с покрывающей их пленкой.

Внимание! Неиспользованные пробирки с ГРС упаковать в пакет с осушителем, удалить из него лишний воздух и плотно закрыть зажим. После первого вскрытия упаковки ГРС хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

6.2.2. ПКО после вскрытия пробирки хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

7. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

7.1. Необходимое количество (по числу подготовленных проб, включая контрольные образцы) пробирок с ГРС пронумеровать и расположить в штативе.

Внимание! Надписи следует располагать на боковой части пробирок.

7.2. Аккуратно удалить плёнку, закрывающую пробирки.

Внимание! При удалении плёнки следите, чтобы вместе с ней не была удалена ГРС.

В каждую пробирку дозатором, используя для каждого образца индивидуальный накопчик с фильтром, внести по 35 мкл раствора выделенной РНК. Время от начала внесения в ГРС до запуска ОТ-ПЦР должно быть не более 30 минут.

7.3. Заклеить пробирки оптической плёнкой.

Внимание! Нельзя наносить на оптическую плёнку какие-либо надписи. Оптическая плёнка должна оставаться чистой!

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

7.5. Поместить пробирки в амплификатор.

7.6. Запрограммировать прибор для проведения реакции ОТ-ПЦР (программирование амплификатора проводить в соответствии с инструкцией к прибору):

1 стадия: 50 °C – 15 минут;

2 стадия: 94 °C – 1 минута;

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

*Измерение флуоресценции проводить при 60 °C.

7.7. Выбрать каналы детекции результатов амплификации кДНК ВКО и кДНК возбудителя инфекции:

«Cy5» – для регистрации сигнала кДНК мишени в геноме SARS-CoV-2, характерной для всех штаммов;

«ROX» и «HEX» – для регистрации сигналов кДНК двух мишеней в геноме SARS-CoV-2, характерных для штамма Омикрон;

«FAM» – для регистрации сигнала кДНК ВКО.

7.8. Запрограммировать положение пробирок с исследуемыми образцами и контрольными образцами, согласно инструкции к используемому прибору.

7.9. Запустить амплификатор для выполнения заданного протокола.

7.10. При использовании в КДЛ лабораторной информационной системы (ЛИС) применяется вкладыш со штрих-кодом как идентификатор анализа.

8. АНАЛИЗ И УЧЁТ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1. Условия анализа и учёта результатов.

8.1.1. В ПКО программа должна фиксировать:

– нарастание сигнала амплификации кДНК ВКО (канал «FAM») и определять значение порогового цикла C_t ВКО;

– нарастание сигнала амплификации кДНК SARS-CoV-2 (канал «Cy5») и определять значение порогового цикла C_t ПКО;

– нарастание сигналов амплификации кДНК штамма Омикрон (каналы «ROX» и «HEX») и определять значения пороговых циклов C_t ПКО.

8.1.2. В ОКО программа должна фиксировать нарастание сигнала амплификации кДНК ВКО (канал «FAM») и определять C_t ВКО, при этом программа не должна регистрировать нарастания сигнала специфического продукта амплификации по каналам «Cy5», «ROX» и «HEX».

Если для ОКО определяется значение C_t по каналам «Cy5», «ROX» и «HEX», то это свидетельствует о наличии контаминации (см. п. 8.2.4).

8.1.3. В каждом исследуемом образце программа должна фиксировать нарастание сигнала амплификации кДНК ВКО (канал «FAM») и определять C_t ВКО.

8.2. Учёт результатов.

8.2.1 Вычислить $(Ct\ ВКО)_{ср}$ как среднее значение $Ct\ ВКО$ всех анализируемых образцов (включая ПКО и ОКО). Отбраковке подлежат значения $Ct\ ВКО$, отличающиеся более чем на 2 от значения $(Ct\ ВКО)_{ср}$. После отбраковки пересчитать $(Ct\ ВКО)_{ср}$ для оставшихся значений.

8.2.2. Анализируемый образец считается отрицательным (не содержащим РНК SARS-CoV-2), если для этого образца значения Ct по каналам «Cy5», «ROX» и «HEX» не определяются или больше 40.

Если для такого образца значение $Ct\ ВКО$ превышает значение $(Ct\ ВКО)_{ср}$ более чем на 2, то результат по данному образцу не подлежит анализу и учету как отрицательный. Необходимо провести повторный анализ данного образца, начиная с этапа выделения РНК.

8.2.3. Анализируемый образец считается положительным (содержащим РНК SARS-CoV-2), если для этого образца хотя бы по одному из каналов: «Cy5», «ROX» и «HEX» определяется Ct со значением меньше или равным 40. При этом, если такое значение Ct определяется хотя бы по одному из каналов «ROX» и «HEX», то это свидетельствует о принадлежности SARS-CoV-2 к штамму Омикрон. Если такое значение Ct определяется только по каналу «Cy5» и не определяется по каналам «ROX» и «HEX», то это другой (не Омикрон) штамм SARS-CoV-2.

8.2.4. В случае контаминации все положительные результаты по данной индивидуальной постановке ПЦР считаются недостоверными. Требуется предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить анализ всех образцов данной постановки, для которых получен положительный результат. Образцы данной постановки, анализ которых дал отрицательный результат, следует учитывать, как отрицательные.

9. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ, ХРАНЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА

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

9.2. Хранение набора в упаковке предприятия-изготовителя должно осуществляться при температуре $(2-8)^\circ\text{C}$ в течение всего срока годности в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

9.3. Срок годности набора – 12 месяцев¹ со дня выпуска. Не допускается применение наборов по истечении срока их годности.

9.4. Для получения надёжных результатов необходимо строгое соблюдение

¹ Не верифицировано данными исследования в режиме реального времени

инструкции по применению набора.

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

10. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

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

Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.

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

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

По вопросам, касающимся качества набора «РеалБест РНК SARS-CoV-2/Омикрон», следует обращаться в АО «Вектор-Бест» по адресу: 630117, г. Новосибирск-117, а/я 492, тел.: (383) 252-51-62, 227-60-30; тел./факс: (383) 252-51-81, 252-51-77;

E-mail: plkobtk@vector-best.ru

Консультацию специалиста по работе с набором можно получить по тел.: (383) 252-51-75.

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

Сек

А.В. Трухина

Директор по производству
АО «Вектор-Бест»

В.К. Ткачев

В.К. Ткачев

Директор ФГБНУ «ФИЦ ФТМ»,
академик РАН, д.м.н., профессор



М.И. Воевода

М.И. Воевода

Всего прошито, пронумеровано и скреплено подписью
и печатью 10 (десять) листов
Директор ФИЦ ФТМ, академик РАН
д.м.н., профессор М.И. Воевода

«01» 03 2022г.

