

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор по научной работе Федерального
бюджетного учреждения науки
"Центральный научно-исследовательский
институт эпидемиологии" Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека



В. Г. Акимкин

«07» мая 2022 г.

М.П.

**Копия Инструкции по применению с приложением для России на
медицинское изделие для диагностики in vitro**

Набор реагентов для количественного определения циклоспорина
иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на
иммунохимических анализаторах ARCHITECT «Циклоспорин Реагенты
(ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)», производства «Эбботт Ирландия,
Диагностическое подразделение» (Abbott Ireland Diagnostics Division), AIDD,
Finisklin Business Park, Sligo, Ireland (Ирландия)



КОПИЯ

Abbott Ireland

Diagnostics Division,
Finisklin Business Park,
Finisklin,
Sligo,
Ireland

Tel. +353 71 9156200
Fax +353 71 9171718

I, Rachel Hannon, Regulatory Affairs Specialist, Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland, hereby certify that the attached document that keep the number of pages indicated below is the Instruction for use for the medical device. This document is in a full compliance with actual manuals of manufacturer.

Я, Рейчел Хэннон Специалист по вопросам регулирования, подразделение диагностики Эбботт Ирландия, бизнес-парк Финишклин, Слайго, Ирландия (Rachel Hannon, Regulatory Affairs Specialist, Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland), настоящим удостоверяю, что прилагаемый документ в нижеприведенном объеме страниц, является инструкцией по применению. Этот документ полностью соответствует фактической документации производителя.

Документ (document)	Наименование медицинского изделия (Name of the medical device)	Кол-во страниц (number of pages)
Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical devise)	Набор реагентов для количественного определения циклоспорина иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах ARCHITECT «Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)»	12

По тексту инструкции встречаются варианты наименования медицинского изделия, приведенные в таблице ниже, которые считаются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes following variants of medical device's names that are considered authentic and equivalent):

Наименование на английском языке (Medical device name in English)	Наименование медицинского изделия на русском языке (Medical device name in Russian)	Сокращенное наименование медицинского изделия (Medical device short name)
ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения циклоспорина иммунохемилюминесцентным	Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent



Abbott Ireland
Diagnostics Division,
Finiskin Business Park,
Finiskin,
Sligo,
Ireland

Tel. +353 71 9156200
Fax +353 71 9171718

	методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах ARCHITECT «Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)»	Kit)
--	--	------

Signed: Rachel Hannon

Date: 25 Nov 22

Rachel Hannon
Regulatory Affairs Specialist
Abbott Ireland Diagnostics Division
Sligo, Ireland

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC)
CERTIFIED CORRECT IN ALL GOOD FAITH

Geraldine Courtenay 01/04/
Authorised Official
2022





Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)

REF 3R30-25

ru
Cyclosporine
3R30
H06279R04
B3R30R

См. выделенные изменения. Редакция: июнь 2021 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется. Только для использования в медицинских лабораториях.

■ НАЗВАНИЕ

Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

Тест ARCHITECT Cyclosporine является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA), предназначенным для количественного определения циклоспорина в цельной крови человека на анализаторе ARCHITECT i System.

Тест ARCHITECT Cyclosporine предназначен для использования в качестве вспомогательного средства оценки состояния пациентов с трансплантатами сердца, печени и почки, которым назначена терапия циклоспорином.

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид грибкового происхождения и является мощным иммунодепрессантом.¹ Он используется как основной агент при проведении иммунодепрессивной терапии для пересадки solidных органов. Предполагается, что иммунодепрессия является результатом нарушения транскрипции гена IL-2 и экспрессии Т-клеточного рецептора.² Циклоспориновая терапия значительно улучшила приживление трансплантатов сердца, печени и почек.^{3, 4}

Циклоспорин можно применять внутривенно или перорально. Абсорбция из желудочно-кишечного тракта неровная, непредсказуемая и неполная.⁵ Биологическая доступность возрастает во время лечения, так что пероральные дозы следует постепенно снижать в целях поддержания постоянной концентрации циклоспорина в крови.⁶ Мониторинг концентраций циклоспорина в крови помогает регулировать дозировку для пациента и препятствует возникновению неэффективности терапии вследствие недостаточной дозировки циклоспорина или токсичности вследствие передозировки.^{7, 8} Циклоспорин почти полностью выводится путем печеночного метаболизма; энзимы цитохрома P-450 отвечают за биотрансформацию циклоспорина и его метаболитов. Выявлено более тридцати метаболитов.⁹ Предварительные данные указывают на то, что метаболиты циклоспорина являются менее иммунодепрессивными и менее токсичными, чем их исходное соединение.¹⁰

На концентрацию циклоспорина в крови оказывают влияние многие препараты. Эти препараты изменяют концентрацию циклоспорина в крови путем стимуляции метаболизма, препятствования метаболизму препарата или влияния на абсорбцию препарата. Подобные взаимодействия между циклоспорином и даназолом, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом, метоклопрамидом, никардипином, верапамилом, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином и котримоксазолом подтверждены документальными доказательствами.¹¹

Применение циклоспорина связано с серьезными токсическими побочными эффектами, в основном с нефротоксичностью и гепатотоксичностью.^{12, 13} К другим побочным эффектам относятся диарея, гиперплазия десен, тошнота, рвота, парестезия, тремор и повышенное кровяное давление.¹⁴

Некоторые исследования продемонстрировали преимущества мониторинга концентраций циклоспорина, среди которых уменьшение количества доказанных биопсией случаев острого отторжения.¹⁵

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является автоматизированным двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения циклоспорина в цельной крови человека с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

До начала автоматизированных операций на системе ARCHITECT i System осуществляется ручная предварительная обработка образца, в ходе которой образец цельной крови лизируется с помощью солибилизирующего реагента, экстрагируется с помощью реагента преципитации и центрифугируется. Супернатант декантируется в пробирку предварительной обработки трансплантата, которая помещается в систему ARCHITECT i System.

Смешиваются образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к циклоспориному, и дилуент теста. Смесь инкубируется. Циклоспорин, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к циклоспориному. Смесь промывается. После промывки добавляется акридин-меченый конъюгат циклоспорина для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются триггерный и претриггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством циклоспорина, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы, существует обратная зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)
3R30

Объем (mL), указанный в следующей таблице, обозначает объем на флакон.

REF	3R30-25
Количество тестов в наборе	100
Количество наборов в упаковке	1
Количество тестов в упаковке	100
MICROPARTICLES	8.0 mL
CONJUGATE	12.0 mL
ASSAY SPECIFIC DILUENT	10.0 mL
MICROPARTICLES	Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к циклоспориному (мышинными, моноклональными), в MOPS-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.16% твердого вещества. Консерванты: азид натрия и ProCin 950.

REF	3R30-25
CONJUGATE	Акридин-меченый конъюгат циклоспорина в цитратном буфере с детергентом. Минимальная концентрация: 0.60 ng/mL. Консервант: ProClin 300.
ASSAY SPECIFIC DILUENT	MES-буфер и NaCl. Консервант: ProClin 300.

Предупреждения и меры предосторожности

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*
- **Rx ONLY**

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт подразумевает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, и все расходные материалы, загрязненные потенциально инфекционными материалами, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими, предположительно содержащими инфекционные агенты или загрязненные ими, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие региональные, государственные и местные правила биологической безопасности. 18-19

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: **MICROPARTICLES**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит 4-морфолинопропансульфоновую кислоту*, метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H316*	Вызывает легкое раздражение кожи.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

* Не применимо на территории действия Регламента ЕС № 1272/2008 (CLP) или Стандарта оповещения об опасности Управления США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA) 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CONJUGATE / ASSAY SPECIFIC DILUENT	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H402*	Вредно для водных организмов.
H412	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P273	Не допускать попадания в окружающую среду.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

* Не применимо на территории действия Регламента ЕС № 1272/2008 (CLP).

Для безопасной утилизации данного продукта следуете местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- Не смешивайте реагенты из одной или разных упаковок.
- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. Инструкции по перемешиванию микрочастиц см. в разделе ПРОЦЕДУРА. Процедура анализа данной инструкции по применению.
- **НЕОБХОДИМО** использовать предохранительные крышки для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Достоверность результатов теста не может быть гарантирована, если предохранительные крышки не использовались в соответствии с данной инструкцией по применению.

- Во избежание контаминации при установке предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом надевайте чистые перчатки.
- После помещения предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом не переворачивайте флакон, так как это приведет к вытеканию реагента и может отразиться на результатах теста.
- Со временем на поверхности предохранительной крышки могут появиться следы высохшей жидкости. Это обычные сухие соли, не влияющие на результаты исследования.

Подробную информацию об обращении с реагентами при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Хранение реагентов

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	14 дней	
Вскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с надетой предохранительной крышкой) в холодильнике вне системы, набор реагентов должен быть утилизирован.

Реагенты можно хранить как на борту, так и вне системы ARCHITECT i System. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении при температуре 2 - 8°C (с надетыми предохранительными крышками и заменяемыми крышками). Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения.

Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Перед проведением теста на системе ARCHITECT i System необходимо установить файл теста ARCHITECT Cyclosporine. Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.

Информацию о выводе на печать параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5. Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

Альтернативные единицы измерения результата

Для выбора альтернативной единицы измените параметр теста "Единицы измерения".

Формула пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) x (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартная единица измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативная единица измерения результата
ng/mL	1.0	µg/L
	0.831525	nmol/L

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Для использования в тесте верифицированы следующие типы образцов:

Другие типы образцов и пробирок для сбора образцов не были верифицированы на пригодность к использованию в данном тесте.

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

- Рекомендуется указывать на флаконах с образцами время сбора и последнюю дату приема терапевтического препарата.
- Жидкие антикоагулянты могут давать эффект разведения, что может привести к заниженным значениям концентраций в отдельных образцах пациентов.

Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

- Не используйте:
 - образцы, инактивированные нагреванием
 - образцы с явной микробной контаминацией
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов.

Подготавливайте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или аккуратно перевернув пробирки 10 раз.
- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.

Инструкции по подготовке представлены в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура ручной предварительной обработки, данной инструкции по применению.

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Максимальное время хранения
Цельная кровь	Комнатная температура	≤ 1 день
	2 - 8°C	≤ 7 дней
	-20°C или ниже	≤ 1 месяц

Если тестирование откладывается на срок, превышающий допустимый срок хранения при температуре 2 - 8 °C, следует хранить образцы замороженными (-20 °C или ниже). Образцы, хранившиеся замороженными в течение 1 месяца, не продемонстрировали отклонений в рабочих характеристиках. Избегайте проведения более 3 циклов заморозки/разморозки. В целях получения согласованных результатов оттаявшие образцы необходимо тщательно перемешать.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Cyclosporine нельзя заказывать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки, описанной в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Транспортировка образцов

Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.

Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 3R30 Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Файл теста ARCHITECT Cyclosporine на сайте www.corelaboratory.abbott
- 1L75-55 ARCHITECT Циклоспорин реагент для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes)
- 3R30-01 Циклоспорин Калибраторы (ARCHITECT Calibrators)
- Контроли, содержащие циклоспорин
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Претриггерный раствор ARCHITECT Pre-Trigger Solution
- Триггерный раствор ARCHITECT Trigger Solution
- Промывающий буфер ARCHITECT Wash Buffer
- Предохранительные крышки ARCHITECT Septum
- Прецизионные микропипетки
- Прецизионный дозатор или его эквивалент
- Наконечники Combitips на 2.5 mL или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором
- Пипетки или наконечники для пипеток (опция) для дозирования объемов, указанных на экране заказа пациента или контроля.

Информацию о материалах, необходимых для работы анализатора, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 1.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура ручной предварительной обработки

В тесте ARCHITECT Cyclosporine необходимо предварительно обработать вручную все образцы цельной крови пациентов, Циклоспорин Калибраторы (ARCHITECT Calibrators) и контроли, содержащие циклоспорин.

Используйте только Циклоспорин реагент для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent) (1L75-55).

В случае проведения процедуры ручной предварительной обработки все этапы процедуры должны быть выполнены незамедлительно и последовательно.

Примечание: Если требуется разведение образца, оно должно быть проведено до начала процедуры ручной предварительной обработки. См. раздел Процедуры разведения образцов данной инструкции по применению.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на циклоспорин на системе ARCHITECT I System используйте только пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Cyclosporine используются пробирки, отличные от пробирок предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT.

Примечание: Руководство по предварительной обработке образцов в тесте на циклоспорин со всеми этапами предварительной обработки образца также доступно в технической библиотеке (www.corelaboratory.abbott) или у вашего представителя компании Abbott.

Процедура ручной предварительной обработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов теста ARCHITECT Cyclosporine точно следуйте описанным ниже этапам процедуры ручной предварительной обработки.

1. Тщательно перемешайте каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер 5 - 10 раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Визуально убедитесь, что образец полностью перемешан.
2. Прецизионной пипеткой дозируйте 200 µL каждого образца в микроцентрифужную пробирку или эквивалентную полипропиленовую центрифужную пробирку (напр., с круглым дном) незамедлительно после перемешивания. Для каждого из образцов используйте разные пробирки.

Примечание: Необходимо использовать новый наконечник пипетки при аспирации каждого 200 µL образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте большее количество, чем требуется. Не используйте единожды использованные наконечники для пипеток в повторном тестировании. Не рекомендуется использование пипеток прямого вытеснения, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, поскольку это может спровоцировать получение кодов ошибок и снизить достоверность теста.

- 3a. Установите прецизионный дозатор (репитер-пипетку) на объем 100 µL. Наполните дозатор достаточным количеством реагента солиubilизации цельной крови ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent из маленького флакона, помеченного оранжевым цветом. Удалите воздушные пузырьки из дозатора, выпустив небольшое количество реагента солиubilизации в контейнер для отходов.

- 3b. Добавьте 100 µL реагента солиubilизации цельной крови ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent к содержимому каждой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

- 4a. Установите прецизионный дозатор (репитер-пипетку) на объем 400 µL. Наполните дозатор достаточным количеством ARCHITECT Циклоспорин реагента для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent) из большого флакона, помеченного оранжевым цветом.

Удалите воздушные пузырьки из дозатора, выпустив небольшое количество реагента преципитации в контейнер для отходов.

Примечание: ARCHITECT Циклоспорин реагент для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent) сильно подвержен испарению. Для предотвращения испарения держите флакон плотно закрытым в перерывах между использованиями.

4b. Добавьте 400 µL ARCHITECT Циклоспорин реагента для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent) к содержимому каждой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

4c. После добавления ARCHITECT Циклоспорин реагента для преципитации (ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent) во все центрифужные пробирки закройте их крышками и перемешайте на вортексе.

4d. Тщательно перемешивайте на вортексе в течение 5 - 10 секунд. Используйте максимальную скорость вортекса.

Примечание: Визуально убедитесь, что смесь образца с реагентом солиubilизации и реагентом преципитации однородная, ровная и гомогенная.

На дне пробирки не должно быть перемешанного осадка. Если остается перемешанная часть образца, сместите ее, перевернув пробирку и постукая по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Данное явление указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание.

5. Загрузите каждую пробирку в микроцентрифугу, следя за балансом ротора. При необходимости можно добавить для баланса пробирку. Одновременно можно центрифугировать только четное количество пробирок.

Центрифугируйте пробирки в течение по меньшей мере 4 минут при > 9500 x g OLC или 38 500 g-минут.

6. Извлеките каждую пробирку из центрифуги и проверьте на наличие в них плотного осадка и прозрачного супернатанта.

7. Снимите крышки с каждой пробирки и декантируйте (слейте) супернатант в пробирку предварительной обработки трансплантата, когда система ARCHITECT i System готова к загрузке образцов.

Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. Не пипетируйте супернатант, чтобы не нарушить целостность осадка.

Примечание: Для каждого из образцов используйте разные пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на циклоспорин на системе ARCHITECT i System используйте только Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Cyclosporine используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT.

8. Перемешивайте на вортексе пробирку предварительной обработки трансплантата в течение 5 - 10 секунд.

9. Поместите пробирку предварительной обработки трансплантата в штатив для образцов ARCHITECT.

Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки трансплантата в штатив образцов таким образом, чтобы ее дно соприкасалось со штативом для образцов.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Cyclosporine нельзя заказывать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки.

Процедура анализа

Подробное описание процедуры проведения теста см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. После загрузки флакона с микрочастицами в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы во флаконе ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до их полного ресуспендирования.
 - Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите предохранительную крышку на флакон. Инструкции по помещению предохранительных крышек на флаконы см. в разделе Обращение с реагентами данной инструкции по применению.
- Из одной пробирки предварительной обработки трансплантата можно сделать не более 12 повторов.
 - Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение 3 часов после их декантирования в пробирки предварительной обработки трансплантата и помещения на борт анализатора ARCHITECT i System.
 - Работая с пробиркой предварительной обработки трансплантата, используйте мерную риску для обеспечения достаточного объема образца пациента в тесте ARCHITECT Cyclosporine.
- Информацию об использовании калибраторов см. в инструкции по применению к Циклоспорин Калибраторам (ARCHITECT Calibrators). Информацию о подготовке калибраторов см. в разделе Процедура ручной предварительной обработки, данной инструкции по применению.
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением концентрации циклоспорина более 1500.0 ng/mL (1247.3 pmol/L) помечаются кодом "> 1500.0 ng/mL" (>1247.3 pmol/L) и могут быть разведены с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

Образцы необходимо развести перед предварительной обработкой.

Добавьте 150 µL образца к 150 µL калибратора А из набора Циклоспорин Калибраторов (ARCHITECT Calibrators), затем приступайте к выполнению процедуры ручной предварительной обработки, описанной в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Оператор должен ввести фактор разведения в экраны заказа пациента или контроля. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца до разведения и сообщения результата.

Данный результат (до введения фактора разведения) должен составлять > 200.0 ng/mL (>166.3 nmol/L).

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если концентрация разведенного образца меньше 200.0 ng/mL (166.3 nmol/L), не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение. Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

Инструкции по проведению калибровки см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному контролю каждого уровня.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" данной инструкции по применению.
- Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста ARCHITECT Cyclosporine заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации.

Дополнительные контроли, следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазоны концентраций для новых серий контролей на каждом клинически значимом уровне концентрации. В ходе исследования проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов. Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

- Несколько сохраненных калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов

- Разные аналитические модули (если применимо)
- Результаты, получаемые в разное время суток

Подробную информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), 4-е издание, или в других опубликованных руководствах.²⁰

- Если процедуры вашей лаборатории требуют более частого мониторинга контроля качества, следуйте принятой практике.
- Если результаты контроля качества не соответствуют принятым критериям, установленным вашей лабораторией, значения результатов тестирования образцов от пациентов могут быть сомнительными. Следуйте принятым вашей лабораторией процедурам контроля качества. Может потребоваться повторная калибровка. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.
- После загрузки в систему новой серии реагента или калибраторов проверьте результаты контроля качества и критерии приемлемости.

Использование контролей должно проводиться в соответствии с руководствами и рекомендациями изготовителя контроля.

Диапазоны концентрации, указанные в инструкции по применению к контролю, представлены только в качестве рекомендуемых.

При использовании любого контрольного материала лаборатория должна убедиться, что матрикс контрольного материала пригоден для использования в тесте в соответствии с инструкцией по применению к тесту.

Документы по контролю качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.²¹

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

Тест ARCHITECT Cyclosporine принадлежит к методологической группе 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест ARCHITECT Cyclosporine использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Информацию об альтернативных единицах измерения результатов теста см. в разделе ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ, "Альтернативные единицы измерения результатов" данной инструкции по применению.

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флажки". Описание флажков, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Сообщаемый диапазон

Диапазоны значений, в пределах которых могут сообщаться полученные результаты, основанные на репрезентативных данных о пределе количественного определения (ПКО) и пределе обнаружения (ПО) в понимании требований документа EP34 CLSI (1-я редакция), представлены ниже.²²

	ng/mL	nmol/L
Аналитический интервал измерения (AMI) ^a	18.0 - 1500.0	15.0 - 1247.3
Расширенный интервал измерения (EMI) ^b	1500.0 - 3000.0	1247.3 - 2494.6
Сообщаемый интервал ^c	6.7 - 3000.0	5.6 - 2494.6

^a AMI: AMI охватывает значения от ПКО до верхнего предела количественного определения (вПКО). Этот интервал определяется как диапазон значений в ng/mL (nmol/L), при которых линейность, воспроизводимость и отклонение находятся в допустимых пределах.

^b EMI: EMI охватывает значения от вПКО до вПКО × фактор разведения. Значение соответствует фактору разведения 1:2.

^c Сообщаемый интервал охватывает значения от предела обнаружения (ПО) до верхнего предела EMI.

Примечание: По умолчанию нижний предел диапазона линейности теста соответствует значению 6,7 ng/mL (5,6 nmol/L).

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Не используйте чашечки для образцов ARCHITECT для образцов цельной крови. Подробную информацию см. в разделе "Процедура анализа" данной инструкции по применению.
- Результаты необходимо интерпретировать с учетом сопутствующих данных, таких как симптоматика, результаты других исследований и клинические наблюдения.
- Если результаты теста на циклоспорин не соответствуют клинической картине, рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Концентрация циклоспорина в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных изготовителей, может варьироваться вследствие различий применяемых методов и специфичности реагентов.
- Потенциальная интерференция каких-либо других веществ, кроме перечисленных в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Аналитическая специфичность. Интерференция данной инструкции по применению, не была оценена в тесте.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрестно реагируют с метаболитами. Когда выведение циклоспорина затруднено (напр., во время холестаза), метаболиты циклоспорина могут накапливаться. Это может влиять на сообщаемое значение концентрации циклоспорина. В таких случаях может применяться специфичная методика (напр., жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]). Оценку кросс-реактивности теста ARCHITECT Cyclosporine с некоторыми метаболитами циклоспорина см. в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Аналитическая специфичность, Кросс-реактанты. Другие метаболиты (включая AMI) не оценивались.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА). Подобные образцы при исследовании в тестах, использующих моноклональные мышиные антитела (например, ARCHITECT Cyclosporine), могут демонстрировать либо ложно завышенные, либо ложно заниженные результаты исследования. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.^{23, 24}
- Гетерофильные антитела сыворотки крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, искажая результаты иммуноанализа *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами, полученными из сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Результаты тестирования подобных образцов могут демонстрировать аномальные значения. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.²⁵

■ ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, основанный на специфике региона и характеристиках популяции.

Не существует принятых терапевтических диапазонов циклоспорина в цельной крови. Сложность клинических проявлений, индивидуальные различия чувствительности к иммунодепрессивному и нефротоксическому воздействию циклоспорина, применение других иммунодепрессантов, тип трансплантата, посттрансплантационный период и многие другие факторы модифицируют требования к оптимальному уровню циклоспорина в крови. Поэтому индивидуальные значения концентрации циклоспорина не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения лечения. Каждый пользователь системы должен установить индивидуальные диапазоны на основе клинических исследований.

Терапевтические диапазоны варьируются в зависимости от используемого коммерческого теста и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста отдельно. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий в методиках и кросс-реактивности с метаболитами. Также запрещено применение поправочных коэффициентов. Ввиду этого, рекомендуется последовательное использование одного типа теста при обследовании пациентов. При изменении методики измерения уровня циклоспорина (включая и использование разных тестов Abbott) в рамках наблюдений за пациентом, для подтверждения базовых значений циклоспорина необходимо дополнительное последовательное тестирование.

■ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP05-A3 CLSI.²⁶ Исследование проводилось с использованием 3 серий Циклоспорин Реагентов (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit), 3 серий Циклоспорин Калибраторов (ARCHITECT Calibrators) и 1 серии коммерческих контролей на 2 анализаторах. 3 контроля и 5 панелей цельной крови человека были протестированы в двух повторах дважды в день в течение 20 дней с использованием 6 комбинаций анализатора/реагента/калибратора. При этом уникальная серия реагента и уникальная серия калибратора исследовались в сочетании с 1 анализатором. Рабочие характеристики одной репрезентативной комбинации представлены в следующих таблицах.

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории ^a	
			СКО	%КВ	СКО (диапазон ^b)	%КВ (диапазон ^b)
Уровень 1	120	80.4	3.08	3.8	3.64 (3.64 - 4.16)	4.5 (4.5 - 5.3)
Уровень 2	120	316.1	11.14	3.5	16.68 (16.68 - 21.05)	5.3 (5.3 - 6.6)
Уровень 3	119	643.3	23.10	3.6	52.63 (49.20 - 57.12)	8.2 (8.9 - 8.8)
Панель 1	119	41.6	2.19	5.3	2.40 (2.40 - 3.55)	5.8 (5.8 - 9.0)
Панель 2	120	69.0	2.68	3.9	3.66 (3.42 - 3.99)	5.3 (5.0 - 5.8)
Панель 3	120	238.5	7.23	3.0	8.40 (8.40 - 11.30)	3.5 (3.5 - 4.5)
Панель 4	119	657.1	16.75	2.5	25.76 (25.76 - 33.20)	3.9 (3.9 - 4.6)
Панель 5	120	1357.9	50.46	4.4	77.69 (65.40-90.70)	5.7 (4.7-8.5)

* Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

В Минимальное и максимальное значения СКО или %КВ для каждой комбинации серии реагента и анализатора.

Образец	Кол-во	Среднее (nmol/L)	Внутри серии (Повторяемость)		Внутри лаборатории*	
			СКО	%КВ	СКО (Диапазон ^В)	%КВ (Диапазон ^В)
Уровень 1	120	66.9	2.56	3.8	3.03 (3.02-3.46)	4.5 (4.5-5.3)
Уровень 2	120	262.8	9.27	3.5	13.87 (13.87-17.50)	5.3 (5.3-6.6)
Уровень 3	119	534.9	19.20	3.6	43.76 (40.92-47.50)	8.2 (6.9-8.8)
Панель 1	119	34.6	1.82	5.3	2.00 (2.00-2.95)	5.8 (5.8-9.0)
Панель 2	120	57.4	2.22	3.9	3.04 (2.85-3.31)	5.3 (5.0-5.8)
Панель 3	120	198.3	6.01	3.0	6.99 (6.99-9.40)	3.5 (3.5-4.5)
Панель 4	119	546.4	13.93	2.5	21.42 (21.42-27.61)	3.9 (3.9-4.6)
Панель 5	120	1129.1	49.44	4.4	64.61 (54.38-75.42)	5.7 (4.7-6.5)

* Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

В Минимальное и максимальное значения СКО или %КВ для каждой комбинации серии реагента и анализатора.

Воспроизводимость системы

Исследование проводилось с использованием 1 серии Циклоспорин Реагентов (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit), 1 серии калибраторов и коммерческих контролей на 3 анализаторах. 3 коммерческих контроля и 5 панелей цельной крови человека исследовались по меньшей мере в 4 повторях в 2 сериях тестирования на анализаторе, в течение 5 рабочих дней. Результаты исследования приведены в таблице ниже, образцы контроля и панели показали результаты в ng/mL / µg/L.

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (Повторяемость)		Внутри лаборатории*		Воспроизводимость системы ^В	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Панель 1	119	40.2	3.14	7.3	3.43	8.5	3.45	8.6
Панель 2	120	72.8	4.06	5.6	4.82	6.6	6.62	9.1
Панель 3	120	265.3	13.34	5.0	15.66	5.9	32.66	12.3
Панель 4	120	700.8	36.92	5.3	41.54	5.9	49.02	6.1
Панель 5	119	1255.4	65.23	5.2	70.41	5.6	145.34	11.6
Низкий контроль	120	91.1	5.18	5.7	5.84	6.4	8.49	9.3
Средний контроль	120	321.1	14.07	4.4	17.15	5.3	30.85	9.6
Высокий контроль	119	765.2	41.41	5.4	53.06	6.9	53.39	7.0

* Вариабельность внутри лаборатории включает в себя повторяемость (т.е., внутри серии), компоненты вариабельности между сериями/днями.

В Воспроизводимость системы включает повторяемость, компоненты вариабельности между сериями/днями и вариабельности между анализаторами/лабораториями.

Точность при выходе

Было проведено исследование с использованием 1 серии Циклоспорин Реагентов (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit), 1 серии Циклоспорин Калибраторов (ARCHITECT Calibrators), 1 серии коммерческого контрольного материала на 1 анализаторе. Приготовили 39 уникальных образцов цельной крови человека с EDTA с концентрациями аналита в пределах интервала измерения путем добавления циклоспорина в известных концентрациях в не содержащую аналита цельную кровь человека. Концентрацию циклоспорина определяли с

использованием теста ARCHITECT Cyclosporine, после чего рассчитывали значение выхода в процентах для каждого образца.

Комплект образцов	Кол-во	Диапазон концентрации добавленного циклоспорина (ng/mL)	Диапазон средних значений тестируемой концентрации (ng/mL)	Диапазон выхода, % ^В
Низкий	13	54.00 – 69.00	50.40 – 71.32	93 – 109
Средний	13	105.00 – 340.00	114.22 – 327.52	95 – 109
Высокий	13	360.00 – 1400.00	350.44 – 1372.54	90 – 100

$$\text{Выход, \%} = \frac{\text{Среднее значение тестируемой концентрации}}{\text{Концентрация добавленного циклоспорина}} \times 100$$

В 16 образцов цельной крови человека с EDTA (получены от пациентов, принимающих циклоспорин) с исходными концентрациями аналита в диапазоне от примерно 50.0 ng/mL до 800.0 ng/mL добавляли циклоспорин в концентрации 200.0 ng/mL. Испытуемые и контрольные (без добавления аналита) образцы исследовали, наблюдаемые концентрации варьировали в диапазоне 57.2% – 97.1%.

Нижние пределы измерения

Было проведено исследование в соответствии с документом EP17-A2 CLSI.²⁷ Исследование проводилось с использованием 3 серий Циклоспорин Реагентов (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Максимальные наблюдаемые значения предела холостой пробы (ПХП), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) представлены ниже.

	ng/mL	nmol/L
ПХП ^В	3.3	2.7
ПО ^В	6.7	5.6
ПКО ^В	18.0	15.0

* ПХП определен как 95-й перцентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в n ≥ 60 повторях.

В ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в n ≥ 60 повторях.

С Значение ПКО, указанное в таблице, согласуется с нижним пределом аналитического интервала измерения (АМИ) для теста ARCHITECT Cyclosporine на анализаторе ARCHITECT i System. Наблюдаемое значение ПКО на системе ARCHITECT i System составило 11.9 ng/mL (9.9 nmol/L). ПКО определен как самая низкая концентрация с максимальным значением воспроизводимости 20% КВ по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в n ≥ 60 повторях.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с документом EP06-A CLSI.²⁸ Тест сохраняет линейность на всем аналитическом интервале измерения 18.0 – 1500.0 ng/mL (15.0 – 1247.3 nmol/L).

Аналитическая специфичность

Интерференция

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

Было проведено исследование в соответствии с документом EP07 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), 3-е издание.²⁹ Каждое вещество исследовали с двумя уровнями концентрации аналита (примерно 70 ng/mL и 800 ng/mL). При указанных ниже концентрациях существенной интерференции (± 10% [на основе 95% доверительных интервалов]) не наблюдалось.

Потенциально interfering вещества	Концентрация интерферента
Альбумин	12 g/dL
Конъюгированный билирубин	60 mg/dL
Неконъюгированный билирубин	40 mg/dL
Холестерин	500 mg/dL
Гамма-глобулин (70 ng/mL циклоспорина)	9 g/dL
Гамма-глобулин (800 ng/mL циклоспорина)	10 g/dL
Гематокрит	15%
Гематокрит	60%
Триглицериды	1500 mg/dL
Мочевая кислота	20 mg/dL

При указанных ниже концентрациях потенциально interfering веществ и уровнях концентрации аналита наблюдали интерференцию, превышающую $\pm 10\%$ (на основе 95% доверительных интервалов [ДИ]).

Потенциально interfering вещества	Концентрация интерферента	Концентрация аналита	Интерференция, % (95%-й ДИ)
Гамма-глобулин	10 g/dL	70 ng/mL	-7.9% (-10.8, -5.0)
Гамма-глобулин	12 g/dL	800 ng/mL	-12.8% (-14.9, -10.7)

Прочие потенциально interfering состояния

Исследовали 15 образцов, содержащих ревматоидный фактор (RF), и 14 образцов, содержащих человеческие антитела против мышечных антител (НАМА). Каждое вещество исследовали с двумя уровнями концентрации аналита. При указанных ниже концентрациях средний % выхода находился в диапазоне $100\% \pm 10\%$.

Клиническое состояние	Кол-во	Диапазон концентраций интерферента	Концентрация добавленного аналита	Средний % выхода	Диапазон (%)
RF	15	138.9 - 604.0 IU/mL	41.0 ng/mL 643.5 ng/mL	100.2 104.2	91.4 - 112.7 97.9 - 110.3
НАМА	14	47.3 - 448.9 ng/mL	59.6 ng/mL 899.0 ng/mL	97.3 102.2	73.3 - 124.7 90.7 - 120.7

Потенциально interfering препараты

Было проведено исследование в соответствии с документом EP07 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), 3-е издание.²⁹ Каждое вещество исследовали с двумя уровнями концентрации аналита (примерно 70 ng/mL и 800 ng/mL). При указанных ниже концентрациях существенной интерференции ($\pm 10\%$ [на основе 95% ДИ]) не наблюдалось.

Потенциально interfering вещества	Концентрация интерферента
Ацетаминофен	20 mg/dL
Ацикловир	3.3 µg/mL
Аллопуринол	5 mg/dL
Амикацин	15 mg/dL
Амфотерицин В	6.0 µg/mL
Апрезолин	100 µg/mL
Азатиоприн	1 mg/dL
Биотин	4300 ng/mL
Бромокриптин	8 µg/mL
Карбамазепин	12 mg/dL
Цефалоспорины	101 µg/mL
Хлорамфеникол	25 mg/dL
Хлорохин	1.6 µg/mL
Циметидин	10 mg/dL
Ципрофлоксацин	7.6 µg/mL
Клонидин	0.01 µg/mL
Кортизон	1.3 µg/mL
Дигитоксин	85 ng/mL
Дигоксин	5.0 ng/mL

Потенциально interfering вещества	Концентрация интерферента
Дилтиазем	62 µg/mL
Дипиридамол	100 µg/mL
Дизопирамид	3 mg/dL
K ₂ EDTA	9 mg/mL
K ₃ EDTA	9 mg/mL
Эритромицин	20 mg/dL
Этосуксимид	101 µg/mL
Зверопримус	820 ng/mL
Флуконазол	30 µg/mL
Флуцитозин	40 µg/mL
Фуросемид	2 mg/dL
Ганцикловир	1005 µg/mL
Гемфиброзил	102 µg/mL
Гентамицин	12 mg/dL
Гепарин (низкомолекулярный)	3035 units/L
Гепарин (высокомолекулярный)	3060 units/L
Гидрокортизон	1.3 µg/mL
Итраконазол	20 µg/mL
Канамицина сульфат	6 mg/dL
Кетоконазол	50 µg/mL
Лабеталол	17.6 µg/mL
Лидокаин	8 mg/dL
Линкомицин	100 µg/mL
Ловастатин	20 µg/mL
Метотрексат	100 µg/mL
Метилпреднизолон	100 µg/mL
Микофеноловая кислота	503 µg/mL
Глюкоронид микофеноловой кислоты	1928 µg/mL
N-ацетил-прокаиамид	12 mg/dL
Надропол	1.3 µg/mL
Никардипин	0.6 µg/mL
Пенициллин G Na+	100 µg/mL
Фенобарбитал	15 mg/dL
Фенитоин	10 mg/dL
Пимекролимус	6 ng/mL
Празозин	26 µg/mL
Преднизолон	101 µg/mL
Преднизон	101 µg/mL
Примидон	10 mg/dL
Прокаиамид	10 mg/dL
Пропранолол	0.5 mg/dL
Хинидин	5 mg/dL
Рифампицин	5 mg/dL
Салициловая кислота	504 µg/mL
Сиролимус (Рапамифин)	62 ng/mL
Спектиномицин	101 µg/mL
Тахрелимус	0.06 µg/mL
Теофиллин	251 µg/mL
Тобрамицин	2 mg/dL
Триамтерен	100 µg/mL
Триметоприм	41 µg/mL
Вальпроевая кислота	52 mg/dL
Ванкомицин	6 mg/dL
Верапамил	10 µg/mL

Прочие заболевания и состояния образцов

Тест ARCHITECT Cyclosporine оценивали на возможную интерференцию, используя образцы, полученные от пациентов с прочими медицинскими состояниями. Каждый образец исследовали с двумя уровнями концентрации аналита (примерно 70 ng/mL и 800 ng/mL), определяя % выхода циклоспорина после добавления его в образцы.

Категория	Кол-во	Средний % выхода		Диапазон выхода (%)	
		70 ng/mL	800 ng/mL	70 ng/mL	800 ng/mL
Аутоиммунные антитела к дДНК	12	99.0	101.7	83.7 - 105.5	89.9 - 110.4
Вакцинированные против гриппа	12	102.9	101.6	90.7 - 110.5	92.6 - 114.1
Повторнородящие женщины, ≥ 2 доношенных беременности	12	104.9	104.5	96.4 - 113.8	90.7 - 118.0
Заболелания почек	12	101.8	102.8	88.1 - 111.5	82.6 - 112.5

Кросс-реактанты

Было проведено исследование в соответствии с документом EP07 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), 3-е издание.²⁹ Каждый потенциальный кросс-реактант исследовали в присутствии циклоспорина в концентрации 200.0 ng/mL. Результаты представлены ниже.

Кросс-реактант	Уровень кросс-реактанта	Кросс-реактивность, % (95%-й ДИ)
AM1	1000 ng/mL	-0.1 (-0.5, 0.4)
AM9	1000 ng/mL	5.6 (4.7, 6.4)
AM19	1000 ng/mL	-0.2 (-0.7, 0.2)
AM1C9	1000 ng/mL	-6.5 (-7.0, -5.9)
AM4N	1000 ng/mL	-2.5 (-2.8, -2.1)

Сравнение методов

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3³⁰ с использованием метода регрессии Деминга. Было проведено сравнительное исследование тестов ARCHITECT Cyclosporine и ARCHITECT Cyclosporine (кат. № 1L75) с использованием образцов цельной крови человека, полученных от пациентов с трансплантатами сердца, почки и печени, которым назначена терапия циклоспорином.

ARCHITECT Cyclosporine в сравн. с ARCHITECT Cyclosporine (кат. № 1L75)					
Единицы	Кол-во	Коэфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Сердце ng/mL (nmol/L)	50	0.99	10.85 (9.01)	0.87	83.3 - 1317.3 (27.7 - 1095.4)
Почка ng/mL (nmol/L)	54	0.99	9.81 (8.18)	0.88	31.2 - 1174.1 (25.9 - 976.3)
Печень ng/mL (nmol/L)	55	0.99	8.93 (7.42)	0.88	52.7 - 1140.1 (43.8 - 948.1)
Всего ng/mL (nmol/L)	159	0.99	10.09 (8.89)	0.88	81.2 - 1317.3 (25.9 - 1095.4)

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP21-A³¹ CLSI для оценки величины общей аналитической ошибки, и в соответствии с рекомендациями документа EP09-A3³⁰ CLSI с использованием метода взвешенной регрессии Деминга. Было проведено сравнительное исследование теста ARCHITECT Cyclosporine и метода ЖХ/МС/МС с использованием образцов цельной крови человека, полученных от пациентов с трансплантатами сердца, почки и печени, которым назначена терапия циклоспорином. Согласно данному исследованию, интервал общей ошибки, включающий в себя 95% распределения всех % разниц для всех образцов от пациентов с трансплантатами на всем протяжении аналитического интервала измерения, составил -30.0% - 29.0%.

ARCHITECT Cyclosporine в сравнении с ЖХ/МС/МС					
Единицы	Кол-во	Коэфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Сердце ng/mL (nmol/L)	48	0.99	10.34 (8.60)	0.88	19.0 - 1231.0 (15.8 - 1023.5)
Почка ng/mL (nmol/L)	55	0.98	9.36 (7.79)	0.84	28.0 - 1293.5 (23.3 - 1075.6)
Печень ng/mL (nmol/L)	55	0.98	18.30 (15.21)	0.81	42.5 - 1236.0 (35.3 - 1027.8)
Всего ng/mL (nmol/L)	158	0.98	11.55 (9.60)	0.84	19.0 - 1293.5 (15.8 - 1075.6)

БИБЛИОГРАФИЯ

- Borel JF. Cyclosporin-A—present experimental status. *Transplant Proc* 1981;13(1):344-348.
- Quenieux VFJ. Immunosuppressants: tools to investigate the physiological role of cytokines. *BioEssays* 1993;15(11):731-739.
- Kahan BD. Cyclosporine: a powerful addition to the immunosuppressive armamentarium. *Am J Kidney Dis* 1984;3(6):444-455.
- Cohen DJ, Loertcher R, Rubin MF, et al. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984;101(5):667-682.
- Gerson B. Cyclosporine. *J Clin Immunoassay* 1985;8(3):177-184.
- Faynor SM, Moyer TP, Sterloff S, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Mayo Clin Proc* 1984;59:571-572.
- Holt DW, Johnston A, Roberts NB, et al. Methodological and clinical aspects of cyclosporin monitoring: report of the association of clinical biochemists task force. *Ann Clin Biochem* 1994;31:420-446.
- Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17(6):642-654.
- Christians U, Sewing K-F. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmac Ther* 1993;57:281-345.
- Yatscoff RW, Rosano TG, Bowers LD. The clinical significance of cyclosporine metabolites. *Clin Biochem* 1991;24:23-35.
- Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(2):141-179.
- Barton CH, Vaziri ND. Cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Artificial Organs* 1985;8(6):291-296.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine - associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 1984;311(11):699-705.
- Canafax DM, Ascher NL. Cyclosporine immunosuppression. *Clin Pharm* 1983;2:515-524.
- Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):479-486.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions*. 4th ed. CLSI Guideline C24. Wayne, PA: CLSI; 2016.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking*. 1st ed. CLSI Guideline EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guidelines—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.

29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI Guideline EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline*. CLSI Document EP21-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

■ Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Каталожный номер
	Серийный номер

Другие символы

	Дилуэнт теста
	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Контрольный номер
	Микрочастицы
	Страна происхождения: Ирландия
	Серия реагента
	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США)

ARCHITECT и связанные торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Для пользователей в Европейском союзе, если в процессе использования данного оборудования у вас есть основания полагать, что произошел серьезный инцидент, сообщите изготовителю и в местные органы власти.

Сводные данные по безопасности и рабочим характеристикам для данного изделия доступны на сайте <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Сводные данные будут доступны по данной ссылке после запуска Европейской базы данных медицинских изделий. Вы можете найти медицинское изделие, используя UDI-DI, предоставленный на упаковке изделия.

Редакция: июнь 2021 г.

©2018, 2021 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Набор реагентов для количественного определения циклоспорина иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах ARCHITECT «Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit)»

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2-8°C в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению. Хранение изделий должно осуществляться при температуре от 2°C до 8°C в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим.

СРОК ГОДНОСТИ

10 месяцев при хранении в рекомендованных условиях (2-8°C).

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 10 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями локального, регионального и национального законодательства.

Необходимо также следовать локальным (требованиям) при утилизации упаковки медицинского изделия.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К МИ

ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020, ГОСТ Р ЕН 13612-2010, ГОСТ Р 53022.2-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н (с изменениями согласно Приказу МЗ РФ от 25 сентября 2014г. N 557н), Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие Циклоспорин Реагенты (ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit) предназначено для использования в различных клинико-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора ARCHITECT.

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Материалы животного происхождения проверены и риски применения МИ указаны в Паспорте безопасности. Паспорта безопасности можно найти на сайте www.corelaboratory.abbott или обратитесь к местному представителю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест ARCHITECT Cyclosporine является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМIA), предназначенным для количественного определения циклоспорина в цельной крови человека на анализаторе ARCHITECT I System.

Тест ARCHITECT Cyclosporine предназначен для использования в качестве вспомогательного средства оценки состояния пациентов с трансплантатами сердца, печени и почки, которым назначена терапия циклоспорином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC)
CERTIFIED CORRECT IN ALL GOOD FAITH

Beraldine Courtney 9/10/2022

Authorised Official



Abbott Ireland Diagnostic Division
Finisklin Business Park
Sligo
County Sligo
Ireland

A. Hanson
28 Mar 22

Диагностическое
подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго, Ирландия

Т: +353 43 3331000
Факс: +353 43 3331001

Подписано: /подписано/

Дата: 25 марта 2022 г.

Рэйчел Хэннон (Rachel Hannon),
Специалист регуляторного отдела
Эбботт Ирландия,
Диагностическое подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго, Ирландия

/Печать: ТОРГОВАЯ ПАЛАТА СЛАЙГО (ИНК)
ПОДЛИННОСТЬ ЗАСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНА ДОБРОСОВЕСТНО
Уполномоченное лицо /подписано/ 01.04.2022 г./

/Печать: Эбботт Ирландия,
Диагностическое подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго
Графство Слайго
Ирландия/

/Печать: ТОРГОВАЯ ПАЛАТА СЛАЙГО (ИНК)
ЗАВЕРЕННЫЙ СЕРТИФИКАТ О ПРОИСХОЖДЕНИИ/

Текст в документе «Инструкция по применению» на английском и русском языках полностью совпадает.

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Черноситовым Сергеем Игорьевичем.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация
Город Москва

Пятого мая две тысячи двадцать второго года

Я, Веремий Юлия Игоревна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Корсик Марии Александровны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Черноситовым Сергеем Игорьевичем.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2022- 21-674

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

ПОДПИСЬ

Ю.И. Веремий

Гербовая печать
нотариуса г.Москвы
Корсик М. А.

Гербовая печать
нотариуса г.Москвы
Корсик М. А.



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 лист(а)(ов)

врио Нотариуса

ПОДПИСЬ

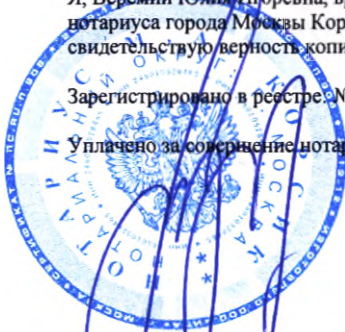
Российская Федерация
Город Москва

Пятого мая две тысячи двадцать второго года

Я, Веремий Юлия Игоревна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Корсик Марии Александровны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2022- 21-675

Уплачено за совершение нотариального действия: 1020 руб. 00 коп.



Ю.И. Веремий

Всего прошито, пронумеровано, скреплено
печатью 16 лист(а)(ов)

врио Нотариуса

Ю.И. Веремий

скреплено печатью 18 лист

Заместитель директора
по научной работе
ФБУИРПИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
А. В. Горелов

