

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «Система-БиоТех»

Сиразутдинов А.Г.

2022 г.



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Набора реагентов для выделения и выявления
РНК коронавируса SARS-CoV-2,
вызывающего тяжелую респираторную инфекцию, в биологическом материале
методом петлевой изотермической амплификации
«SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY»
по ТУ 21.20.23-012-16139243-2021



ООО «Система-БиоТех»
109235, Россия, Москва,
ул. 1-я Курьяновская, д. 34,
стр. 11, этаж 5, пом. I, комн. 13
тел: +7 495 925 64 54
info@sistemabiotech.ru

1. НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДЕЛИЯ

«Набор реагентов для выделения и выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего тяжелую респираторную инфекцию, в биологическом материале методом петлевой изотермической амплификации «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY» по ТУ 21.20.23-012-16139243-2021» (далее по тексту – Набор реагентов, Набор, изделие).

Сокращенное наименование изделия, используемое в инструкции по применению, а также в маркировке компонентов изделия:

«SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY»

2. НАЗНАЧЕНИЕ

«Набор реагентов для выделения и выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего тяжелую респираторную инфекцию, в биологическом материале методом петлевой изотермической амплификации «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY» по ТУ 21.20.23-012-16139243-2021» предназначен для выделения и качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 в орофарингеальных и/или назофарингеальных мазках методом петлевой изотермической амплификации при проведении диагностических исследований *in vitro* в качестве вспомогательного средства диагностики текущей инфекции COVID-19 у всех групп населения.

3. СВЕДЕНИЯ ОБ ИЗДЕЛИИ

Функциональное назначение: Набор реагентов является вспомогательным средством в диагностике *in vitro* и предназначен для выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 из биологического материала человека и ее качественного выявления в биологическом материале человека (мазки со слизистой оболочки носо- и/или ротоглотки) для выявления больных с высоким вирусным титром (5×10^5 и более копий вируса на мл образца).

В ходе проведения анализа биологического материала с использованием Набора реагентов отсутствует отдельная стадия выделения РНК вируса с применением комплекта реагентов для экстракции РНК. Эта особенность, а также неспецифический метод детекции результата (по изменению окраски реакционной смеси) не позволяют использовать Набор реагентов в качестве основного средства диагностики текущей инфекции, несмотря на тот факт, что петлевая изотермическая амплификация относится к МАНК (методам амплификации нуклеиновых кислот).

Полученные результаты не являются основанием для постановки диагноза и могут использоваться только в сочетании с другими лабораторными показателями и диагностической информацией.

Применение Набора реагентов не зависит от популяционных и демографических аспектов.

Целевой анализ – РНК коронавируса SARS-CoV-2.

Специфическая патология – коронавирусное заболевание COVID-19, вызванное вирусом SARS-CoV-2.

Область применения – клиническая лабораторная диагностика.

Только для профессионального использования.

4. ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛИ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ

Предназначенные пользователи

Специалисты в области клинической лабораторной диагностики.

К работе с набором реагентов допускаются только медицинские работники, обученные методам молекулярной диагностики, при проведении первичных скрининговых исследований без выделения возбудителя на базе лабораторий, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями инфекционных болезней человека III - IV группы

патогенности, при этом к работе допускаются специалисты, давшие письменное согласие и прошедшие подготовку/инструктаж по вопросам обеспечения требований биологической безопасности, проведенный сотрудниками организаций и учреждений Роспотребнадзора, осуществляющих деятельность с возбудителями инфекционных болезней человека II группы патогенности (работа по проведению таких инструктажей организуется на территориальном уровне путем сбора обращений, формирования учебных групп при согласовании территориальных органов Роспотребнадзора).

Показания к применению

Набор реагентов используется для выделения и выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 у лиц любого возраста с симптомами ОРВИ либо контактировавших с заболевшим COVID-19, а также у лиц любого возраста без признаков ОРВИ.

Противопоказания

Противопоказаний в рамках установленного производителем назначения не имеет, за исключением случаев, когда взятие материала не может быть осуществлено по медицинским показаниям.

5. ПРИНЦИП МЕТОДА

Широко распространенным способом определения наличия или отсутствия инфекционных агентов в биологических образцах человека является специфическая амплификация генетического материала возбудителя инфекции. Петлевая изотермическая амплификация – это метод амплификации нуклеиновых кислот, представляющий собой альтернативу часто используемому методу классической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принципиальную основу метода составляет способность ДНК-полимеразы I из термофильной бактерии *Geobacillus stearothermophilus* (ДНК-полимераза *Bst*) катализировать реакцию синтеза нуклеиновых кислот с вытеснением цепи. Это исключает необходимость в периодическом изменении температуры реакции для разделения цепей нуклеиновых кислот, отжига праймеров и элонгации цепей, как в традиционном методе ПЦР. Таким образом, реакция проводится при постоянной температуре. Для обеспечения условий проведения анализа может быть использовано такое общелабораторное оборудование, как твердотельный термостат, вместо амплификатора с флуоресцентной детекцией.

Отличительными особенностями петлевой изотермической амплификации являются проведение реакции при постоянной температуре (обычно 60–65°C), быстрое накопление продуктов реакции (15–60 мин), возможность совмещения реакции с обратной транскрипцией и низкая чувствительность к примесям.

Благодаря указанным особенностям становится возможным совмещение лизиса биологического образца, инактивации вируса, выделения вирусной РНК, обратной транскрипции и амплификации целевого участка в одной реакционной смеси.

Стадия экстракции РНК из вирусных частиц реализуется непосредственно в реакционной смеси под действием тепла и детергента Triton X-100 (благодаря тепловой денатурации белков вирусной частицы). Обратная транскриптаза, входящая в состав реакционной смеси «РС», синтезирует на матрице РНК комплементарную цепь одноцепочечной ДНК. После чего наступает стадия амплификации специфического участка гена N вируса SARS-CoV-2. При этом происходит присоединение нуклеотидов к растущей дочерней цепи нуклеиновых кислот, в ходе реакции высвобождается пирофосфат, который связывает ионы Mg^{2+} в реакционной жидкости. Этот процесс детектируется индикатором ионов Mg^{2+} гидроксинафтоловым синим (HNB), входящим в состав реакционной смеси. В результате происходит изменение окраски раствора, что позволяет оценивать результат амплификации визуально.

Гидроксинафтоловый синий окрашивает раствор в фиолетовый цвет в присутствии Mg^{2+} . В процессе амплификации образуется значительное количество нерастворимого пирофосфата магния, что вызывает значительное уменьшение концентрации Mg^{2+} в растворе. Это уменьшение

концентрации приводит к изменению цвета реакционного раствора в присутствии HNB от фиолетового до ярко-голубого. Ярко-голубой цвет пробы означает наличие в ней ДНК-мишени, тогда как фиолетовый цвет наблюдается у отрицательного контроля. Гидроксинафтоловый синий не ингибирует реакцию LAMP. Он широко используется для мониторинга реакции LAMP в одностадийных методах [11-14].

Положительный результат исследования (реакционная жидкость приобретает голубой/ярко-голубой цвет) означает, что исследуемый материал содержит РНК коронавируса SARS-CoV-2. Отрицательный результат исследования (реакционная жидкость становится более прозрачной, приобретает серо-фиолетовый либо бледно-серо-фиолетовый цвет, при этом интенсивность окрашивания не влияет на результат исследования) означает, что исследуемый материал не содержит РНК вируса SARS-CoV-2.

Для контроля исследования в Наборе реагентов предусмотрены контрольные образцы: положительный контроль «К+» и отрицательный контроль «К-».

6. СОСТАВ

В работе необходимо использовать компоненты строго из одной серии Набора реагентов. Запрещается использование отдельных компонентов, относящихся к разным сериям Набора реагентов.

Состав изделия и описание его компонентов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состав	Объем / состояние	Количество	Описание
Положительный контроль «К+»	лиофилизат	1 пробирка	Лиофилизированная масса белого или светло-желтого цвета
Растворитель для «К+»	0,05 мл	1 пробирка	Прозрачная бесцветная жидкость
Отрицательный контроль «К-»	0,05 мл	1 пробирка	Прозрачная бесцветная жидкость
Реакционная смесь «РС»	лиофилизат	100 пробирок	Лиофилизированная масса белого или светло-желтого цвета
Буфер для восстановления «РС»	1,2 мл	2 пробирки	Прозрачная жидкость фиолетового цвета
Инструкция по применению		1 штука	-

7. КОМПЛЕКТНОСТЬ И ФОРМЫ ВЫПУСКА

1. Набор реагентов «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY»:

- Положительный контроль «К+» – 1 пробирка;
- Растворитель для «К+» – 1 пробирка;
- Отрицательный контроль «К-» – 1 пробирка;
- Реакционная смесь «РС» – 100 пробирок;
- Буфер для восстановления «РС» – 2 пробирки;
- Инструкция по применению – 1 штука.

2. Паспорт качества¹ – 1 штука.

Число анализируемых образцов биологического материала

Набор реагентов рассчитан на выполнение 100 определений, включая контрольные образцы.

¹ Паспорт качества прилагается к каждой серии в поставке в одном экземпляре независимо от числа наборов реагентов в поставке.

8. ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Положительный контроль «К+» представляет собой лиофилизат, содержащий синтетический фрагмент РНК (продукт *in vitro* транскрипции целевой последовательности генома коронавируса SARS-CoV-2, соответствующий специфическому участку гена N вируса SARS-CoV-2; прослежен к стандартному образцу предприятия (СОП) «СПО+ SARS-CoV-2 №002» производства ООО «Система-БиоТех»²). После восстановления лиофилизата в раствор концентрация целевого фрагмента гена N РНК SARS-CoV-2 (107A+67U+82G+82C) в Положительном контроле «К+» будет составлять 1×10^6 копий/мл с относительной стандартной неопределенностью измерения не более 18%³.

Растворитель для «К+» представляет собой воду, свободную от нуклеаз и нуклеиновых кислот.

Отрицательный контроль «К-» представляет собой воду, свободную от нуклеаз и нуклеиновых кислот.

Реакционная смесь «РС» представляет собой лиофилизат, содержащий смесь ДНК-олигонуклеотидов, специфичных к участку генома вируса SARS-CoV-2, ДНК-полимеразу *Bst*, обратную транскриптазу (ревертазу), детергенты Triton X-100 и Tween 20, дезоксинуклеозид-трифосфаты, хлорид калия, сульфаты аммония и магния.

Буфер для восстановления «РС» представляет собой буферный раствор, содержащий краситель гидроксинафтоловый синий, чувствительный к ионам магния, а также трис(гидроксиметил)аминометан.

Инструкция по применению, входящая в состав Набора реагентов, поставляется отдельно с каждой единицей продукции.

Для компонентов Набора реагентов допустимо наличие слабого неприятного запаха.

Контрольные образцы «К+» и «К-» используются для контроля проведения реакции петлевой изотермической амплификации при исследовании на выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в анализируемых образцах.

9. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

9.1. Предел обнаружения

Предел обнаружения Набора реагентов составляет 5×10^5 геномных эквивалентов⁴ РНК коронавируса SARS-CoV-2 на 1 мл образца.

9.2. Аналитическая специфичность

² Аттестованные характеристики «СПО+ SARS-CoV-2 №002»:

Концентрация целевого фрагмента гена N РНК SARS-CoV-2 (107A+67U+82G+82C) в «СПО+ SARS-CoV-2 №002» равна 1×10^6 копий/мл с относительной стандартной неопределенностью измерения не более 17%.

Утверждение о метрологической прослеживаемости (иерархия калибровки):

Аттестованное значение концентрации целевого фрагмента гена N РНК SARS-CoV-2 в «СПО+ SARS-CoV-2 №002» прослеживается к ГСО 11368-2019 «Стандартный образец массовой концентрации ДНК плазмиды pUC18 в водном растворе» посредством применения СИ 71642-18 «Анализатор NanoDrop One^С», СИ 41939-15 «Дозатор пипеточный одноканальный Блэк» и справочных данных для коэффициентов поглощения в соответствии с «Методикой измерения концентрации целевого фрагмента гена N РНК SARS-CoV-2 в стандартном образце предприятия «СПО+ SARS-CoV-2 №002» производства ООО «Система-БиоТех»».

³ Положительный контроль «К+» получается лиофилизацией раствора СОП «СПО+ SARS-CoV-2 №002» того же объема, который образуется после восстановления лиофилизата полным объемом Растворителя для «К+». Суммарная неопределенность измерения концентрации РНК в растворе «К+» после восстановления лиофилизата получена расчетным путем с учетом неопределенности измерения объема при переносе всего содержимого пробирки с Растворителем для «К+» (50 мкл) в пробирку с Положительным контролем «К+».

⁴ Предел обнаружения выражается в геномных эквивалентах (ГЭ) возбудителя в 1 мл пробы (используется как взаимозаменяемая единица с количеством копий РНК на 1 мл). Предел обнаружения представлен как наименьшая концентрация целевого анализа в образце, которая может обнаруживаться изделием с 95% уровнем достоверности.

Специфичность набора реагентов была доказана *in vitro* на базе лаборатории ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» на охарактеризованных музейных штаммах респираторных возбудителей:

- 1) *Streptococcus pneumoniae* ССВН-101/14 (в концентрации 10^6 КОЕ/мл),
- 2) *Streptococcus pneumoniae* ATCC® 49619™ (в концентрации 10^6 КОЕ/мл),
- 3) Вирус гриппа А А/Anhui/1/2013 (H7N9) (в концентрации 10^5 TCID₅₀/мл),
- 4) Вирус гриппа А А/Москва/7/2020 (H1N1)pdm09 (в концентрации 5,0 lg ID₅₀/мл),
- 5) Вирус гриппа В В/Москва/46/2019 (в концентрации 1:32 ГАЕ),
- 6) Метапневмовирус человека НМ-1 (в концентрации 10^5 TCID₅₀/мл),
- 7) Респираторно-синцитиальный вирус hRSV-1 (в концентрации 10^5 TCID₅₀/мл),
- 8) Аденовирус 5 типа 394 (в концентрации 10^5 TCID₅₀/мл).

При тестировании образцов нуклеиновых кислот всех вышеперечисленных возбудителей неспецифических реакций выявлено не было.

9.3. Потенциально интерферирующие вещества

На результаты анализа не оказывают влияния нижеперечисленные потенциально интерферирующие вещества в концентрациях, указанных в таблице 2.

Таблица 2

Материал	Вид вещества	Потенциально интерферирующие вещества ⁵	Протестированная концентрация в образце	Наличие интерференции
Смывы орофарингеальных и/или назофарингеальных мазков	Эндогенное	Муцин	До 5% по объему	Не обнаружено
	Экзогенные	Водный раствор хлоргексидина биглюконата 0,05%	До 0,5% по объему	Не обнаружено
		Раствор Люголя 1%	До 0,1% по объему	Не обнаружено

⁵ Обоснование списка интерферирующих веществ и их концентраций согласно требованиям п. 5.2.3.7 ГОСТ Р 51352:

Муцин содержится в слюне человека (в норме) в концентрации 0,6-6 г/л, а также в носоглоточной слизи человека (в норме) в концентрации 2-3% [15-16]. Следовательно, муцин попадает в значительную долю клинических образцов из ротоглотки и/или носоглотки с концентрацией в них не более 5%.

Образец биологического материала с примесью крови, определяемой визуально, тестированию Набором не подлежит, так как при попадании видимой примеси крови в реакционную смесь наблюдается интерференционное наложение окраски крови на окраску реакционной смеси, которую при этом нельзя точно идентифицировать.

Минздравом России для клинического применения рекомендованы официальные препараты, имеющие лекарственную форму, зарегистрированную в установленном порядке. Хлоргексидин и препараты иода рекомендованы Клиническими рекомендациями МЗ РФ «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых», п. 3.1.2.4 «Местная терапия» [17] Концентрированный раствор хлоргексидина 2%, применяемый в стоматологии, не продается в аптеках без рецепта. А в качестве местного антисептика при ОРВИ врачи рекомендуют применять разбавленный раствор хлоргексидина биглюконата 0,05%. Раствор Люголя 1% продается в аптеках и также рекомендуется врачами в качестве местного антисептика.

Поэтому расчет концентраций данных экзогенных интерферирующих веществ в образце проводился исходя из объемов разбавленных лекарственных форм данных медикаментов (раствор хлоргексидина биглюконата 0,05%, раствор Люголя 1%), применяемых во врачебной практике.

Средний объем слюны во рту взрослого человека в покое – 5 мл. Средняя скорость нестимулированного потока выделяющейся слюны у человека в течение дня (в норме) – 0,3-0,4 мл/мин. Эта скорость увеличивается примерно до 2,0-5,0 мл/мин во время еды, жевания и других стимулирующих действий [18-19].

При раздражении ротовой полости лекарственными средствами, такими как растворы хлоргексидина или Люголя, выделение слюны будет стимулировано.

Согласно порядку взятия образцов на анализ РНК SARS-CoV-2 ротовая и носовая полости должны быть освобождены от внесения в них каких-либо экзогенных субстанций не менее чем за 5 минут до взятия мазка. Поэтому за время с момента предполагаемого внесения экзогенной субстанции в ротовую и/или носовую полости до взятия мазка на анализ из носоглотки и/или ротоглотки происходит неминуемое разведение этой субстанции слюной и/или слезой: разведение в 200 раз приводит к концентрации в образце 0,5% по объему, разведение в 1000 раз – к концентрации 0,1% по объему.

10. ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Воспроизводимость результатов исследований, проводимых с использованием Набора реагентов, была определена в разные дни, разными операторами, на разных сериях испытуемого Набора реагентов путем тестирования Стандартного образца утвержденного типа ГСО 11661-2020 инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2, производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (далее по тексту – стандартный образец ГК2020/1) и Стандартного образца предприятия «СПО+ SARS-CoV-2 №002», производства ООО «Система-БиоТех» (далее по тексту – СПО+ SARS-CoV-2 №002).

Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Условия исследования образцов		Стандартный образец	
		ГК2020/1	СПО+ SARS-CoV-2 №002
В одной постановке	Кол-во образцов	20	20
	Совпадение результатов, %	100	100
Между сериями	Кол-во образцов	40	40
	Совпадение результатов, %	100	100
Между операторами	Кол-во образцов	40	40
	Совпадение результатов, %	100	100
Между днями	Кол-во образцов	40	40
	Совпадение результатов, %	100	100

11. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 Набором реагентов были определены *in vitro* на базе лаборатории ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В качестве медицинского изделия сравнения использовали аналитическую систему из трёх составляющих:

- 1) “Комплект реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала “АмплиПрайм РИБО-преп” по ТУ 9398-005-09286667-2012” производства ООО «НекстБио» (ПУ № ФСР 2012/14017);
- 2) “Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 тяжелого острого респираторного синдрома (COVID-19) методом полимеразной цепной реакции «АмплиПрайм® SARS-CoV-2 DUO» по ТУ 21.20.23-083-09286667-2020” производства ООО «НекстБио» (ПУ № РЗН 2020/10837);
- 3) Амплификатор с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени CFX96 (“Термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот 1000” производства “Био-Рад Лабораториз, Инк.”, ПУ № ФСЗ 2008/03399).

Диагностическую чувствительность определяли в ходе клинико-лабораторных испытаний на 45 положительных образцах из носоглотки и 25 положительных образцах из ротоглотки от больных респираторной инфекцией COVID-19, содержащих РНК коронавируса SARS-CoV-2.

Доверительные интервалы (ДИ) были определены при доверительной вероятности 95%.

Для носоглоточных мазков диагностическая чувствительность составила 95,6% (95% ДИ: 88,3% - 97,7%).

Для ротоглоточных мазков диагностическая чувствительность составила 96% (95% ДИ: 83,8% - 99,6%).

Диагностическую специфичность определяли в ходе клинико-лабораторных испытаний на 25 отрицательных образцах из носоглотки и 25 отрицательных образцах из ротоглотки, не содержащих РНК коронавируса SARS-CoV-2, включая образцы от пациентов, у которых подтверждено наличие вируса гриппа А, В, риновируса, аденовируса, сезонного коронавируса (не SARS-CoV-2), метапневмовируса, вируса парагриппа, а также мазки в которых не были обнаружены возбудители респираторных инфекций.

Для носоглоточных мазков диагностическая специфичность составила 96% (95% ДИ: 82,9% - 99,8%).

Для ротоглоточных мазков диагностическая специфичность составила 96% (95% ДИ: 83,8% - 99,6%).

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

12.1. Использовать только для диагностики *in vitro*.

12.2. Потенциальный риск применения Набора реагентов – класс 3.

12.3. Диагностика возбудителей инфекционных болезней II группы патогенности молекулярно-генетическими методами (не сопровождающихся накоплением (культивированием или концентрированием) жизнеспособного патогена) может проводиться в лабораториях, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение о возможности проведения работ с микроорганизмами III группы патогенности в соответствии с п.319 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

12.4. Материал для исследований подлежит предварительной обработке в соответствии с методическими указаниями МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности».

12.5. При работе необходимо всегда рассматривать исходные исследуемые образцы биологического материала как инфекционно-опасные, организовывать работу и хранение в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

12.6. Убирать и дезинфицировать разлитые образцы, используя дезинфицирующие средства в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

12.7. В настоящем Наборе реагентов лизис биологического образца, выделение вирусной РНК и амплификация ее целевого участка происходит в одной реакционной смеси. В реакционную смесь, входящую в состав Набора реагентов, входит детергент Triton. Выделение РНК из вирусных частиц происходит непосредственно в реакционной смеси под действием тепла и детергента Triton X-100 (благодаря тепловой денатурации белков вирусной частицы).

12.8. Поверхности столов, а также помещения, в которых проводится постановка ПЦР, до начала и после завершения работ необходимо подвергать ультрафиолетовому облучению в течение 30 мин.

12.9. Использовать и менять при каждой операции одноразовые наконечники для автоматических или механических дозаторов с фильтром. Одноразовые пластиковые материалы (пробирки, наконечники) необходимо сбрасывать в специальный контейнер, содержащий дезинфицирующий раствор.

12.10. Допускать к работе с Набором реагентов только специально обученный персонал.

12.11. Не использовать Набор реагентов, если нарушена внутренняя упаковка или внешний вид реагента не соответствует описанию.

12.12. Не использовать Набор реагентов, если не соблюдались условия транспортирования и хранения согласно инструкции.

12.13. Не использовать Набор реагентов по истечении срока годности.

12.14. Использовать одноразовые неопудренные медицинские перчатки, лабораторные халаты, шапочку, тапочки или сабо, защищать глаза во время работы с образцами и реагентами. Тщательно вымыть руки по окончании работы. Все операции проводятся только в перчатках для исключения контакта с организмом человека.

12.15. Избегать контакта реагентов с кожей, глазами и слизистой оболочкой. При контакте немедленно промыть пораженное место большим количеством воды и обратиться за медицинской помощью.

12.16. Все реактивы, входящие в состав компонентов Набора реагентов, в используемых концентрациях являются нетоксичными.

12.17. В процессе использования и утилизации Набора реагентов токсичные отходы не образуются. Неиспользованные реактивы, реактивы с истекшим сроком годности, а также использованные реактивы, биологический материал, включая материалы, инструменты и предметы, загрязненные биологическим материалом, следует утилизировать в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21. Класс отходов определяется согласно СанПиН 2.1.3684-21.

ВНИМАНИЕ! При удалении отходов после амплификации (пробирок, содержащих продукты ПЦР) недопустимо открывание пробирок и разбрызгивание содержимого, поскольку это может привести к контаминации продуктами ПЦР лабораторной зоны, оборудования и реагентов.

Для обеззараживания и/или обезвреживания отходов в соответствии с МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения» использовать зарегистрированные в РФ дезинфицирующие средства и оборудование в соответствии с инструкциями по их применению.

12.18. При соблюдении условий транспортировки, эксплуатации и хранения набора реагентов риски взрыва и возгорания отсутствуют.

12.19. Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для организма человека: при использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности Набор безопасен, а контакт с организмом человека исключен.

12.20. Оценка вероятных событий, в результате наступления которых могут произойти отрицательные последствия для окружающей среды: при использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности набор реагентов безопасен и не является источником загрязнения окружающей среды.

12.21. Набор не содержит: лекарственные средства для медицинского применения, материалы человеческого и животного происхождения, материалы, которые являются канцерогенными, мутагенными или токсичными, возможное выделение или вымывание которых приводит к сенсибилизации, аллергической реакции или отрицательно влияет на репродуктивную функцию.

12.22. Воздействие на функционирование внешних факторов в диапазоне их возможного изменения при применении Набора в медицинских учреждениях – не существенно, включая электромагнитные поля, электростатические разряды, излучение (электромагнитное, ионизирующее, иное), атмосферное давление и его перепады, влажность и температуру воздуха.

12.23. Применение Набора не требует специальных мер безопасности при воздействии таких предсказуемых факторов, как внешние электромагнитные поля, электростатические разряды, излучение (электромагнитное, ионизирующее, иное), атмосферное давление и его перепады, влажность и температура воздуха.

12.24. Применение Набора не требует специальных мер безопасности относительно риска электромагнитных помех, поскольку в состав материала не входят и в результате применения не появляются какие-либо источники излучения.

13. УКАЗАНИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

13.1. Набор реагентов должен применяться согласно инструкции по применению, утвержденной в установленном порядке.

13.2. Набор реагентов должен использоваться при температуре от 15 до 28 °С и относительной влажности воздуха не более 75 %.

13.3. Набор реагентов не имеет принадлежностей, медицинских изделий или изделий, не являющихся медицинскими, но предусмотренных для использования в комбинации с Набором реагентов.

13.4. Набор реагентов не имеет предыдущих модификаций, находящихся в обращении.

13.5. Набор реагентов предназначен для однократного применения.

13.6. Набор реагентов не подлежит калибровке, техническому обслуживанию и ремонту.

14. ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ⁶

14.1. Зонд/тампон для взятия мазков из носоглотки и/или ротоглотки (материал – хлопок или лавсан).

14.2. Физиологический раствор (стерильный 0,9%-ный раствор хлорида натрия).

14.3. Бокс с бактерицидной лампой или ламинарный шкаф (например, БАВ-ПЦР-«Ламинар-С», ЗАО «Ламинарные системы», Россия).

14.4. Набор электронных или механических дозаторов (пипеток) переменного объема (например, «Ленпипет», Россия).

14.5. Микроцентрифуга-вортекс (например, «Циклотемп-901», Россия).

14.6. Часы, таймер или секундомер.

14.7. Твердотельный термостат (например, ТТ-1 «ДНК-Техн.» «Гном», Россия) с гнездами для пробирок объемом 0,5 мл, способный поддерживать температуру инкубации 65°C с допустимыми колебаниями $\pm 1^\circ\text{C}$.

14.8. Одноразовые полипропиленовые пробирки⁷ объемом не менее 1,5 мл (например, «Ахуген», США).

14.9. Штативы для пробирок в соответствии с размером пробирок, используемых в предыдущем пункте.

14.10. Штатив изотермический (например, Isofreeze®, США) для пробирок 0,5 мл, или лед и емкость для льда.

14.11. Одноразовые наконечники для дозаторов переменного объема с фильтром от 1 до 100 мкл (например, «Ахуген», США).

14.12. Холодильник, поддерживающий температуру от 2 до 8 °С.

14.13. Емкость для сброса наконечников.

14.14. Средства индивидуальной защиты (см. раздел «Меры предосторожности» настоящей инструкции по применению).

15. ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ

15.1. **Тип биологического материала:** Биологическим материалом для исследования являются орофарингеальные и/или назофарингеальные мазки человека. Идентификацию и прослеживаемость проб пациента (орофарингеальных и/или назофарингеальных мазков) следует проводить в соответствии с системой менеджмента качества лаборатории.

15.2. **Процедура получения, обработки биологического материала:**

Взятие, упаковку, хранение и транспортирование анализируемых образцов осуществлять согласно МР 3.1.0169-20 «Организация лабораторной диагностики COVID-19», МУ 1.3. 2569-09

⁶ Допускается применение оборудования и материалов другого типа, по своим характеристикам не уступающих рекомендуемому.

Все упомянутые позиции оборудования и материалов, которые применяются совместно с Набором, не предоставляются в составе Набора.

Все медицинские изделия, которые применяются совместно с Набором, но не предоставляются в составе Набора, должны иметь разрешительные документы для обращения на территории Российской Федерации.

⁷ Используются для смыва биологического материала с зонда/тампона.

«Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности» и «Временным методическим рекомендациям по лабораторной диагностике нового коронавируса 2019 (2019-nCoV) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)».

Набор не требует отдельной процедуры выделения РНК для исследования.

Перед постановкой анализа анализируемые образцы, хранившиеся в морозильной камере, необходимо разморозить. Все образцы перед проведением исследования необходимо аккуратно перемешать.

Не допускается повторное замораживание/оттаивание образцов.

Для подготовки образца к анализу в пробирку с 500 мкл физиологического раствора (стерильный 0,9%-ный раствор хлорида натрия) внести мазок из носоглотки и/или ротоглотки, энергичными вращательными движениями обеспечить отделение биологического материала от зонда/тампона в раствор, стараясь не допустить разбрызгивания потенциально зараженной жидкости, после чего зонд/тампон дезактивировать, рассматривая его как инфекционно-опасный, в соответствии с МУ 1.3.2569-09. В случае взятия назофарингеального и орофарингеального мазка от одного пациента биологический материал с обоих зондов/тампонов следует смывать в одной и той же пробирке для увеличения вирусной нагрузки. Образцы хранят в холодильнике при температуре +2...+8 °С в течение не более суток и транспортируют при температуре хранения с соблюдением «холодовой цепи». Транспортной средой/средой для хранения образца при этом является физиологический раствор, в котором производился смыв. При необходимости более длительного хранения (до 1 месяца) образец требуется хранить при температуре -20 °С и транспортировать при температуре хранения с соблюдением «холодовой цепи», не допуская повторных циклов заморозки и разморозки.

ВНИМАНИЕ! Образец биологического материала с примесью крови, определяемой визуально, тестированию не подлежит.

16. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

Для проведения анализа необходимо использовать исключительно одноразовые пластиковые расходные материалы, имеющие специальную маркировку «RNase-free», «DNase-free».

При проведении каждого анализа (вне зависимости от количества исследуемых образцов биологического материала) необходима постановка Положительного контроля «К+» и Отрицательного контроля «К-».

Необходимо менять наконечники дозаторов после каждой операции (при внесении реагентов в разные пробирки, между разными реагентами и разными образцами).

Набор реагентов необходимо извлекать из холодильника прямо перед проведением исследования.

16.1. Извлечь из упаковки Набора реагентов необходимое количество пробирок с Реакционной смесью «РС»:

- число пробирок, соответствующее числу анализируемых образцов, плюс две дополнительные пробирки «РС» для постановки реакций с контрольными образцами.

16.2. Из пакета с оставшимися пробирками Реакционной смеси «РС» удалить лишний воздух и плотно закрыть застежку пакета. Вернуть пакет в упаковку Набора реагентов для дальнейшего хранения при температуре от 2 до 8 °С.

16.3. Промаркировать пробирки в соответствии с анализируемыми и контрольными образцами.

16.4. Перенести все содержимое пробирки с компонентом Растворитель для «К+» (50 мкл) в пробирку с Положительным контролем «К+». После добавления Растворителя Положительный контроль готов к использованию через 15-20 минут.

Восстановленный Положительный контроль «К+» плотно укупорить и хранить в условиях, соответствующих условиям хранения Набора реагентов, при температуре от 2 до 8 °С не более 30 суток с даты восстановления компонента.

16.5. Добавить по 16 мкл Буфера для восстановления «РС» в каждую пробирку с Реакционной смесью «РС». При этом необходимо учесть, что сухой компонент «РС» может находиться не только на дне, но и на стенках пробирки. Поэтому необходимо полностью смыть его со стенок с помощью Буфера для восстановления «РС».

16.6. Закрывать все подготовленные пробирки и оставить на 15-20 минут для восстановления сухого компонента. По прошествии нужного количества времени несколько раз осторожно встряхнуть пробирки (следует избегать интенсивного встряхивания, например, на приборе типа вортекс), визуально убедившись в растворении осадка, после чего рекомендуется кратковременно (не более 5 сек) центрифугировать пробирки в настольной центрифуге или центрифуге-вортексе для осаждения капель жидкости со стенок пробирок на дно.

16.7. После восстановления сухих компонентов внести по 1 мкл каждого исследуемого образца в соответствующую пробирку с восстановленной Реакционной смесью «РС».

ВНИМАНИЕ! Если время внесения образцов составляет более 5 минут, пробирки следует поместить в штатив, охлажденный при температуре от 2 до 8 °С, или на лед.

16.8. В дополнительные две пробирки с Реакционной смесью «РС» внести, соответственно, 1 мкл Отрицательного контроля «К-» и 1 мкл Положительного контроля «К+».

16.9. После внесения образцов перемешать содержимое пробирок легким встряхиванием, при необходимости кратковременно (не более 5 сек) центрифугировать пробирки в настольной центрифуге или центрифуге-вортексе для осаждения капель жидкости со стенок пробирок на дно.

16.10. Пробирки немедленно поместить в термостат, предварительно нагретый до 65 °С; именно это значение должно отображаться на дисплее термостата, если термостат имеет опцию отображения реальной температуры в своих гнездах. Инкубировать пробирки в термостате в течение 27-30 минут.

ВНИМАНИЕ! Чрезвычайно важно инкубировать пробирки в термостате не дольше указанного времени! Со временем в пробирках могут накапливаться неспецифические продукты амплификации, что может привести к ложноположительному результату. Не следует использовать результаты, полученные после более чем 30 минут инкубации.

16.11. По истечении 30 минут достать все пробирки из термостата, охладить в течение 5-7 минут при комнатной температуре и визуально оценить цвет жидкости на белом фоне.

16.12. Учет и интерпретацию результата проводить в соответствии с таблицей 4 не позже, чем через 5 минут после охлаждения пробирок.

17. УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА

Для интерпретации результата анализа сверить окраску реакционной смеси в пробирке с данными, представленными в таблице 4.

Таблица 4

Результат анализа	Окраска реакционной смеси		
	Исследуемый образец	Отрицательный контроль «К-»	Положительный Контроль «К+»
Положительный (в образце присутствует РНК SARS-CoV-2 в концентрации равной или выше предела обнаружения – 5×10^5 ГЭ/мл)	Голубой/ ярко голубой	-	Голубой/ ярко голубой
Отрицательный (в образце отсутствует РНК SARS-CoV-2 либо ее концентрация ниже предела обнаружения – 5×10^5 ГЭ/мл)	Серо-фиолетовый или бледно-серо-фиолетовый вплоть до бесцветного	Серо-фиолетовый или бледно-серо-фиолетовый вплоть до бесцветного	-

Голубой либо ярко голубой цвет жидкости означает положительный результат анализа (наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2) для исследуемого образца. Серо-фиолетовый цвет или

бледно-серо-фиолетовый (в т. ч. близкий к бесцветному) цвет жидкости, означает отрицательный результат анализа (отсутствие РНК коронавируса SARS-CoV-2 либо то, что ее концентрация в образце ниже предела обнаружения Набора реагентов) для исследуемого образца.

Результаты анализа партии образцов являются валидными только в том случае, если цвет жидкости в пробирках с контрольными образцами «К+» и «К-» соответствует данным, представленным в таблице 4.

Оттенки реакционной жидкости, промежуточные между теми, что описаны выше для положительного и отрицательного результата, либо те, которые не были описаны выше, означают неопределенный результат исследования. Его причиной может быть низкая (ниже предела обнаружения) вирусная нагрузка в образце или необычно высокое содержание интерферирующих веществ. В этом случае исследование нужно повторить. При повторном исследовании следует повторить все этапы анализа, включая взятие мазка у пациента.

Если повторное исследование данным Набором реагентов невозможно или при повторном исследовании данным Набором реагентов результат остался неопределенным, исследование необходимо провести с применением зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации наборов реагентов для выделения РНК и наборов реагентов для выявления вируса SARS-CoV-2, предел обнаружения которого менее 5×10^5 ГЭ/мл.

18. КОНТАМИНАЦИЯ

РНК коронавируса SARS-CoV-2 не должна выявляться в Отрицательном контроле «К-». Обнаружение последовательности нуклеотидов, характерной для коронавируса SARS-CoV-2, в Отрицательном контроле «К-» указывает на контаминацию другими образцами или ранее амплифицированным продуктом, произошедшую во время подготовки к проведению исследования.

Для того чтобы избежать контаминации, необходимо произвести полную обработку лаборатории в соответствии с МУ-1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности», затем повторно провести анализ.

19. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Контроль качества Набора реагентов при изготовлении осуществляет отдел контроля качества предприятия-изготовителя согласно ТУ 21.20.23-012-16139243-2021.

Контроль качества проведенного анализа осуществляется при каждой постановке при использовании Положительного контроля «К+» и Отрицательного контроля «К-», входящих в состав Набора. Результаты анализа подлежат учету только при условии валидности контролей.

20. ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

20.1. Только для диагностики *in vitro*.

20.2. В работе необходимо использовать компоненты строго из одной серии Набора реагентов «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY». Запрещается использование отдельных компонентов, относящихся к разным сериям Наборов реагентов «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY».

20.3. Набор реагентов не выявляет наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2, если концентрация вируса в анализируемом образце ниже предела обнаружения Набора реагентов – 5×10^5 геномных эквивалентов РНК коронавируса SARS-CoV-2 на 1 мл образца.

20.4. Для определения наличия или отсутствия РНК коронавируса SARS-CoV-2 рекомендуется использовать смывы назофарингеальных и/или орофарингеальных мазков

(предпочтительно орофарингеальные), так как РНК коронавируса SARS-CoV-2 может не выявляться в других клинических образцах.

20.5. ВНИМАНИЕ! К оценке результатов анализа с использованием Набора реагентов не допускается персонал с нарушениями цветовосприятия.

20.6. Набор реагентов предназначен для выделения РНК из биологического образца и немедленного выявления РНК вируса SARS-CoV-2, при этом оба процесса сопряжены во времени и пространстве (в одной реакционной пробирке). Набор реагентов не предназначен для отдельного использования в качестве набора для выделения РНК для последующего анализа препарата РНК каким-либо другим набором. Набор не предназначен для отдельного использования с целью анализа препарата РНК, полученного с использованием какого-либо набора для выделения РНК.

21. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

21.1. Отрицательные результаты не исключают возможности инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и не должны использоваться в качестве единственной основы для принятия решения о лечении пациентов.

21.2. Отрицательные результаты должны сочетаться с клиническими наблюдениями, историей болезни и эпидемиологической информацией.

22. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

Информация об особенностях хранения и транспортирования должна учитываться всеми лицами, участвующими в хранении, перевозке и утилизации (уничтожении) данного Набора реагентов.

22.1. Условия транспортирования

Транспортирование Набора реагентов осуществляется всеми видами крытого транспорта (автомобильным, железнодорожным либо воздушным) в соответствии с требованиями и правилами, установленными на данном виде транспорта, при температуре от 2 до 8 °С.

Допускается транспортирование при температуре от 15 до 25 °С в течение 30 суток.

Наборы реагентов, транспортировавшиеся с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

При транспортировании не подвергать Наборы реагентов воздействию влаги и света.

Рекомендуется избегать перепадов температуры при транспортировании во избежание образования конденсата внутри упаковки.

22.2. Условия хранения

Хранение Набора реагентов должно осуществляться в упаковке предприятия-изготовителя в сухом, защищенном от влаги и света месте при температуре от 2 °С до 8 °С в течение всего срока годности. При хранении и использовании Набора реагентов необходимо минимизировать воздействие света на компонент «Буфер для восстановления «РС»» и воздействие влаги на лиофилизированные компоненты.

Хранение Наборов реагентов при указанной температуре должно осуществляться в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

После первого вскрытия Набор реагентов (все его компоненты) хранить в упаковке предприятия-изготовителя в сухом, защищенном от влаги и света месте при температуре от 2 до 8 °С не более 30 суток.

Наборы реагентов, хранившиеся с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

23. ИНФОРМАЦИЯ ОБ УТИЛИЗАЦИИ ИЗДЕЛИЯ

В процессе использования и утилизации Набора реагентов токсичные отходы не образуются.

Неиспользованные реактивы, реактивы с истекшим сроком годности, а также использованные реактивы, биологический материал, включая материалы, инструменты и предметы, загрязненные биологическим материалом, следует утилизировать в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21. Класс отходов определяется согласно СанПиН 2.1.3684-21.

При удалении отходов после амплификации (пробирок, содержащих продукты амплификации) недопустимо открывание пробирок и разбрызгивание содержимого, поскольку это может привести к контаминации продуктами амплификации лабораторной зоны, оборудования и реагентов.

Для обеззараживания и/или обезвреживания отходов в соответствии с МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения» использовать зарегистрированные в РФ дезинфицирующие средства и оборудование в соответствии с инструкциями по их применению.

Отходы необходимо утилизировать через организации, имеющие лицензию на этот вид деятельности.

24. СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности Набора реагентов составляет 12 месяцев с даты выпуска предприятием-изготовителем.

Набор реагентов с истекшим сроком годности применению не подлежит.

25. СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ:

ООО «Система-БиоТех»

109235, Россия, Москва, ул. 1-я Курьяновская,

д. 34, стр. 11, этаж 5, пом. I, комн. 13

Тел: +7 495 925 64 54

E-mail: info@sistemabiotech.ru

<https://sistemabiotech.ru/>

26. ГАРАНТИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И СВЕДЕНИЯ О РЕКЛАМАЦИЯХ

Производитель гарантирует стабильность Наборов реагентов «SBT-DX-SARS-CoV-2 FAST COLOR DRY», соответствие основных параметров и характеристик Наборов реагентов требованиям, указанным в технической и эксплуатационной документации на протяжении всего срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения.

Производитель отвечает за недостатки Набора реагентов, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил применения, условий транспортирования и хранения, либо действия третьих лиц, либо непреодолимой силы.

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

По вопросам, касающимся качества Набора реагентов, а также в случае изменения аналитических характеристик следует обращаться к производителю: ООО «Система-БиоТех», адрес: 109235, Москва, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр. 11, этаж 5, пом. I, комн. 13, тел.: +7 (495) 9256454, info@sistemabiotech.ru.

При выявлении побочных действий, не указанных в инструкции по применению Набора реагентов, нежелательных реакций при его использовании, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации Набора реагентов, рекомендуется направить сообщение по адресу, указанному выше, и в уполномоченную государственную регулируемую организацию (в РФ – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) в соответствии с действующим законодательством.

27. СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ МАРКИРОВКЕ

	Номер лота		Осторожно!
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Изготовитель		«Использовать до ...»
	Дата изготовления		Обратитесь к инструкции по применению
	Температурный диапазон		Не допускать воздействия солнечного света
	Беречь от влаги		Не использовать при повреждении упаковки

28. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ

Обозначение документа	Наименование документа
ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики <i>in vitro</i> для профессионального применения
ГОСТ Р ИСО 23640-2015	Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Оценка стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i>
ГОСТ Р 51088-2013	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации
ГОСТ Р 51352-2013	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Методы испытаний

29. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) МУ 1.3.2569-09 «Организация работ лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2009. - 42 с.
- 2) 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».
- 3) СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
- 4) Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 13.1 от 17.11.2021 г.
- 5) Временные рекомендации по организации лабораторной диагностики новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) (письмо Роспотребнадзора от 21 января 2020 года N 02/706-2020-27).

- 6) Инструкция об организации работы по диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (письмо Роспотребнадзора от 18.03.2020 №02/4457-2020-27).
- 7) Interim Guidance for Managing Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever in U.S. Hospitals. 19 May 2005. http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/bbp/VHFinterimGuidance05_19_05.pdf
- 8) Public Health England. SARS-CoV-2 inactivation testing: interim report HCM/CoV2/006/v3. 12 June 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/898605/HCM-CoV2-006-v3_Triton_X-100_TCF.pdf
- 9) Patterson EI et al. Methods of inactivation of SARS-CoV-2 for downstream biological assays. bioRxiv. 2020
- 10) Darnell ME, Taylor DR. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. Transfusion. 2006 Oct; 46(10): 1770–1777.
- 11) Goto, M., Honda, E., Ogura, A., Nomoto, A., Hanaki, K.I. Colorimetric detection of loop mediated isothermal amplification reaction by using hydroxy naphthol blue. Biotechniques, Vol. 46, No. 3, Pp. 167–172. Short Technical Reports, March 2009. <https://doi.org/10.2144/000113072>
- 12) Миронова Л.В., Адельшин Р.В., Бикетов С.Ф., Щит И.А., Дятлов И.А., Балахонов С.В.: Петлевая изотермическая амплификация ДНК: принцип метода и перспективы применения в молекулярной диагностике холеры. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62 (2): 120-124. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-120-124>
<https://cyberleninka.ru/article/n/petlevaya-izotermicheskaya-amplifikatsiya-dnk-printsip-metoda-i-perspektivy-primeneniya-v-molekulyarnoy-diagnostike-holery-obzor/pdf>
(Стр. 121, справа, снизу).
- 13) Карташов М.Ю., Чуб Е.В., Микрюкова Т.П., Найденова Е.В., Терновой В.А. Перспективы применения петлевой изотермической амплификации в диагностике опасных инфекционных болезней, вызванных вирусами I группы патогенности. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 2:22–30. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-22-30>
(Стр. 24).
- 14) А. Н. Зубик, Г. Е. Рудницкая, А. А. Евстапов, 2021. ИЗОТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕТЛЕВАЯ АМПЛИФИКАЦИЯ LAMP В ФОРМАТЕ МИКРОУСТРОЙСТВ (ОБЗОР). ISSN 0868-5886. НАУЧНОЕ ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, 2021, том 31, № 1, с. 3-43. УДК 577.2.08. Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург.
<https://cyberleninka.ru/article/n/izotermicheskaya-petlevaya-amplifikatsiya-lamp-v-formate-mikroustroystv-obzor>
(Стр. 10, снизу, слева).
- 15) Физиология человека. Учебник (В двух томах. Т. II). В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько, Ю. В. Наточин и др./Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. — М.: Медицина, 1997. — 368 с.: ил.: [2] л. ил. — (Учеб. лит. Для студентов мед. вузов). ISBN 5-225-02693-1. <https://djvu.online/file/NQA3j2n2yc7VH>
Стр. 39, «Таблица 9.3. Состав смешанной слюны человека: ... Муцин 0,8 – 6,0 г/л ...»
- 16) Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. РМЖ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, № 23 2011. С.В. Оковитый, Н.А. Анисимова. СПбХФА. <https://medi.ru/info/11104/>
«Слизь на 90-95% состоит из воды с растворенными в ней ионами и макромолекулярных соединений (рис. 1), к которым относятся: высоко- и низкомолекулярные нейтральные и кислые гликопротеины (муцины), обуславливающие вязкий характер секрета (2-3%);...»
- 17) Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых». https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf

В пункте 3.1.2.4 Местная терапия: «Рекомендуются местные анестетики: цетилпиридиния хлорид, гексэтидин, лизоцим+пиридоксин, хлоргексидин, бензилдиметил, биклотимол, препараты иода, аммоний хлорид моногидрат и другие.»

- 18) Еловикова Т.М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: Учебное пособие / Еловикова Т.М., Григорьев С.С. –Екатеринбург: Издательский Дом "ТИРАЖ", 2018. – 136 с. ISBN 978-5-89895-892-3. УДК 616.316-008.8.

<https://dental-press.ru/upload/dba7d3f2bf9300098986b1c541dec8b5/files/d19e1d3e7ce3527b20c2abfda3b58deb.pdf>

Стр. 41 (сверху): “7. Скорость слюноотделения. ... Кроме того, во время сна слюны выделяется в 8–10 раз меньше, чем в период бодрствования (от 0,5 до 0,05 мл/мин), а при стимуляции выделяется 2,0–2,5 мл/мин.”

- 19) Gabriela Iorgulescu ("Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest). Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. Journal of Medicine and Life, Vol. 2, No.3, July-September 2009, pp.303-307.

https://www.scienceopen.com/document_file/fcbd304d-5a16-4896-a910-5c1063222fb8/PubMedCentral/fcbd304d-5a16-4896-a910-5c1063222fb8.pdf

Стр. 303 (справа): “Общая нестимулированная скорость слюноотделения составляет примерно 0,3-0,4 мл/мин. Эта скорость снижается до 0,1 мл/мин во время сна и увеличивается примерно до 4,0-5,0 мл/мин во время еды, жевания и других стимулирующих действий.”

Всего прошито, пронумеровано и
скреплено печатью

18 (Восемьнадцать) листа(ов)
цифрами прописью

Генеральный директор
ООО «Система-БиоТех»

Сиразутдинов А.Г.

15 мая 2022 г.

