

Подтверждаю точность, правильность и
достоверность информации
на русском языке

MAD
MACRO ARRAY DIAGNOSTICS Dr. Christian Harwanegg

Macro Array Diagnostics GmbH
Lemböckgasse 59/ Top 4 - 1230 Wien
M: office@macroarraydx.com • P: +43 (0)1 865 25 73
UID: ATU70451058 • FN 448974 g
www.macroarraydx.com

ИНСТРУКЦИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

Редакция 2.

**Набор реагентов ALEX2/50 (Allergy Explorer2/50) для
одновременного количественного определения специфических
IgE к алергокомпонентам и экстрактам аллергенов и
полуколичественного определения общего IgE в сыворотке
крови человека методом твердофазного иммуноферментного
анализа на алергочипе ALEX2.**

НАИМЕНОВАНИЕ

Набор реагентов ALEX2/50 (Allergy Explorer2/50) для одновременного количественного определения специфических IgE к аллергокомпонентам и экстрактам аллергенов и полуколичественного определения общего IgE в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа на аллергочипе ALEX2.

СОСТАВ:

1. Аллергочип ALEX² (ALEX² Cartridge) – 5 x 10 шт. (количество определений – 50);
2. Промывающий раствор ALEX² (ALEX² Washing Solution) – 250 мл 4х концентрированный, 1 шт;
3. Разбавитель образца ALEX² (ALEX² Sample Diluent) – 30 мл, 1 шт;
4. Детектирующие антитела ALEX² (ALEX² Detection Antibody) – 30 мл, 1 шт;
5. Субстратный раствор ALEX² (ALEX² Substrate Solution) – 30 мл, 1 шт;
6. Стоп-реагент ALEX² (ALEX² Stop Solution) – 10 мл, 1 шт;
7. Инструкция по эксплуатации в комплекте поставки – 1 шт.

Краткое наименование по тексту: тест ALEX2/50 (Allergy Explorer2/50), ALEX2/50.

Номер по каталогу(REF): 02-5001-01

НАЗНАЧЕНИЕ

ALEX2/50 (Allergy Explorer2/50) – тестовая система анализатора аллергенов (аллергочипа) представляет собой количественный диагностический тест *in vitro*, измеряющий аллерген-специфический иммуноглобулин E (sIgE), и полуколичественный диагностический тест *in vitro*, измеряющий общий иммуноглобулин E (tIgE) в сыворотке крови человека

Он предназначен для использования врачом клинической лабораторной диагностики, медицинским лабораторным техником (фельдшер-лаборант) с целью проведения клинико-лабораторной диагностики заболеваний, опосредованных IgE, в сочетании с другими клиническими данными или результатами диагностических тестов.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Медицинское изделие предназначено для диагностики *in vitro*, выявления, определения или дифференциации специфических заболеваний, состояний или факторов риска.

Определение специфических уровней IgE в сыворотке крови человека имеет клиническое значение только у пациентов с аллергией I типа (аллергический ринит, аллергическая астма, аллергический конъюнктивит и другие заболевания этого типа).

Аллергические реакции являются реакциями гиперчувствительности типа I и опосредованы антителами, относящимися к классу IgE. После воздействия специфических аллергенов IgE-опосредованное высвобождение гистамина и других медиаторов из тучных клеток и базофилов приводит к появлению клинических симптомов, таких как астма, аллергический риноконъюнктивит, атопическая экзема и желудочно-кишечные симптомы [1]. Следовательно, детальная схема сенсибилизации к определенным аллергенам помогает в оценке пациентов с аллергией [2–6].

Определение общего IgE при постановке диагноза у пациентов с аллергией I типа имеет вспомогательное значение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ALEX² является мультикомпонентным твердофазным иммуноферментным аллергочипом. Экстракты аллергенов или молекулярные аллергены, соединенные с наночастицами, осаждаются на твердофазном субстрате, образуя макроскопическую матрицу.

Вначале аллергены, связанные с наночастицами, реагируют со специфическим IgE, присутствующим в образце крови пациента. После инкубации неспецифические IgE отмываются. Анализ продолжается путем добавления фермента, меченого человеческим анти-IgE детектирующими антителами, которые образуют комплекс со специфическим IgE, связанным с наночастицей. После второго этапа промывки добавляется субстрат, который выпадает в нерастворимый, окрашенный осадок благодаря ферменту, связанному с антителом. В итоге ферментно-субстратная реакция останавливается добавлением блокирующего (стоп-) реагента. Количество осадка пропорционально концентрации специфического IgE в образце крови пациента.

тя определения общего IgE анти-IgE человека связываются с наночастицами.

После завершения процедуры лабораторного исследования происходит анализ изображения с помощью системы ImageXplorer или прибора MAX 45k (Multi Array Xplorer). Результаты теста обрабатываются использованием аналитического программного обеспечения Raptor и определяется диапазон измерения специфических IgE (kUA/L) количественно. Также определяется диапазон для общего IgE (kU/L) полуколичественно. Полуколичественное измерение общего IgE продиктовано необходимостью соблюдения параметра «линейность» для показателя со столь широким диапазоном измерения (20–2500 kU/L).

Аллергочипы ALEX² предназначены только для одноразового использования. После того, как биохимическая реакция на поверхности аллергочипа ALEX² была инициализирована добавлением разбавителя образца ALEX² и сыворотки пациента, его нельзя повторно использовать, поскольку реакция необратима. Жидкие реагенты ALEX² (разбавитель образца, детектирующее антитело, раствор субстрата и стоп-раствор) предназначены для многократного использования, если срок годности не истек и разные серии не смешаны в одном анализе.

Показания к применению: Тестовая система ALEX2 (Allergy Explorer2) представляет собой количественный диагностический тест *in vitro*, измеряющий аллерген-специфический иммуноглобулин E (sIgE), и полуколичественный диагностический тест *in vitro*, измеряющий общий иммуноглобулин E (tIgE) в сыворотке крови человека. Предназначен для подтверждения клинических диагнозов, сопровождающихся повышением содержания IgE, таких как аллергический ринит, аллергическая астма, аллергические кожные заболевания 1-го типа, в сочетании с другими клиническими данными и результатами диагностических тестов. Анализ не должен проводиться для сопровождающей диагностики или терапевтического лекарственного мониторинга.

Противопоказания:

- не использовать для диагностики не IgE-зависимых аллергических состояний и лекарственной аллергии.
- определения специфических IgE-антител аллергенов, которые (априори) не связаны твердой фазой аллергочипа ALEX²
- измерений антител IgG или IgM при диагностике аллергий III типа, таких как экзогенный аллергический васкулит
- определения причин повышенной чувствительности к лекарственным препаратам
- для диагностики неиммунологической непереносимости пищевых продуктов или пищевой непереносимости, не опосредованной IgE.

Важная информация для пользователя!

Для надлежащего использования теста ALEX² необходимо внимательно прочитать настоящую инструкцию по эксплуатации и следовать ей. Компания-производитель не несет ответственности за использование данной диагностической системы любым способом, отличным от описанного в настоящем документе, а также за изменения, вносимые в диагностическую систему самим пользователем.

Мультиплексная панель аллергенов ALEX² охватывает все основные аллергены-сенситизаторы. Полный список экстрактов аллергенов и молекулярных аллергенов, представленных на панели, можно найти в конце данной инструкции.

ПРИНЦИП ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

ALEX² представляет собой твердофазный иммунологический анализ. Экстракты аллергенов или молекулярные аллергены, связанные с наночастицами, системно осаждаются на твердой фазе, образуя макроскопическую матрицу. Вначале аллергены, связанные с указанными частицами, реагируют со специфическим иммуноглобулином E (IgE), который присутствует в образце пациента. По истечении периода инкубации неспецифические IgE отмывают. Затем добавляют меченные ферментом детектирующие антитела к IgE человека, которые образуют комплекс со специфическим IgE, связанным с частицей. После второй стадии промывки добавляют субстрат, который превращается в нерастворимый окрашенный осадок с помощью связанного с антителами фермента. Наконец, реакцию фермент-субстрат останавливают путем добавления блокирующего (стоп-) реагента. Количество осадка пропорционально концентрации специфического IgE в образце пациента. После завершения исследования изображение с чипа анализируют с помощью устройства ImageXplorer или прибора MAX 45k (Multi Array Xplorer). Результаты теста обрабатываются использованием аналитического программного обеспечения MADx's Raptor и определяется диапазон измерения специфических IgE (kUA/L). Также определяется диапазон для общего IgE (kU/L).

Транспортировка набора реагентов ALEX2/50 осуществляется при температуре 8-30 °С не более 4 недель. Тем не менее, набор необходимо хранить сразу же после поставки при температуре 2-8°С. При правильном хранении набора реагентов ALEX2/50 его компоненты могут быть использованы до указанного срока годности.

Промывающий раствор после разбавления следует хранить при температуре 2-8°С не более 2 недель.



Реагенты набора стабильны в течение 6 месяцев после вскрытия (при указанных условиях хранения)

УТИЛИЗАЦИЯ ОТХОДОВ

Использованные реагенты, упаковку, биологический материал, включая материалы, инструменты и предметы, загрязненные биологическим материалом следует утилизировать и дезинфицировать в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Значение символов остается неизменным независимо от цвета.



Маркировка соответствия европейским стандартам качества и безопасности (CE)



Медицинское устройство для диагностики in vitro

Обозначает медицинское устройство, предназначенное для использования в качестве медицинского изделия для диагностики in vitro.



Содержит достаточное количество для <n> тестов

Обозначает общее количество тестов in vitro, которое можно выполнить с помощью этого устройства.



См. инструкцию по эксплуатации

Указывает на необходимость для пользователя ознакомиться с инструкцией по эксплуатации.



Не использовать, если упаковка повреждена

Указывает на медицинское устройство, которое не следует использовать, если упаковка была повреждена или вскрыта.



Номер по каталогу

Указывает номер в каталоге производителя для идентификации медицинского устройства.



Предел температуры

Указывает предельные значения температуры, безопасной для теста (реагентов).



Использовать до

Указывает дату, после которой не следует использовать тест (реагенты).

LOT

Код серии

Указывает код серии производителя для идентификации серии или серии изделия.



Предупреждение (пиктограмма СГС)
 Подробные сведения см. в паспорте безопасности



Компания-производитель

Указывает производителя медицинского устройства по определению в Директивах ЕС 90/385/EEC, 93/42/EEC и 98/79/EC.



Важное примечание



Только для оценки характеристик устройства для диагностики in vitro

Указывает, что данное устройство для диагностики in vitro предназначено только для оценки его рабочих характеристик перед его выпуском в продажу для диагностического использования в медицинских целях.

Компоненты набора реагентов ALEX²/50

Каждый компонент (реагент) стабилен до даты, указанной на этикетке отдельного компонента. Не рекомендуется смешивать реагенты из разных серий. Набор рассчитан на исследование 50 образцов биоматериала.

	ALEX ² /50(02-5001-01)	Условия хранения и сроки годности
Аллергочип ALEX ²	5x10 аллергочипов, упакованных в 5 контейнеров (количество определений – 50)	Готов для применения. Хранить при температуре от 2 до 8°C до истечения срока годности. После вскрытия упаковки стабилен в течение 6 месяцев при температуре от 2 до 8° С.
ALEX ² Washing Solution Промывающий раствор ALEX ²	1 шт. 250 мл 4x концентрированный	Хранить при температуре от 2 до 8° С до истечения срока годности. Перед использованием разбавьте 1:3 водой очищенной (250 мл промывающего раствора + 750 мл воды очищенной). Перед использованием дайте реагенту нагреться до комнатной температуры. Промывающий раствор после разбавления следует хранить при температуре 2-8°C не более 2 недель.

ALEX ² Sample Diluent Разбавитель образца ALEX ²	1 шт. 30 мл	Готов для применения. Хранить при температуре от 2 до 8° С до истечения срока годности. Дайте разбавителю образца нагреться до комнатной температуры перед использованием. Вскрытый реагент стабилен в течение 6 месяцев при температуре от 2 до 8° С. Включает ингибитор перекрестно реагирующей углеводной детерминанты (CCD).
ALEX ² Detection Antibody Детектирующие антитела ALEX ²	1 шт. 30 мл	Готов для применения. Хранить при температуре от 2 до 8° С до истечения срока годности. Дайте детектирующим антителам нагреться до комнатной температуры перед использованием. Вскрытый реагент стабилен в течение 6 месяцев при температуре от 2 до 8° С.
ALEX ² Substrate Solution Субстратный раствор ALEX ²	1 шт. 30 мл	Готов для применения. Хранить при температуре от 2 до 8° С до истечения срока годности. Дайте субстратному раствору нагреться до комнатной температуры перед использованием. Вскрытый реагент стабилен в течение 6 месяцев при температуре от 2 до 8° С.
ALEX ² Stop Solution Стоп-реагент ALEX ²	1 шт. 10 мл	Готов для применения. Хранить при температуре от 2 до 8° С до истечения срока годности. Дайте останавливающему раствору нагреться до комнатной температуры перед использованием. Вскрытый реагент стабилен в течение 6 месяцев при температуре от 2 до 8° С. Раствор может помутнеть после длительного хранения.

- Инструкция по эксплуатации в комплекте поставки - 1 шт.
- Антитела к ВИЧ 1, 2 и вирусу гепатита С и HBsAg отсутствуют

Необходимое оборудование обработки образцов и проведения анализа

Перечень не медицинских изделий

- Держатель чипов (предоставляется по заказу)
- ПК / ноутбук

Перечень медицинских изделий (нет ограничений по применению указанных медицинских изделий, если они подходят по заявленным параметрам и имеют государственную регистрацию на территории РФ)

- Лабораторный встряхиватель-качалка (вертикальный встряхиватель, ШхДхВ 28х15х33 см, угол наклона 8°, задаваемая скорость 8 об/мин): необходим для проведения лабораторного метода исследования FOX (например, например, Шейкер-термостат дигитальный ST-3L, производитель Фирма ELMi LTD, Латвия, РУ РЗН 2016/5185)
- Инкубационная камера: необходима для проведения лабораторного исследования ALEX² (например, лоток прямоугольный с крышкой ЛМПРК - "МЕДИКОН", размерами в мм: 300 x 220 x 30, производитель ООО "Научно-производственная фирма "МЕДИКОН", РУ №ФСР 2008/03233). Кроме того, для подготовки инкубационной камеры необходимы бумага и дистиллированная вода.
- Пипеточные дозаторы (на 100 мкл и 1000 мкл) (например, Одноканальный дозатор пипеточный Блэк ДПОП-1-100-1000 (100 – 1000мкл), производитель ЗАО «Термо Фишер Сайентифик», Россия, РУ №ФСР 2009/05681)
- Наконечники одноразовые на 5-200 мкл и 1-5 мл (например, производитель ЗАО "Термо Фишер Сайентифик", Россия, РУ №ФСР 2007/01431)

- Пробирки для разведения (например, пробирки типа Эппендорф 1,5 мл, производитель "АПТАКА С.П.А", Италия, РУ № ФСЗ 2011/09223).

Рекомендуемое измерительное оборудование: Устройство для считывания и обработки результатов ImageXplorer при сканировании аллергочипов технологии ALEX с ПО Raptor (РУ №РЗН 2021/15181 от 27.08.2021, версия ПО 1.5.4.16 или выше) или MAX 45k (Multi Array Xplorer) Автоматический анализатор для проведения иммуноферментного анализа на чипах (РУ №РЗН 2022/18659 от 31.10.22, версия ПО 1.5.4.16 или выше) для анализов, проводимых в автоматическом режиме.

Другое используемое оборудование

- Очищенная вода
- Пипетки и наконечники (на 100 мкл и 1000 мкл)
- Лабораторная посуда – лабораторные стаканы для воды очищенной (увлажнение камеры)

Техническое обслуживание в соответствии с инструкциями производителя.

Работа с чипами ALEX²

Не прикасайтесь к поверхности аллергочипов. Любые дефекты поверхности, вызванные тупыми или острыми предметами, могут помешать правильному считыванию результатов.

Не делайте снимки чипов ALEX² до их полного высыхания (при комнатной температуре).

Предупреждения и меры предосторожности при работе с изделием

Рекомендуется надевать защитные средства для рук и глаз, а также лабораторные халаты и соблюдать правила лабораторной практики при подготовке реагентов и образцов и работе с ними.

- В соответствии с надлежащей лабораторной практикой все исходные биоматериалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфицированными и обращаться с ними с теми же мерами предосторожности, что и с образцами пациентов.
- Разбавитель образца частично изготовлен из компонентов крови человека. Продукт был испытан на отсутствие реактивности на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), антител к гепатиту С (ВГС) и антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2.
- Разбавитель образца и промывающий раствор содержат азид натрия в качестве консерванта, поэтому с ними следует обращаться осторожно. Паспорт безопасности предоставляется по запросу.
- Только для диагностики *in vitro*. Не предназначено для внутреннего или наружного применения у людей или животных.
- Данный набор должен использовать только персонал, обученный лабораторной практике.
- По получении проверьте компоненты набора на наличие повреждений. Если компоненты имеют повреждения (например, флаконы с буфером), свяжитесь с организацией, принимающей претензии по качеству на территории РФ. Не используйте поврежденные компоненты набора, так как это может привести к снижению рабочих характеристик набора.
- Не используйте реагенты после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты из разных серий.

Наиболее частые причины получения ложных результатов при использовании набора

- Использование некачественного образца
- Неправильное хранение образцов
- Перепутаны реагенты во время проведения анализа
- Инкубационная камера не насыщена влагой
- Неверная последовательность проведения анализа
- Неправильное количество образца взято для проведения анализа
- Матрица аллергочипа поцарапана кончиком пипетки
- Частота встряхивания шейкера неправильная, в худшем случае вообще не встряхивалось

- Смешивание при опорожнении аллергочипов
- Слишком непродолжительная промывка на каждом этапе промывки
- Смешивание во время промывки 1-3
- Несоблюдение количества этапов промывки
- Инкубация слишком короткая или слишком длинная на этапах промывки
- Количество этапов промывки не соблюдено
- Инкубация слишком длинная или слишком короткая на этапе субстрата
- Шейкер не горизонтален
- Слишком ранняя или слишком поздняя остановка анализа
- Неоднородное распределение стоп-реагента
- Нарушения на этапе сушке, сушка при солнечном свете
- Путаница во время обработки результатов

Четко следуйте процедуре анализа во избежание получения ложных результатов!

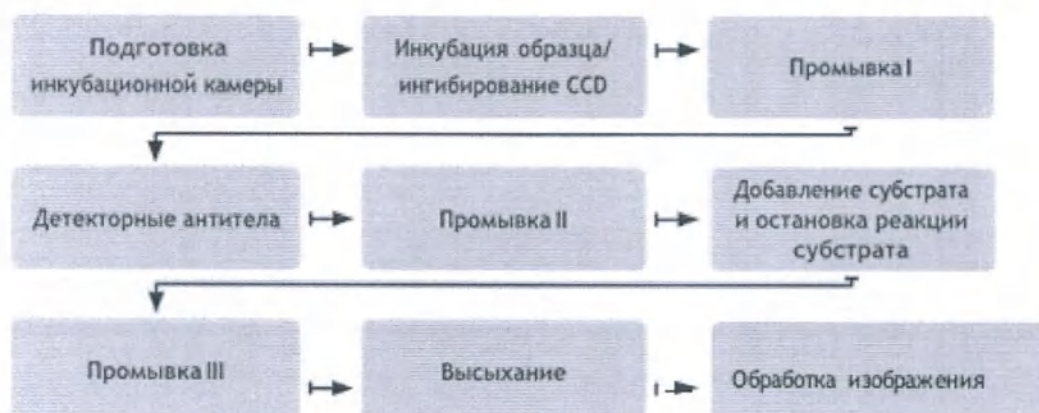
Срок годности

Срок годности - 24 месяца при температуре от 2 до 8°C.

Срок годности вскрытых компонентов изделия: набор реагентов остается годным в течение 6 мес. после вскрытия (при соблюдении условий хранения), за исключением аллергочипов ALEX², так как они одноразовые. Промывающий раствор после разбавления следует хранить при температуре 2-8°C не более 2 недель.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Блок-схема процедуры анализа



Подготовка

Для исследования используют образцы сыворотки крови человека. Минимальное количество сыворотки для проведения теста – 100 мкл.

Сбор образцов сыворотки крови должен производиться в соответствии с надлежащей практикой взятия крови методом венепункции. Полученные стандартными методами образцы сыворотки следует хранить при температуре 2-8°C, не допуская размножения микроорганизмов, не более 7 дней.

Для более длительного хранения образцы сыворотки следует хранить при температуре -20°C до 32-37 лет (9) или -25°C в течение 25 лет (10). Перевозка образцов цельной крови при комнатной температуре для более удобного обращения возможна на срок до 7 дней. Образцы сыворотки могут храниться при комнатной температуре до 17 дней. [11] Повторное замораживание/размораживание сыворотки не допускается. Перед использованием образцы должны достигнуть комнатной температуры.

Инкубационная камера. Держите крышку закрытой на всех этапах анализа, чтобы предотвратить снижение

лажности.

Условия проведения испытаний

Температура помещения 20-26 °C.

Влажность 30 - 85%, без конденсации.

Не следует проводить анализ под прямыми солнечными лучами.

Параметры процедуры

- 100 мкл образца + 400 ALEX² Sample Diluent
- 500 мкл ALEX² Detection Antibody,
- 500 мкл ALEX² Substrate Solution,
- 100 мкл ALEX² Stop Solution
- 4500 мкл ALEX² Washing Solution

Продолжительность анализа составляет приблизительно 3 часа 30 минут.

Не рекомендуется выполнять больше анализов, чем можно пипетировать за 10 минут. Все этапы инкубации выполняют при комнатной температуре от 20 до 26°C.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ ALEX²



Все реагенты следует использовать при комнатной температуре (от 20 до 26°C). Анализ не должен проводиться под прямыми солнечными лучами

1. Подготовка инкубационной камеры

Откройте инкубационную камеру и положите бумажные полотенца на дно камеры. Намочите бумажные полотенца очищенной водой до полного исчезновения сухих участков.

2. Инкубация образца/ингибирование CCD

Извлеките необходимое количество чипов ALEX² и поместите их в держатель (-и). Добавьте 400 мкл разбавителя образца ALEX² (ALEX² Sample Diluent) в каждый чип. Добавьте 100 мкл образца пациента. Убедитесь, что полученный раствор распределяется равномерно. Поместите чипы на лабораторную качалку и начните инкубацию сыворотки при частоте качаний 8 об/мин в течение 2 часов. Закройте инкубационную камеру перед запуском лабораторной качалки. Через 2 часа слейте образцы пациента в контейнер для сбора. Аккуратно сотрите капли с чипа с помощью бумажного полотенца.



Не прикасайтесь к поверхности чипа бумажным полотенцем!

Избегайте переноса или перекрестного загрязнения образцов пациента между отдельными чипами ALEX!

Дополнительно: при стандартном протоколе ингибирования CCD-антител (как описано в разделе 2 «Инкубация образца/ингибирование CCD») эффективность ингибирования CCD составляет 85%. Если требуется более высокая степень ингибирования, приготовьте пробирку для образцов объемом 1 мл, добавьте 400 мкл разбавителя образца и 100 мкл сыворотки. Инкубируйте в течение 30 минут (без встряхивания) и затем продолжите обычную процедуру анализа.

Примечание: этап дополнительного ингибирования CCD обеспечивает уровень ингибирования для антител CCD

более 95%.

3. Промывка I

Добавьте 500 мкл подготовленного промывающего раствора ALEX² (ALEX² Washing Solution) в каждый чип и инкубируйте на лабораторной качалке (при 8 об/мин) в течение 5 минут. Слейте промывающий раствор в контейнер для сбора и энергично постучите чипами по стопке сухих бумажных полотенец.

Повторите этот этап еще 2 раза.

4. Добавление детектирующих антител

Добавьте 500 мкл детектирующих антител ALEX² (ALEX² Detection Antibody) в каждый чип.



Убедитесь, что вся поверхность мембраны чипа покрыта раствором детекторных антител ALEX² (ALEX² Detection Antibody).

Поместите чипы в инкубационную камеру на лабораторной качалке и инкубируйте их при 8 об/мин в течение 30 минут. Слейте раствор детектирующих антител в контейнер для сбора. Аккуратно сотрите капли с чипов с помощью бумажного полотенца.

5. Промывка II

Добавьте 500 мкл подготовленного промывающего раствора ALEX² (ALEX² Washing Solution) в каждый чип инкубируйте на лабораторной качалке при 8 об/мин в течение 5 минут. Слейте промывающий раствор в контейнер для сбора и энергично постучите чипами по стопке сухих бумажных полотенец.

Повторите этот этап еще 4 раза.

6. Добавление субстрата и остановка реакции субстрата

Добавьте 500 мкл субстратного раствора ALEX² (ALEX² Substrate Solution) в каждый чип.

Запустите таймер после заполнения первого чипа и продолжайте заполнять оставшиеся. Убедитесь, что вся поверхность чипов покрыта субстратным раствором, и инкубируйте их в течение 8 минут на лабораторной качалке (8 об/мин).

Ровно через 8 минут добавьте 100 мкл останавливающего раствора ALEX² (ALEX² Stop Solution) во все чипы, начиная с первого чипа, чтобы все чипы инкубировались одинаковое количество времени с субстратным раствором. Тщательно перемешайте, чтобы равномерно распределить останавливающий раствор в чипах после раскапывания останавливающего раствора во все чипы. После этого вылейте субстратный/останавливающий раствор из чипов и сотрите оставшиеся капли с помощью бумажного полотенца.

7. Промывка III

Добавьте 500 мкл подготовленного промывающего раствора ALEX² (ALEX² Washing Solution) в каждый чип и инкубируйте на лабораторной качалке при 8 об/мин в течение 30 секунд.

Слейте промывающий раствор в контейнер для сбора и энергично постучите чипами по стопке сухих бумажных полотенец.

8. Анализ изображения

По завершении процедуры анализа оставьте чипы на воздухе при комнатной температуре до полного высыхания (оно может занять до 30 минут). Необходимо убедиться, что аллергочипы ALEX² полностью сухие и на них не осталось остатков жидкости.



Это крайне важно для обеспечения чувствительности процедуры, поскольку только полностью сухие чипы демонстрируют превосходное отношение сигнала к шуму

Наконец, сканируйте полностью высушенные чипы с помощью ImageXplorer и проанализируйте их с помощью программного обеспечения Raptor. Для получения дополнительной информации см. руководство по программному обеспечению Raptor.

Программное обеспечение для анализа Raptor предназначено только для работы с устройством MADx ImageXplorer, и, следовательно, компания MacroArray Diagnostics не несет ответственности за результаты, если используется другая система обработки изображений (например, планшетный сканер).

Для сканирования аллергочипа ImageXplorer должен быть подключен через USB к ПК, на котором установлено аналитическая программа Raptor. Все обрабатываемые аллергочипы перед выпуском сканируются ImageXplorer'ом с использованием исходного коэффициента преобразования. Анализ изображения проводится и сохраняется автоматически с помощью аналитической программы Raptor. Результаты экспортируются в виде .csv файлов для оценки. Обработанные аллергочипы ALEX² хранятся в темноте до принятия решения об утверждении.

Оценка

Экспортируемый файл Raptor.csv, содержащий исходные данные для каждого аллергена, хранится в виде файла .xls для обработки данных, а исходные данные редактируются с помощью сводной таблицы в Excel. Отредактированные исходные данные копируются в утвержденный шаблон выпуска контроля качества. Первая вкладка в шаблоне выпуска контроля качества суммирует различные спецификации выпуска с критериями приемлемости и указывает на прохождение/не прохождение каждого критерия после оценки данных. Вторая вкладка содержит скопированные необработанные данные Сигнал/шум, а третья - откалиброванные необработанные данные с использованием начального параметра калибровки 1. С помощью этих данных рассчитывается правильный параметр калибровки для новой серии. Затем новый рассчитанный калибровочный параметр добавляется в аналитическую программу Raptor, и исходные данные снова анализируются с помощью приведенного калибровочного параметра. Данные снова экспортируются и редактируются с помощью функции Сводной таблицы в Excel.

Калибровка анализа

Систематические вариации уровней сигналов между сериями нормализуются с помощью гетерологичной калибровки по эталонной кривой IgE. Рассчитывается соответствие кривой и полученное уравнение применяется для преобразования произвольных единиц интенсивности в количественные единицы. Параметры кривой для каждой серии корректируются с помощью внутреннего эталонного теста с использованием сывороточного препарата, проверенного методом ImmunoCAP в отношении специфического IgE против нескольких аллергенов. Таким образом, результаты анализа ALEX² косвенно прослеживаются в отношении эталонного препарата ВОЗ 11/234 для общего IgE.

Специфичные для серии параметры калибровки закодированы в штрих-коде. Их сравнивают со стандартной кривой IgE, присутствующей на каждом чипе-активаторе, для корректировки вариаций анализа. Результаты теста ALEX² для специфического IgE выражаются в кЕА/л. Результаты общего IgE являются полуколичественными и рассчитываются по двум разным измерениям антител к IgE со специфическими

для серии калибровочными коэффициентами, закодированными в штрих-коде ALEX².

диапазон концентраций вещества (или активности фермента):

Специфический IgE: от 0,3 до 50 kUA/L, количественный
Общий IgE: от 20 до 2500 kU/L, полуколичественный

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Ведение записей для каждого анализа

В соответствии с надлежащей лабораторной практикой рекомендуется записывать номера серий всех используемых реагентов.

Контрольные образцы

В соответствии с надлежащей лабораторной практикой рекомендуется включать образцы для контроля качества через определенные промежутки времени.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Для анализа изображений обработанных чипов следует использовать устройство ImageXplorer. Изображения ALEX² автоматически анализируются с помощью программного обеспечения MADx Raptor, и создается отчет с обобщенными результатами для пользователя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ALEX² представляет собой количественный метод определения специфического IgE и полуколичественный метод определения общего IgE. Аллерген-специфические антитела к IgE выражаются в единицах ответа IgE (kUA/L), общий IgE — в kU/L. Программное обеспечение MADx Raptor автоматически рассчитывает и сообщает результаты специфического IgE (количественно) и общего IgE (полуколичественно).

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Окончательный клинический диагноз должны устанавливать только медицинские работники на основании всех имеющихся клинических данных, а не только на основании результатов, полученных с использованием одного метода диагностики.

В некоторых областях применения (например, пищевая аллергия) циркулирующие антитела IgE могут оставаться недетектируемыми несмотря на клиническое проявление пищевой аллергии на определенный аллерген. Такие антитела могут быть специфическими в отношении аллергенов, которые модифицируются в ходе промышленной обработки, приготовления или усвоения пищевого продукта и, следовательно, не присутствуют в оригинальном продукте.

Отрицательные результаты в отношении ядов указывают только на недетектируемые уровни специфических IgE (например, из-за длительного отсутствия воздействия) и не исключают наличия клинической гиперчувствительности к укусам насекомых.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Тесная связь между уровнями аллерген-специфических антител к IgE и аллергией хорошо известна и подробно описана в литературе [1].

У каждого сенсibilизированного пациента будет наблюдаться индивидуальный профиль IgE при выполнении анализа ALEX².

Ответ IgE в образцах здоровых людей без аллергии будет ниже 0,3 кЕА/л для отдельных молекулярных аллергенов и экстрактов аллергенов при выполнении анализа ALEX².

Согласно правилам надлежащей лабораторной практики рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила собственный диапазон ожидаемых значений.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Прецизионность измерения

Межсерийная воспроизводимость

Для проверки межсерийной воспроизводимости были протестированы 3 различных серии аллергочипов с использованием 3 мультисенсибилизированных образцов, охватывающих приоритетные компоненты на 3 различных уровнях (> 10 kUA/L, $1-10$ kUA/L и $0,3-1$ kUA/L) в 3 пробах. При проверке вариации от серии к серии суммарный CV% составляет 11,3% (для концентраций ≥ 1 kUA/L), и $>11,3\%$ - для концентраций < 1 kUA/L.

Внутрисерийная воспроизводимость

Для исследования внутрисерийной воспроизводимости 3 образца в 3 повторностях за 10 дней были протестированы с одним и тем же набором реагентов и 1 оператором. Исследование внутрисерийной воспроизводимости показывает CV% 13,5% (для концентраций ≥ 1 kUA/L) и $>13,5\%$ - для концентраций < 1 kUA/L.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность для специфических IgE $< 0,3$ kUA / L количественно.

Аналитическая чувствительность для общего IgE < 20 kU / L полуколичественно.

Аналитическая специфичность

По результатам клинических исследований, проведенных в Российской Федерации, не выявлено перекрестной реактивности с другими иммуноглобулинами человека (IgA, IgG и IgM) при нормальных физиологических концентрациях. IgA – до 150 Ед/мл; IgM – до 200 Ед/мл; IgG – до 150 Ед/мл.

Повышенная концентрация общего IgE до 3000 МЕ/мл не оказывает влияния на результаты определения специфических иммуноглобулинов E.

Линейность

Диапазон линейности для:

Специфических IgE: $0,3-50$ kUA/L - количественно

Общего IgE: $20-2500$ kU/L - полуколичественно

Интерференция

Не выявлено заметной интерференции с билирубином, холестерином/триглицеридами и гемоглобином при нормальных физиологических концентрациях. Также отсутствует интерференция с общим IgE в концентрациях до 3000 kU/L.

Результаты интерференции

Параметр	Билирубин	Холестерин	Триглицериды	Гемоглобин
Испытанная концентрация	10 мкг/мл	2,4 мг/мл	5 мг/мл	150 г/мл
Среднее отношение к сыворотке крови	0,97	0,97		0,88

Клинические исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что гемоглобин, билирубин и триглицериды в нормальных физиологических концентрациях (гемоглобин – до 150 г/л; билирубин – 10 мкг/мл; триглицериды – до 5 мг/мл) не оказывают влияние на результат анализа.

Интерференция общего IgE (Хук-эффект)

Отсутствие интерференций для общего IgE < 3000 kU/L

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Ожидаемые значения

Специфический IgE: $0,3-50$ kUA/L - количественно

Общий IgE: 20-2500 kU/L - полуколичественно

Референтные значения

Референтные значения для общего IgE (kU/L)

Меньше 20 kU/L – аллергия маловероятна

От 20 до 100 kU/L – аллергия возможна

Более 100 kU/L - аллергия вероятна

Референтные значения для уровней специфических IgE (kUA/L)

Отрицательный результат или ниже определяемого предела: IgE ниже 0.3 kUA/L

Низкий: IgE 0.3 – 1 kUA/L

Средний: IgE 1 - 5 kUA/L

Высокий: IgE 5-15 kUA/L

Очень высокий: IgE выше 15 kUA/L

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

В нескольких международных рекомендациях указано, что обычные противоаллергические препараты не влияют на уровень сывороточного IgE и результаты тестирования с использованием системы ALEX², соответственно. Это включает антагонисты H₂-рецепторов и актуальные кортикостероиды.

Напротив, системное лечение лекарственными средствами, которые снижают активность иммунной системы (например, DMARDы, а также системное потребление высоких доз стероидов), также может снижать выработку IgE в В-клетках. И, конечно же, лечение анти-IgE препаратами (омализумабом) приведет к снижению уровня IgE и искажению результатов исследования.

ГАРАНТИЯ

Представленные в настоящем документе данные о рабочих характеристиках были получены с использованием процедуры, описанной в настоящей инструкции по эксплуатации. Любые изменения или модификации указанной процедуры могут повлиять на результаты, поэтому в таких случаях компания MacroArray Diagnostics отказывается от каких-либо выраженных гарантийных обязательств (включая подразумеваемые гарантии коммерческой пригодности и пригодности к эксплуатации). Следовательно, компания MacroArray Diagnostics и ее авторизованные дистрибьюторы не несут ответственности за прямой или косвенный ущерб в таких случаях.

Организация, принимающая претензии по качеству на территории РФ

По всем вопросам, для получения технической консультации, рекламациям и поддержки следует обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Юридическое лицо: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Адрес: 141371, Московская область, р-н г. Сергиев-Посад, г. Хотьково, ул. Молодогвардейская, д.26, комн. 1.

Телефон: +79104553302

ЛИСТ АЛЛЕРГЕНОВ ALEX2:

СПИСОК АЛЛЕРГЕНОВ ALEX2		
Обозначение	Аллерген	Экстракт (Е)/молекула (М)
Бермудская трава	Cyn d	Е
Бермудская трава	Cyn d 1	М

Евелев многолетний	Lol p 1	M
Паспалум	Pas n	E
Тимофеевка луговая	Phl p 1	M
Тимофеевка луговая	Phl p 2	M
Тимофеевка луговая	Phl p 5.0101	M
Тимофеевка луговая	Phl p 6	M
Тимофеевка луговая	Phl p 7	M
Тимофеевка луговая	Phl p 12	M
Тростник	Phr c	E
Рожь, пыльца	Sec c_pollen	E
Акация	Aca m	E
Айлант высочайший	Ail a	E
Ольха	Aln g 1	M
Ольха	Aln g 4	M
Берёза повислая	Bet v 1	M
Берёза повислая	Bet v 2	M
Берёза повислая	Bet v 6	M
Бумажная шелковица	Bro pa	E
Орешник (Лещина)	Cor a_pollen	E
Орешник (Лещина)	Cor a 1.0103	M
Криптомерия японская	Cry j 1	M
Кипарис аризонский	Cup a 1	M
Кипарис	Cup s	E
Бук	Fag s 1	M
Ясень	Fra e	E
Ясень	Fra e 1	M
Грецкий орех, пыльца	Jug r_pollen	E
Кедр	Jun a	E
Шелковица	Mor r	E
Олива*	Ole e 7	M
Олива	Ole e 2	M
Олива	Ole e 9	M
Финиковая пальма	Pho d 2	M
Платан	Pla a 1	M
Платан	Pla a 2	M
Платан	Pla a 3	M
Тополь	Pop n	E
Вяз	Ulm c	E
Амарант (Щирица)	Ama r	E
Амброзия	Amb a	E
Амброзия	Amb a 1	M
Амброзия	Amb a 4	M
Полынь	Art v	E
Полынь	Art v 1	M
Полынь	Art v 3	M

юпля	Can s	E
Конопля	Can s 3	M
Марь белая	Che a	E
Марь белая	Che a 1	M
Пролесник однолетний	Mer a 1	M
Постенница	Par j	E
Постенница	Par j 2	M
Подорожник	Pla l	E
Подорожник	Pla l 1	M
Солянка	Sal k	E
Солянка	Sal k 1	M
Крапива	Urt d	E
Американский клещ домашней пыли	Der f 1	M
Американский клещ домашней пыли	Der f 2	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 1	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 2	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 5	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 7	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 10	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 11	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 20	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 21	M
Европейский клещ домашней пыли	Der p 23	M
Амбарный или мучной клещ <i>Acarus siro</i>	Aca s	E
Бломия тропикалис	Blo t 5	M
Бломия тропикалис	Blo t 10	M
Бломия тропикалис	Blo t 21	M
Амбарный клещ <i>Glycyphagus domesticus</i>	Gly d 2	M
Клещ хранения <i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 2	M
Гниlostный удлиненный клещ	Tyr p	E
Гниlostный удлиненный клещ	Tyr p 2	M
Малассезия симподиалис	Mala s 5	M
Малассезия симподиалис	Mala s 6	M
Малассезия симподиалис	Mala s 11	M
Пекарские дрожжи	Sac c	E
Альтернaрия альтерната	Alt a 1	M
Альтернaрия альтерната	Alt a 6	M
Аспергилл дымящийся	Asp f 1	M
Аспергилл дымящийся	Asp f 3	M
Аспергилл дымящийся	Asp f 4	M
Аспергилл дымящийся	Asp f 6	M
Кладоспорий травяной	Cla h	E
Кладоспорий травяной	Cla h 8	M
Пеницилл золотистый	Pen ch	E
Арахис	Ara h 1	M

ахис	Ara h 2	M
Арахис	Ara h 3	M
Арахис	Ara h 6	M
Арахис	Ara h 8	M
Арахис	Ara h 9	M
Арахис	Ara h 15	M
Нут обыкновенный	Cic a	E
Соя	Gly m 4	M
Соя	Gly m 5	M
Соя	Gly m 6	M
Соя	Gly m 8	M
Чечевица	Len c	E
Зеленая фасоль	Pha v	E
Горох	Pis s	E
Овес	Ave s	E
Киноа	Che q	E
Гречиха обыкновенная	Fag e	E
Гречиха обыкновенная	Fag e 2	M
Ячмень	Hor v	E
Семена люпина	Lup a	E
Рис	Ory s	E
Пшено	Pan m	E
Рожь	Sec c_flour	E
Пшеница	Tri a aA_T1	M
Пшеница	Tri a 14	M
Пшеница	Tri a 19	M
Пшеница спелта	Tri s	E
Кукуруза	Zea m	E
Кукуруза	Zea m 14	M
Паприка	Cap a	E
Тмин обыкновенный	Car c	E
Орегано	Ori v	E
Петрушка	Pet c	E
Анис	Pim a	E
Горчица	Sin	E
Горчица	Sin a 1	M
Киви	Act d 1	M
Киви	Act d 2	M
Киви	Act d 5	M
Киви	Act d 10	M
Папайя	Car p	E
Апельсин	Cit s	E
Дыня	Cuc m 2	M
Инжир	Fic c	E
Клубника	Fra a 1+3	M

Яблоко	Mal d 1	M
Яблоко	Mal d 2	M
Яблоко	Mal d 3	M
Манго	Man i	E
Банан	Mus a	E
Вишня	Pru av	E
Персик	Pru p 3	M
Персик*	Pru p 7	M
Груша	Pyr c	E
Черника	Vac m	E
Виноград	Vit v 1	M
Лук	All c	E
Чеснок	All s	E
Сельдерей	Api g 1	M
Сельдерей	Api g 2	M
Сельдерей	Api g 6	M
Морковь	Dau c	E
Морковь	Dau c 1	M
Авокадо	Pers a	E
Картофель	Sol t	E
Помидор	Sola l	E
Помидор	Sola l 6	M
Кешью	Ana o	E
Кешью	Ana o 2	M
Кешью	Ana o 3	M
Бразильский орех	Ber e	E
Бразильский орех	Ber e 1	M
Пекан, орех	Car i	E
Фундук	Cor a 1.0401	M
Фундук	Cor a 8	M
Фундук	Cor a 9	M
Фундук	Cor a 11	M
Фундук*	Cor a 12	M
Фундук	Cor a 14	M
Грецкий орех	Jug r 1	M
Грецкий орех	Jug r 2	M
Грецкий орех	Jug r 3	M
Грецкий орех	Jug r 4	M
Грецкий орех	Jug r 6	M
Макадамия, орех	Mac i 2S Albumin	M
Макадамия, орех	Mac inte	E
Фисташки	Pis v 1	M
Фисташки	Pis v 2	M
Фисташки	Pis v 3	M
Фисташки*	Pis v 4	M

индаль	Pru du	E
Семена тыквы	Cuc p	E
Подсолнечник ,семена	Hel a	E
Мак	Pap s	E
Мак	Pap s 2S Albumin	M
Кунжут	Ses i	E
Кунжут	Ses i 1	M
Семена пажитника	Tri fo	E
Коровье молоко	Bos d_milk	E
Коровье молоко	Bos d 4	M
Коровье молоко	Bos d 5	M
Коровье молоко	Bos d 8	M
Верблюжье молоко	Cam d	E
Козье молоко	Cap h_milk	E
Кобылье молоко	Equ c_milk	E
Овечье молоко	Ovi a_milk	E
Яичный белок	Gal d_white	E
Яичный желток	Gal d_yolk	E
Яичный белок	Gal d 1	M
Яичный белок	Gal d 2	M
Яичный белок	Gal d 3	M
Яичный белок	Gal d 4	M
Яичный желток	Gal d 5	M
Сельдяной червь	Ani s 1	M
Сельдяной червь	Ani s 3	M
Краб	Chi spp.	E
Сельдь атлантическая	Clu h	E
Сельдь атлантическая	Clu h 1	M
Обыкновенная креветка	Cra c 6	M
Карп	Cyp c 1	M
Атлантическая треска	Gad m	E
Атлантическая треска	Gad m 1	M
Атлантическая треска	Gad m 2+3	M
Омар	Hom g	E
Креветка	Lit s	E
Кальмар	Lol spp.	E
Мидия съедобная	Myt e	E
Устрица	Ost e	E
Северная креветка	Pan b	E
Морской гребешок	Pec spp.	E
Черная тигровая креветка	Pen m 1	M
Черная тигровая креветка	Pen m 2	M
Черная тигровая креветка	Pen m 3	M
Черная тигровая креветка	Pen m 4	M
Морская лисица или колючий скат	Raj c	E

русская лисица или колючий скат	Raj c parvalbumin	.	M
Моллюск	Rud spp.		E
Лосось	Sal s		E
Лосось	Sal s 1		M
Атлантическая скумбрия	Sco s		E
Атлантическая скумбрия	Sco s 1		M
Тунец	Thu a		E
Тунец	Thu a 1		M
Рыба-меч	Xip g 1		M
Сверчок домовый	Ach d		E
Говядина	Bos d_meat		E
Говядина	Bos d 6		M
Конина	Equ c_meat		E
Курятина	Gal d_meat		E
Перелетная саранча	Loc m		E
Индюшатина	Mel g		E
Кролятина	Ory_meat		E
Баранина	Ovi a_meat		E
Свинина	Sus d_meat		E
Свинина	Sus d 1		M
Большой мучной хрущак	Ten m		E
Огненный муравей	Sol spp.		E
Пчела медоносная	Api m		E
Пчела медоносная	Api m 1		M
Пчела медоносная	Api m 10		M
Оса саксонская	Dol spp		E
Оса бумажная	Pol d		E
Оса бумажная	Pol d 5		M
Оса обыкновенная	Ves v		E
Оса обыкновенная	Ves v 1		M
Оса обыкновенная	Ves v 5		M
Немецкий таракан	Bla g 1		M
Немецкий таракан	Bla g 2		M
Немецкий таракан	Bla g 4		M
Немецкий таракан	Bla g 5		M
Немецкий таракан	Bla g 9		M
Американский таракан	Per a		E
Американский таракан	Per a 7		M
Собака	Can f_Fd1		M
Собака	Can f 1		M
Собака	Can f 2		M
Собака	Can f 3		M
Собака	Can f 4		M
Собака	Can f 6		M
Моча собаки (вкл. Can f 5)	Can f_моча кабеля		E

Домашняя свинка	Cav p 1	M
Кот	Fel d 1	M
Кот	Fel d 2	M
Кот	Fel d 4	M
Кот	Fel d 7	M
Мышь	Mus m 1	M
Кролик, эпидермис	Ory c 1	M
Кролик, эпидермис	Ory c 2	M
Кролик, эпидермис	Ory c 3	M
Джунгарский хомяк	Phod s 1	M
Золотистый хомяк*	Mes a 1	M
Крыса, эпителий	Rat n	E
Корова, эпителий	Bos d 2	M
Коза, эпителий	Cap h_epithelia	E
Лошадь, эпителий	Equ c 1	M
Лошадь, эпителий	Equ c 3	M
Лошадь, эпителий	Equ c 4	M
Овца, эпителий	Ovi a_epithelia	E
Свинья, эпителий	Sus d_epithelia	E
Латекс	Hev b 1	M
Латекс	Hev b 3	M
Латекс	Hev b 5	M
Латекс	Hev b 6.02	M
Латекс	Hev b 8	M
Латекс	Hev b 11	M
Фикус	Fic b	E
Лактоферин	Hom s LF	M
Раковинный клещ	Arg r 1	M

*Аллергены крайне редко вызывающие аллергические реакции, результаты по которым будут включены в протокол исследования только при наличии положительного результата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamilton RG. Assessment of human allergic disease. In: Rich RR et al ed. Clinical Immunology, Principles and Practice, 3:rd ed. Mosby Elsevier; 2008:1471-84
2. Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S, Valenta R. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. Clin Exp Allergy. 2003 Jan; 33(1):7-13
3. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. FASEB J. 2002 Mar; 16(3):414-6. Epub 2002 Jan 14.
4. Molecular diagnosis in Allergology: application of the microarray technique. M Ferrer, ML Sanz, J Sastre, J Bartra, A del Cuavillo, J Montoro, I Jáuregui, I Dávila, J Mullol, A Valero. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009; 19 Suppl 1:19-24
5. Allergen microarrays: a novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis. Ott H., Fölster-Holst R., Mark H.F., Baron J.M. European Journal of Dermatology, 2010, 20(1), 1-8.
6. Molecular diagnosis in allergy. Sastre J. Clin Exp Allergy. 2010; 40:1442-1460
7. CLSI Protocols for Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition CLSI Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) 2004.
8. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guidelines. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8), 2004.
9. Henderson CE, Ownby D, Klebanoff M, Levine RJ. Stability of immunoglobulin E (IgE) in stored obstetric sera. J Immunol Methods. 1998 Apr 1;213(1):99-101. doi: 10.1016/s0022-1759(98)00014-3. PMID: 9671128

1. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Mørkrid L. Stability of selected serum proteins after long-term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(5):596-603. doi: 10.1515/CCLM.2009.121. PMID: 19290843
11. Rodríguez-Capote K, Schnabl KL, Marles OR, Janzen P, Higgins TN. Stability of specific IgE antibodies to common food and inhalant allergens. *Clin Biochem*. 2016 Dec;49(18):1387-1389. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.03.003. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26994557.

B.R.ZI: 3109/2023/sb

Die Echtheit der Firmazeichnung des Herrn Doktor Christian HARWANEGG, geboren am 26.02.1976 (sechszwanzigsten Februar neunzehnhundertsechundsiebzig), in seiner Eigenschaft als Geschäftsführer der MacroArray Diagnostics GmbH, Firmenbuchnummer 448974g, mit dem Sitz in Wien und der Geschäftsanschrift Lemböckgasse 59/ Top 4, 1230 Wien, wird bestätigt. -----

Gleichzeitig bestätige ich gemäß § 89a NO (Paragraf neunundachtzig a der Notariatsordnung) auf Grund der heute im elektronischen Weg vorgenommenen Einsicht in das Firmenbuch, dass Herr Doktor Christian HARWANEGG berechtigt ist, die unter Firmenbuchnummer 448974g eingetragene MacroArray Diagnostics GmbH selbständig rechtsverbindlich zu zeichnen. -----

Weiters bestätige ich, dass die Partei erklärt hat, dass sie den Inhalt der Urkunde kennt und deren Unterfertigung frei von Zwang erfolgt. -----

Wien, am 09.11.2023 -----

I certify that Doktor Christian HARWANEGG's signature, born on 26.02.1976 (twenty-sixth of February nineteen seventy-six), in his capacity as managing director of MacroArray Diagnostics GmbH, Firmenbuchnummer 448974g, residing in Vienna at the office address Lemböckgasse 59/ Top 4, 1230 Vienna, is genuine and authentic. -----

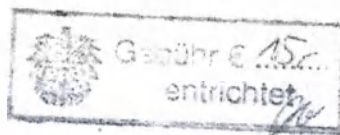
I furthermore certify in accordance with Article 89a Notaries Act that due to today's consultation of the commercial register, Doktor Christian HARWANEGG, as a managing director, is authorised to sign legally in a legally binding manner on behalf of MacroArray Diagnostics GmbH, a company registered in the commercial register, kept by the Commercial Court of Vienna, under the registration number FN448974g. -----

Furthermore, I confirm that the above parties have declared in writing and in my presence that they are aware of the contents of the deed and have signed this deed of their own volition. -----

Vienna, 09.11.2023 -----



Mag. Lukas Leopold Veigl
Substitut des öffentlichen Notars
Dr. Thomas Tschernutter
in Wien-Liesing



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: **ÖSTERREICH**

Pays:

Diese öffentliche Urkunde / Le présent document officiel

2. ist unterzeichnet von .. **Mag. Lukas Leopold Veigl**
à été signé par

3. in seiner Eigenschaft als .. **Substitut des öffentlichen Notars**
agissant en qualité de

4. Ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) .. **Dr. Thomas**
le sceau/timbre qui y figure est celui de **Tschernutter**

Bestätigt / Ainsi fait

5. in **WIEN**
à (lieu)

6. am **09.11.2023**
le (date)

7. durch / par (autorité d'attestation) 8. unter Zl **3218FF271098K**
den Präsidenten des Landesgerichtes für sous N° du registre
ZRS Wien, 1011 Wien, Schmerlingplatz 11

9. Siegel/Stempel ...
Sceau ou timbre

Für die Präsidentin:
10. Unterschrift...
Signature
Illmaier, BA



<Штамп:

Взыскано государственной пошлины (по тарифу) € 25,00

Д-р Томас Чернуттер, нотариус

Вена>

Зарегистрировано за № 3109/2023/sb

Настоящим удостоверяется подлинность подписи доктора Кристиана ХАРВАНЕГГА, дата рождения 26.02.1976 г. (двадцать шестое февраля тысяча девятьсот семьдесят шестого года), выступающего в качестве Генерального директора компании «МакроЭррей Диагностике ГмбХ», номер в торговом реестре: 448974g, зарегистрированной в г. Вена по адресу: Лембёкгассе 59/Топ 4, 1230 г. Вена.

Я также удостоверяю в соответствии со Статьей 89а (Закона «О нотариате») на основании проведенной сегодня проверки торгового реестра в электронном виде, что доктор Кристиан ХАРВАНЕГГ, выступающий в качестве генерального директора компании имеет право подписывать юридически обязывающие документы от имени компании «МакроЭррей Диагностике ГмбХ», зарегистрированной в торговом реестре государственного арбитражного суда г. Вена за регистрационным номером FN 448974g.

Я также подтверждаю, что вышеуказанные лица в моем присутствии в письменной форме подтвердили, что понимают содержание данного документа и подписывают его согласно своему волеизъявлению.

г. Вена, 09.11.2023 г.

Настоящим удостоверяется подлинность подписи доктора Кристиана ХАРВАНЕГГА, дата рождения 26.02.1976 г. (двадцать шестое февраля тысяча девятьсот семьдесят шестого года), выступающего в качестве Генерального директора компании «МакроЭррей Диагностике ГмбХ», номер в торговом реестре: 448974g, зарегистрированной в г. Вена по адресу: Лембёкгассе 59/Топ 4, 1230 г. Вена.

Я также удостоверяю в соответствии со Статьей 89а (Закона «О нотариате») на основании проведенной сегодня проверки торгового реестра в электронном виде, что доктор Кристиан ХАРВАНЕГГ, выступающий в качестве генерального директора компании имеет право подписывать юридически обязывающие документы от имени компании «МакроЭррей Диагностике ГмбХ», зарегистрированной в торговом реестре государственного арбитражного суда г. Вена за регистрационным номером FN 448974g.

Я также подтверждаю, что вышеуказанные лица в моем присутствии в письменной форме подтвердили, что понимают содержание данного документа и подписывают его согласно своему волеизъявлению.

г. Вена, 09.11.2023 г.

<Печать: Д-р Томас Чернуттер; нотариус;
Австрийская Республика; Вена - Лизинг; 1>

<подписано>

Маг-р Лукас Леополд Файгл
Исполняющий обязанности нотариуса
Д-р Томас ЧЕРНУТТЕР
Нотариус
Вена - Лизинг

<Штамп: Взыскано государственной пошлины (по тарифу) 15,00 Евро>

АПОСТИЛЬ
(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 года)

1. Страна: **АВСТРИЙСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

Страна

Настоящий официальный документ/Настоящий официальный документ

2. Подписан Маг. Лукасом Леополдом Файглем
подписан

3. Выступающий в качестве Исполняющего обязанности нотариуса
выступающий в качестве

4. скреплен печатью/штампом д-ра Томаса Чернуттера
скреплен печатью/штампом д-ра Томаса Чернуттера

Удостоверено/Удостоверено

5. в г. **ВЕНА**

6. 09.11.2023

7. Президентом окружного суда г. Вена, 1011 8. За номером 3218FF271098K
г. Вена, Шмерлингплатц, 11

9. Печать/штамп:

Печать/штамп:

<Печать:

ПРЕЗИДЕНТ ОКРУЖНОГО СУДА
г. Вена; 2>

10. Подпись:

<подписано>

От лица президента

Подпись

подпись

Иллмайер, бакалавр

<Печать: Д-р Томас Чернуттер; нотариус;
Австрийская Республика; Вена - Лизинг; 1>

Перевод данного документа выполнен с английского языка на русский язык.

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Кинах Валентиной Петровной.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого ноября две тысячи двадцать третьего года

Я, Квитко Федор Александрович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность копии перевода Кинах Валентины Петровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 62/137-н/77-2023- *68-884*

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

ПОДПИСЬ

Гербовая печать
нотариуса г.Москвы
Квитко Ф.А

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью *26* лист(а)(ов)

Нотариус

ПОДПИСЬ

Ф.А. Квитко



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого ноября две тысячи двадцать третьего года
Я, Квитко Федор Александрович, нотариус города Москвы,
свидетельствую верность копии с представленного мне документа

Зарегистрировано в реестре: № 62/137-н/77-2023- *68-884*

Уплачено за совершение нотариального действия: *2000* руб. 00 коп.



Всего прошито, пронумеровано, скреплено
печатью *26* лист(а) (ов)

Нотариус

Ф.А. Квитко

Квитко