

证明书

CERTIFICATE



中国国际贸易促进委员会暨中国国际商会
China Council for the Promotion of International Trade is China Chamber of International Commerce

01292890

中国国际贸易促进委员会

China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书 CERTIFICATE



号码 No. 231100A0/000299

兹证明：在所附文件上的武汉华大智造科技有限公司的印章属实。

THIS IS TO CERTIFY THAT: the seal of WUHAN MGI TECH CO.,
on the annexed DOCUMENT is genuine.

China Council for the Promotion
of International Trade

授权签字:

Authorized
Signature:

Ding Lei

日期: 2023年03月16日
(Date: Mar. 16, 2023)

证明书验证网站 Website for verifying the certificate: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

**Инструкция по применению
на медицинское изделие**

**Operation manual
for medical device**

**Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования,
в вариантах исполнения**

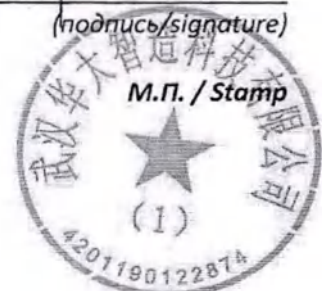
«УТВЕРЖДАЮ» / «APPROVE»

Генеральный директор / CEO
(должность/position)

Ухань Вэй / Zhang Wei
(имя/name)

张伟

(подпись/signature)



Производитель:

ООО "Ухань ЭмДжиАй Тех Ко., Лтд."

КНР, 430075, г. Ухань, Зона развития новых технологий Дунху, улица Хай-тек Вторая, №388,
Уханьская оптическая долина, Международный акселератор биофармацевтических предприятий,
очередь 3.1, строение 24

Wuhan MGI Tech Co., Ltd.

Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No. 388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech
Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China

Уполномоченный представитель:

ООО «Компания Хеликон»

119619 Москва, Новомещерский проезд,
дом № 9, стр. 1, комн. 11

Версия документа 1.0 / Document Version 1.0

Оглавление

1. Введение	3
2. Наборы для секвенирования и требуемые, но не предоставляемые расходные материалы.....	18
3. Рабочий процесс секвенирования	24
4. Процесс подготовки реагентов	36
5. Секвенирование	39
6. Обработка результатов секвенирования.....	42
7. Показатели эффективности продукта	43
8. Предупреждения и меры предосторожности	44
9. Маркировка	45
10. Символы.....	55
11. Перечень применяемых стандартов.....	56
12. Гарантии и рекламации	57

1. Введение

В данной инструкции по применению подробно рассмотрен процесс выполнения секвенирования при помощи набора реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования, а также находятся инструкции по подготовке образцов, проточной ячейки, хранению набора реагентов, расписана технология секвенирования и рекомендации по техническому обслуживанию секвенатора.

Версия документа 1.0, 2023 год.

1. Наименование и состав

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования, в вариантах исполнения:

Вариант исполнения 1:

I. Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования, в составе:

1. Коробка 1:
 - 1.1. Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;
 - 1.2. Инструкция по применению – 1 шт.
2. Коробка 2:
 - 2.1. Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;
 - 2.2. Лигаза (5мкл) – 1 шт.;
 - 2.3. Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;
 - 2.4. Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.5. Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.6. Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;
 - 2.7. Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.8. Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.9. Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.10. Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;
 - 2.11. Раствор dNTP (0,80 мл) – 1 шт.;
 - 2.12. Раствор dNTP II (0,70 мл) – 1 шт.;
 - 2.13. Ферментный раствор для секвенирования (1,60 мл) – 1 шт.;
 - 2.14. Картридж с реагентами для секвенирования FCL SE50 – 1 шт.;
 - 2.15. Герметизирующая пленка – 2 шт.

Вариант исполнения 2:

II. Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования, в составе:

1. Коробка 1:
 - 1.1. Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;
 - 1.2. Инструкция по применению – 1 шт.
2. Коробка 2:
 - 2.1. Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;
 - 2.2. Лигаза (5мкл) – 1 шт.;
 - 2.3. Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;
 - 2.4. Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.5. Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.6. Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;
 - 2.7. Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.8. Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.9. Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.10. Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;
 - 2.11. Раствор dNTP (1,90 мл) – 1 шт.;
 - 2.12. Раствор dNTP II (1,60 мл) – 1 шт.;

- 2.13. Ферментный раствор для секвенирования (3,60 мл) – 1 шт.;
- 2.14. Реагент MDA (3,50 мл) – 1 шт.;
- 2.15. Ферментная смесь MDA (0,60 мл) – 1 шт.;
- 2.16. Картридж с реагентами для секвенирования FCL PE100 – 1 шт.;
- 2.17. Герметизирующая пленка – 2 шт.

Вариант исполнения 3:

III. Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного секвенирования, в составе:

- 1. Коробка 1:
 - 1.1. Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;
 - 1.2. Инструкция по применению – 1 шт.
- 2. Коробка 2:
 - 2.1. Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;
 - 2.2. Лигаза (5мкл) – 1 шт.;
 - 2.3. Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;
 - 2.4. Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.5. Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.6. Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;
 - 2.7. Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;
 - 2.8. Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.9. Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;
 - 2.10. Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;
 - 2.11. Раствор dNTP (1,30 мл) – 2 шт.;
 - 2.12. Раствор dNTP II (1,15 мл) – 2 шт.;
 - 2.13. Ферментный раствор для секвенирования (4,80 мл) – 1 шт.;
 - 2.14. Реагент MDA (3,50 мл) – 1 шт.;
 - 2.15. Ферментная смесь MDA (0,60 мл) – 1 шт.;
 - 2.16. Картридж с реагентами для секвенирования FCL PE150 – 1 шт.;
 - 2.17. Герметизирующая пленка – 2 шт.

2. Назначение

Набор реагентов является вспомогательным медицинским изделием, предназначенным для высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) генов, ассоциированных с возникновением опухолей: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, PIK3CA, BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA совместно с секвенатором генетическим HELICON®, модель Секвенатор генетический HELICON® G400 в образцах цельной венозной крови и опухолей человека, фиксированных в формалине, залитых в парафиновые блоки (FFPE). Полученные результаты используются для определения нуклеотидных замен, инсерций/делеций, химерных транскриптов и вариации числа копий генов.

3. Область применения

Клиническая лабораторная диагностика

4. Функциональное назначение

Вспомогательное средство для диагностики *in vitro*.

5. Тип исследуемого образца

Образцы библиотек, подготовленные из ДНК, выделенного из биологического материала человека: цельная венозная кровь, образцы опухолей человека, фиксированных в формалине, залитые в парафиновые блоки (FFPE).

6. Вид аналита

Нуклеотидные замены, инсерции/делеции, химерные транскрипты и вариации числа копий генов, ассоциированных с возникновением опухолей: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, PIK3CA, BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA.

7. Показания

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования используется для определения нуклеотидной последовательности ДНК с целью выявления мутаций в генах.

8. Противопоказания

При использовании набора реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования на генетическом секвенаторе HELICON® G400 в соответствии с назначением производителя и при соблюдении требований инструкции по применению противопоказания отсутствуют.

9. Популяционные демографические аспекты использования медицинского изделия

Не применимо.

10. Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав медицинского изделия

Не применимо.

11. Перечень лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, входящих в состав медицинского изделия

Не применимо.

12. Взятие и подготовка клинического материала

Процедура получения клинических образцов должна строго соответствовать инструкции по эксплуатации совместимых наборов для выделения ДНК: «Набор реагентов для целевого обогащения и приготовления библиотек ДНК с последующим одновременным выявлением генетических вариантов в генах BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA, PIK3CA, ассоциированных с чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии, и определением статуса микросателлитной нестабильности у пациентов с различными видами злокачественных опухолевых заболеваний солидного строения (Соло-тест Атлас Плюс М) по ТУ 21.20.23-007-91709359-2023», Общество с ограниченной ответственностью "Онкодиагностика АТЛАС"; «Набор реагентов для целевого обогащения и приготовления библиотек ДНК с последующим одновременным выявлением генетических вариантов в генах BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, PIK3CA, ассоциированных с чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии и наследственными опухолевыми синдромами, у пациентов с раком молочной железы, раком яичника, раком предстательной железы, раком поджелудочной железы, а также опухолями невыявленной первичной локализации (Соло-тест ABC Плюс М) по ТУ 21.20.23-006-91709359-2023», Общество с ограниченной ответственностью "Онкодиагностика АТЛАС". Для анализа и интерпретации данных используется программное обеспечение Solo AVES производства ООО «Онкодиагностика Атлас».

Для цельной венозной крови необходимо соблюдать следующие требования: взятие крови проводится в пластиковые пробирки объемом 2,5 мл с добавленной в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2 мг/мл. Для перемешивания содержимого пробирку переворачивают 2–3 раза. В качестве антикоагулянта допускается также использование цитрата натрия.

ВНИМАНИЕ! Не допускается использование гепарина в качестве антикоагулянта.

Для длительного хранения следует применять формалиновую фиксацию материала с последующим заключением образцов в формалин (FFPE-блоки).

Для парафиновых блоков (FFPE) необходимо соблюдать следующие требования:

Предварительно провести их морфологический анализ. Рекомендовано использовать образцы, в которых ткань опухоли занимает не менее 80% площади препарата, допустимое минимальное количество опухоли - не менее 20% площади препарата. В случае невыполнения данного условия рекомендуется подготовить гистологический препарат биоматериала и по результатам гистологического исследования провести разметку препарата с обратной стороны предметного стекла, отметив границы зоны опухоли.

В дальнейшем для выделения ДНК необходимо использовать отмеченную область препарата, содержащую опухолевую ткань. Для проведения исследования рекомендуется использовать фрагмент парафинового блока, соответствующий следующим параметрам: толщина каждого среза от 5 до 6 мкм; суммарная площадь фрагментов фиксированной ткани и комплексов клеток человека от 2 см². Хранить и транспортировать материал в парафиновых блоках (FFPE) необходимо при температуре от +5 до +40 °С с соблюдением мер, предотвращающих контаминацию образцов чужеродной ДНК.

Пробирку с кровью следует хранить согласно инструкции производителя в темном месте при комнатной температуре.

Центрифугирование пробирки крови выполняется в лаборатории непосредственно перед выделением ДНК. На первом этапе центрифугирование проводят в пробирках с образцами крови в течение 15 минут на скорости 1900g при 4 °С. Не задевая осадка супернатант аккуратно переносят в чистые пробирки, затем еще раз центрифугируют 10 минут на 16000g при 4 °С. Супернатант переносят в чистые пробирки. Далее следует переходить к выделению ДНК или заморозить и хранить супернатант при -20°С или -80°С до момента выделения.

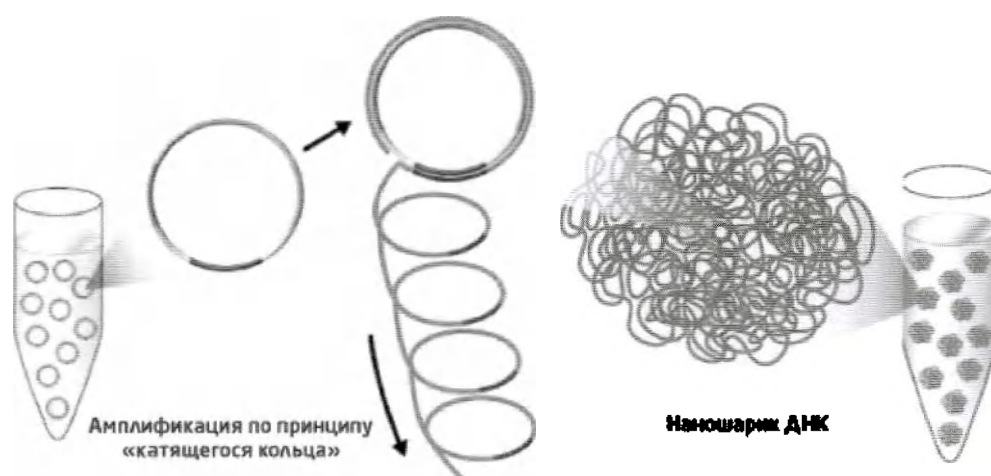
Образцы выделенной ДНК должны иметь концентрацию не менее 5 нг/мкл. Дополнительно рекомендуется для оценки степени чистоты выделенного образца ДНК из парафиновых блоков использовать значение соотношения поглощения света образцом ДНК на длинах волн 260 нм и 280 нм (A260/280). Рекомендуемое значение соотношения – не менее 1.6 – 1.8.

Более подробную информацию по работе с биоматериалом смотрите в документах на реагенты, производства ООО «ОНКОАТЛАС».

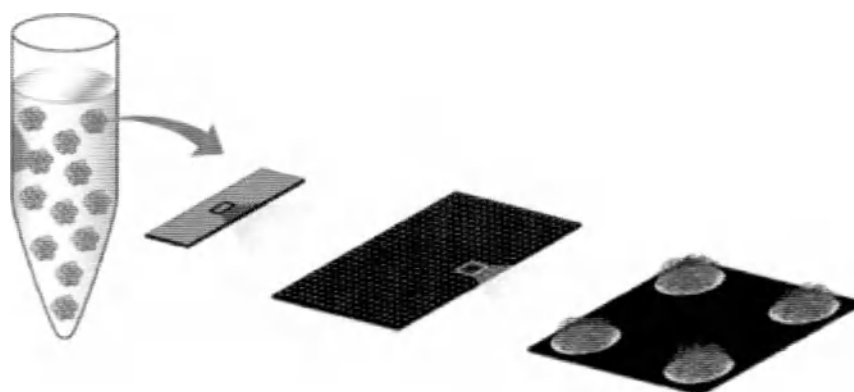
13. Принцип метода исследования - технология секвенирования

Данный набор реагентов для секвенирования использует технологию синтеза cPAS.

Для процесса секвенирования необходимо сформировать ДНК-наношарики. Для этого к циркуляризованной ДНК (образец библиотек) добавляют олигонуклеотиды и адаптеры, чтобы длинная цепь ДНК уложилась в компактную структуру – ДНК-наношарик. Формирование ДНК-наношарика необходимо для многократного увеличения интенсивности флуоресцентного сигнала от одной точки при последующем секвенировании.



Полученные ДНК-наношарики наносят на специальную проточную ячейку (проточная ячейка высокой плотности FCL, проточная ячейка низкой плотности FCS).

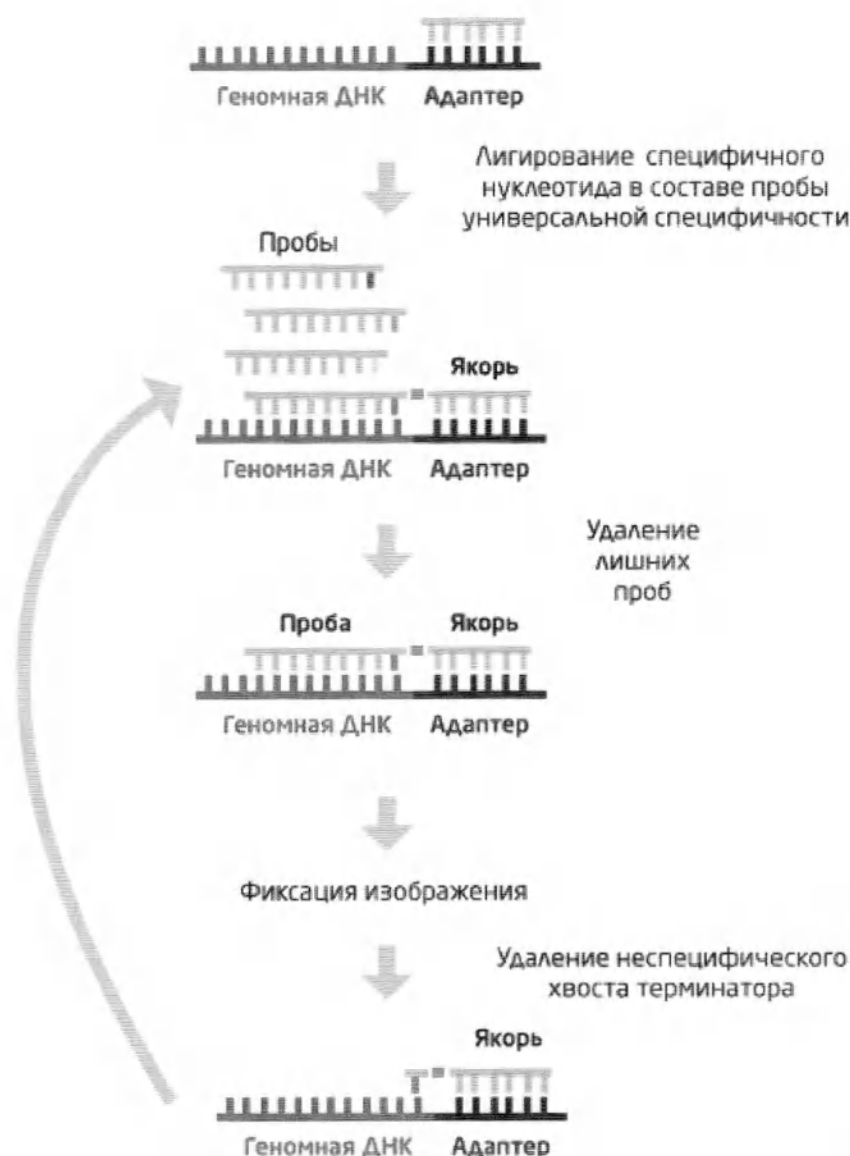


Проточная ячейка высокой плотности FCL для генетического секвенатора HELICON® G400 имеет две дорожки.

Проточная ячейка низкой плотности FCS для генетического секвенатора HELICON® G400 имеет четыре дорожки.

Каждая дорожка несет заряженные участки, к которым за счет электростатических сил присоединяются ДНК-наношарики. Расстояние между заряженными участками рассчитаны таким образом, что к каждому участку присоединяется один ДНК-наношарик.

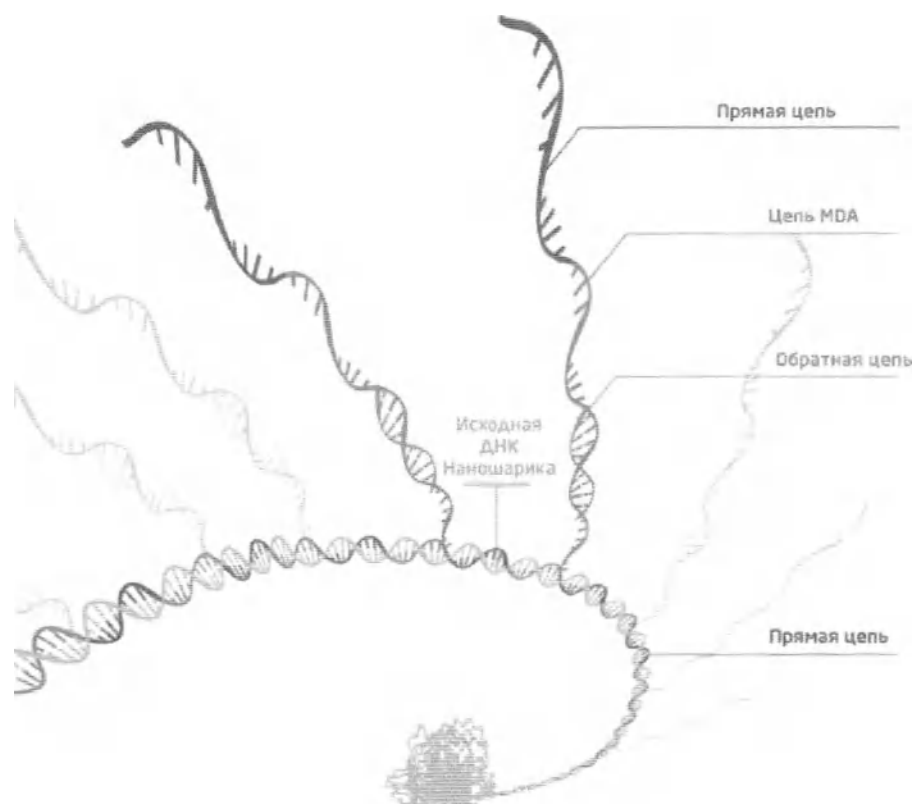
На первом этапе секвенирования к ДНК-наношарикам добавляется праймер для секвенирования (якорная последовательность, якорь). Он присоединяется к адаптерной последовательности на ДНК наношарике. Далее в реакцию добавляется четыре вида проб. Каждая проба состоит из модифицированных нуклеотидов универсальной специфичности (позволяющие связаться с любым из нуклеотидов матричной ДНК), а также одного специфичного нуклеотида (А, Т, G или С) на 5'-конце. Каждая из четырех проб мечена индивидуальным* флуоресцентным красителем. Специфичности одного нуклеотида А, Т, G или С хватает для однозначного присоединения всей пробы на последовательность, примыкающую к якорному адаптеру. После гибридизации происходит лигирование специфичного нуклеотида с растущей цепью ДНК, а лишние пробы удаляются из реакции.



При повторении циклов гибридизации-лигирования происходит секвенирование исходной цепи ДНК (одноконцевое прочтение, SE).

Для парноконцевого прочтения (PE), проводится синтез обратной цепи ДНК. К ДНК-наношарику добавляются нуклеотиды и ДНК-полимераза phi29, инициирующая амплификацию с множественным вытеснением цепи (MDA). За счет этого значительно сокращается время на синтез второй цепи. Свойства полимеразы phi29 позволяют проводить достраивание цепей ДНК на исходной и всех дочерних цепях одновременно. После MDA-реакции к наношкарикам добавляются обратные праймеры и проводится секвенирование обратной цепи ДНК.

В зависимости от необходимой длины прочтений можно проводить от 50 до 150 циклов (режимы SE50, PE100, PE150).



В случае одноконцевого (SE) и парноконцевого (PE) прочтения флуорофорная метка на присоединившейся пробе возбуждается лазером, и сигнал детектируется CDD-камерой. После детекции нуклеотиды универсальной специфичности отщепляются, и проточная ячейка промывается.

После цифровой обработки оптического сигнала секвенатор генерирует информацию высокого качества и точности о геномной последовательности.

14. Рабочие характеристики

Потенциально интерферирующими веществами могут быть: формалин, протеаза, ксилол, этанол, парафин, содержание гемоглобина в образце.

Интерферент	Концентрация
Гемоглобин	3 г/л
Этиловый спирт (95%)	$2 \cdot 10^{-3}$ мкл / 200 мкл раствора ДНК
Парафин гистологический	$2 \cdot 10^{-4}$ мкл / 200 мкл раствора ДНК
Ксилол 98%	$2 \cdot 10^{-4}$ мкл / 200 мкл раствора ДНК
Формалин 10%	$2 \cdot 10^{-4}$ мкл / 200 мкл раствора ДНК
Протеаза	200 мкг/мкл

Аналитическая чувствительность (количество вносимой ДНК) – не менее 8 нг/мкл и не более 40 нг/мкл

Аналитическая специфичность (влияющие вещества) – ни одно из потенциально интерферирующих веществ не влияет на рабочие характеристики набора реагентов.

Диагностическая чувствительность не менее 98,00 % (с доверительной вероятностью 95%), диагностическая специфичность не менее 98,00 % (с доверительной вероятностью 95%).

По итогам клинических испытаний, проведенных на территории Российской Федерации диагностические характеристики медицинского изделия составили:

Клинический материал	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Всего	Диагностическая чувствительность (с доверительной вероятностью 95 %)	Диагностическая специфичность (с доверительной вероятностью 95 %)
Суммарно по всем образцам	148	2	2	148	300	98,67% (95,27% - 99,84%)	98,67% (95,27% - 99,84%)
Цельная венозная кровь	49	1	1	49	100	98,00 % (89,35 % - 99,95 %)	98,00 % (89,35 % - 99,95 %)
FFPE-блоки	99	1	1	99	200	99,00 % (94,55 % - 99,97 %)	99,00 % (94,55 % - 99,97 %)

15. Анализ данных

В ходе секвенирования ПО управления секвенатора генетического HELICON® (версия ПО: V1.0.0.34 и выше у модели G400), автоматически подключает ПО анализа и распознавания азотистых соединений - программное обеспечение Solo AVES (версия 1.0.1 и выше) производства ООО «Онкодиагностика Атлас», а также выполняет вывод необработанных данных секвенирования для вторичного анализа.

16. Длина прочтения при секвенировании

Длина прочтения при секвенировании определяет количество циклов секвенирования за отдельный запуск. Например, запуск парноконцевого секвенирования 150 (PE150) подразумевает прочтение 150 циклов (2x150), всего 300 циклов. После завершения текущего запуска секвенирования существует возможность выполнить дополнительные 10 циклов прочтения индекса, в случае необходимости.

Таблица 1-1.
Цикл секвенирования

Длина прочтения при секвенировании	Длина прочтения 1	Длина прочтения 2	Длина прочтения штрих кода	Общая длина прочтения	Максимальное кол-во циклов
SE50	50	—	10	50+10	70
PE100	100	100	10	200+10	220
PE150	150	150	10	300+10	320

17. Время секвенирования

Таблица 1-2.
Время секвенирования для каждой длины прочтения (в часах)

Время (в часах)	SE50	PE100	PE150
Двойная проточная ячейка (FCL)	15.0	50.3	72.4
Анализ данных	1.0	3.3	5.2

Примечания:

1. Вышеприведенное в таблице время секвенирования (для единичной/двойной проточной ячейки) включает весь период от загрузки ДНК-наношариков до завершения секвенирования. Время на анализ данных включает время, требуемое на демultipлексирование штрих кода (в случае, если выбран режим Разделения штрих кода) и вывод файлов FASTQ по завершении секвенирования.

2. Приведенные в таблице выше значения времени секвенирования являются теоретическими и могут варьироваться в зависимости от используемых инструментов секвенирования.

18. Сведения о научной обоснованности анализа

Проведение молекулярно-генетических исследований в практике диагностики и лечения злокачественных опухолевых заболеваний целесообразно для решения таких задач, как: уточнение подтипа заболевания, определение органной принадлежности опухоли, выявление молекулярных нарушений, которые могут быть мишенью для молекулярно-направленной (таргетной) терапии, выявление маркеров, свидетельствующих о повышенной токсичности того или иного режима терапии.

Как правило, необходимый набор молекулярно-генетических исследований зависит от типа опухоли и возрастной группы пациентов (взрослые или дети). Ориентируясь на данные научных исследований и международные рекомендации, а также доступные опции лечения, Научно-практический Совет Министерства здравоохранения РФ принимает решение о включении в национальные Клинические рекомендации исследование в образцах пациентов тех или иных молекулярных нарушений (включая генетические варианты), со ссылкой на уровень доказательности и допустимый метод исследования. На сегодняшний день, описаны и утверждены КР для большинства известных опухолевых заболеваний. Рекомендации по молекулярно-генетическому тестированию содержатся, в частности, в клинических рекомендациях для Злокачественных новообразований бронхов и лёгкого, Меланомы кожи и слизистых оболочек, опухолей желудочно-кишечного тракта, Рака желчевыводящей системы и других.

Вместе с тем, существует особая категория пациентов - пациенты с опухолями невыявленной первичной локализации. В 2021 году 4,8% случаев злокачественных новообразований не имели морфологической верификации [Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России]. Диагностику и лечение таких пациентов проводят в соответствии с Клиническими рекомендациями "Опухоли невыявленной первичной локализации". Авторы отмечают, что "Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией рекомендуется выполнять молекулярно-генетическое исследование в биопсийном (операционном) материале для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации молекулярно-генетических биомаркеров (включая генетические варианты и статус микросателлитной нестабильности), определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам".

Решение о приоритете в проведении молекулярно-генетических или патологоанатомических исследований в условиях ограниченного количества доступного опухолевого материала должен принимать врач-онколог индивидуально, с учётом данных анамнеза, истории болезни пациента, его соматического статуса и доступных терапевтических опциях. В соответствии с клиническими рекомендациями, при этом "Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в каждом конкретном случае желательно обсуждать со специалистами по молекулярной генетике, которые выполняют данный анализ".

Для максимального полного обследования пациента может быть выполнена биопсия опухолевого очага. Однако, в зависимости от локализации и размера очага, количество полученного опухолевого материала, пригодного для дополнительных исследований, может быть ограничено, либо вовсе недостаточно.

В связи с этим, для того, чтобы обеспечить наиболее полную диагностику пациентов с опухолями невыявленной первичной локализации и определения всех потенциальных мишеней для молекулярно-направленной терапии при невозможности постановки патологоанатомического диагноза, а также принимая во внимание ограниченное количество доступного для исследования опухолевого материала, в качестве спектра маркеров для исследований предложено определение маркеров, включенных в действующие Клинические рекомендации МЗ РФ для различных злокачественных опухолей солидного строения: BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA, PIK3CA - то есть с помощью "широкой" панели регионов ДНК, молекулярные

нарушения в которых потенциально могут служить мишенью для молекулярно-направленной противоопухолевой терапии либо влиять на режим химиотерапевтического лечения.

Гены BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, PIK3CA.

1. Гены BRCA1 и BRCA2

В России для лечения РЯ при наличии наследственных патогенных вариантов, либо соматических повреждающих вариантов в генах BRCA1 и BRCA2 зарегистрирован препарат олапариб. При РМЖ для наследственных патогенных вариантов - олапариб и талазопариб. Также олапариб зарегистрирован для терапии крПТЖ (наследственные и соматические варианты), РПЖЖ (наследственные варианты), а его применение при этих нозологиях регламентировано рекомендациями Минздрава РФ.

Применение ингибитора PARP олапариба при крПТЖ рекомендовано при наличии генетических вариантов в следующих генах HRR: BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. Эти показания были установлены на основании результатов исследования PROfound (NCT02987543). Дизайн исследования предусматривал изучение двух когорт: в когорте А были пациенты с генетическими вариантами BRCA1, BRCA2 и ATM, а в когорте В - с генетическими вариантами в остальных генах HRR. Положительные результаты эффективности олапариба были получены для когорты А и объединенной когорты А и В. Отдельно для когорты В результаты в исследовании не приводились. Кроме того, при более детальном анализе когорты А видно, что связь с ответом на лечение ярко выражена только у носителей генетических вариантов BRCA1 и BRCA2. Отношение рисков для прогрессирования или смерти составило 0,41 (ДИ 95%, 0,13-1,39) для BRCA1 и 0,21 (ДИ 95%, 0,13-0,32) для BRCA2. Для ATM отношение рисков составило 1,04 (ДИ 95%, 0,61-1,87). Остальные гены HRR были выявлены лишь у небольшого числа пациентов, в связи с чем невозможно для каждого гена по отдельности оценить статистически достоверно определить связь с ответом на олапариб. Таким образом, однозначные результаты об эффективности олапариба при крПТЖ в исследовании PROfound были получены только для генов BRCA1 и BRCA2.

У 3-10% пациентов с раком молочной железы развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах рака молочной железы, включая BRCA1 и BRCA2. При наличии генетических дефектов генов BRCA1/2 говорят о наследственном опухолевом синдроме, а вероятность развития онкологического заболевания в течении жизни возрастает до 80%. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями наличие мутаций в этих генах может быть показанием к проведению дополнительных скрининговых мер с целью ранней диагностики онкологических заболеваний, а также превентивных мер. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ наличие мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 может являться показанием к выполнению МРТ молочных желез. Также у пациентов с РМЖ с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников могут быть рекомендованы: 1) хирургическая профилактика (профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия); 2) тщательный динамический контроль.

2. Ген PIK3CA

Для больных с гормонозависимой HER2-негативной формой РМЖ важным молекулярно-генетическим биомаркером являются активирующие соматические варианты в гене PIK3CA, ассоциированные с ответом на ингибитор PI3K алпелисиб в комбинации с фулвестрантом. Гормонозависимый HER2-негативный подтип РМЖ составляет около 77% всех случаев РМЖ, а частота соматических вариантов PIK3CA в этом подтипе составляет 28%. Исследование PIK3CA рекомендовано действующими рекомендациями Минздрава РФ.

3. Ген PALB2

Определение генетических вариантов гена PALB2 необходимо для диагностики РПЖЖ. Наследственные патогенные варианты этого гена отвечают за 0,6% наследственных случаев

этого заболевания. Для сравнения, вклад BRCA1 и BRCA2 составляет 1,2% и 3,7%, соответственно. Распространенность наследственных патогенных вариантов PALB2 у пациенток с РМЖ составляет от 0,4% до 3%. Патогенные варианты PALB2 характерны для трижды негативного РМЖ. При этом описаны клинические случаи ответа на ингибиторы PARP и препараты платины.

4. Ген ATM

Исследование гена ATM показано действующими рекомендациями Минздрава РФ. Помимо приведенных выше результатов исследования PROFOUND, исследование гена ATM имеет добавочную клиническую значимость:

- Наследственные патогенные варианты в гене ATM ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ.
- Наследственные патогенные варианты ATM, затрагивающие обе копии гена, являются противопоказанием к лучевой терапии согласно руководству NCCN. Обычно гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в гене ATM манифестируются заболеванием атаксией-телеангиоэктазией, но в редких случаях заболевание может не проявляться, однако лучевая терапия сопровождается тяжелыми токсическими реакциями.
- Гетерозиготные патогенные варианты ATM ассоциированы с повышенным риском развития новых опухолей после лучевой терапии.

5. Ген CHEK2

Исследование гена CHEK2 показано действующими рекомендациями Минздрава РФ. Помимо приведенных выше результатов исследования PROFOUND, исследование гена CHEK2 имеет добавочную клиническую значимость:

- Наличие патогенного варианта у бессимптомной носительницы ассоциировано с 20-40% абсолютным риском развития РМЖ, в связи с чем рекомендуются следующие меры по скринингу: ежегодная маммография начиная с 40 лет, МРТ с контрастом молочных желез начиная с 30-35 лет.
- Патогенные варианты CHEK2 распространены в российской популяции.

Перечисленные выше гены, вошедшие в рекомендации Минздрава РФ, соответствуют современным клиническим руководствам ведущих российских и зарубежных онкологических сообществ, включая AOP, RUSSCO, ESMO, NCCN, ASCO.

Таким образом, гены BRCA1, BRCA2, PALB2 и PIK3CA являются важными биомаркерами, позволяющими принимать решение о назначении терапии ингибиторами PARP или платиносодержащей химиотерапии при РМЖ, РЯ, крПДЖ и РПДЖЖ. Из остальных генов HRR в российской популяции наиболее распространены патогенные варианты гена CHEK2, а для гена ATM характерна наиболее высокая частота соматических вариантов. Помимо этого, в соответствии с регистрационными исследованиями, эффективность терапии ингибиторами PARP при патогенных или повреждающих вариантах в генах HRR, отличных от BRCA1 и BRCA2, может быть значительно снижена, в связи с чем не представляется эффективной с фармакоэкономической точки зрения. Тестирование гена PIK3CA является важной опцией лечения больных гормонозависимым подтипом РМЖ.

Исходя из сказанного выше, наибольшую клиническую значимость для РМЖ, РЯ, крПДЖ и РПДЖЖ представляют гены BRCA1, BRCA2, PIK3CA, PALB2, CHEK2 и ATM.

Гены BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA, PIK3CA.

В рутинной онкологической практике тестирование молекулярно-генетических нарушений необходимо для выявления кандидатов для молекулярно-направленной терапии, определения пациентов, для которых определенная терапия может быть потенциально неэффективна или токсична, а также для диагностических целей - определения органопринадлежности и уточнения подтипа заболевания. Уточнение диагноза в свою очередь влияет на выбор терапевтической стратегии.

В том числе, в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ для различных заболеваний предусматривается тестирование следующих маркеров:

1. Рак легкого

На сегодняшний день клиническими рекомендациями МЗ РФ по лечению пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) предусматривается проведение тестирования на молекулярно-генетические нарушения в генах EGFR, BRAF, амплификации и генетические варианты пропуска 14-экзона MET, генетические варианты ERBB2, а также перестройки ALK, ROS1, мутационную нагрузку и PD-L1 экспрессию.

Онкогенные в гене EGFR (в 18-21 экзонах) встречаются в среднем у 15-30% пациентов с аденокарциномой легкого. При наличии онкогенных вариантов EGFR в 19 или 21 экзонах в качестве терапии 1 линии рекомендациями МЗ РФ рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб). В случае редких генетических вариантов EGFR рекомендован к применению афатиниб или осимертиниб. Применение афатиниба, эрлотиниба (в комбинации с рамуцирумабом или бевацизумабом), гефитиниба, осимертиниба для лечения пациентов с генетическими вариантами EGFR НМРЛ увеличивает выживаемость пациентов. Применение осимертиниба для лечения пациентов с EGFR-положительным НМРЛ также увеличивает выживаемость пациентов с генетическим вариантом резистентности EGFR p.T790M.

Онкогенные генетические варианты BRAF встречаются у пациентов с раком легкого с частотой от 2% до 5%. Пациентам с вариантом BRAF V600E в соответствии с рекомендациями МЗ РФ рекомендована комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK дабрафенибом и траметинибом. Терапия дабрафенибом и траметинибом приводит к значительному увеличению выживаемости пациентов с НМРЛ с генетическим вариантом в гене BRAF.

Определение амплификаций или онкогенных генетических вариантов пропуска 14 экзона MET, а также онкогенных генетических вариантов ERBB2 рекомендовано клиническими рекомендациями с целью назначения экспериментальной терапии в рамках клинических исследований. Применение молекулярно-направленной терапии при нарушениях MET приводит к значительному улучшению исходов пациентов с НМРЛ. Применение анти-HER2 терапии для лечения пациентов с нарушениями в гене ERBB2 приводит к длительным ответам на терапию пациентами с НМРЛ.

“Стандартные” молекулярно-генетические исследования, предусмотренные клиническими рекомендациями, наряду с другими могут быть целесообразны для уточнения гистологического подтипа рака легкого. Дальнейшая терапевтическая стратегия лечения зависит от уже определенного гистологического подтипа.

2. Меланома

На сегодняшний день клиническими рекомендациями МЗ РФ рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования для оценки мутационного статуса генов BRAF, NRAS, KIT у пациентов с меланомой кожи и слизистых оболочек.

Определение онкогенных вариантов BRAF (в частности, варианты BRAF в позиции V600) необходимо для определения оптимальных режимов терапии для пациентов с меланомой. В частности, для пациентов с BRAF-положительной меланомой клиническими рекомендациями предусматривается терапия дабрафенибом в комбинации с траметинибом, а также вемурафенибом в комбинации с кобиметинибом, либо монотерапия вемурафенибом или дабрафенибом. Терапия ингибиторами BRAF в монорежиме или в комбинации с ингибиторами MEK приводит к улучшению выживаемости пациентов с BRAF-положительной меланомой.

Определение молекулярно-генетических нарушений в генах NRAS и KIT рекомендовано пациентам с меланомой в диагностических целях и для определения схемы таргетной терапии. Для пациентов с онкогенными генетическими вариантами KIT клиническими рекомендациями МЗ РФ предусматривается монотерапия иматинибом. Терапия иматинибом приводит к значительному улучшению клинических показателей у пациентов с меланомой с генетическими вариантами в гене KIT.

Информация об отсутствии молекулярно-генетических нарушений в вышеперечисленных генах может также служить основанием для выбора схемы терапии для пациентов с меланомой кожи и слизистых оболочек.

Согласно классификации ВОЗ меланомы, для различных морфологических подтипов меланомы характерны различные молекулярные сигнатуры, информация о которых может быть полезна с точки зрения уточнения подтипа заболевания, в том числе в случае меланомы без известного первичного очага. Дальнейшая терапевтическая стратегия лечения зависит от уже определенного гистологического подтипа.

3. Опухоли ЖКТ (рак прямой и ободочной кишки)

Согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ, для пациентов с опухолями ЖКТ рекомендовано проведение исследования на предмет наличия (отсутствия) молекулярно-генетических нарушений в генах BRAF, KRAS, NRAS, ERBB2, DPYD, UGT1A1, а также статус микросателлитной нестабильности с целью оценки эффективности и целесообразности применения молекулярно-направленной терапии, а также выявления пациентов, потенциально имеющих непереносимую токсичность цитотоксической терапии.

Молекулярно-генетический анализ нарушений в генах RAS (KRAS, NRAS) и BRAF является критичным для определения целесообразности добавления анти-EGFR моноклональных антител к стандартной химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI). Добавление анти-EGFR моноклональным антител (цетуксимаба, панитумумаба) рекомендовано только для пациентов с отсутствием генетических вариантов в генах KRAS, NRAS, BRAF. Применение анти-EGFR моноклональных антител улучшает выживаемость пациентов без генетических вариантов в генах RAS/BRAF.

Результаты анализа молекулярно-генетических нарушений в гене BRAF могут свидетельствовать об относительной эффективности химиотерапии и молекулярно-направленной терапии. В частности, при наличии онкогенных генетических вариантов BRAF пациентам с опухолями прямой и ободочной кишки рекомендовано назначение ингибитора BRAF (дабрафениба или вемурафениба) в комбинации с анти-EGFR моноклональным антителом (цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с ингибитором MEK (траметинибом), либо комбинация ингибиторов BRAF и MEK, либо ингибитора BRAF в комбинации с анти-EGFR моноклональными антителами с добавлением иринотекана или без. Молекулярно-направленная терапия для лечения пациентов с колоректальным раком и генетическими вариантами BRAF V600E значительно улучшает исходы пациентов.

При выявлении амплификаций ERBB2 (HER2) может быть рекомендовано назначение трастузумаба в комбинации с лапатинибом или трастузумаба в комбинации с пертузумабом пациентам с колоректальным раком. Ингибирование HER2 у пациентов с ERBB2-амплифицированным колоректальным раком значительно улучшает исходы пациентов.

Микросателлитная нестабильность (MSI) - это генетическая нестабильность, связанная с изменением количества повторов коротких участков ДНК, называемых микросателлитами. Микросателлиты - это повторяющиеся последовательности нуклеотидов, обычно состоящие из 1-6 пар оснований, которые находятся в разных участках генома. Нормальные клетки имеют стабильное число повторов микросателлитов. При нарушении системы репарации неспаренных нуклеотидов, ДНК-полимераза 'проскальзывает' в регионах микросателлитов, за счет чего, вместо нужного количества повторов может образоваться меньшее. В итоге, при анализе конкретного региона STR в одном образце вместо одной последовательности повторов наблюдается множество.

При выявлении положительного статуса микросателлитной нестабильности (MSI) может быть рекомендовано назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета, в том числе пембролизумаба и комбинации ниволумаба с ипилимумабом. Использование иммунотерапии у пациентов с MSI-ассоциированным заболеванием значительно улучшает исходы пациентов.

Клиническими рекомендациями МЗ РФ предусматривается целесообразность анализа фармакогенетических маркеров UGT1A1 и DPYD с целью определения носительства у пациентов с раком толстой или ободочной кишки, которым планируется проведение

химиотерапии с включением аналогов пиримидинов и/или иринотекана. Накоплено большое количество свидетельств об ассоциации вариантов в генах UGT1A1 и DPYD и токсичностью соответствующей химиотерапии. Информация о носительстве наследственных генетических вариантов в этих генах может быть полезна для модификации дозы соответствующих препаратов или выбора альтернативной терапии.

4. Рак желчевыводящих путей, Рак мочевого пузыря (Билиарный и уротелиальный рак)

Согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ, для пациентов с уротелиальным или билиарным раком рекомендовано проведение исследования на предмет наличия (отсутствия) молекулярно-генетических нарушений в генах BRAF, ERBB2, KRAS, а также перестроек ALK, NTRK1-3 и MSI с целью подбора молекулярно-направленной терапии или определения морфологического подтипа опухоли.

Определение молекулярно-генетических нарушений в гене KRAS у пациентов с холангиокарциномой рекомендовано для определения подтипа заболевания в зависимости от которого определяется дальнейшая тактика лечения.

Анализ наличия онкогенных генетических вариантов в гене BRAF и амплификаций ERBB2 рекомендован для определения наиболее перспективной тактики лечения. Применение молекулярно-направленной терапии при нарушениях в генах BRAF, ERBB2 значительно улучшает исходы пациентов с холангиокарциномой.

Классификация мышечно-инвазивного уротелиального рака основываясь на молекулярно-генетических нарушениях в том числе в генах FGFR3, TP53, ERBB2, EGFR может иметь диагностическую ценность для пациентов с этим типом рака. Молекулярно-генетические нарушения в генах FGFR, IDH1, PTEN, NRAS, TP53, MET могут быть использованы для дифференцировки между внутри- и внепеченочной холангиокарциномой.

5. Солидные злокачественные новообразования с невыявленной первичной локализацией

Согласно текущим рекомендациям МинЗдрава, опухоли с невыявленной первичной локализацией рекомендовано тестировать на предмет наличия следующих молекулярно-генетических альтераций: EGFR (генетические варианты), KRAS (генетические варианты), NRAS (генетические варианты), BRAF (генетические варианты), TP53 (генетические варианты), DPYD (генетические варианты), ERBB2 (амплификации) а также перестройки ALK, и BRCA1/2 (генетические варианты). Выполнение молекулярно-генетических исследований вышеперечисленных генов рекомендовано для выявления первичного опухолевого очага с последующим уточнением лечебной тактики и выявления кандидатов для молекулярно-направленной терапии.

Исследование вышеперечисленных генов дает основание для уточнения первичного очага с последующим назначением молекулярно-направленной терапии, применение которой улучшает исходы пациентов.

В соответствии с совокупностью приведенных данных, актуальная потребность в молекулярно-генетических исследованиях для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомы кожи, опухолей ЖКТ, уротелиального рака, а также опухолей с невыявленной первичной локализацией сводится к тестированию генетических вариантов и амплификаций следующих генов: EGFR, BRAF, ERBB2, MET, NRAS, KIT, KRAS, DPYD, UGT1A1, ALK (перестройки), а также статуса микросателлитной нестабильности. Для других нозологий клиническими рекомендациями МЗ РФ предусматривается тестирование молекулярно-генетических нарушений в генах IDH1, IDH2, TP53, PDGFRA, PIK3CA, HRAS (для рака молочной железы, первичных опухолей ЦНС, рака щитовидной железы), а также в генах BRCA1, BRCA2 (для рака молочной железы, рака поджелудочной железы, ATM и других генов HRR (для рака предстательной железы).

Тестирование биомаркеров, входящих в рекомендации МЗ РФ для различных опухолевых заболеваний, улучшает выживаемость пациентов с различными солидными опухолями, в том числе для пациентов с редкими типами опухолей, а также позволяет оптимизировать процесс ведения пациента с опухолью с невыявленным первичным очагом. В том числе, для отдельных

заболеваний было продемонстрировано, что параллельное тестирование маркеров, тестирование которых предусмотрено для различных опухолей, позволяет увеличить выживаемость больных.

Дальнейшая терапевтическая стратегия лечения онкологического заболевания зависит от определенного очага опухоли.

19. Внимание

- 1) Убедитесь, что оператор данного продукта знаком с типовыми инструкциями (СОП) по всему указанному лабораторному оборудованию.
- 2) Избегайте прямого контакта кожи и глаз с используемыми образцами и реагентами. В случае контакта немедленно промойте поврежденный участок большим количеством воды и срочно обратитесь за медицинской помощью.
- 3) Утилизируйте все образцы и отходы в соответствии с местным законодательством.
- 4) Этот продукт предназначен для единичного запуска секвенирования и не может быть использован повторно.
- 5) Не используйте продукты с истекшим сроком годности.

2. Наборы для секвенирования и требуемые, но не предоставляемые расходные материалы

1. Список комплектующих в наборах для секвенирования

Таблица 2-1.

Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования

Комплектующее	Компоненты	Спецификация и количество
Проточная ячейка высокой плотности	Силиконовая поверхность	1 шт.
Буфер для циркуляризации	Ацетат магния, ацетат калия, дитиотреитол, трис (гидроксиметил) аминметан и олигонуклеотид Ad153 Spint	110 мкл x 1 пробирка
Лигаза	T4 ДНК-лигаза	5 мкл x 1 пробирка
Буфер с низким содержанием TE	Трис (гидроксиметил) аминметан, соляная кислота и этилендиаминтетрауксусная кислота	300 мкл x 1 пробирка
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	Сульфат аммония, дитиотреитол, хлорид магния, трис (гидроксиметил) аминметан и праймер для изготовления ДНК-наношариков	100 мкл x 1 пробирка
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	Дезоксирибонуклеозидтрифосфат (dNTP), сульфат аммония, дитиотреитол, хлорид магния, трис (гидроксиметил) аминметан, глицерин и Tth SSB	200 мкл x 1 пробирка
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	Трис (гидроксиметил) аминметан, этилендиаминтетрауксусная кислота, ДНК-полимераза Phi29 и глицерин	25 мкл x 1 пробирка
Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков	Этилендиаминтетрауксусная кислота и химически чистая вода	100 мкл x 1 пробирка
Буфер I загрузки ДНК-наношариков	Гидрофосфат натрия и химически чистая вода	200 мкл x 1 пробирка
Буфер II загрузки ДНК-наношариков	Трехосновный моногидрат цитрата калия и ангидрид лимонной кислоты	200 мкл x 1 пробирка
Микропробирка на 0,5 мл	Пластик (полипропилен)	1 шт.
Раствор dNTP	Трис (гидроксиметил) аминметан, соляная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота и химически модифицированные dNTP	0,80 мл x 1 пробирка
Раствор dNTP II	Трис (гидроксиметил) аминметан, соляная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота и химически модифицированные dNTP	0,70 мл x 1 пробирка
Ферментный раствор для секвенирования	ДНК-полимераза cPAS и глицерин	1,60 мл x 1 пробирка
Картридж с реагентами для секвенирования	Трис (гидроксиметил) аминметан, хлорид натрия, этилендиаминтетрауксусная кислота, сульфат магния, Твин 20, соляная кислота, дидезоксинуклеозидтрифосфат,	1 шт.

2. Наборы для секвенирования и требуемые,
но не предоставляемые расходные материалы

	цитрат натрия, олигонуклеотид, ДНК-полимераза cPAS, глицерин	
Герметизирующая пленка	Пластик (полипропилен)	2 шт.
<i>Примечание. Допустимое отклонение по объему $\pm 10\%$.</i>		

Таблица 2-2.

Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования,
Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного секвенирования

Комплекующее	Компоненты	Спецификация и количество FCL PE100	Спецификация и количество FCL PE150
Проточная ячейка высокой плотности	Силиконовая поверхность	1 шт.	1 шт.
Буфер для циркуляризации	Ацетат магния, ацетат калия, дитиотреитол, трис (гидроксиметил) аминметан и олигонуклеотид Ad153 Spint	110 мкл x 1 пробирка	110 мкл x 1 пробирка
Лигаза	T4 ДНК-лигаза	5 мкл x 1 пробирка	5 мкл x 1 пробирка
Буфер с низким содержанием TE	Трис (гидроксиметил) аминметан, соляная кислота и этилендиаминтетрауксусная кислота	300 мкл x 1 пробирка	300 мкл x 1 пробирка
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	Сульфат аммония, дитиотреитол, хлорид магния, трис (гидроксиметил) аминметан и праймер для изготовления ДНК-наношариков	100 мкл x 1 пробирка	100 мкл x 1 пробирка
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	Дезоксирибонуклеозидтрифосфат (dNTP), сульфат аммония, дитиотреитол, хлорид магния, трис (гидроксиметил) аминметан, глицерин и Tth SSB	200 мкл x 1 пробирка	200 мкл x 1 пробирка
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	Трис (гидроксиметил) аминметан, этилендиаминтетрауксусная кислота, ДНК-полимераза Phi29 и глицерин	25 мкл x 1 пробирка	25 мкл x 1 пробирка
Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков	Этилендиаминтетрауксусная кислота и химически чистая вода	100 мкл x 1 пробирка	100 мкл x 1 пробирка
Буфер I загрузки ДНК-наношариков	Гидрофосфат натрия и химически чистая вода	200 мкл x 1 пробирка	200 мкл x 1 пробирка
Буфер II загрузки ДНК-наношариков	Трехосновный моногидрат цитрата калия и ангидрид лимонной кислоты	200 мкл x 1 пробирка	200 мкл x 1 пробирка
Микропробирка на 0,5 мл	Пластик (полипропилен)	1 шт.	1 шт.
Раствор dNTP	Трис (гидроксиметил) аминметан, соляная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота и химически	1,90 мл x 1 пробирка	1,30 мл x 2 пробирки

**2. Наборы для секвенирования и требуемые,
но не предоставляемые расходные материалы**

	модифицированные dNTP		
Раствор dNTP II	Трис (гидроксиметил) аминотетан, соляная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота и химически модифицированные dNTP	1,60 мл x 1 пробирка	1,15 мл x 2 пробирки
Ферментный раствор для секвенирования	ДНК-полимераза cPAS и глицерин	3,60 мл x 1 пробирка	4,80 мл x 1 пробирка
Реагент MDA	Раствор dNTP, ДТТ, 100% Диметилсульфоксид, сахараза	3,50 мл x 1 пробирка	3,50 мл x 1 пробирка
Ферментная смесь MDA	ДНК-полимераза Phi29 и глицерин	0,60 мл x 1 пробирка	0,60 мл x 1 пробирка
Картридж с реагентами для секвенирования	Трис (гидроксиметил) аминотетан, хлорид натрия, этилендиаминтетрауксусная кислота, сульфат магния, Твин 20, соляная кислота, дидезоксинуклеозидтрифосфат, цитрат натрия, олигонуклеотид, ДНК-полимераза cPAS, глицерин	1 шт.	1 шт.
Герметизирующая пленка	Пластик (полипропилен)	2 шт.	2 шт.
<i>Примечание. Допустимое отклонение по объему $\pm 10\%$.</i>			

2. Требования к хранению и перевозке (транспортированию), срок годности
Таблица 2-3.

/	Условия хранения	Условия перевозки (транспортирования)
Температура	От -25°C до - 15°C	От -80°C до - 15°C

Срок годности 8 месяцев.

Примечания:

- Смотрите маркировку для уточнения окончания срока годности.
- Если набор реагентов был разморожен (включая растворы dNTP), но не может быть использован в течении 24 часов, то заморозить и разморозить можно только один раз.
- Хранение реагентов или смешивание при 4°C соблюдайте следующие условия в течении 24 часов:
 - Набор реагентов был разморожен (включая растворы dNTP), но не может быть использован сразу. Храните и смешивайте реагенты в картридже перед использованием.
 - Растворы dNTP и ферменты добавлены в картридж. Когда картридж подготовлен для секвенирования, но не может быть использован сразу, храните его и смешивайте реагенты в картридже перед использованием.
 - Растворы dNTP и ферменты добавлены в картридж. Когда картридж подготовлен для секвенирования и иглы для отбора проб уже в процессе аспирации, но картридж не

2. Наборы для секвенирования и требуемые, но не предоставляемые расходные материалы

может быть сейчас использован, картридж должен быть запечатан фольгой или полиэтиленовой пленкой. Храните его и аккуратно смешивайте реагенты в картридже перед использованием. Во время смешивания будьте осторожны, чтобы не расплескать реагенты из дырок от игл и предотвратить контаминацию реагентов.

4. При перевозке (транспортировании) соблюдайте следующие условия:

- транспортирование изделий при температурах, требующих соблюдения "холодовой цепи", обеспечивающей сохранность температурного режима, должно осуществляться в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов.
- изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

5. При хранении соблюдайте следующие условия:

- хранение коробок 1 и 2 должно осуществляться в морозильных камерах или в морозильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим (от -25°C до -15°C) с ежедневной регистрацией температуры.
- изделия, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

3. Целевой пользователь и условия эксплуатации

К работе с набором реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования допускается только персонал, обученный методам молекулярной диагностики и правилам работы в клинично-диагностической лаборатории в установленном порядке.

Работу с набором реагентов необходимо проводить в перчатках.

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования предназначен для эксплуатации в условиях клинично-диагностических лабораторий, больниц и других лечебно-профилактических медицинских учреждений соответствующего профиля.

Температура в лаборатории должна быть в диапазоне 15~25°C, остальные температурные характеристики для каждого компонента см. в следующих разделах.

4. Упаковка

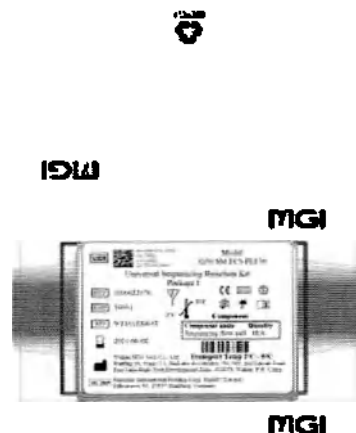
Первичная упаковка: флакон, пробирка, термопленка (для проточной ячейки).

Материал: Полипропилен.

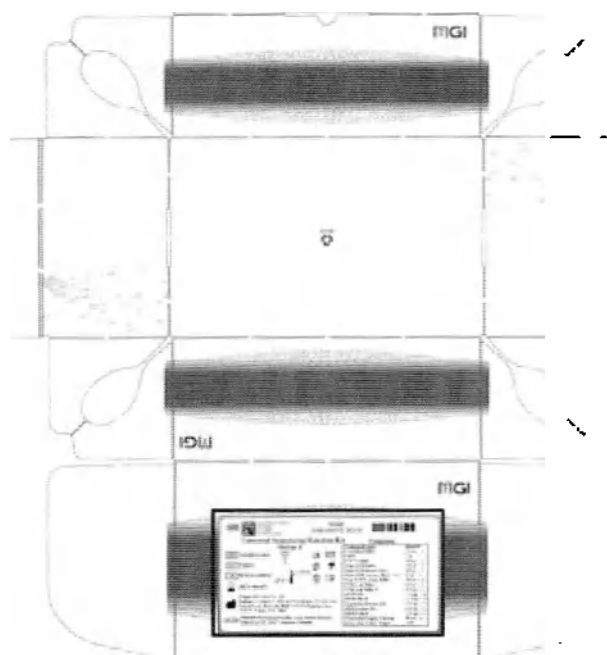
Вторичная упаковка:

картонная коробка, размеры: 160x110x38мм (±10%) коробка №1 с проточной ячейкой;

2. Наборы для секвенирования и требуемые, но не предоставляемые расходные материалы



картонная коробка, размеры 339x222x137мм (±10%) коробка №2 с реагентами.



Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Конечному пользователю изделие поступает во вторичной упаковке (коробка 1 и коробка 2) в отдельных термоконтейнерах, обеспечивающих заданные производителем условия транспортирования.

Инструкция по применению вкладывается в Коробку 1.

5. Стерилизация

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования поставляется не стерильным.

6. Требуемые, но не предоставляемые расходные материалы и оборудование

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования используется совместно с медицинским изделием для диагностики *in vitro* «Секвенатор генетический HELICON®, вариант исполнения Секвенатор генетический HELICON® G400», производства Wuhan MGI Tech Co., Ltd. (ООО «Ухань ЭмДжиАй Тех Ко., Лтд.»), КНР (находится на стадии государственной регистрации в Российской Федерации).

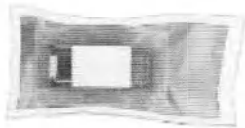
Требуемые, но не предоставляемые расходные материалы и оборудование для использования на территории Российской Федерации:

- Мини центрифуга (например, Центрифуга медицинская лабораторная LMC-3000 с принадлежностями: ротор R-2, производства ООО "Биосан", Латвия, № РУ ФСЗ 2008/01792 от 29.12.2020);
- Вихревая мешалка (например, Встряхиватель медицинский вибрационный типа «Vortex» («Вортекс») V-3, производства "СИА "ЭЛМИ", Латвия, РУ № РЗН 2017/5466 от 06.03.2017);
- Амплификатор (например, Амплификатор детектирующий "ДТпрайм" по ТУ 9443-004-96301278-2010, модификация DTrime 5M3, производства ООО "НПО ДНК-Технология", Россия, РУ № ФСР 2011/10229 от 03.03.2011);
- Дозаторы пипеточные (например, Дозаторы пипеточные, одно- и многоканальные, «Лайт» по ТУ 9443-007-33189998-2007, производства АО "Термо Фишер Сайентифик", Россия, РУ № ФСР 2007/01095 от 15.11.2016);
- Наконечники для дозаторов пипеточных (например, Одноразовые наконечники в штативах для дозаторов механических одноканальных, 20 - 1000 мкл, производства Eppendorf AG, Германия, № РУ ФСЗ 2011/11028 от 15.11.2011);
- Пробирки для ПЦР (например, Пробирки объемом от 0,2 мл до 2,0 мл для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики), индивидуальные и в стрипах по 8 и 12 штук, с крышками и без крышек, стерильные и нестерильные, упакованные в пакеты, производства "Сайентифик Спешиалтис Инкорпорейтед (ЭсЭсАй)", США, РУ ФСЗ 2011/10287 от 11.04.2017);
- Планшеты для ПЦР (например, Планшеты для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) на 96 лунок с объемом лунки 0,2 мл, производства "Сайентифик Спешиалтис Инкорпорейтед (ЭсЭсАй)", США, РУ № ФСЗ 2011/10287 от 11.04.2017);
- Холодильник лабораторный (например, Холодильник комбинированный лабораторный ХЛ-250 "POZIS" по ТУ 9452-203-07503307-2012, производства АО "ПОЗИС", Россия, РУ № РЗН 2016/4043 от 08.05.2019).

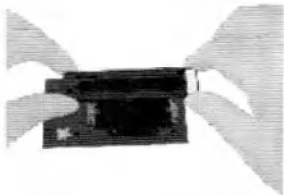
3. Рабочий процесс секвенирования



Изготовление ДНК-наношариков: используйте комплект для изготовления ДНК-наношариков



Приготовьте новую проточную ячейку: извлеките проточную ячейку из упаковки и убедитесь, что ячейка не повреждена



Загрузка ДНК-наношариков: загрузите ДНК-наношарики в проточную ячейку для секвенирования

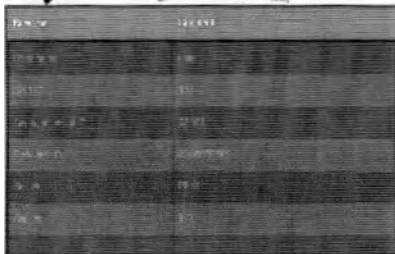


Приготовьте новый комплект реагентов: проверьте картридж с реагентом и позвольте ему оттаять, после чего загрузите и смешайте необходимые реагенты



Загрузите проточную ячейку на платформу секвенатор

Загрузите комплект реагентов в секвенатор



Следуйте инструкциям для ввода необходимой информации и запустите процесс секвенирования



Контролируйте процесс секвенирования с помощью интерфейса ПО управления

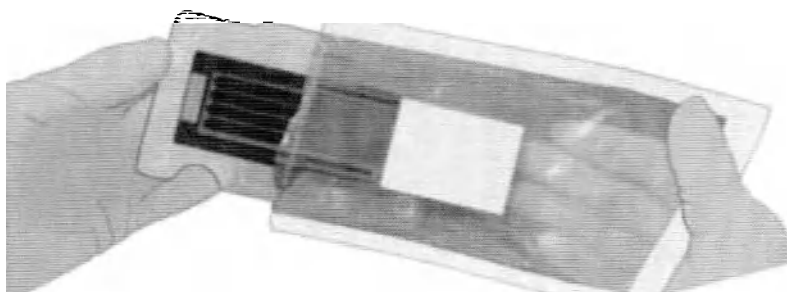
Анализ данных: секвенатор автоматически выполняет разделение штрих кодов (в случае, если выбран режим Разделения штрих кода) и вывод файлов FASTQ по завершении секвенирования.



Выполните обслуживание устройства по завершении процесса секвенирования

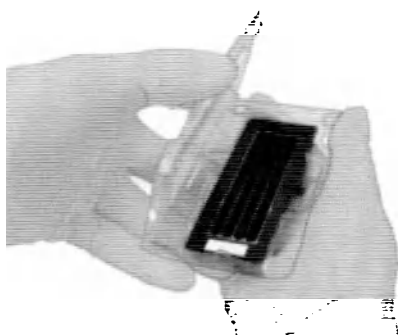
Подготовка проточной ячейки

- Перед началом использования разверните внешнюю упаковку.



Удаление внешней упаковки

- Извлеките проточную ячейку из внутренней упаковки и убедитесь, что проточная ячейка не повреждена.



Осмотр проточной ячейки

Вход в основной интерфейс:

- Введите имя пользователя "User/Пользователь" и пароль "123", нажмите "Log in/Вход" для доступа в основной интерфейс.

3. Рабочий процесс секвенирования

Status: Idle / Статус: Остановлен

Back/Назад

User/Пользователь

Password/Пароль

Log in/Вход

Don't enter more than 50 characters / Разрешается ввести не более 50 символов

The screenshot shows a login interface with two panels, A and B, at the top. Panel A shows 'Status: Idle' and a temperature of 20.2°C. Panel B shows 'Status: Idle' and a temperature of 25.2°C. In the center, there is a 'User' login form with a 'Back' button, input fields for 'User' and 'Password', a 'Log in' button, and a warning: 'Don't enter more than 50 characters'. The top status bar includes various icons and temperatures: 23.7°C, 4.7°C, and a battery level indicator.

Интерфейс входа

➤ Изучите интерфейс ниже.

Status: Idle / Статус: Остановлен

Wash / Промывка

Sequence/ Секвенирование

Status: Idle / Статус: Остановлен

Wash / Промывка

Sequence/ Секвенирование

The screenshot shows the main interface with two panels, A and B, at the top. Panel A shows 'Status: Idle' and a temperature of 20.2°C. Panel B shows 'Status: Idle' and a temperature of 25.2°C. In the center of each panel, there are two buttons: 'Wash' (with a water drop icon) and 'Sequence' (with a document icon). The top status bar is identical to the login interface, showing temperatures 23.7°C and 4.7°C, and a battery level indicator.

Основной интерфейс

Загрузка ДНК-наношарика:

- Выберите опцию "Секвенирование" данного интерфейса для доступа в следующий интерфейс:

Status: Preparing / Статус: Подготовка

DNB ID/Идентификатор ДНК-наношарика:

Recipe/Тип секвенирования DNB Loading/Загрузка ДНК-наношариков

Step 1 / Шаг 1 Step 2 / Шаг 2

Back / Назад Next / Следующий шаг

The screenshot shows a software interface for DNB loading. At the top, the status is 'Preparing'. Below it, there are fields for 'DNB ID' (currently empty) and 'Recipe' (set to 'PE100'). There is a checkbox for 'DNB loading' which is unchecked. Below these fields is a diagram illustrating the process in two steps: Step 1 (loading) and Step 2 (sequencing). At the bottom, there are 'Back' and 'Next' buttons.

Интерфейс загрузки ДНК-наношариков

При нажатии на значок + с правой стороны от поля "DNB ID" появляется информация по двум дорожкам.

ID DNB/ Идентификатор ДНК-наношарика:

WGS-1 / Полный геном
CANCER-1 / Рак

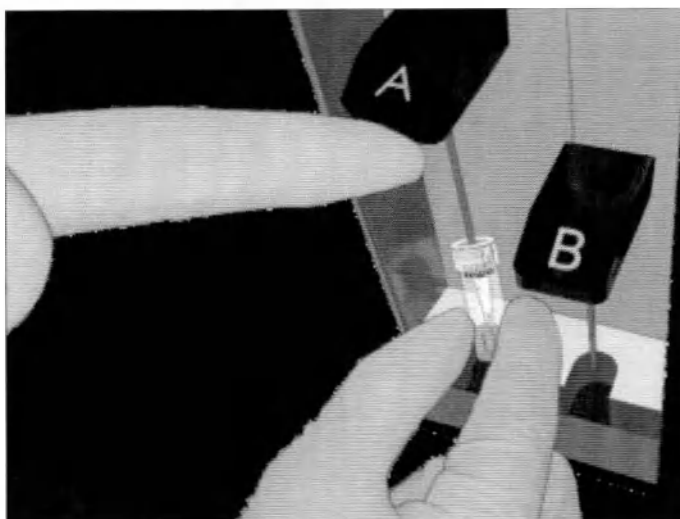
The screenshot shows a software interface for DNB selection. There are two rows of DNB IDs: 'WGS-1' and 'CANCER-1'. Each row has a checkbox which is checked. To the right of each row is a dropdown menu set to '1-128' and a button with a plus or minus sign. Below these fields are 'Back' and 'Next' buttons.

Интерфейс выбора информации и ДНК-наношариков

- Переведите курсор в пустую область рядом с полем "Тип секвенирования" и введите имя или номер библиотеки.
- Разверните выпадающее меню слева от значка + и выберите штрих коды для секвенирования на разных дорожках.
- При использовании секвенатора для загрузки ДНК-наношариков откройте дверцу отделения для реагента, одной рукой аккуратно приподнимите иглу для отбора

3. Рабочий процесс секвенирования

проб, другой рукой удалите пробирку с чистящим реагентом, загрузите пробирку с образцом, затем медленно опустите иглу для отбора проб до тех пор, пока ее кончик не коснется дна пробирки.



Загрузка пробирки с ДНК-наношариками

- Закройте дверцу отделения для реагента.

Выбор параметров секвенирования:

- Выберите требуемый тип в выпадающем меню "Recipe/Тип секвенирования". Представлены опции секвенирования в один клик (PE150, PE100 и т.д.), а также ручной ввод параметров (Customize).

Примечание:

Опция секвенирования малых РНК помечена символом "SE50_sR".

При необходимости выполнить двойное секвенирование штрих кодов следует выбрать опцию "Ручной ввод параметров" (Customize).

Recipe / Тип секвенирования

DNB loading / Загрузка ДНК-наношариков

Recipe:	PE100	☒ DNB loading
	SE100	
	SE200	
	SE35	
	SE50	

Выбор типа секвенирования

- При выборе секвенирования в один клик и загрузке ДНК-наношариков в секвенатор отметьте галочкой поле "DNB Loading/Загрузка ДНК-наношариков"

(Смотрите Рис.), в противном случае оставьте это поле пустым и переходите к пункту 3.4. При выборе типа секвенирования " Ручной ввод параметров " продолжайте выполнять следующие шаги.

- Вначале выберите шаг запуска секвенирования.

Start phase / Начальная фаза
DNB loading / Загрузка ДНК-наношариков
Post loading / Пост загрузка
Sequencing prime / Прайм секвенирование
Sequensing / Секвенирование

☒ Start phase: ☐ DNB loading ☒ Post loading ...

☐ Sequencing prime ☐ Sequencing

Выбор фазы для запуска секвенирования

- Выберите длину прочтения. Например, для PE100 введите 100 для прочтения 1 и 100 для прочтения 2.

Read 1 / Прочтение 1
Read 2 / Прочтение 2

Read1: ☒

Read2: ☒

Выбор длины прочтения

- Выберите длину штрих-кода от 6 до 10. Для двойного штрих-кода введите длину двойного штрих-кода. Оставьте поле двойного штрих-кода пустым в случае выполнения одиночного секвенирования штрих-кода.

Barcode / Штрих-код
Dual barcode / Двойной штрих-код

Barcode: ☐

Dual barcode: ☒

Выбор длины штрих кода

- Выберите дорожку для демультимплексирования баркода.

Split barcode / Разделенный штрих код

Line 1 / Дорожка 1

Line 2 / Дорожка 2

Line 3 / Дорожка 3

Line 4 / Дорожка 4

Split barcode: ☒ Lane1 ☒ Lane2 ☒ Lane3 ☒ Lane4

Демультимплексирование баркода на разных дорожках

- Выберите "темное" выполнение реакции (Dark reaction) для любой из позиций длины прочтения в прочтениях 1 или 2. В случае, если "темное" выполнение реакции не требуется, оставьте поле на таблице 8-11 пустым.
"Темное" выполнение реакции: только химическая реакция, без оптической фиксации информации.

Read dark1 reaction cycle / Цикл прочтения 1 темной реакции

Read dark2 reaction cycle / Цикл прочтения 2 темной реакции

Read1 dark reaction cycle:

2	☒	–	5	☒
---	-------------------------------------	---	---	-------------------------------------

Read2 dark reaction cycle:

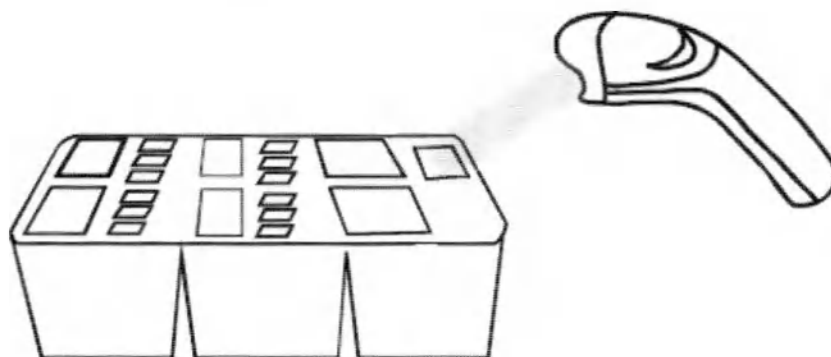
3	☒	–	8	☒
---	-------------------------------------	---	---	-------------------------------------

Выбор "темной реакции"

- Нажмите Confirm/Подтвердить

Загрузка картриджа с реагентом:

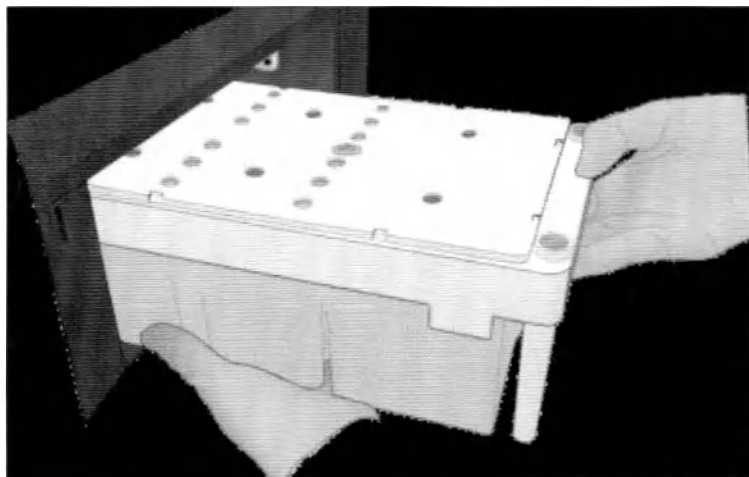
- Переведите курсор в поле "Reagent cartridge ID/Идентификатор картриджа с реагентом", введите информацию вручную или при помощи сканера штрих кодов, отсканировав штрих код на картридже.



Интерфейс ввода информации о картридже с реагентом

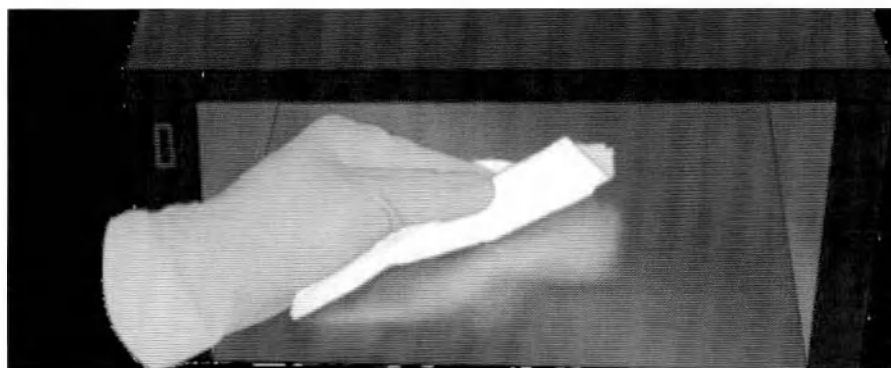
3. Рабочий процесс секвенирования

- Откройте дверцу отделения для реагента. Возьмитесь за ручку чистящего картриджа 1 одной рукой и, поддерживая его другой рукой снизу, медленно извлеките картридж из отделения.



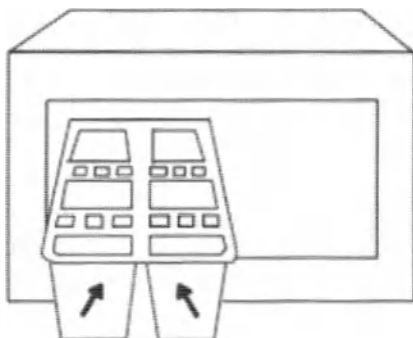
Извлечение чистящего картриджа

- Смочите пылеотталкивающую бумагу или пылеотталкивающую ткань химически чистой водой и протрите ею дно и стенки отделения. Оно должно остаться чистым и сухим.



Очистка отделения для реагента

- Возьмитесь за ручку нового картриджа с реагентом одной рукой и, поддерживая его другой рукой снизу, задвиньте его в отделение по стрелке, изображенной на корпусе, до упора. Убедитесь, что картридж с реагентом размещен должным образом, и закройте дверцу отделения для реагента.



Загрузка нового картриджа с реагентом в отделение для реагента

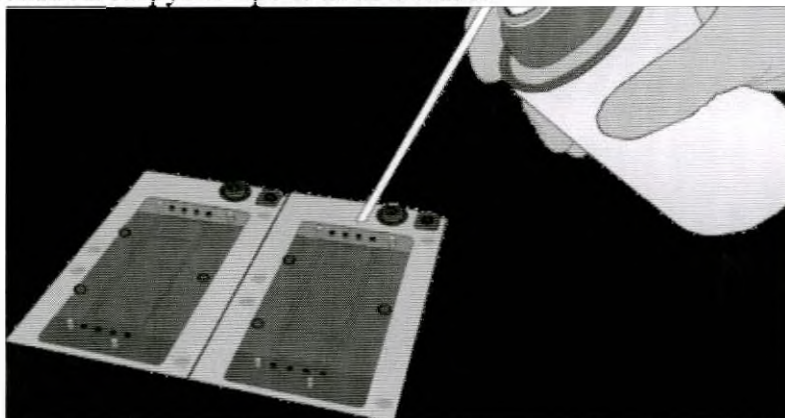
Загрузка проточной ячейки:

- Откройте дверцу отделения проточной ячейки, придерживая проточную ячейку для промывки за оба края одной рукой и нажмите на кнопку выгрузки проточной ячейки

3. Рабочий процесс секвенирования

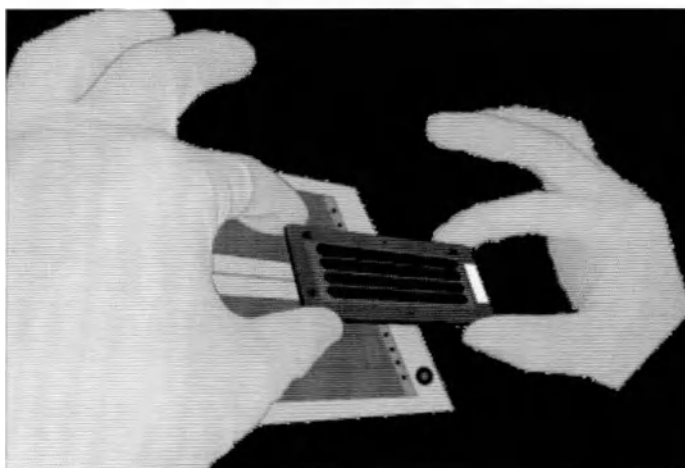
другой рукой. После окончания действия вакуума извлеките проточную ячейку для промывки из платформы.

- При помощи пылеудалителя сдуйте пыль с платформы проточной ячейки и с задней стенки проточной ячейки. При наличии примесей на поверхности платформы аккуратно удалите их при помощи влажной пылеотталкивающей бумаги. Убедитесь, что ничто не мешает корректной загрузке проточной ячейки.



Очистка платформы проточной ячейки

- Достаньте новую или возьмите загруженную проточную ячейку. На ней имеются два выравнивающих отверстия в левой части и одно - в правой. Маркировка также указана на правой части ячейки. Возьмите ее обеими руками за края.



Загрузка проточной ячейки

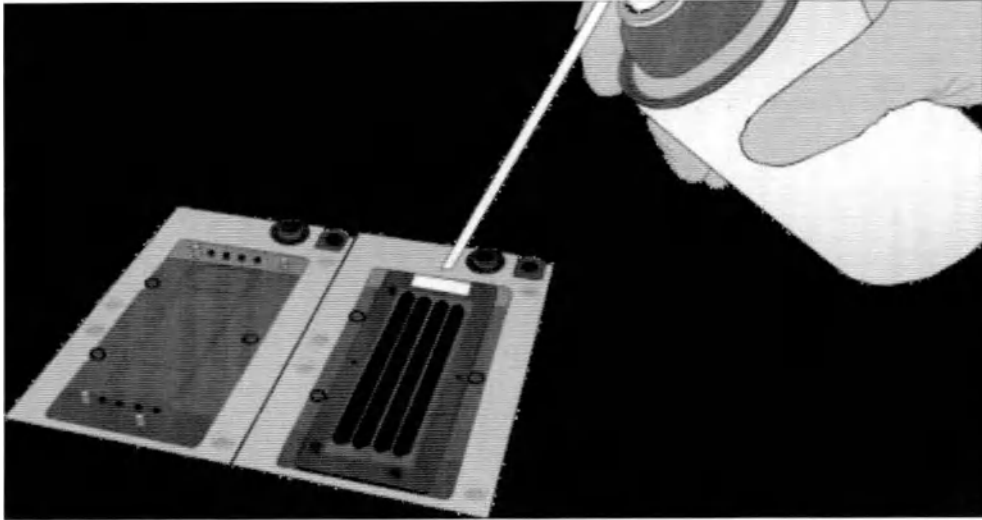
- Совместите отверстия на проточной ячейке с направляющими штифтами на платформе проточной ячейки. Аккуратно задвиньте проточную ячейку под углом в 45° в левый верхний угол (в правый верхний угол в случае загрузки в MGIDL-200RS), следя за тем, чтобы ячейка была выровнена с направляющими штырями. Нажмите на кнопку загрузки проточной ячейки. Затем одновременно прижмите оба ее края к краям платформы и убедитесь, что ячейка надежно закреплена.

Примечание:

Ввиду хрупкости проточной ячейки обращайтесь с ней осторожно.

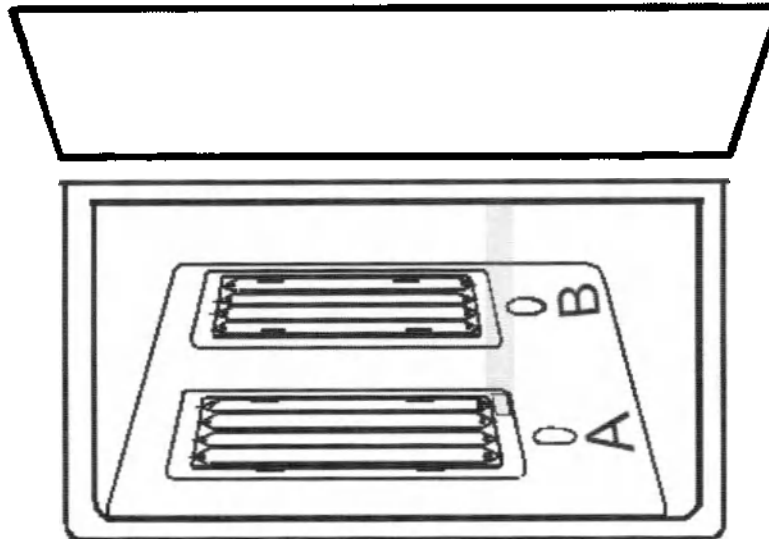
- Убедитесь, что значение отрицательного давления находится в диапазоне от 80 до 99 кПа.
- При помощи пылеудалителя сдуйте грязь с поверхности проточной ячейки и закройте дверцу отделения проточной ячейки.





Очистка проточной ячейки

- Нажмите Next/Следующий шаг, устройство автоматически определит идентификатор проточной ячейки; в случае отказа системы автоматического ввода переместите курсор в поле "Flow Cell ID/ Идентификатор проточной ячейки" и осуществите ввод вручную.



Интерфейс ввода информации о проточной ячейке

- Нажмите Next/Следующий шаг
- Проверка параметров:
- Проверьте параметры запуска, убедитесь, что вся информация верна.

3. Рабочий процесс секвенирования

<i>Review / Параметр</i>	<i>Content / Содержание</i>
<i>User name / Имя пользователя</i>	<i>user / пользователь</i>
<i>DNB ID Lane 1 / Идентификатор ДНК -наношарика</i> <i>Дорожка 1</i>	<i>WGS-1 / Полный геном</i>
<i>DNB ID Lane 2 / Идентификатор ДНК -наношарика</i> <i>Дорожка 2</i>	<i>CANCER-1 / Рак</i>
<i>Sequencing cartridge ID / Идентификатор катриджа</i> <i>секвенирования</i>	<i>T0001</i>
<i>Flow cell ID / Идентификатор проточной ячейки</i>	<i>F300001234</i>
<i>Recipe / Тип секвенирования</i>	<i>PE150</i>
<i>Start phase / Начальная фаза</i>	<i>Post loading / Загрузка</i> <i>наношаров</i>
<i>Cycles / Количество циклов</i>	<i>312</i>

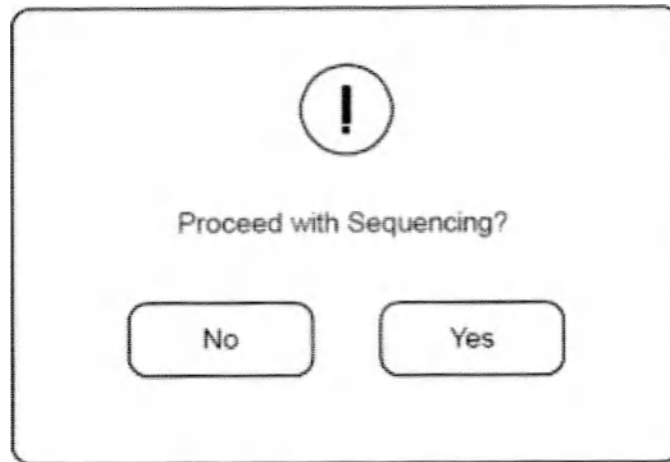
Item	Content
User name	user
DNB ID Lane1	WGS-1 1~128
DNB ID Lane2	CANCER-1 1~128
Sequencing cartridge ID	T0001
Flow cell ID	F300001234
Recipe	PE150
Start phase	Post loading
Cycles	312

Проверка информации

Начало секвенирования:

- После выполнения проверки нажмите "Start/Запуск".
- В появившемся диалоговом окне "Proceed with Sequencing/Начать секвенирование" нажмите Yes/Да для подтверждения действия.

Proceed with Sequencing? / Начать секвенирование?
No / Нет Yes/Да



Интерфейс запуска секвенирования

- После запуска секвенирования немедленно откройте дверцу отделения проточной ячейки и убедитесь, что ДНК-наношарики (или реагенты) начали движение внутри проточной ячейки.

Анализ данных:

После завершения секвенирования, программа выдаст стандартный файл, описание анализа данных описано в руководстве по эксплуатации на Секвенатор генетический HELICON®.

4. Процесс подготовки реагентов

Данный набор для секвенирования совместим с библиотеками, производства ООО "Онкодиагностика АТЛАС":

1. Набор реагентов для целевого обогащения и приготовления библиотек ДНК с последующим одновременным выявлением генетических вариантов в генах BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, PIK3CA, ассоциированных с чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии и наследственными опухолевыми синдромами, у пациентов с раком молочной железы, раком яичника, раком предстательной железы, раком поджелудочной железы, а также опухолями невыявленной первичной локализации (Соло-тест ABC Плюс М) по ТУ 21.20.23-006-91709359-2023.

2. Набор реагентов для целевого обогащения и приготовления библиотек ДНК с последующим одновременным выявлением генетических вариантов в генах BRAF, EGFR, DPYD, UGT1A1, ERBB2, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NRAS, HRAS, MET, ALK, TP53, PDGFRA, PIK3CA, ассоциированных с чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии, и определением статуса микросателлитной нестабильности у пациентов с различными видами злокачественных опухолевых заболеваний солидного строения (Соло-тест Атлас Плюс М) по ТУ 21.20.23-007-91709359-2023.

Требования по количеству и концентрации библиотеки

Требования библиотеки указаны в руководстве по эксплуатации соответствующего набора по подготовке библиотеки. При стандартных процедурах концентрация однонитевых ДНК в библиотеке должно быть ≥ 2 фемтомоль/мкл и для каждой реакции по изготовлению наношара требуется библиотека в 40 фемтомолей.

В случае, если концентрация в библиотеке неизвестна, рекомендуется выполнение квантификации однонитевых ДНК в библиотеке (нг/мкл) с использованием Qubit набора реагентов для однонитевых ДНК и флуорометра Qubit. Следующее уравнение служит для перевода концентрации однонитевых ДНК в библиотеке из нг/мкл в фемтомоль/мкл.

Концентрация (фемтомоль/мкл) = $3030 \cdot \text{концентрация (нг/мкл)} / N$

За N следует принимать количество нуклеотидов (общую длину библиотеки, включая адаптер). При наличии на наборе для подготовки библиотеки особых указаний или требований необходимо основываться на них при выполнении работы.

1. Требования к образцам

- Общая потребность в библиотеке составляет ≥ 1 пмоль, а объем библиотеки составляет ≤ 48 мкл.
- Все образцы должны рассматриваться как потенциально инфекционные и должны обрабатываться в соответствии с соответствующими национальными правилами.
- Для получения информации об условиях хранения и консервации образцов, пожалуйста, обратитесь к требованиям вспомогательных наборов для клинического применения.

2. Реакция циркуляризации

1. Достаньте Буфер с низким содержанием ТЕ, Буфер для циркуляризации и Лагазу из места хранения и положите их на лед.
2. После разморозки смешайте реагенты, используя вортекс в течении 5 секунд. Центрифугируйте и положите их на лед для использования.

Примечание:

- Не оставляйте лигазу при комнатной температуре.
- Не держите пробирку в течении долгого времени.

3. Согласно количественному анализу библиотек ДНК, поместите библиотеки в новую ПЦР пробирку на 0,2 мл в соответствии с номером адаптора баккода.

4. Процесс подготовки реагентов

- Добавьте 1 пмоль пулированной библиотеки ДНК (актуальный объем может быть взят согласно рекомендуемому объему набора. Смотрите формулу перевода между пмолями и нг) в пробирку на 0,2 мл согласно следующей системе

Формула: Перевод между пмолями и нг продуктов ПЦР-реакции

$$\text{Масса 1 пмоль ПЦР-продукта (нг)} = \frac{\text{Основной фрагмент ДНК (п.о.)} \cdot 660 \text{ нг}}{1000 \text{ п.о.}}$$

Компонент	Объем, мкл
Буфер с низким содержанием ТЕ	48 - V
Пулированная библиотека ДНК	V

Примечание:

- Если объем пулированной библиотеки ДНК больше чем 48 мкл, подготовьте новую библиотеку.

- Поставьте на вортекс смесь реагентов, центрифугируйте в течении 5 секунд на миницентрифуге.
- Инкубируйте ПЦР-пробирку в термоциклере при 95°C в течении 5 минут.
- Сразу после инкубации выньте пробирку из инкубатора и положите на лед на 2 минуты.
- Добавьте следующие компоненты в смесь:

Компонент	Объем, мкл
Буфер для циркуляризации	11,6
Лигаза	0,5

- Перемешайте смесь на вортексе и на миницентрифуге
- Инкубируйте смесь при температуре 37°C в течении 30 минут. Данную смесь можно использовать дальше или хранить при температуре -20°C.

Подготовка ДНК-наношариков.

Выполните следующие шаги:

- Достаньте *Буфер для изготовления ДНК-наношариков*, *Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков*, *Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков* и *Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков* из места хранения и поместите на лед.
- После разморозки реагентов, смешайте их на вортексе в течении 5 секунд. Центрифугируйте и положите на лед для использования.

Примечание:

- Не оставляйте *Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков* при комнатной температуре.
 - Не держите пробирку в руках долгое время.
- Добавьте следующие компоненты новую пробирку на 0,2 мл:

Компонент	Объем, мкл
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	20
Библиотека ДНК	20

- Смешайте на вортексе, центрифугируйте в течении 5 минут на миницентрифуге.

4. Процесс подготовки реагентов

5. Поместите пробирку в амплификатор для проведения следующей реакции. Ниже приведены условия:

Температура	Время
Крышка для нагрева (105°C)	Вкл.
95°C	1 мин.
65°C	1 мин.
40°C	1 мин.
4°C	Удержание

6. Достаньте пробирку, когда температура в амплификаторе достигнет 4°C.
7. Центрифугируйте пробирку в течении 5 секунд, поместите ее на лед и добавьте следующие компоненты:

Компонент	Объем, мкл
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	40
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	4

8. Смешайте раствор на вортексе, центрифугируйте в течении 5 секунд с помощью мини-центрифуги.
9. Поместите пробирку в амплификатор для проведения следующей реакции. Условия проведения реакции следующие:

Температура	Время
Крышка для нагрева (35°C)	Вкл.
30°C	25 мин.
4°C	Удержание

10. Добавьте 20 мкл буфера прекращения реакции ДНК-наношариков сразу же после того как реакция дойдет до этапа удержания при 4°C. Аккуратно смешайте широкой пипеткой 5-8 раз.

Примечание:

- Очень важно смешать раствор с помощью широкой пипетки.
- Не центрифугируйте, не ставьте на вортекс и не трясите пробирку.
- Перед использованием храните ферментные растворы для изготовления ДНК-наношариков при 4°C и используйте в течении 48 часов.

11. Для определения количества ДНК-наношариков: Возьмите 2 мкл продукта из шага 10 и с помощью Qubit® 3.0 Флуорометра и набора реагентов к нему вычислите количество ДНК-наношариков.

Примечание:

- Минимальная концентрация для секвенирования – 8 нг/мкл.
- Если концентрация меньше 8 нг/мкл, то необходимо приготовить новый раствор с ДНК-наношариками и используйте.

12. Если концентрация превышает 40 нг/мкл, то перед загрузкой раствор ДНК-наношариков необходимо разбавить *Буферером I загрузки ДНК-наношариков* до 20 нг/мкл

Примечание:

- Не разбавляйте до использования.

5. Секвенирование

1. Подготовка реагентов для загрузки ДНК-наношариков

Выполните следующие шаги:

1. Поместите 200 мкл проверенного количества ДНК-наношариков, 64 мкл *Буфера I загрузки ДНК-наношариков* и 50 мкл *Буфера II загрузки ДНК-наношариков* в новую криопробирку на 0,5 мл.
2. Добавьте 2 мкл *Ферментного раствора II для изготовления ДНК-наношариков*.
3. Аккуратно смешайте с помощью широкой пипетки 5-8 раз. Подготовьте свежий раствор ДНК-наношариков для загрузки перед началом секвенирования.

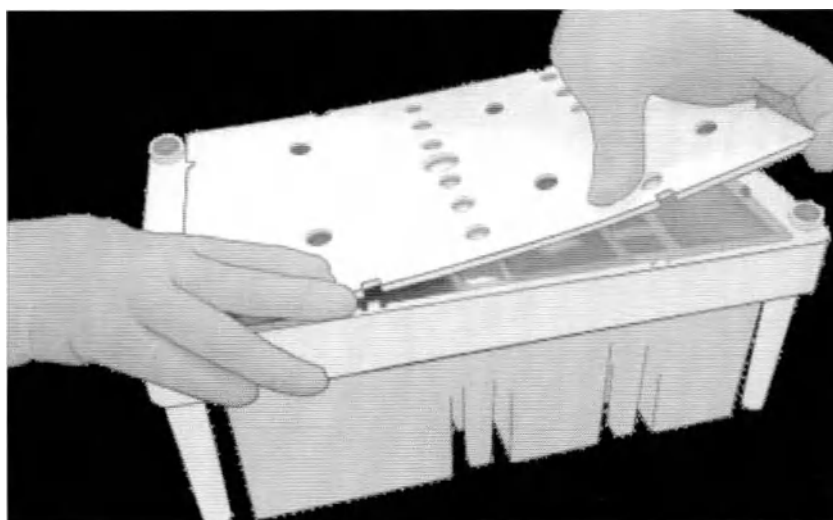
Примечание:

- Не используйте вортекс, центрифугу и не трясите пробирку.

2. Подготовка реагентов для секвенирования

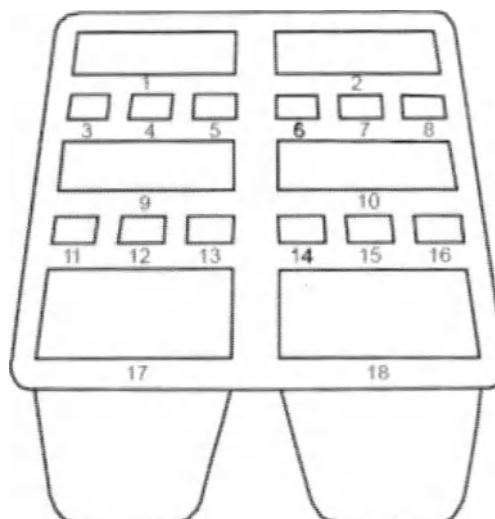
Выполните следующие шаги:

1. Достаньте из места хранения *Картридж с реагентами для секвенирования*, *Раствор dNTP I* и *Раствор dNTP II* и оставьте их оттаивать при комнатной температуре.
2. Когда реагенты полностью оттают, немедленно поместите их в холодильник при 4°C для использования.
3. Перед использованием храните *Ферментный раствор для секвенирования* при 4°C.
4. Перед использованием *Картриджа с реагентами для секвенирования* Снимите крышку и удалите всю влагу, сконденсировавшуюся под ней, с помощью безворсовой бумаги.



Открытие картриджа с реагентами для секвенирования

5. Проткните с краю лунки №1 и №2 стерильной пипеткой на 1мл, чтобы получилась дырка диаметром в 1 см.



Расположение лунок в картридже с реагентами для секвенирования

6. Возьмите пипетку с необходимым объемом и добавьте в лунку №1 и следующие реагенты:

Вариант исполнения	Реагент	Объем, мл
FCL SE50	Раствор dNTP	0,700
FCL PE100	Раствор dNTP	1,800
FCL PE150	Раствор dNTP	2,400

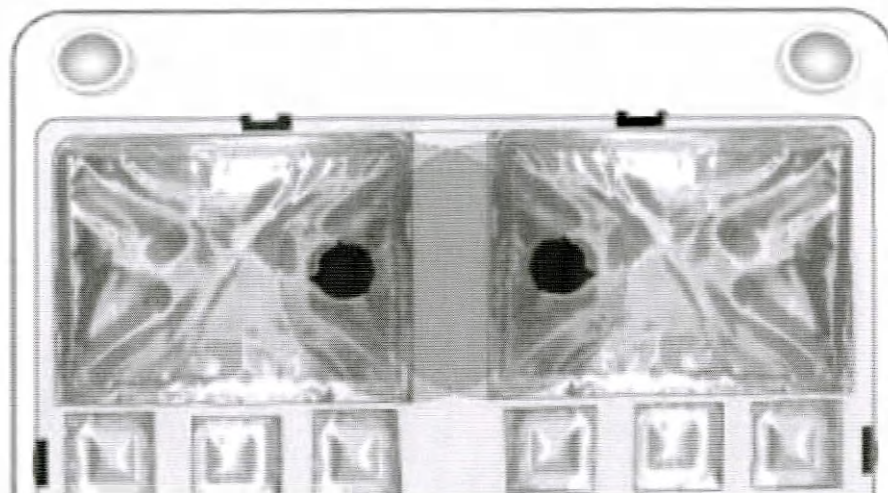
7. Возьмите пипетку с необходимым объемом и добавьте в лунку №2 и следующие реагенты:

Вариант исполнения	Реагент	Объем, мл
FCL SE50	Раствор dNTP II	0,600
FCL PE100	Раствор dNTP II	1,500
FCL PE150	Раствор dNTP II	2,100

8. Возьмите пипетку с необходимым объемом и добавьте в лунки №1 и №2 и следующие реагенты:

Вариант исполнения	Реагент	Объем в лунку №1, мл	Объем в лунку №2, мл
FCL SE50	Ферментный раствор для секвенирования	0,700	0,600
FCL PE100	Ферментный раствор для секвенирования	1,800	1,500
FCL PE150	Ферментный раствор для секвенирования	2,400	2,100

9. Заклейте лунки №1 и №2 герметизирующей пленкой.



Герметизация лунок в картридже с реагентами для секвенирования

Примечание:

- Не закрывайте центр лунки, чтобы не заблокировать иглу для образцов.

10. Поместите *Картридж с реагентами для секвенирования* горизонтально на столе, держите его двумя руками по краям и перемещайте по часовой стрелке 10-20 раз, потом против часовой стрелки 10-20 раз. Убедитесь, что реагенты полностью перемешаны.
11. Добавьте 500 мкл *Ферментной смеси MDA* и *Реагента MDA* с помощью пипетки на 1 мл.
12. Переверните пробирку 4-6 раз, чтобы перемешать реагенты.
13. Добавьте смесь в лунку №15. При добавлении смеси убедитесь, что на дне пробирки нет пузырьков.

Примечание:

- Шаги 10-12 только для вариантов РЕ.

3. Секвенирование

Выполните следующие шаги:

1. Запустите секвенатор.
2. Загрузите пробирку с ДНК-наношариками, проточную ячейку и картридж с реагентами для секвенирования.
3. Запустите программу секвенирования в соответствии с руководством по эксплуатации на Секвенатор генетический HELICON®.

6. Обработка результатов секвенирования

- Набор для секвенирования обладает высокой чувствительностью. Следующие условия могут повлиять на результаты теста, и перед тестированием следует исключить их влияние.
 - Образцы слишком долго подготавливались.
 - Образцы загрязнены другими нуклеиновыми кислотами.
 - Фрагменты образца неоднородны по размеру.
- Кроме того, некоторые ошибки в работе могут привести к неудовлетворительным результатам теста, например, срок годности набора для секвенирования превышает срок годности, пипетка и загрузчик неточны, температура в помещении слишком высока, и тест проводится не в соответствии с процедурой тестирования, указанной в инструкции по применению.
- Приемлемые данные секвенирования должны оцениваться наряду с клиническими особенностями и другими показателями теста для определения результатов теста.
- Финальную обработку результатов см. в руководстве по эксплуатации на Секвенатор генетический HELICON®.

Ограничение метода испытания

Этот набор представляет собой качественный диагностический набор *in vitro*, который не имеет количественной функции.

Производительность наборов

Тип набора	Количество прочтений, миллионы	Выход данных, Гб
FCL SE50	1800	90
FCL PE100	1800	360
FCL PE150	1800	540

7. Показатели эффективности продукта

1. Точность

Протестируйте эталонный Q предприятия, и степень совпадения между информацией о последовательности, полученной путем секвенирования, и известной информацией о эталонной последовательности должна составлять $\geq 99\%$.

2. Повторяемость

Повторите тест эталонного Q предприятия 5 раз, и значение CV коэффициента совпадения между информацией о последовательности, полученной путем секвенирования, и известной информацией о эталонной последовательности составляет не более 5%.

3. Воспроизводимость

Протестируйте эталонный Q предприятия 5 раз, используя три разные партии наборов соответственно, и значение CV коэффициента совпадения между информацией о последовательности, полученной путем секвенирования, и известной информацией о последовательности составляет не более 5%.

Точность и воспроизводимость между партиями

/	SE 50	PE 100	PE 150
Точность	99,82	99,83	99,79
	99,82	99,83	99,79
	99,81	99,80	99,81
	99,70	99,81	99,81
	99,68	99,80	99,80
SD	0,0007	0,0002	0,0001
CV	0,07%	0,01%	0,01%

Точность и воспроизводимость между запусками

/	SE 50	PE 100	PE 150
Точность Партии 1	99,86	99,78	99,67
	99,85	99,76	99,62
	99,85	99,75	99,61
	99,85	99,77	99,65
	99,85	99,77	99,65
Точность Партии 2	99,84	99,74	99,56
	99,83	99,71	99,51
	99,83	99,69	99,50
	99,84	99,72	99,52
	99,83	99,72	99,53
Точность Партии 3	99,81	99,76	99,59
	99,81	99,73	99,52
	99,80	99,72	99,51
	99,81	99,74	99,56
	99,80	99,74	99,56
SD	0,0001	0,0003	0,0006
CV	0,013%	0,03%	0,06%

8. Предупреждения и меры предосторожности

1. Предупреждения и меры предосторожности

1. Этот продукт предназначен только для диагностики *in vitro*.
2. Пожалуйста, внимательно прочтите инструкцию по применению перед использованием, освоите метод работы и ознакомьтесь с предупреждениями и мерами предосторожности. Ошибки в хранении и использовании реагентов могут повлиять на производительность.
3. Не проглатывайте никакие образцы и реагенты. Избегайте прямого контакта с кожей и глазами. Если это произойдет, немедленно промойте их большим количеством пресной воды и вовремя обратитесь к врачу.
4. Образцы и отходы потенциально заразны и должны утилизироваться в соответствии с местными правилами.
5. Данный продукт предназначен только для одного цикла секвенирования и не может быть использован повторно.
6. Не используйте продукты с истекшим сроком годности.
7. Если набор был разморожен (включая растворы dNTP), но не может быть использован в течение 24 часов, его можно заморозить и разморозить только один раз.

2. Утилизация

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования следует утилизировать как потенциально опасные отходы в соответствии с требованиями законодательства об охране окружающей среды или иного законодательства соответствующей страны. Для обеспечения соответствия рекомендуется обратиться в местные государственные организации и/или аккредитованные компании по утилизации отходов для получения информации.

Расходные материалы, имеющие контакт с образцами, и образцы пациентов относятся к классу Б «эпидемиологические опасные отходы» и утилизируются в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21, раздел X «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 иными нормативными правовыми актами Российской Федерации (при наличии)

3. Техническое обслуживание

Не требуется.

9. Маркировка

Нанесение маркировки на русском языке осуществляется уполномоченным представителем в РФ и/или силами производителя.

На упаковке коробки 1 и 2 медицинского изделия указывают:

- наименование изделия и варианта исполнения, номер коробки;
- наименование и адрес изготовителя изделия;
- наименование и адрес представителя в РФ;
- товарный знак (при наличии);
- срок годности;
- требования к температуре хранения и транспортирования;
- состав изделия (содержимое коробки);
- лот (партия изделия);
- номер по каталогу, внутренний номер изделия, уникальный идентификатор;
- символ «Медицинское изделие для диагностики in vitro»
- номер и дата регистрационного удостоверения;
- символ «Обратитесь к инструкции по применению»;
- символ «Запрет на повторное применение»;
- символ «Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов» с указанием точного значения количества тестов;
- манипуляционные знаки «Беречь от влаги», «Не допускать воздействия солнечного света»;
- знак соответствия Европейской Директиве;
- наименование и адрес представителя в Европе;
- машиночитаемые коды, QR-код, штрих-код.

Маркировка компонентов медицинского изделия должна содержать:

- наименование изготовителя или логотип изготовителя;
- сокращенное наименование варианта исполнения/модель;
- наименование компонента;
- объем /количество компонента;
- лот (партия изделия);
- номер по каталогу;
- срок годности;
- условия хранения;
- QR-код.

Пример макета маркировки внешней упаковки для «Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования»:

Оригинальная маркировка:

UDI		(01) 0 6974318 13012 1 (10) T0001 (17) 210602 (21) W2101220032	Model G400 SM FCL SE50				
Universal Sequencing Reaction Kit							
Package I							
REF	1000022478		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032	Component					
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Component name</th> <th>Quantity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sequencing flow cell</td> <td>1EA</td> </tr> </tbody> </table>		Component name	Quantity	Sequencing flow cell	1EA
Component name	Quantity						
Sequencing flow cell	1EA						
Transport Temp -80°C ~-15°C							
Wuhan MGI Tech Co., Ltd.							
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China							
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

Модель
G400 SM FCL SE50

Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования
Коробка 1

REF	1000022478		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032	Component					
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Название компонента</th> <th>Количество</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проточная ячейка высокой плотности</td> <td>1шт</td> </tr> </tbody> </table>		Название компонента	Количество	Проточная ячейка высокой плотности	1шт
Название компонента	Количество						
Проточная ячейка высокой плотности	1шт						
Темп. транс-ния -80°C ~-15°C							
Wuhan MGI Tech Co., Ltd.							
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China							
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

UDI



(01) 0 6974318 13012 1
(10) T0001
(17) 210602
(21) W2101220032

Model
G400 SM FCL SE50



Universal Sequencing Reaction Kit

Package II

Component

REF 1000022478

LOT T0001

NO W2101220032



2021-06-02



Wuhan MGI Tech Co., Ltd.
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

EC REP

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Transport Temp -80°C ~ -15°C

Component name	Quantity
Cyclization Buffer	110 µL × 1
Ligase	5 µL × 1
Low TE buffer	300 µL × 1
Make DNB Buffer	100 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix I	200 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix II (LC)	25 µL × 1
Stop DNB Reaction Buffer	100 µL × 1
DNB Load Buffer I	200 µL × 1
DNB Load Buffer II	200 µL × 1
dNTPs Mix	0.80 mL × 1
dNTPs Mix II	0.70 mL × 1
Sequencing Enzyme Mix	1.60 mL × 1
Sequencing Reagent Cartridge	SE50 × 1
Micro Tube 0.5mL (Empty)	1 EA

G400 SM FCL SE50

Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 2 Компонент

REF 1000022478

LOT T0001

NO W2101220032



2021-06-02



Wuhan MGI Tech Co., Ltd.
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

EC REP

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Название компонента	Количество
Буфер для циркуляризации	110 мкл × 1
Лигаза	5 мкл × 1
Буфер с низким содержанием TE	300 мкл × 1
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	25 мкл × 1
Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Буфер I загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Буфер II загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Раствор dNTP	0,80мл × 1
Раствор dNTP II	0,70мл × 1
Ферментный раствор для секвенирования	1,60мл × 1
Картридж с реагентами для секвенирования SE50	× 1
Микропробирка на 0,5 мл (Пустая)	1шт.

Русскоязычная маркировка:

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования, в вариантах исполнения

Вариант исполнения 1:

Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 1

Состав:

Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;

Инструкция по применению – 1 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ: ООО «Компания Хеликон»,
119619 Москва, Новомещерский проезд, дом №9, стр. 1, комн. 11

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования,

в вариантах исполнения

Вариант исполнения 1:

Набор реагентов G400 SM FCL SE50 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 2

Состав:

Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;

Лигаза (5мкл) – 1 шт.;

Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;

Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;

Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;

Раствор dNTP (0,80 мл) – 1 шт.;

Раствор dNTP II (0,70 мл) – 1 шт.;

Ферментный раствор для секвенирования (1,60 мл) – 1 шт.;

Картридж с реагентами для секвенирования FCL SE50 – 1 шт.;

Герметизирующая пленка – 2 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ:

ООО «Компания Хеликон»

119619 Москва, Новомещерский проезд,

дом №9, стр. 1, комн. 11

Пример макета маркировки внешней упаковки для «Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования»:

Оригинальная маркировка:

UDI		(01) 0 6974318 13015 2 (10) T0001 (17) 210602 (21) W2101220032	Model G400 SM FCL PE100				
Universal Sequencing Reaction Kit							
Package I							
REF	1000022481		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032		Component				
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Component name</th> <th>Quantity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sequencing flow cell</td> <td>1EA</td> </tr> </tbody> </table>		Component name	Quantity	Sequencing flow cell	1EA
Component name	Quantity						
Sequencing flow cell	1EA						
Transport Temp -80°C ~-15°C							
Wuhan MGI Tech Co., Ltd.							
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China							
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

Модель
G400 SM FCL PE100

Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 1

REF	1000022481		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032		Компонент				
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Название компонента</th> <th>Количество</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проточная ячейка высокой плотности</td> <td>1шт</td> </tr> </tbody> </table>		Название компонента	Количество	Проточная ячейка высокой плотности	1шт
Название компонента	Количество						
Проточная ячейка высокой плотности	1шт						
Темп. транс-ния -80°C ~-15°C							
Wuhan MGI Tech Co., Ltd.							
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China							
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

UDI (01) 0 6974318 13015 2
(10) T0001
(17) 210602
(21) W2101220032

Model
G400 SM FCL PE100



Universal Sequencing Reaction Kit

Package II

REF 1000022481   

LOT T0001  

NO W2101220032  -15°C  

 2021-06-02  -25°C **Transport Temp -80°C ~-15°C**

Wuhan MGI Tech Co., Ltd.
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

 Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Component name	Quantity
Cyclization Buffer	110 µL × 1
Ligase	5 µL × 1
Low TE buffer	300 µL × 1
Make DNB Buffer	100 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix I	200 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix II (LC)	25 µL × 1
Stop DNB Reaction Buffer	100 µL × 1
DNB Load Buffer I	200 µL × 1
DNB Load Buffer II	200 µL × 1
dNTPs Mix	1.90 mL × 1
dNTPs Mix II	1.60 mL × 1
Sequencing Enzyme Mix	3.60 mL × 1
MDA Enzyme Mix	0.60 mL × 1
MDA Reagent	3.50 mL × 1
Sequencing Reagent Cartridge	PE100 × 1
Micro Tube 0.5mL (Empty)	1 EA

Модель
G400 SM FCL PE100

Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 2

Компонент

REF 1000022481   

LOT T0001  

NO W2101220032  -15°C  

 2021-06-02  -25°C **Темп. Трансп-ния -80°C ~-15°C**

Wuhan MGI Tech Co., Ltd.
Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

 Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Название компонента	Количество
Буфер для циркуляризации	110 мкл × 1
Лигаза	5 мкл × 1
Буфер с низким содержанием TE	300 мкл × 1
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	25 мкл × 1
Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Буфер I загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Буфер II загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Раствор dNTP	1,90мл × 1
Раствор dNTP II	1,60мл × 1
Ферментный раствор для секвенирования	3,60мл × 1
Ферментная смесь MDA	0,60мл × 1
Реагент MDA	3,65мл × 1
Картридж с реагентами для секвенирования	PE50 × 1
Микропробирка на 0,5 мл (Пустая)	1шт.

Русскоязычная маркировка:

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования, в вариантах исполнения

Вариант исполнения 2:

Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 1

Состав:

Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;

Инструкция по применению – 1 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ: ООО «Компания Хеликон»,
119619 Москва, Новомещерский проезд, дом №9, стр. 1, комн. 11

Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования,

в вариантах исполнения

Вариант исполнения 2:

Набор реагентов G400 SM FCL PE100 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 2

Состав:

Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;

Лигаза (5мкл) – 1 шт.;

Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;

Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;

Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;

Раствор dNTP (1,90 мл) – 1 шт.;

Раствор dNTP II (1,60 мл) – 1 шт.;

Ферментный раствор для секвенирования (3,60 мл) – 1 шт.;

Реагент MDA (3,50 мл) – 1 шт.;

Ферментная смесь MDA (0,60 мл) – 1 шт.;

Картридж с реагентами для секвенирования FCL PE100 – 1 шт.;

Герметизирующая пленка – 2 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ:

ООО «Компания Хеликон»

119619 Москва, Новомещерский проезд,
дом №9, стр. 1, комн. 11

Пример макета маркировки внешней упаковки для «Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного секвенирования»:

Оригинальная маркировка:

UDI		(01) 0 6974318 13016 9 (10) T0001 (17) 210602 (21) W2101220032	Model G400 SM FCL PE150				
Universal Sequencing Reaction Kit							
Package I							
REF	1000022482		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032		Component				
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Component name</th> <th>Quantity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sequencing flow cell</td> <td>1EA</td> </tr> </tbody> </table>		Component name	Quantity	Sequencing flow cell	1EA
Component name	Quantity						
Sequencing flow cell	1EA						
Transport Temp -80°C ~-15°C							
	Wuhan MGI Tech Co., Ltd. Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China						
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

Модель
G400 SM FCL PE150

Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 1

REF	1000022482		  				
LOT	T0001		  				
NO	W2101220032		Компонент				
	2021-06-02	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Название компонента</th> <th>Количество</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проточная ячейка высокой плотности</td> <td>1шт</td> </tr> </tbody> </table>		Название компонента	Количество	Проточная ячейка высокой плотности	1шт
Название компонента	Количество						
Проточная ячейка высокой плотности	1шт						
Темп. транс-ния -80°C ~-15°C							
	Wuhan MGI Tech Co., Ltd. Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone, 430075, Wuhan, P.R. China						
EC REP	Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe) Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany						

UDI



(01) 0 6974318 13016 9
(10) T0001
(17) 210602
(21) W2101220032

Model
G400 SM FCL PE150



Universal Sequencing Reaction Kit

Component

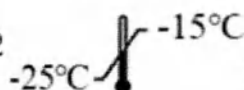
Package II

REF 1000022482



LOT T0001

NO W2101220032



2021-06-02



Transport Temp -80°C ~ -15°C

Wuhan MGI Tech Co., Ltd.

Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

EC REP

Component name	Quantity
Cyclization Buffer	110 µL × 1
Ligase	5 µL × 1
Low TE buffer	300 µL × 1
Make DNB Buffer	100 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix I	200 µL × 1
Make DNB Enzyme Mix II (LC)	25 µL × 1
Stop DNB Reaction Buffer	100 µL × 1
DNB Load Buffer I	200 µL × 1
DNB Load Buffer II	200 µL × 1
dNTPs Mix	1.30 mL × 2
dNTPs Mix II	1.15 mL × 2
Sequencing Enzyme Mix	4.80 mL × 1
MDA Enzyme Mix	0.60 mL × 1
MDA Reagent	3.50 mL × 1
Sequencing Reagent Cartridge	PE150 × 1
Micro Tube 0.5mL (Empty)	1 EA

Модель
G400 SM FCL PE150

Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного секвенирования

Коробка 2

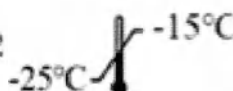
Компонент

REF 1000022482



LOT T0001

NO W2101220032



2021-06-02



Wuhan MGI Tech Co., Ltd.

Building 24, Stage 3.1, BioLake Accelerator, No.388, 2nd
Gaoxin Road, East Lake High-Tech Development Zone,
430075, Wuhan, P.R. China

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

EC REP

Название компонента	Количество
Буфер для циркуляризации	110 мкл × 1
Лигаза	5 мкл × 1
Буфер с низким содержанием TE	300 мкл × 1
Буфер для изготовления ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков	25 мкл × 1
Буфер прекращения реакции	
ДНК-наношариков	100 мкл × 1
Буфер I загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Буфер II загрузки ДНК-наношариков	200 мкл × 1
Раствор dNTP	1,30мл × 2
Раствор dNTP II	1,15мл × 2
Ферментный раствор для секвенирования	4,80мл × 1
Ферментная смесь MDA	0,60мл × 1
Реагент MDA	3,65мл × 1
Картридж с реагентами для секвенирования	PE50 × 1
Микропробирка на 0,5 мл (Пустая)	1шт.

Русскоязычная маркировка:

**Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования,
в вариантах исполнения**

Вариант исполнения 3:

**Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для высокопроизводительного
секвенирования**

Коробка 1

Состав:

Проточная ячейка высокой плотности – 1 шт.;

Инструкция по применению – 1 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ: ООО «Компания Хеликон»,
119619 Москва, Новомещерский проезд, дом №9, стр. 1, комн. 11

**Набор реагентов MGI G400 для высокопроизводительного
секвенирования,**

вариантах исполнения

Вариант исполнения 3:

**Набор реагентов G400 SM FCL PE150 для
высокопроизводительного секвенирования**

Коробка 2

Состав:

Буфер для циркуляризации (110 мкл) – 1 шт.;

Лигаза (5мкл) – 1 шт.;

Буфер с низким содержанием TE (300 мкл) – 1 шт.;

Буфер для изготовления ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор I для изготовления ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Ферментный раствор II для изготовления ДНК-наношариков (25 мкл) – 1 шт.;

Буфер прекращения реакции ДНК-наношариков (100 мкл) – 1 шт.;

Буфер I загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Буфер II загрузки ДНК-наношариков (200 мкл) – 1 шт.;

Микропробирка на 0,5 мл – 1 шт.;

Раствор dNTP I (1,30 мл) – 2 шт.;

Раствор dNTP II (1,15 мл) – 2 шт.;

Ферментный раствор для секвенирования (4,80 мл) – 1 шт.;

Реагент MDA (3,50 мл) – 1 шт.;

Ферментная смесь MDA (0,60 мл) – 1 шт.;

Картридж с реагентами для секвенирования FCL PE150 – 1 шт.;

Герметизирующая пленка – 2 шт.

№ РУ XXXX/XXXXXX от XX.XX.XXXX

Уполномоченный представитель (дистрибьютор) в РФ:

ООО «Компания Хеликон»

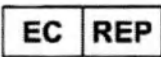
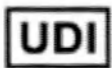
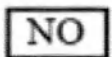
119619 Москва, Новомещерский проезд,

дом №9, стр. 1, комн. 11

10. Символы

Таблица 10-1.

Символы, используемые в маркировке изделия

Символ	Обозначение
	Знак соответствия Европейской Директиве
	Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Температурный диапазон
	Запрет на повторное применение
	Не допускать воздействия солнечного света
	Беречь от влаги
	Номер по каталогу
	Код партии
	Содержимого достаточно для проведения количества п-тестов
	Изготовитель
	Обратитесь к инструкции по применению
	Европейский представитель
	Уникальный идентификатор прибора
	Внутренний номер

Примечание. Номер по каталогу, внутренний номер изделия, уникальный идентификатор прибора устанавливаются в соответствии с внутренними процессами производителя.

11. Перечень применяемых стандартов

Стандарт	Наименование
98/79/EC	ДИРЕКТИВА 98/79 / ЕС ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 27 октября 1998 г. о медицинских изделиях для диагностики <i>in vitro</i> .
MEDDEV 2.12.1 rev.8	Рекомендации по бдительности медицинского оборудования
MEDDEV 2.12/2 rev.2	Последующие постмаркетинговые клинические исследования
MEDDEV. 2.14/3 rev.1	Руководства по IVD: Поставка инструкций по применению (IFU) и другой информации для медицинских устройств для диагностики <i>in vitro</i> (IVD)
EN ISO 13485: 2016	Медицинские изделия - Системы менеджмента качества - Требования для целей регулирования.
EN ISO 14971: 2019	Медицинские изделия - Применение управления рисками к медицинским изделиям
EN 13641: 2002	Устранение или снижение риска заражения, связанного с диагностическими реагентами <i>in vitro</i> .
EN ISO 18113-1: 2011	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая производителем (маркировка) - Часть 1: Термины, определения и общие требования.
EN ISO 18113-2: 2011	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая производителем (маркировка) - Часть 2: Реагенты для диагностики <i>in vitro</i> для профессионального использования.
EN ISO 15223- 1: 2016	Медицинские изделия. Символы, используемые на этикетках, этикетках и предоставляемой информации о медицинских изделиях - Часть 1: Общие требования.
EN 13612:2002/AC:2002	Оценка эффективности медицинских изделий для диагностики <i>in vitro</i>
EN ISO 23640:2015	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> - Оценка стабильности диагностических реагентов <i>in vitro</i>

12. Гарантии и рекламации

1. Гарантии производителя

Производитель гарантирует соответствие основных параметров и характеристик набора реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования требованиям, указанным в технической и эксплуатационной документации, в течение указанного срока годности при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и применения.

При выявлении побочных действий, не указанных в инструкции по применению набора реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования нежелательных реакций при его использовании, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации набора реагентов MGI G400 для высокопроизводительного секвенирования, рекомендуется направить сообщение в отдел по работе с рекламациями и в уполномоченную государственную регулирующую организацию (в РФ – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) в соответствии с действующим законодательством.

Производители и дистрибьюторы данного изделия не несут ответственности за любые убытки, обязательства, претензии, траты или ущерб, будь то прямые или косвенные последствия, вытекающие из или связанные с неправильным диагнозом: как положительным, так и отрицательным, полученным при использовании данного изделия.

2. Рекламации

По всем вопросам, касающимся эксплуатации, качества изделия и др., на территории Российской Федерации следует обращаться:

ООО «Компания Хеликон»

Адрес: 119619 Москва, Новомещерский проезд, дом №9, стр. 1, комн. 11.

Телефоны: 8 (800) 770-71-21,
+7 (499) 705-50-50,
+ 7 (499) 769-51-60

Адрес электронной почты: mail@helicon.ru

СЕРТИФИКАТ

Логотип: ССРПТ

Комитет содействия международной торговле Китая

Международная торговая палата Китая

01292890

Комитет содействия международной торговле Китая

Международная торговая палата Китая

Логотип: ССРІТ

СЕРТИФИКАТ

/QR-КОД/

№ 231100A0/000299

НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕТСЯ, что печать Wuhan MGI Tech Co., Ltd. (ООО «Ухань ЭмДжиАй Тех Ко., Лтд.») на прилагаемом ДОКУМЕНТЕ подлинная.

**Фрагмент круглой печати: Комитет содействия международной торговле, КНР
Специальная печать для коммерческих сертификатов
ССРІТ**

**Оттиск печати: Комитет Китая содействия международной торговли, КНР
Специальная печать для коммерческих сертификатов
ССРІТ (12)**

Комитет содействия международной торговле Китая

**Круглая печать: Комитет содействия международной торговле, КНР
Специальная печать для коммерческих сертификатов
ССРІТ**

Уполномоченное лицо: Динг Ли

Подпись: /подписано/

Дата: 16 Марта 2023 г.

Перевод данного текста выполнен мной, переводчиком Марковым Александром Александровичем.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого августа две тысячи двадцать третьего года.

Я, Литвинова Татьяна Николаевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Якубовой Татьяны Олеговны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Марковым Александром Александровичем.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2171-н/77-2023- *48-2023*

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

**Гербовая печать
нотариуса города Москвы
Якубовой Т. О.
ИНН 771775502947***

ПОДПИСЬ

Т.Н.Литвинова

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 61 лист(а)(ов)

ВРИО нотариуса

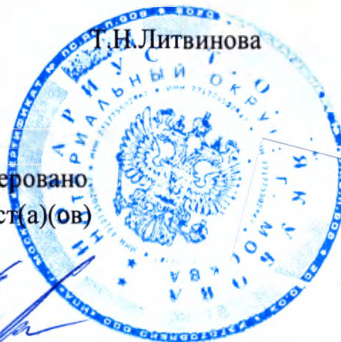
ПОДПИСЬ

**Гербовая печать
нотариуса города Москвы
Якубовой Т. О.
ИНН 771775502947***

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого августа две тысячи двадцать третьего года
Я, Литвинова Татьяна Николаевна, временно исполняющая
обязанности нотариуса города Москвы Якубовой Татьяны Олеговны,
свидетельствую верность копии с представленного мне документа.
Страницы 4-59 представленного документа являются копиями.
Зарегистрировано в реестре: № 77/2171-н/77-2023- *48-2023*
Уплачено за совершение нотариального действия: *600* руб. 00 коп.



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 61 лист(а)(ов)

ВРИО нотариуса