

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «АЙВИДИЗ»

Орехов В.А.



«02» января 2023 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению Набора реагентов для выявления анеуплоидий 13, 18, 21 хромосом человека методом анализа нуклеиновых кислот с детекцией результата методом капиллярного электрофореза (IVD-TEST AnPol) по ТУ 21.20.23-001-24952610-2020

IVDIZ



ООО «АЙВИДИЗ»,
Российская Федерация, 115201, город Москва,
ш. Каширское, д. 22к3стр2, этаж 6, пом. 20



СОДЕРЖАНИЕ

1. НАЗНАЧЕНИЕ.....	3
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА	5
3. ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ НАБОРА	5
4. ПРИНЦИП МЕТОДА	5
4. ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ И СОСТАВ НАБОРА	8
5. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА	8
5.1. Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)	8
6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА.....	9
7. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	10
7.1. Требования безопасности при работе с набором	10
7.2. Требования охраны окружающей среды	10
8. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ	11
9. АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ И ПРОБОПОДГОТОВКА.....	11
9.1. Материал для исследования	11
9.2. Предварительная обработка клинического материала	12
9.3. Интерферирующие вещества и ограничения, связанные с пробой	12
10. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	12
10.1. Постановка реакции амплификации исследуемых локусов ДНК	13
10.2. Проведение амплификации исследуемых локусов ДНК	13
10.3. Проведение капиллярного электрофореза	13
11. АНАЛИЗ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ	17
11.1. Детекция результатов.....	17
11.2. Интерпретация результатов	17
12. СРОК ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ	21
12.1. Условия хранения	21
12.2. Транспортирование.....	21
13. БЕЗОПАСНАЯ УТИЛИЗАЦИЯ.....	21
14. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ	21
15. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ.....	22
16. ПЕРЕЧЕНЬ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ	23

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В настоящей инструкции применяются следующие сокращения и обозначения:

ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
мкл	- микролитр
мл	- миллилитр

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов IVD-TEST AnPol предназначен для выявления анеуплоидий 13, 18, 21 хромосом человека, приводящих к развитию синдромов Дауна, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Патау, Кляйнфельтера, в образцах амниотической жидкости методом анализа нуклеиновых кислот с детекцией результата методом капиллярного электрофореза.

Набор предназначен для использования совместно с медицинским изделием «Анализатор Генетический Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007).

Функциональное назначение.

Функциональное назначение – Набор реагентов IVD-TEST AnPol предназначен для выявления частых анеуплоидий человека (анеуплоидий по хромосомам 13, 18, 21 и половым хромосомам).

Полученные результаты не являются основанием для постановки диагноза, а используются только в сочетании с другими лабораторными показателями и диагностической информацией.

Научная обоснованность определяемых мутаций

Набор реагентов IVD-TEST AnPol предназначен для выявления наиболее частых анеуплоидий человека. Анеуплоидия — явление, при котором клетки организма содержат измененное число хромосом, не кратное гаплоидному набору. В норме в большинстве клеток человека содержится 46 хромосом, которые представляют собой диплоидный набор (22 пары аутомосом и две половые хромосомы). При анеуплоидии в клетках может присутствовать дополнительная хромосома (трисомия) или отсутствовать одна хромосома (моносомия). Основной механизм возникновения анеуплоидий – неправильное расхождение гомологичных хромосом в мейозе, в результате чего в одну половую клетку попадают две гомологичные хромосомы (это приводит к трисомии зиготы), а в другую – ни одной (это приводит к моносомии зиготы). Анеуплоидия лежит в основе ряда хромосомных болезней человека. У живорожденных чаще всего встречаются трисомии по 8, 9, 13, 18, 21 и 22 аутомосомам. При возникновении трисомии или моносомии по другим аутомосомам эмбрион оказывается нежизнеспособным и гибнет на ранних сроках внутриутробного развития. К анеуплоидиям относят также аномалии по числу половых хромосом – полисомии по X-хромосоме у мужчин и женщин, моносомия по X-хромосоме у женщин, дисомия по Y-хромосоме у мужчин. Наиболее часто встречаются синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21), синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), синдром Патау (трисомия по хромосоме 13), синдром Шерешевского-Тернера (моносомия по хромосоме X у женщин) и синдром Кляйнфельтера (дисомия по X-хромосоме у мужчин).

Кроме того, у человека может наблюдаться увеличение полного набора хромосом (полиплоидия), в частности триплоидия и тетраплоидия. Однако полиплоидии, как правило, не совместимы с жизнью и встречаются у абортусов и мертворожденных.

Таблица 1. Анеуплоидии, совместимые с жизнью.

Хромосома	Тип анеуплоидии	Название синдрома	Частота встречаемости	Полная/мозаичная форма
8	трисомия	синдром Варкани	1:30000-1:50000	10%/90%
9	трисомия		несколько десятков случаев	50%/50%
13	трисомия	синдром Патау	1:6000	~ 100% полная
14	трисомия		единичные случаи	только мозаичная
18	трисомия	синдром Эдвардса	1:5000-1:7000	90%/10%
21	трисомия	синдром Дауна	1:700-1:800	97%/3%
22	трисомия	синдром «кошачьего глаза»	1:50000	10%/90%
X	моносомия полисомия (до 5)	синдром Шерешевского-Тернера полиX	1:2000-1:5000 1:1000 девочек	80%/20%
Y	47,XXY; 47,XYY; 48,XXYY; 48,XXXY; 48,XYYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY; 49,XYYYY	синдром Кляйнфельтера	1:500-1:700	90%/10%
Все	полиплоидии (три-, тетра-)		несколько десятков случаев	

Метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР) позволяет диагностировать наиболее частые варианты анеуплоидий человека (синдром Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, Кляйнфельтера). В основе данного метода лежит мультиплексная ПЦР с использованием флуоресцентно-меченых праймеров, ограничивающих полиморфные короткие tandemные повторы (STR-локусы). На каждой исследуемой хромосоме анализируется от четырех до шести областей таких повторов, что позволяет с высокой точностью выявлять изменение числа этих хромосом. Достоверность КФ-ПЦР сравнима с достоверностью стандартного кариотипирования (99,7-99,9%), при этом КФ-ПЦР позволяет обойти ограничения данного метода, связанные с количеством и качеством исследуемого материала, а также существенно повысить скорость проведения исследования. Ограничение метода КФ-ПЦР связано с исследованием случаев мозаицизма: в мозаичных случаях метод позволяет выявлять только высокоуровневый мозаицизм (от 20%), кроме того, он не может исключить наличие более редких хромосомных нарушений, которые могут быть связаны с пороками развития плода.

Набор IVD-TEST AnPol позволяет в одной пробирке амплифицировать и проводить последующий анализ аллелей 25 полиморфных маркеров.

Таблица 2. Маркеры, анализируемые с использованием набора реагентов IVD-TEST AnPol

Маркер	Локализация	Гетерозиготность
D13S252	13q12.2	0.74
D13S305	13q13.3	0.79
D13S634	13q21.33	0.84
D13S800	13q22.1	0.72
D13S628	13q31.1	0.75
D18S819	18q11.2	0.73
D18S535	18q12.3	0.77
D18S978	18q12.3	0.71



D18S386	18q22.1	0.92
D18S390	18q22.3	0.69
AMEL	Xp22.22/Yp11.2	Не применимо
4SH	Xp22.3/Yq11.2	Не применимо
ZFXV	Xq21/Yp11.2	Не применимо
D21S11	21q21.1	0.82
D21S1409	21q21.2	0.74
D21S1442	21q21.3	0.85
D21S1435	21q21.3	0.74
D21S1446	21q22.3	0.76
DXS6803	Xq21.31	0.86
X11PRT	Xq26.2	0.72
DXS1187	Xq26.2	0.73
DXS9896	Xp21.1	0.75
DXS8378	Xp22.31	0.70
SRY	Yp11.31	Не применимо
TAFI	Xq21.1/3p24.2	Не применимо

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА

Клиническая лабораторная диагностика.

Показания к применению: набор реагентов IVD-TEST AnPol может быть использован в клинической лабораторной диагностике для выявления анеуплоидий по хромосомам 13, 18, 21 и половым хромосомам человека.

3. ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ НАБОРА

Набор реагентов IVD-TEST AnPol предназначен только для диагностики *in vitro*, для профессионального применения персоналом, имеющим квалификацию для выполнения диагностических исследований *in vitro* в результате специального образования и обучения. Исследования могут выполнять специалисты не моложе 18 лет с высшим или средним медицинским, биологическим или иным образованием (врач КЛД, врач-бактериолог, биолог, медицинский лабораторный техник, медицинский технолог). Персонал, проводящий исследования с использованием данного МИ, должен владеть навыками проведения молекулярно-биологических исследований и работы на соответствующем оборудовании.

4. ПРИНЦИП МЕТОДА

Определение числа коротких tandemных повторов исследуемых STR маркеров хромосомной ДНК человека, экстрагированной из образцов цельной крови, а также относительное соотношение количества копий каждого из выявленных аллельных вариантов проводится с помощью набора реагентов IVD-TEST AnPol методом КФ-ПЦР с последующим фрагментным анализом амплифицированных фрагментов.

На первом этапе исследуемый биоматериал подвергается процедуре экстракции ДНК. На следующем этапе исследования полученный препарат ДНК используется для проведения полимеразной цепной реакции. Олигонуклеотидные праймеры, используемые в наборе IVD-

IVD-TEST AnPol содержат флуоресцентную метку, обеспечивающую возможность последующей оптической регистрации сигнала амплификации исследуемых молекулярных мишеней. Полученные флуоресцентно меченные ПЦР продукты анализируются методом капиллярного электрофореза и подвергаются разделению по длине фрагмента в акриламидном геле. Разделение продуктов ПЦР и детекция флуоресцентного сигнала производится в автоматическом режиме с использованием Анализатора генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (РУ № ФСЗ 2010/07007). Анализ полученных данных проводится в соответствии с Руководством для экспериментов по фрагментному анализу GeneMapper (на бумажном носителе или компакт-диске) для Анализатора генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007). Проводится идентификация исследуемых маркеров по распределению длин амплифицированных фрагментов и использованному флуоресцентному красителю, а также анализ соотношения уровня сигнала полученных аллелей ПЦР продуктов.

Исследуемые STR маркеры представляют собой область коротких повторов геномной ДНК, в норме встречающиеся в геноме человека в варианте 1-2 аллельных локусов с равным соотношением сигнала представленных аллельных вариантов.

Однако, в результате нарушения механизмов расхождения хромосом в процессе мейоза, возможно:

- 1) Увеличение количества аллельных вариантов одного маркера до 3 и более в случае полисомии по одной из хромосом.
- 2) Непропорциональное увеличение уровня сигнала одного из аллельных вариантов маркера в случае полисомии по одной из хромосом.
- 3) Наличие всегда только одного аллеля по маркерам с данной хромосомы в случае моносомии по ней.
- 4) Полное отсутствие сигнала амплификации одного из исследуемых маркеров в результате делеции или отсутствия данной хромосомы в геноме.

Количество повторов и размер амплифицируемых фрагментов для каждого из маркеров, входящих в набор IVD-TEST AnPol, известны и могут быть определены методом капиллярного электрофореза (Таблица 3).

Определение длины амплифицированного фрагмента происходит при сравнении относительной подвижности исследуемого фрагмента в полиакриламидном геле с подвижностью фрагментов размерного стандарта известной длины. Размерный стандарт S550, входящий в состав набора IVD-TEST AnPol, представляет собой совокупность охарактеризованных синтетических олигонуклеотидов заведомо известной длины.

Ниже приводится пример электрофореграммы с сигналами фрагментов стандарта S550 в канале детекции Orange. Обозначения 26 фрагментов ДНК приводятся в соответствии с их размером в нуклеотидных основаниях: 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 230, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 450, 500, 550.



Рисунок 1. Электрофореграмма размерного стандарта S550.

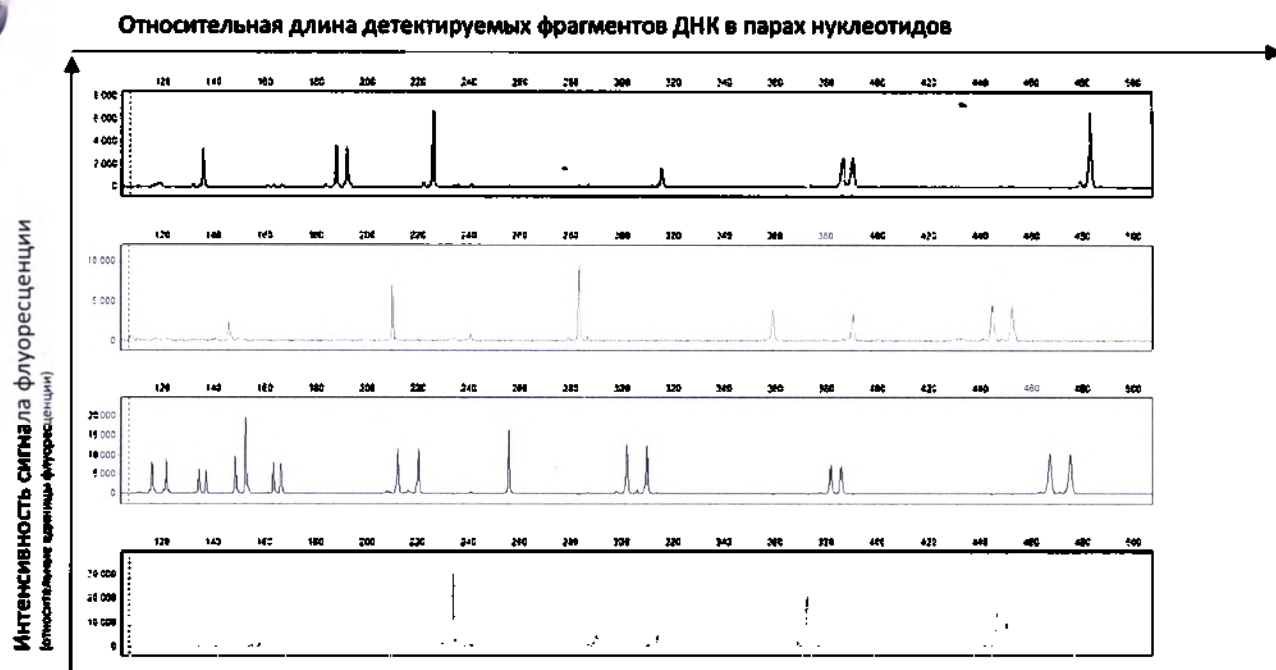


Рисунок 2. Электрофореграмма ПЦР-продуктов, полученных при исследовании ДНК человека с использованием набора IVD-TEST AnPol, вариант нормы.

Таблица 3. Характеристики анализируемых маркеров ДНК человека.

Маркер	Диапазон длины амплифицируемого фрагмента (пар нуклеотидов)	Канал детекции
DXS6803	100-150	Blue
D21S1435	160-200	Blue
D21S11	220-285	Blue
DXS9896	300-365	Blue
D13S634	375-430	Blue
D18S535	440-500	Blue
DXS1187	100-190	Green
D21S1446	200-240	Green
XHPRT	245-310	Green
D18S386	330-405	Green
D13S305	420-480	Green
AMEL	100-114	Yellow
4SII	115-129	Yellow
TAFI	130-149	Yellow
ZFXV	150-170	Yellow
D18S978	173-235	Yellow
SRY	241-252	Yellow
D13S800	270-323	Yellow
D18S390	330-425	Yellow
D13S628	427-483	Yellow

DXS8378	110-170	Red
D21S1409	180-256	Red
D13S252	260-325	Red
D21S1442	328-386	Red
D18S819	390-485	Red

4. ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ И СОСТАВ НАБОРА

Набор реагентов выпускается в 1 варианте исполнения.

Набор рассчитан на проведение исследования 100 образцов, включая контрольные образцы

В состав набора входят следующие комплекты:

1) «Комплект для амплификации», включающий:

- Реакционная смесь – 1 пробирка (500 мкл)
- Раствор активатора – 1 пробирка (500 мкл)
- Деионизованная вода – 1 пробирка (1700 мкл)

2) «Комплект контрольных образцов», включающий:

- Отрицательный контроль – 1 пробирка (1700 мкл)
- Положительный контроль – 1 пробирка (20 мкл)

3) «Комплект для электрофореза», включающий:

- Размерный стандарт S550 – 1 пробирка (120 мкл)

В состав комплектаций набора входят готовые к применению реагенты. Реакционная смесь и Раствор активатора содержат все необходимые компоненты для проведения ПЦР:

- раствор дНТФ;
- раствор специфичных флуоресцентно меченых праймеров;
- ПЦР-буфер;
- Taq-полимеразу;

Контрольный образец «Положительный контроль» представляет собой раствор ДНК человека в концентрации 10 нг/мкл раствора, содержащий исследуемые полиморфные маркеры в варианте нормы. Контрольный образец «Отрицательный контроль» представляет собой деионизованную воду, не содержащую ДНК человека.

Размерный стандарт S550 представляет собой смесь охарактеризованных по молекулярной массе флуоресцентно меченых фрагментов ДНК, используемых в качестве стандарта для определения размера амплифицированных ПЦР-продуктов при проведении фрагментного анализа методом капиллярного электрофореза.

5. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

5.1. Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)

Аналитическая чувствительность набора IVD-TEST AnPol / Предел обнаружения анеуплоидий 13, 18, 21 хромосом человека, ответственных за развитие синдромов Дауна, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Патау, Кляйнфельтера, в геномной ДНК человека составляет не менее 10 нг аутомсомной ДНК человека. Концентрация целевой ДНК в исследуемом препарате должна быть не менее 0.7 нг/мкл.

5.2. Аналитическая специфичность

Специфичность определяется олигонуклеотидными затравками (праймерами), подобранными к целевым нуклеотидным последовательностям исследуемых локусов, что исключает перекрестные реакции с другими участками генома человека. Оценка аналитической специфичности набора реагентов проведена в ходе испытаний посредством добавления в реакцию препаратов геномной ДНК человека, содержащих известные аллельные варианты всех исследуемых маркеров.

Результаты перекрестных реакций при исследовании различных аллельных вариантов в исследуемых образцах ДНК зарегистрированы не были. Полученные в ходе испытаний результаты исследования специфичны и соответствуют ожидаемым в 100% проведенных исследований.

5.3. Повторяемость

Повторяемость результатов исследования с использованием набора IVD-TEST AnPol составляет 100%.

6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

Валидация реагентов, входящих в состав набора, проведена в рамках клинических испытаний на 61 образце ДНК человека, полученной из амниотической жидкости. В качестве метода сравнения для всех образцов проведено предварительное цитогенетическое исследование кариотипа в клетках исследуемого материала.

Диагностическая чувствительность выявления анеуплоидий 13, 18, 21 хромосом человека с использованием набора IVD-TEST AnPol составляет 100% (95% ДИ: 93,6-100%), с доверительной вероятностью 95 %).

Диагностическая специфичность выявления анеуплоидий 13, 18, 21 хромосом человека с использованием набора IVD-TEST AnPol составляет 100% (95% ДИ: 82,9-100%) с доверительной вероятностью 95 %).

Воспроизводимость результатов исследования с использованием набора IVD-TEST AnPol составляет 100% и подтверждена в ходе проведения клинических испытаний на разных сериях набора (внутрисерийная, межсерийная и внутрипостановочная воспроизводимость).

Правильность результатов исследования с использованием набора IVD-TEST AnPol подтверждена с использованием цитогенетического исследования кариотипа в клетках исследуемого материала.

Показатели диагностических характеристик для отдельных видов анеуплоидий соответствуют значениям, приведенным в таблице.

Выявленный клинический вариант	Количество положительных образцов	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
Вариант нормы	16	100% (95% ДИ:82,9-100%)	100% (95% ДИ:93,9-100%)
Синдром Дауна	20	100% (95% ДИ:86,1-100%)	100% (95% ДИ:92,9-100%)
Синдром Патау*	3	100% (95% ДИ:36,8-100%)	100% (95% ДИ:94,9-100%)
Синдром Эдвардса	9	100% (95% ДИ:72,7-100%)	100% (95% ДИ:94,4-100%)
Синдром Кляйнфельтера	7	100% (95% ДИ:65,2-100%)	100% (95% ДИ:94,6-100%)
Синдром Шерешевского-Тернера	6	100% (95% ДИ:60,7-100%)	100% (95% ДИ:94,7-100%)

*Для корректной статистической обработки недостаточно образцов с данной формой патологии.

7. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Потенциальный риск применения набора – класс 2Б.

7.1. Требования безопасности при работе с набором

Работа должна проводиться в лаборатории, выполняющей молекулярно-биологические (ИЦР) исследования клинического материала на наличие возбудителей инфекционных болезней, с соблюдением санитарно-эпидемических правил СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» и методических указаний МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV группы патогенности».

При работе всегда следует выполнять следующие требования:

- Следует рассматривать исследуемые образцы как инфекционно-опасные, организовывать работу и хранение в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
- Убирать и дезинфицировать разлитые образцы или реактивы, используя дезинфицирующие средства в соответствии СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
- Удалять неиспользованные реактивы в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

ВНИМАНИЕ! При удалении пробирок, содержащих продукты ИЦР, недопустимо их открывание и разбрызгивание содержимого, поскольку это может привести к контаминации продуктами ИЦР лабораторной зоны, оборудования и реагентов.

- Применять набор строго по назначению, согласно данной инструкции.
- Допускать к работе с набором только специально обученный персонал с высшим или средним медицинским или биологическим (ветеринарным) образованием, прошедшим подготовку на лицензированных курсах первичной специализации по работе с микроорганизмами III–IV группы патогенности и получившим дополнительное специальное образование на курсах повышения квалификации по молекулярно-биологическим методам диагностики.
- Не использовать набор по истечении срока годности.

7.2. Требования охраны окружающей среды

Набор реагентов не содержит веществ и материалов, требующих обеспечения специальных мер безопасности, и не представляет опасности для людей в течение всего срока годности. В том числе в случае отклонений в функционировании медицинского изделия, включая определяемые по внешним признакам.

Набор реагентов 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.

Набор реагентов не требует специальных мер безопасности относительно риска электромагнитных помех, поскольку в состав набора не входят и в результате применения не появляются какие-либо источники излучения.

Все компоненты набора нетоксичны для человека в используемых концентрациях. Реагенты, входящие в состав набора, безопасны для окружающей среды, не содержат цианид и азид натрия, а также другие вредные вещества.

Набор реагентов не содержит: лекарственных средств для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения, материалов, которые являются канцерогенными, мутагенными или токсичными, возможное выделение или вымывание которых приводит к сенсибилизации, аллергической реакции или отрицательно влияет на репродуктивную функцию.

8. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

1. Бокс абактериальной воздушной среды для работы с ДНК-пробами при проведении ПЦР-диагностики БАВ-ПЦР-"Ламинар-С." по ТУ 9443-004-51495026-2004 (ЗАО «Ламинарные системы», Россия, ФСР 2010/07114).
2. Центрифуга "Фула/вортекс Микро-Спин FV-2400" (Biosan, Латвия, ФС № 2005/518).
3. Дозаторы пипеточные Eppendorf Research Plus с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/11028).
4. Наконечники универсальные пластиковые в штативах и без штативов для лабораторных дозаторов и роботизированных систем ("Эксиджен, Инк.", США, ФСЗ 2012/12077).
5. Одноразовые полипропиленовые тонкостенные пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл с выпуклой крышкой. Например, Изделия медицинские полимерные для лабораторных исследований *in vitro* ("Эксиджен, Инк.", США, ФСЗ 2012/11892).
6. Термостат электрический для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК Veriti Thermal Cycler, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09244).
7. Отдельный халат, шапочки, обувь и одноразовые перчатки по МУ 1.3.2569-09.
8. Анализатор генетический Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007):
 - Полимер POP-4 3,5 мл на 384 прогона (2 упаковки);
 - Hi-Di Formamide 5 мл (2 упаковки);
 - Плашки реакционные оптические 96-луночные MicroAmp для ПЦР со штрих-кодом (1 упаковка);
 - Картридж с капиллярами 8х36см или 24х36см (1 упаковка)
 - Контейнер с анодным буфером (1 упаковка)
 - Контейнер с катодным буфером (1 упаковка)
9. Холодильник, поддерживающий температуру +4°C, например ХМ-4424-000-N «ATLANT» (ЗАО «АТЛАНТ», Россия).
10. Холодильник, поддерживающий температуру -20°C, например Liebherr LGT 3725 (Liebherr, Австрия).

9. АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ И ПРОБОПОДГОТОВКА

9.1. Материал для исследования

Материалом для исследования набором реагентов IVD-TEST AnPol являются образцы ДНК, выделенные из амниотической жидкости.

Взятие, доставка и хранение клинических образцов

Особенности взятия образцов амниотической жидкости.

Процедура Амниоцентеза (отбора амниотической жидкости с клетками плода) проводится в соответствии с рекомендациями по пренатальной диагностике состояния плода: приведенными Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского 7 – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 1080 с. Приказ Минздрава РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» 60 (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Транспортировать и хранить образцы амниотической жидкости для проведения исследования следует: при -20°C не более 1 месяца.

9.2. Предварительная обработка клинического материала

Обработка клинического материала для выделения ДНК, а также его хранение производится согласно инструкции производителя набора для выделения ДНК из образцов амниотической жидкости. Для подготовки образцов ДНК могут быть использованы любые зарегистрированные на территории РФ наборы реагентов для пробоподготовки с сорбентной очисткой, предназначенные для выделения нуклеиновых кислот (ДНК) из клинического материала (амниотическая жидкость) для ПЦР-диагностики и позволяющие максимально удалить ингибиторы ПЦР из образца. Предпочтение следует отдавать наборам реагентов для пробоподготовки, позволяющим максимально удалить ингибиторы ПЦР из образца, например, зарегистрированный в установленном порядке Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» по ТУ 9398-071-01897593-2008 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03147).

9.3. Интерферирующие вещества и ограничения, связанные с пробой

При использовании специализированных наборов реагентов для экстракции ДНК из образцов амниотической жидкости, например Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» по ТУ 9398-071-01897593-2008 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03147), предусмотрена стадия очистки препарата от посторонних примесей. Использование рекомендованных наборов для экстракции ДНК, например Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» по ТУ 9398-071-01897593-2008 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03147), позволяет исключить содержание в исследуемых препаратах ДНК потенциально интерферирующих веществ в концентрациях, которые способны оказать влияние на проведение полимеразной цепной реакции.

Производителем Набора реагентов IVD-TEST AnPol было показано сохранение эффективности работы набора при выделении ДНК из амниотической жидкости в случае присутствия в клинических образцах потенциально интерферирующих веществ в концентрациях, соответствующих верхней границе физиологической нормы, и превышающих их в несколько раз.

Образец	Вид потенциального Интерферента	Интерферент	Допустимое содержание в образце
Амниотическая жидкость	Экзогенное вещество	Цефазолина Натриевая соль	64 мкг/мл

10. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование биоматериала с использованием набора реагентов IVD-TEST AnPol включает следующие этапы:

- Проведение амплификации исследуемых локусов ДНК.

- Проведение фрагментного анализа полученных ПЦР продуктов методом капиллярного электрофореза.
- Анализ и интерпретация результатов.

10.1. Постановка реакции амплификации исследуемых локусов ДНК

Для проведения этапа амплификации используются препараты ДНК в деионизованной воде, экстрагированные из 100 мкл амниотической жидкости согласно рекомендациям, приведенным в пункте 9.2 настоящей Инструкции по применению. Для внесения в пробирки реагентов, проб ДНК и контрольных образцов используются одноразовые наконечники с фильтрами. Общий объем реакционной смеси – 25 мкл, включая объем пробы ДНК – 15 мкл.

- 1) Приготовить реакционную смесь в отдельной пробирке на 1,5 мл для необходимого количества исследований из расчета 5 мкл Реакционной смеси и 5 мкл Раствора активатора на одну пробу. Смесь необходимо приготовить на необходимое количество образцов с учетом обязательного исследования Положительного Контроля и Отрицательного Контроля (Количество исследуемых образцов + 2). После приготовления реакционной смеси тщательно перемешать ее на вортексе и осадить капли с крышки пробирки.
- 2) Внести в каждую пробирку по 10 мкл готовой реакционной смеси.
- 3) В пробирки с реакционной смесью, используя наконечники с фильтром, внести до 15 мкл исследуемого препарата ДНК (в зависимости от концентрации исследуемого препарата) и довести Деионизованной водой до общего объема 25 мкл. При постановке реакции с контрольными образцами (Положительный контроль и Отрицательный контроль) внести в пробирки с реакционной смесью 14 мкл Деионизованной воды и 1 мкл раствора исследуемого Контрольного образца.
- 4) Осторожно перемешать пипетированием.

10.2. Проведение амплификации исследуемых локусов ДНК

1. Запрограммировать амплификатор для выполнения соответствующей программы амплификации (см. табл. 5).

Таблица 5 Программа амплификации IVD-TEST AnPol

Шаг программы	Температура, °C	Время инкубации, сек.	Количество циклов
1	95	120	1
2	95	30	23
3	64	120	
4	72	85	
5	68	15 мин	1
6	15	∞	1

2. Установить пробирки в ячейки реакционного модуля прибора.
3. Запустить выполнение программы амплификации.
4. По окончании выполнения программы приступить к этапу проведения капиллярного электрофореза полученных ПЦР продуктов.

10.3. Проведение капиллярного электрофореза

Фрагментный анализ полученных ПЦР продуктов проводится в соответствии с Руководством для экспериментов по фрагментному анализу GeneMapper для Анализатора Генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007).

1. Предварительная настройка прибора

Предварительная настройка Анализатора Генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007) включает создание пользовательских протоколов для проведения исследования (**Instrument Protocol**)¹.

1.1 Создание Instrument Protocol

Перейти в раздел Library в программе Data Collection Software.

В разделе Analyze, выбрать вкладку Instrument Protocols. В открывшемся меню нажать кнопку Create (откроется диалоговое окно создания нового Instrument Protocol). В появившемся окне указать параметры нового Instrument Protocol:

Application Type HID
Run Module например "HID36_POP4"
(выбрать протокол, соответствующий параметрам системы)
Protocol Name IVDIZ

Рекомендуемые параметры электрофореза:

Параметр	Значение
Oven Temperature	60
PreRun Voltage	15
PreRun Time	180
Injection Voltage	1.2
Injection Time	15
Data Delay Time	1
Run Voltage	13.0
Run Time	1600

Нажать кнопку Save.

¹ При первичном использовании прибора требуется проведение спектральной калибровки Анализатора по каналам Blue, Green, Yellow, Red, Orange в соответствии с Руководством для экспериментов по фрагментному анализу GeneMapper для Анализатора Генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007)

В зависимости от состояния используемого прибора параметр Injection Time может быть скорректирован пользователем для достижения оптимальной амплитуды флуоресцентного сигнала. Параметр Run Time также может быть скорректирован пользователем в случае, если рекомендуемое время фореза является избыточным (все фрагменты размерного стандарта детектируются существенно раньше отведенного времени) или недостаточным (не все фрагменты размерного стандарта детектируются за отведенное время). Оптимальное время фореза в наибольшей степени зависит от текущего состояния капилляров и полимера в генетическом анализаторе и может меняться со временем.

1.2 Создание Assay

Перейти в раздел Library в программе Data Collection Software.

В разделе Manage, выбрать вкладку Assays. В открывшемся меню нажать кнопку Create (откроется диалоговое окно создания нового Assay). В появившемся окне указать параметры нового Assay:

Assay Name	IVDIZ
Application Type	HID
Instrument Protocol	IVDIZ

Нажать кнопку Save.

1.3 Создание Size Standard

Перейти в раздел Library в программе Data Collection Software.

В разделе Analyze, выбрать вкладку Size Standards. В открывшемся меню нажать кнопку Create (откроется диалоговое окно создания нового Size Standard). В появившемся окне указать параметры нового Size Standard:

Нажать кнопку Save.

1.4 Создание QC Protocol

Перейти в раздел Library в программе Data Collection Software.

В разделе Analyze, выбрать вкладку QC Protocols. В открывшемся меню нажать кнопку Create (откроется диалоговое окно создания нового QC Protocol). В появившемся окне указать параметры нового QC Protocol:

Нажать кнопку Save.

Подготовка и загрузка продуктов амплификации

Для загрузки образцов в прибор необходимо приготовить смесь Hi-Di™ формамида и размерного стандарта S550 в следующем соотношении:

Компонент	Объем на один образец
Hi-Di™ формамид	10.0 мкл
Размерный стандарт S550	1.0 мкл

При расчете объемов компонентов смеси следует учесть, что формамидом должны быть заполнены все лунки, в которых будет происходить инъекция, в том числе и лунки, не содержащие образцы.

После перемешивания добавить по 10 мкл приготовленной смеси в каждую лунку планшета. Добавить в каждую лунку со смесью формамида и размерного стандарта S550 по 1 мкл полученного ПЦР продукта. При необходимости удалить пузыри со дна лунок планшета коротким центрифугированием. Накрыть планшет резиновым ковриком, загрузить в прибор и произвести запуск электрофореза.

2 Запуск прибора

Проведение капиллярного электрофореза на Анализаторе Генетическом Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007) проводится в соответствии с инструкцией пользователя, предоставляемой производителем. Для получения корректных результатов необходимо создать соответствующую спектральную калибровку, выполнив следующие шаги:

Шаг А – Создание планшета

Перед началом анализа необходимо создать Plate (планшет), описывающий расположение образцов на планшете и содержащий инструкции для прибора. Для этого необходимо перейти

в меню Create New Plate программы Data Collection Software. Появится диалоговое окно, в котором необходимо указать параметры нового планшета:

Name На пример IVDIZ [*dama*]

Plate Type Fragment

Нажать кнопку ОК. Появится новая таблица со схемой исследуемого планшета.

Шаг В – Заполнение таблицы

Для всех анализируемых лунок планшета необходимо указать:

Sample name имя объекта

Sample type тип образца

Assay IVDIZ

Filename convention структура имени файла

Results group параметры сохранения файлов

Шаг С – Запуск прибора и информация о статусе прибора

После создания схемы расположения образцов на планшете, нажмите на кнопку Link Plate for Run. В открывшемся окне указать положение планшета в приборе и запустить электрофорез нажатием кнопки Start Run.

11. АНАЛИЗ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

11.1. Детекция результатов

Детекция флуоресцентного сигнала продуктов амплификации осуществляется прибором автоматически. На основании этих данных управляющая программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по каждому из каналов детекции. Анализ полученных данных проводится в соответствии с Руководством для экспериментов по фрагментному анализу GeneMapper (на бумажном носителе или компакт-диске) для Анализатора генетического Applied Biosystems 3500, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07007).

11.2. Интерпретация результатов

Анализируют кривые накопления флуоресцентного сигнала по каналам детекции Blue, Green, Yellow и Red. Регистрируется сигнал амплификации исследуемых маркеров в диапазоне длин фрагментов, представленных в табл. 3.

При этом результаты электрофоретического исследования анализируемых образцов ДНК могут считаться достоверными только при условии обнаружения сигналов всех 26 фрагментов размерного стандарта S550 по каналу детекции Orange. В случае отсутствия на электрофореграмме по каналу детекции Orange хотя бы одного из фрагментов размерного стандарта S550, результаты исследования не могут считаться достоверными. В этом случае требуется провести повторное исследование образца.

Алгоритм интерпретации результатов анализа исследуемых маркеров

Маркеры SRY, AMEL, 4SH, ZFX, Y, TAFL – являются маркерами определения генетического пола:

Генотип SRY(SRY), AMEL(XY), 4SH(XY), ZFX(XY), TAFL(X,3 – соотношение 1:2) – соответствует мужскому генетическому полу.

Генотип SRY(-) AMEL(X), 4SH(X), ZFX(X), TAFL(X,3 – соотношение 1:1) – соответствует женскому генетическому полу.

Маркер TAFL – является маркером позволяющим определить относительное количество (дозу) X хромосом по сравнению с хромосомой 3, количество которой в геноме человека является константой и всегда равно двум.

Маркеры AMEL, 4SH, ZFXU – являются маркерами позволяющим определить относительное количество (дозу) X хромосом по сравнению с хромосомой Y. В Норме это соотношение составляет 1:1 для мужского генотипа и 1:0 для женского генотипа.

Маркер SRY – является маркером мужского пола, расположенным на Y хромосоме и принимающим участие в развитии организма индивида по мужскому типу.

Маркеры ДНК за исключением маркеров определения генетического пола (SRY, AMEL, 4SH, ZFXU, TAFI) представленные в гомозиготном состоянии - являются неинформативными и не влияют на результат исследования.

Нормальный результат генотипирования может быть установлен в случае, если не менее двух маркеров данной конкретной хромосомы демонстрируют нормальное распределение интенсивности амплификации аллелей, при этом остальные маркеры не информативны. Аномальный результат генотипирования может быть установлен в случае, если не менее двух маркеров данной конкретной хромосомы демонстрируют аномальное распределение интенсивности амплификации или числа аллелей, при этом остальные маркеры не информативны.

На основании результата амплификации информативных (гетерозиготных у данного индивида) маркеров может быть установлено следующее состояние исследуемого набора хромосом человека:

Выявлен вариант нормы:

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 13,18,21 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1
- 2) Все маркеры определения генетического пола соответствуют женскому или мужскому варианту с соотношением сигнала маркеров X и Y хромосомы 1:1 в мужских образцах.
- 3) Маркер TAFI демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос: 1:2 у мужчин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе одной X хромосомы), и 1:1 у женщин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе двух X хромосом)

Выявлена трисомия по хромосоме 21 (Синдром Дауна):

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на 21 хромосоме, демонстрируют триаллельные варианты генотипов или аномальное распределение аллельных вариантов в соотношении 1:2, 2:1.
- 2) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 13,18 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1.
- 3) Все маркеры определения генетического пола соответствуют женскому или мужскому варианту с соотношением сигнала маркеров X и Y хромосомы 1:1 в мужских образцах.
- 4) Маркер TAFI демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос: 1:2 у мужчин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе одной X хромосомы), и 1:1 у женщин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе двух X хромосом)

Выявлена трисомия по хромосоме 13 (синдром Патау)

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на 13 хромосоме, демонстрируют триаллельные варианты генотипов или аномальное распределение аллельных вариантов в соотношении 1:2, 2:1.
- 2) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 18,21 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1.
- 3) Все маркеры определения генетического пола соответствуют женскому или мужскому варианту с соотношением сигнала маркеров X и Y хромосомы 1:1 в мужских образцах.
- 4) Маркер TAFI демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос: 1:2 у мужчин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе одной X хромосомы), и 1:1 у женщин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе двух X хромосом)

Выявлена трисомия по хромосоме 18 (синдром Эдвардса)

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на 18 хромосоме, демонстрируют триаллельные варианты генотипов или аномальное распределение аллельных вариантов в соотношении 1:2, 2:1.
- 2) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 13,21 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1.
- 3) Все маркеры определения генетического пола соответствуют женскому или мужскому варианту с соотношением сигнала маркеров X и Y хромосомы 1:1 в мужских образцах.
- 4) Маркер TAFII демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос: 1:2 у мужчин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе одной X хромосомы), и 1:1 у женщин (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе двух X хромосом)

Выявлена дисомия по хромосоме X у мужчин (синдром Кляйнфельтера)

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 13,18,21 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1
- 2) Маркер SRY присутствует в исследуемом генотипе (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе Y хромосомы).
- 3) Маркеры AMEL, 4SH, ZFXU демонстрируют наличие аллельных вариантов X и Y в соотношении 2:1, что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе двух копий хромосомы X и одной копии хромосомы Y.
- 4) Маркер TAFII демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос 1:1, что свидетельствует о наличие двух копий хромосомы X.
- 5) Все информативные маркеры X хромосомы демонстрируют наличие двух сигналов амплификации, соответствующее двум копиям хромосомы X.

Выявлена моносомия по хромосоме X у женщин (синдром Шерешевского-Тернера):

- 1) Все информативные маркеры, расположенные на хромосомах 13,18,21 являются диаллельными и демонстрируют соотношение интенсивности сигнала 1:1
- 2) Все маркеры X хромосомы демонстрируют наличие одного аллеля.
- 3) Маркер SRY отсутствует в исследуемом генотипе (что свидетельствует об отсутствии в исследуемом генотипе Y хромосомы).
- 4) Маркер TAFII демонстрирует соотношение сигнала амплификации вариантов X и 3 равнос 1:2 (что свидетельствует о присутствии в исследуемом генотипе одной X хромосомы).
- 5) Маркеры AMEL, 4SH, ZFXU демонстрируют наличие только варианта X.

Результат ПЦР-исследования считается достоверным, если получены ожидаемые результаты для положительного и отрицательного контрольных образцов, в соответствии с таблицей оценки результатов контрольных реакций (см. табл. 6).

Таблица 6 Результаты оценки контрольных реакций

Анализируемый маркер	Положительный контроль (результат исследования)	Отрицательный контроль (результат исследования)
DXS6803	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D21S1435	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D21S11	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
DXS9896	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D13S634	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D18S535	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
DXS1187	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D21S1446	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
X11PRT	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D18S386	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D13S305	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
AMEL	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
4SH	2 фрагмента	Сигнал отсутствует

TAFL	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
ZFXV	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D18S978	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
SRV	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D13S800	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D18S390	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D13S628	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
DXS8378	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D21S1409	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D13S252	2 фрагмента	Сигнал отсутствует
D21S1442	1 фрагмент	Сигнал отсутствует
D18S819	2 фрагмента	Сигнал отсутствует

Результаты анализа не подлежат учету в следующих случаях:

1. Если результаты анализа хотя бы одного из исследуемых маркеров в образцах Положительный контроль и Отрицательный контроль не соответствуют ожидаемым, приведенным в Таблице 6. Возможная причина: ошибки при постановке ПЦР реакции и электрофореза. Необходимо провести повторную постановку реакции ПЦР и этап электрофореза.
2. Если хотя бы для одного из исследуемых маркеров в образцах Положительный контроль отсутствует сигнал амплификации. Возможная причина: ошибки при постановке ПЦР реакции и электрофореза. Необходимо провести повторную постановку реакции ПЦР и этап электрофореза.
3. Если хотя бы для одного из исследуемых маркеров (кроме маркера SRV, отсутствующего в женских образцах) в пробе с исследуемым образцом отсутствует сигнал амплификации. Возможная причина: ошибки при постановке ПЦР реакции и электрофореза. Необходимо провести повторную постановку реакции ПЦР и этап электрофореза.

12. СРОК ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

12.1. Условия хранения

Набор реагентов IVD-TEST AnPol должен храниться в защищенном от света месте при температуре от -25°C до -20°C в течение всего срока годности. После начала использования Набор реагентов должен быть разукрупнен. «Комплект для амплификации» и «Комплект контрольных образцов» должны храниться в зоне «пре-ПЦР», а «Комплект для электрофореза» должен храниться в зоне «пост-ПЦР». Все компоненты набора допускается хранить при температуре от -25°C до -20°C в течение всего срока годности. Срок годности Наборов – 18 месяцев со дня приемки ОТК предприятия-изготовителя.

Набор реагентов с истекшим сроком годности применению не подлежит. Срок годности и условия хранения вскрытых реагентов соответствуют сроку годности и условиям хранения, указанным на этикетках для невскрытых реагентов.

12.2. Транспортирование

Набор реагентов IVD-TEST AnPol транспортируют всеми видами транспорта (в закрытых железнодорожных вагонах, в герметичных отсеках самолетов и автомобильным транспортом) по правилам перевозок грузов соответствующих транспортных ведомств. Условия транспортирования набора должны соответствовать условиям хранения!

Набор реагентов транспортировать в течение 7 суток при температуре от -25 до -20 °C. Обеспечение температурного режима при транспортировке наборов обеспечивается использованием хладоэлементов (-20°C) или с использованием сухого льда.

13. БЕЗОПАСНАЯ УТИЛИЗАЦИЯ

Уничтожение отходов, использованных и неиспользованных компонентов набора, наборов реагентов с истекшим сроком годности проводить в соответствии СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Жидкие компоненты (реагенты, реактивы) уничтожают разведением водой 1:100, сливом раствора в канализацию и вывозом остатка упаковок как производственный или бытовой мусор.

14. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производитель гарантирует соответствие основных параметров и характеристик набора реагентов, требованиям, указанным в технической и эксплуатационной документации, в течение указанного срока годности при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и применения.

Рекламации на качество набора реагентов направлять по адресу 115201, город Москва, пл. Каширское, д. 22к3стр2, этаж 6, пом. 20, тел./факс 8(903)799-38-72, 8(495)799-38-72, email: ivdiz@ivdiz.com

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 регулирующую организацию (в РФ – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) в соответствии с действующим законодательством.

5. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

По вопросам, касающимся качества набора IVD-TEST AnPol, следует обращаться в ООО «АЙВИДИЗ» по адресу: Российская Федерация, 115201, город Москва, ш. Каширское, д. 22к3стр2, этаж 6, пом. 20, тел./факс 8(903)799-38-72, 8(495)799-38-72, email: ivdiz@ivdiz.com

16. ПЕРЕЧЕНЬ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

	Названия документов
Приказ МЗ РФ №4н от 06.06.2012	Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий
ГОСТ 2.114-2016	Единая система конструкторской документации. Технические условия.
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 31508-2012	Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования
ГОСТ Р 51352-2013	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Методы испытаний.
ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
ГОСТ Р 52905-2007 (ИСО 15190:2003)	Лаборатории медицинские. Требования безопасности.
ГОСТ 3885-73	Реактивы и особо чистые вещества. Правила приемки, отбор проб, фасовка и маркировка.
ГОСТ Р ИСО 23640-2015	Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Оценка стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i> .
ГОСТ Р 58 577- 2019	«Правила установления допустимых выбросов загрязняющих веществ промышленными предприятиями»
ГОСТ 17.2.3.01-1986	Охрана природы. Атмосфера. Правила контроля качества воздуха населенных пунктов
ГН 2.1.6.3492-17	Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений.
СанПиН 3.3686-21	Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней
СанПиН 2.1.3684-21	СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»
МУ 1.3.2569-09	Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности

СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПЕЧАТНОЙ ПРОДУКЦИИ



Номер по каталогу



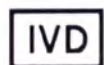
Осторожно!
Обратитесь к
инструкции по
применению



Код партии



Содержимого
достаточно для
проведения п-
количества тестов



Медицинское изделие
для диагностики in vitro



Использовать до



Дата изменения



Обратитесь к
инструкции по
применению



Температурный
диапазон



Не допускать
воздействия
солнечного света



Верхнее ограничение
температуры



Дата изготовления



Изготовитель

«СОГЛАСОВАНО»
Генеральный директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»

П.К. Варнавичус



19 ЯНВ 2023



ПРОШУ
В КОЛИЧЕСТВЕ 24 ЛИСТОВ

«18» января 2023 год

Ген. Директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР»
Варнавичус П.К.