

«УТВЕРЖДАЮ»

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

В.Г. Акимкин

«20» сентября 2024 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

«Набор реагентов для качественного определения ДНК
Salmonella spp. методом изотермической амплификации (ИТ)

AmpliSens® SL-IT»

AmpliSens®



ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора,
Российская Федерация, 111123,
г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А
г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, стр. 6
тел. (495) 974 9642, e-mail: amplisens@pcr.ru

IVD

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
НАЗНАЧЕНИЕ.....	3
ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАБОРА РЕАГЕНТОВ.....	4
ПРИНЦИП МЕТОДА	4
ФОРМЫ КОМПЛЕКТАЦИИ	5
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	5
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	8
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	9
СВЕДЕНИЯ ОБ УТИЛИЗАЦИИ	10
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ	11
ВЗЯТИЕ, ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА..	14
ПОДГОТОВКА ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА К ЭКСТРАЦИИ ДНК.....	16
ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРОБ ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА	18
ФОРМА ИТ-200	20
СОСТАВ	20
ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
ЭКСТРАКЦИЯ ДНК ИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ	21
ИЗОТЕРМИЧЕСКАЯ АМПЛИФИКАЦИЯ С ДЕТЕКЦИЕЙ В РЕЖИМЕ «РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ»	21
А. Подготовка проб для ИТ	22
Б. Проведение ИТ с детекцией в режиме «реального времени»	23
В. Анализ и интерпретация результатов	24
СРОК ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ	27
ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ИЗГОТОВИТЕЛЯ	28
СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПЕЧАТНОЙ ПРОДУКЦИИ	29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В настоящей инструкции применяются следующие сокращения и обозначения:

ВКО	- внутренний контрольный образец
ГЭ	- геномный эквивалент (геном)
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИТ	- изотермическая амплификация
К–	- отрицательный контроль ИТ
МУ	- методические указания
НК	- нуклеиновая кислота
ОК	- отрицательный контроль экстракции
ПК	- положительный контроль экстракции
ПО	- программное обеспечение
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РУ	- регистрационное удостоверение
СанПиН	- санитарные правила и нормы
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	- Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
С+	- положительный контрольный образец
С–	- отрицательный контрольный образец
IC	- внутренний контрольный образец
IT	- isothermal amplification
MALDI-TOF	- matrix laser desorption ionization time-of-flight (времяпролетная масс-спектрометрия с ионизацией методом лазерной десорбции из матрицы)
SL	- <i>Salmonella</i> spp.
AmpliSens® SL-IT	- «Набор реагентов для качественного определения ДНК <i>Salmonella</i> spp. методом изотермической амплификации (ИТ) AmpliSens® SL-IT»

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов AmpliSens® SL-IT предназначен для качественного определения ДНК *Salmonella* spp. в биологическом материале (фекалии, цельная венозная кровь), в культурах микроорганизмов методом изотермической амплификации (ИТ) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации.

Набор реагентов может применяться для исследования объектов окружающей среды (концентратов образцов воды) при проведении профилактических мероприятий с целью предотвращения заболевания человека сальмонеллезом.

Материалом для ИТ служат пробы ДНК, экстрагированные из исследуемого материала.

Ограничения по применению медицинского изделия в различных популяционных и демографических группах отсутствуют.

Набор реагентов используется в клинической лабораторной диагностике для исследования биологического материала, полученного от лиц с подозрением на острые кишечные инфекции, вне зависимости от формы и наличия манифестации заболевания. Исследование цельной венозной крови проводят при подозрении на генерализованные формы сальмонеллеза или брюшной тиф/паратифы. Набор реагентов может быть использован для исследования объектов окружающей среды и культур микроорганизмов.

Потенциальные пользователи медицинского изделия: к работе с набором реагентов допускаются только медицинские работники (например, врач клинко-диагностической лаборатории, фельдшер-лаборант), обученные методам молекулярной диагностики и правилам работы в клинко-диагностической лаборатории в установленном порядке.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Набор реагентов используется в клинической лабораторной диагностике для исследования биологического материала, полученного от лиц с подозрением на острые кишечные инфекции, вне зависимости от формы и наличия манифестации заболевания.

Исследование цельной венозной крови проводить только при подозрении на генерализованные формы сальмонеллеза или брюшной тиф/паратифы.

Противопоказания отсутствуют, за исключением случаев, когда взятие материала не может быть осуществлено по медицинским показаниям.

ПРИНЦИП МЕТОДА

Принцип тестирования основывается на экстракции ДНК из образцов исследуемого материала и одновременной изотермической амплификации участков ДНК выявляемого микроорганизма и ДНК ВКО с гибридационно-флуоресцентной детекцией. ВКО позволяет контролировать все этапы исследования для каждого образца и оценивать

влияние ингибиторов на результаты исследования.

Изотермическая амплификация участка ДНК проводится при помощи специфичных к этому участку праймеров и фермента Bst-полимеразы.

В составе реакционной смеси присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотиды, комплементарные участкам амплифицируемых ДНК-мишеней, что позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала с помощью амплификатора с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени».

Амплифицируемые ДНК-мишени и каналы детекции флуоресценции указаны в табл. 1.

Таблица 1

Канал для флуорофора	FAM	JOE
ДНК-мишень	ДНК <i>Salmonella</i> spp.	ДНК ВКО
Область амплификации	Ген <i>InvA</i>	искусственная нуклеотидная последовательность

ФОРМЫ КОМПЛЕКТАЦИИ

Таблица 2

Характеристика	Форма IT-200
Число реакций амплификации, включая контроли	200
Тип амплификатора	ротаторный и планшетный

Форма IT-200 предназначена для проведения изотермической амплификации ДНК с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Для проведения полного исследования необходимо использовать комплекты реагентов для экстракции ДНК.

Объем контролей рассчитан на 10 независимых постановок.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Для данного набора реагентов применимы следующие характеристики:

Предел обнаружения

Таблица 3

Вид исследуемого материала	Объем образца для экстракции, мкл	Комплект для экстракции ДНК	Комплект для амплификации	Предел обнаружения, ГЭ/мл
Цельная венозная кровь	250	«РИБО-преп»	Форма IT-200	5×10^4
Фекалии	100			5×10^4
Концентраты образцов воды	100			5×10^4
Культуры микроорганизмов	100			5×10^4

Примечание – один геномный эквивалент (геном) *Salmonella* spp. содержит одну копию амплифицируемой ДНК-мишени.

Данный предел обнаружения достигается при соблюдении правил, указанных в разделах «Взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала» и «Подготовка исследуемого материала к экстракции ДНК».

Аналитическая специфичность

Набор реагентов обнаруживает участок ДНК *Salmonella* spp. (клинические образцы, содержащие ДНК *Salmonella* spp. в концентрации не менее 5×10^4 ГЭ/мл, специфичность подтверждена методом прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей).

Аналитическая специфичность набора реагентов доказана при исследовании ДНК следующих микроорганизмов/штаммов, а также геномной ДНК человека:

- штаммы из коллекции ATCC® (American Type Culture Collection, США) в концентрации не более 1×10^9 ГЭ/мл и не менее 5×10^4 ГЭ/мл: *Salmonella choleraesuis* ATCC® 10708™, *Salmonella diarizonae* ATCC® 12325™, *Salmonella indica* ATCC® 43976™, *Salmonella oranienburg* ATCC® 9239™, *Salmonella paratyphi* B ATCC® 8759™, *Salmonella paratyphi* C ATCC® 13428™;
- клинические образцы (специфичность подтверждена методом прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей) в концентрации не более 1×10^9 ГЭ/мл и не менее 5×10^4 ГЭ/мл: *Salmonella abony*, *Salmonella abortusequi*, *Salmonella bareilly*, *Salmonella bovismorbificans*, *Salmonella bredeney*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella*

gallinarum-pullorum, *Salmonella infantis*, *Salmonella isangi*, *Salmonella muenchen*, *Salmonella stanley*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*;

- клинические образцы (специфичность подтверждена методом прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей) в концентрации не более 1×10^9 ГЭ/мл и не менее 1×10^5 ГЭ/мл: *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*;
- штаммы из коллекции ATCC® (American Type Culture Collection, США) в концентрации не более 1×10^9 ГЭ/мл и не менее 1×10^5 ГЭ/мл: *Bacteroides fragilis* ATCC® 25285™, *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* ATCC® 27374™, *Campylobacter jejuni* ATCC® 33560™, *Campylobacter coli* ATCC® 49941™, *Candida guilliermondii* ATCC® 6260™, *Clostridium difficile* ATCC® 9689™, *Clostridium septicum* ATCC® 12464™, *Corynebacterium jeikeium* ATCC® 43734™, *Corynebacterium xerosis* ATCC® 373™, *Eggerthella lenta* (*Eubacterium lentum*) ATCC® 43055™, *Enterobacter aerogenes* ATCC® 13048™, *Enterobacter cloacae* ATCC® 13047™, *Enterococcus faecalis* ATCC® 29212™, *Enterococcus faecalis* (vancomycin resistant) ATCC® 51299™, *Enterococcus faecium* ATCC® 35667™, *Escherichia coli* ATCC® 25922™, *Klebsiella oxytoca* ATCC® 49131™, *Klebsiella pneumoniae* ATCC® 27736™, *Listeria monocytogenes* ATCC® 7644™, *Peptoniphilus* (*Peptostreptococcus*) *anaerobius* ATCC® 27337™, *Proteus mirabilis* ATCC® 12453™, *Proteus vulgaris* ATCC® 6380™, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 15442™, *Serratia marcescens* ATCC® 14756™, *Shigella boydii* ATCC® 9905™, *Campylobacter hominis* ATCC® BAA-381™, *Staphylococcus aureus* ATCC® 6538P™, *Staphylococcus epidermidis* ATCC® 12228™, *Streptococcus agalactiae* ATCC® 12386™, *Streptococcus salivarius* ATCC® 13419™, *Vibrio parahaemolyticus* ATCC® 17802™, *Vibrio vulnificus* ATCC® 27562™;
- ДНК человека в концентрации 10 мкг/мл.

При тестировании образцов ДНК вышеперечисленных микроорганизмов и ДНК человека неспецифических реакций выявлено не было.

Информация об интерферирующих веществах указана в разделе «Интерферирующие вещества и ограничения по использованию проб исследуемого материала».

Повторяемость и воспроизводимость исследования

Повторяемость и воспроизводимость исследования были определены путем тестирования положительных и отрицательных модельных образцов. Положительные образцы содержали стандартный образец предприятия с концентрацией ДНК *Salmonella* spp. 2×10^5 ГЭ/мл, в качестве отрицательного образца был использован реагент С–.

Условия повторяемости включали в себя тестирование в одной и той же лаборатории, одним и тем же оператором, с использованием одного и того же оборудования в пределах короткого промежутка времени. Условия воспроизводимости – тестирование в двух независимых лабораториях, разными операторами, в разные дни, на различных приборах разных серий набора реагентов. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Тип образцов	Повторяемость		Воспроизводимость	
	Количество образцов	Совпадение результатов, %	Количество образцов	Совпадение результатов, %
Положительные	10	100	40	100
Отрицательные	10	100	40	100

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Для определения диагностических характеристик набора реагентов были использованы следующие образцы (см. табл. 5):

Таблица 5

Вид исследуемого материала	Количество образцов
Фекалии	64
Цельная венозная кровь	64
Концентраты образцов воды	64
Культуры микроорганизмов	64

В качестве референтного метода использовался набор реагентов АмплиСенс® ОКИ бакто-скрин-FL (РУ № РЗН 2020/9813) и метод времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF).

Результаты представлены в табл. 6.

Диагностические характеристики набора реагентов AmpliSens® SL-IT

Вид исследуемого материала	Диагностическая чувствительность ¹ (с доверительной вероятностью 95 %)	Диагностическая специфичность ² (с доверительной вероятностью 95 %)
Фекалии	100 (89,11– 100) %	100 (89,11– 100) %
Цельная венозная кровь	100 (89,11– 100) %	100 (89,11– 100) %
Концентраты образцов воды	100 (89,11– 100) %	100 (89,11– 100) %
Культуры микроорганизмов	100 (89,11– 100) %	100 (89,11– 100) %

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

Набор реагентов предназначен для одноразового применения для проведения молекулярного исследования, указанного количества проб (см. раздел «Формы комплектации»).

Набор реагентов готов к применению согласно данной инструкции. Применять набор реагентов строго по назначению.

При работе необходимо всегда выполнять следующие требования:

- Температура в помещении лаборатории от 20 до 28 °С,

¹ Относительная чувствительность в сравнении с использованным референтным методом.

² Относительная специфичность в сравнении с использованным референтным методом.

относительная влажность от 15 до 75%.

- Допускать к работе с набором реагентов только персонал, обученный методам молекулярной диагностики и правилам работы в клинико-диагностической лаборатории в установленном порядке.
- Не использовать набор реагентов, если нарушена внутренняя упаковка или внешний вид реагента не соответствует описанию.
- Не использовать набор реагентов, если не соблюдались условия транспортирования и хранения согласно инструкции.
- Не использовать набор реагентов по истечении срока годности.
- Использовать одноразовые неопудренные перчатки, лабораторные халаты, защищать глаза во время работы с образцами и реагентами. Тщательно вымыть руки по окончании работы. Все операции проводятся только в перчатках для исключения контакта с организмом человека.
- Избегать вдыхания паров, контакта с кожей, глазами и слизистой оболочкой. Вреден при проглатывании. При контакте немедленно промыть пораженное место водой, при необходимости обратиться за медицинской помощью.

При использовании по назначению и соблюдении вышеперечисленных мер предосторожности набор реагентов безопасен.

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

Сведения о безопасности набора реагентов доступны по запросу.

СВЕДЕНИЯ ОБ УТИЛИЗАЦИИ

Неиспользованные реагенты, реагенты с истекшим сроком годности, использованные реагенты, упаковку³, биологический материал, а также материалы, инструменты и предметы, загрязненные биологическим материалом, следует удалять в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий

³ Неиспользованные реагенты, реагенты с истекшим сроком годности, использованные реагенты, упаковка относятся к классу опасности медицинских отходов Г.

городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

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

ВНИМАНИЕ! В процессе ИТ образуется больше продуктов амплификации, чем в ПЦР, поэтому требуется особая осторожность при утилизации продуктов ИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Взятие исследуемого материала

1. 0,9% раствор натрия хлорида стерильный (стерильный физиологический раствор).
2. Пипетка для переноса жидкости, градуированная, объёмом 2,0 мл, стерильная.
3. Зонд для взятия исследуемого биологического материала, однократного применения, стерильный.
4. Микробиологическая петля объёмом 1-10 мкл, стерильная.
5. Пастеровская пипетка объёмом не менее 3,0 мл.
6. Вакуумные пробирки или одноразовая система для взятия венозной крови для лабораторных исследований *in vitro* с ЭДТА в качестве антикоагулянта.
7. Емкость (пробирка, контейнер) для взятия, хранения и транспортировки биологических образцов объёмом до 2,0 мл или до 60 мл, стерильная.
8. Одноразовые полипропиленовые закручивающиеся или плотно закрывающиеся пробирки объёмом 1,5; 2,0 мл.

Предварительная подготовка исследуемого материала

9. Реагент для предобработки цельной крови (например, реагент для предобработки цельной периферической и пуповинной крови «ГЕМОЛИТИК» (РУ № ФСР 2010/09505)).
10. Фосфатный буферный раствор (PBS) (натрия хлорид, 137 мМ; калия хлорид, 2,7 мМ; натрия монофосфат, 10 мМ;

калия дифосфат, 2 мМ; рН=7,5±0,2) или 0,9 % раствор натрия хлорида (стерильный физиологический раствор).

11. Глицерин для длительного хранения биологического материала (фекалий) в условиях низкотемпературной заморозки.
12. Одноразовые полипропиленовые завинчивающиеся или плотно закрывающиеся пробирки объемом 1,5 мл.
13. Завинчивающиеся крышки к пробиркам.
14. Одноразовые наконечники для дозаторов переменного объема с фильтром до 50, до 200 и до 1000 мкл.
15. Одноразовые наконечники для дозаторов переменного объема без фильтра до 1000 мкл.
16. Штативы для пробирок объемом 1,5 мл.
17. Бокс микробиологической безопасности II класса защиты.
18. Центрифуга-вортекс.
19. Микроцентрифуга для пробирок типа «Эппендорф» с максимальной скоростью центрифугирования не менее 12 тыс g.
20. Вакуумный отсасыватель медицинский с колбой-ловушкой для удаления надосадочной жидкости.
21. Автоматические дозаторы переменного объема.
22. Холодильник от 2 до 8 °С с морозильной камерой от минус 24 до минус 16 °С.
23. Отдельный халат, шапочка, обувь и одноразовые перчатки.
24. Одноразовые пластиковые контейнеры для сброса и инактивации материалов.

Экстракция ДНК из исследуемых образцов

25. Комплект реагентов для экстракции ДНК – комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» по ТУ 9398-071-01897593-2008 (ПУ № ФСР 2008/03147).
26. Дополнительные материалы и оборудование для экстракции ДНК – согласно инструкции к комплекту реагентов для экстракции ДНК.
27. Отдельный халат, шапочка, обувь и одноразовые перчатки.
28. Одноразовые пластиковые контейнеры для сброса и инактивации материалов.

Изотермическая амплификация с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации

29. Одноразовые полипропиленовые пробирки:

- а) завинчивающиеся или плотно закрывающиеся пробирки – для приготовления реакционной смеси;
- б) тонкостенные пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл с выпуклой или плоской оптически прозрачной крышкой или пробирки объемом 0,2 мл в стрипах по 8 шт. с прозрачными крышками – при использовании прибора планшетного типа;
- в) планшет на 96 лунок или 384 лунки – при использовании прибора планшетного типа на 96 или 384 лунки соответственно;
- г) тонкостенные пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл с плоской крышкой – при использовании прибора роторного типа.

30. Одноразовые наконечники для дозаторов переменного объема с фильтром до 10, до 100 и до 200 мкл.

31. Штативы для пробирок объемом 0,2 мл.

32. Бокс абактериальной воздушной среды (ПЦР-бокс, УФ-бокс) или бокс микробиологической безопасности II класса защиты.

33. Центрифуга-вортекс.

34. Автоматические дозаторы переменного объема.

35. Программируемый амплификатор с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени», совместимый с ПО AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS) версии 1.0.0 или выше (например, прибор для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени Rotor-Gene Q с принадлежностями (QIAGEN GmbH («Киаген ГмбХ»), Германия (ПУ № ФСЗ 2010/07595)); Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия); Термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот 1000 в комплекте с модулем реакционным оптическим CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc. («Био-Рад Лабораториес, Инк.»), США (ПУ № ФСЗ 2008/03399)); амплификатор детектирующий ДТ-96 по ТУ 9443-002-96301278-2007 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия (ПУ № ФСР 2007/01250); амплификатор детектирующий «ДТпрайм» по ТУ 9443-004-

96301278-2010 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия (РУ № ФСР 2011/10229))).

- 36. Холодильник от 2 до 8 °С с морозильной камерой от минус 24 до минус 16 °С.
- 37. Отдельный халат, шапочка, обувь и одноразовые перчатки.
- 38. Емкость для сброса наконечников.
- 39. ПО для запуска амплификации и автоматической обработки результатов AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS) версии 1.0.0 или выше.

ВЗЯТИЕ, ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА⁴

Материалом для исследования служат:

- фекалии,
- цельная венозная кровь,
- концентраты образцов воды,
- культуры микроорганизмов.

Фекалии

Взятие фекалий произвести из подгузника или предварительно продезинфицированного и промытого от следов дезинфектанта горшка или подкладного судна, на дно которого помещён одноразовый полиэтиленовый пакет. При дефекации нежелательно попадание в судно мочи. Использовать пробы фекалий массой (объёмом) ~1-3 г (~1-3 мл), которые необходимо забирать из нескольких мест пипеткой, лопаточкой либо рабочей частью зонда-тампона.

При наличии в испражнениях патологических примесей (слизь, гной и др.), за исключением крови, их включают в отбираемую пробу.

Допускается хранение образцов фекалий, фекальных мазков до проведения предобработки:

- при температуре от 18 до 25 °С – не более 6 часов;
- при температуре от 2 до 8 °С – не более 3 суток;
- при температуре от минус 24 до минус 16 °С – не более 7 суток.

⁴ См. также «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации» / Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. [и др.]. Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, 2021. 112 с. ISBN 978-5-6045286-6-2, DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>, веб-сайт <https://prepcr.crie.ru/>

Допускается однократное замораживание—оттаивание материала.

Цельная венозная кровь

Взятие крови следует производить натошак или через 3 часа после приема пищи в пробирку с 6% ЭДТА.

ВНИМАНИЕ! Гепарин в качестве антикоагулянта использовать нельзя!

После взятия крови пробирку следует плавно перевернуть вверх дном несколько раз, чтобы кровь в пробирке тщательно перемешалась с антикоагулянтом. После плавного перемешивания пробирку поместить в штатив.

Допускается хранение образцов цельной венозной крови до проведения ИТ:

- при температуре от 18 до 25 °С – не более 2 часов;
- при температуре от 2 до 8 °С – в течение 3 суток с момента взятия биологического материала.

Недопустимо замораживание образцов цельной венозной крови!

Культуры микроорганизмов

Предназначенные для исследования колонии микроорганизмов снять с поверхности плотной питательной среды одноразовой микробиологической петлей и ресуспендировать в 0,9 % стерильном растворе натрия хлорида (физиологический раствор). Визуально, используя стандарт мутности, или с помощью денситометра определить концентрацию микроорганизмов. Отобрать 1 мл материала и перенести в пробирку, используя пастеровскую пипетку.

При исследовании культуры, выросшей на жидкой питательной среде, из оригинального флакона отобрать 1 мл материала и перенести в пробирку, используя пастеровскую пипетку.

Допускается хранение образцов культур микроорганизмов до проведения предобработки:

- при температуре от 18 до 25 °С – не более 24 часов;
- при температуре от 2 до 8 °С – не более 7 суток;
- при температуре от минус 24 до минус 16 °С – в течение года;
- при температуре не выше минус 68 °С – длительно.

Допускается однократное замораживание-оттаивание материала.

Концентраты образцов воды

Взятие образцов воды производить в соответствии с МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов», МУК 4.2.2959-11 «Методы санитарно-микробиологического и санитарно-паразитологического анализа прибрежных вод морей в местах водопользования населения» или актуальными версиями документов, регламентирующих выявление специфических групп патогенов, действующими на территории Российской Федерации на момент проведения исследований.

Из водопроводных кранов отбор проб воды произвести после предварительного обжигания их спиртовым факелом и спуска воды в течение 10 мин при полном открытии крана. Объёмы отбираемой воды, методики культурального обогащения или концентрирования определяются требованиями нормативной документации к проведению обследования различных объектов.

Допускается хранение концентратов образцов воды до проведения предобработки:

- при температуре от 2 до 8 °С – не более 1 суток;
- при температуре от минус 24 до минус 16 °С – в течение 1 месяца;
- при температуре не выше минус 68 °С – длительно.

Допускается однократное замораживание-оттаивание материала.

ПОДГОТОВКА ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА К ЭКСТРАЦИИ ДНК⁴

Цельная венозная кровь, фекалии, концентраты образцов воды и культуры микроорганизмов требуют предварительной подготовки.

Цельная венозная кровь

250 мкл цельной венозной крови перенести в пробирку объемом 1,5 мл, используя наконечник с фильтром. Добавить 1 мл реагента «ГЕМОЛИТИК». Аккуратно перемешать содержимое пробирки на вортексе и оставить на 10-15 мин при

температуре от 18 до 25 °С, периодически перемешивая на вортексе. Центрифугировать 3 мин при 4 тыс. g (например, 8 тыс. об/мин для центрифуги MiniSpin, Eppendorf, Германия). Супернатант отобрать, используя наконечник без фильтра и отсасыватель медицинский, оставив 100 мкл надосадочной жидкости и осадок. После отмывки осадок клеток должен быть белым, допускается наличие только небольшого налета розоватого цвета над осадком (остатки разрушенных эритроцитов). При необходимости можно повторить отмывку реагентом «ГЕМОЛИТИК». Полученный осадок должен быть немедленно лизирован (добавить 300 мкл раствора для лизиса и в последующем экстрагировать ДНК в соответствии с инструкцией к комплекту реагентов «РИБО-преп», не добавляя раствор для лизиса повторно).

Фекалии

Приготовление фекальной суспензии

В пробирки объемом 1,5 мл с 1 мл фосфатно-солевого буферного раствора (при необходимости хранения фекальной суспензии более 24 ч при температуре ниже 0 °С использовать 15-20 % раствор глицерина в фосфатно-солевом буферном растворе) внести 0,1 г (0,1 мл) фекалий и тщательно перемешать на вортексе до образования однородной суспензии. Оптимальная концентрация суспензии ~10 % (по объёму осадка после центрифугирования). Сбросить капли с крышек пробирок кратковременным центрифугированием на вортексе (не более 10 с).

Фекалии водянистой полупрозрачной консистенции использовать для экспресс-фильтрации без предварительного получения суспензии.

Проведение экспресс-фильтрации фекальной суспензии

Для экспресс-фильтрации использовать 2 наконечника объемом 1 мл (один с аэрозольным фильтром, другой – без фильтра) и рабочую часть зонда-тампона. В наконечник без аэрозольного фильтра вставить рабочую часть зонда-тампона, длина рукоятки которого не должна превышать 1,5 см, и зафиксировать проталкиванием в суженную часть наконечника. Наконечником с аэрозольным фильтром отобрать 1 мл фекальной суспензии, вставить его в подготовленный наконечник с фильтром до крепкого сцепления наконечников во

избежание разбрызгивания и под давлением провести фильтрацию в чистую пробирку. При затруднённой фильтрации рекомендуется уменьшить концентрацию фекальной суспензии. Для экстракции нуклеиновых кислот использовать 100 мкл осветлённого фильтрата.

Допускается хранение предобработанных образцов фекалий до проведения ИТ:

- при температуре от минус 24 до минус 16 °С – в течение 7 суток;
- при температуре не выше минус 68 °С – длительно.

Допускается однократное замораживание-оттаивание материала.

Концентраты образцов воды

Образцы воды из различных источников подлежат исследованию на наличие возбудителей инфекционных заболеваний только после проведения их культурального обогащения или концентрирования.

При выявлении НК патогенных бактериальных агентов используются методы обогащения в соответствии с МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов», МУК 4.2.2959-11 «Методы санитарно-микробиологического и санитарно-паразитологического анализа прибрежных вод морей в местах водопользования населения», если иные требования не предусмотрены нормативной документацией, регламентирующей методы выявления специфических групп патогенов.

Культуры микроорганизмов, выросшие на плотной или жидкой питательных средах

Культуру микроорганизмов разводят стерильным физиологическим раствором до концентрации 10^6 - 10^7 м.т./мл и 100 мкл суспензии используют для экстракции ДНК.

ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРОБ ИССЛЕДУЕМОГО МАТЕРИАЛА

Ограничения по использованию проб

Непригодными для исследования являются:

- образцы фекалий, взятые непосредственно из судна для дефекации или другой емкости многократного

использования (вне зависимости от методов их дезинфекции);

- образцы цельной венозной крови, взятые в пробирки с гепарином в качестве антикоагулянта;
- образцы цельной венозной крови, содержащие кровяной сгусток или подвергшиеся заморозке.

Потенциально интерферирующие вещества

Для оценки потенциальной интерференции были выбраны эндогенные и экзогенные вещества, которые могут присутствовать в биологическом материале, используемом для исследования (см. табл. 7).

Были протестированы модельные образцы фекалий и цельной венозной крови без добавления и с добавлением потенциально интерферирующих веществ. Концентрация каждого потенциально интерферирующего вещества указана в табл. 7. Модельные образцы фекалий и цельной венозной крови содержали стандартный образец предприятия с концентрацией ДНК *Salmonella* spp. 2×10^5 ГЭ (копий)/мл.

Таблица 7

Вид биологического материала	Вид потенциального интерферента	Потенциальный интерферент	Протестированная концентрация в образце	Наличие интерференции
Цельная венозная кровь	Эндогенные вещества	Гемоглобин	0,21 г/мл	Не обнаружено
		Амикацин	30 мкг/мл	Не обнаружено
	Экзогенные вещества	Цефотаксим	12 г	Не обнаружено
		Цефтриаксон	1500 мкг/мл	Не обнаружено
		Цефепим	1000 мкг/мл	Не обнаружено
		Преднизолон	100 мг/мл	Не обнаружено
Фекалии	Эндогенные вещества	Цельная кровь	до 40% (объем интерферента к объему исследуемого образца)	Не обнаружено
		Муцин (слизь)	до 3% (вес препарата к объему исследуемого образца)	Не обнаружено
	Экзогенные вещества	«Энтерофурил», суспензия для приема внутрь (Босналек АО, Босния и Герцеговина)	до 4,25 мг/мл	Не обнаружено
		«Энтеросгель», паста для приема внутрь (сладкая) («ТНК СИЛМА», Россия)	до 174,75 мг/мл	Не обнаружено
		Декстрин (Россия)	до 68,6 мг/мл	Не обнаружено
		«Лоперамид-Акрихин» («Акрихин», Россия)	до 5 мг/мл	Не обнаружено
		«Гидрокортизон» мазь для наружного применения 1% («НижФарм», Россия)	до 3% (вес препарата к объему исследуемого образца)	Не обнаружено

ФОРМА IT-200**СОСТАВ**

Реагент	Описание	Объем, мл	Количество пробирок, шт
IT-mix-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	1,0	1
IT-mix-H	Прозрачная бесцветная жидкость	1,0	1
C+ IT-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	0,1	1
C–	Прозрачная бесцветная жидкость	1,0	2
IC	Прозрачная бесцветная жидкость	1,0	2

Программное обеспечение AmpliSens® SL-IT Soft версия 1 и руководство оператора – на электронном носителе или на сайте Изготовителя (www.amplisens.ru).

Эксплуатационная документация в составе: инструкция по применению, паспорт качества набора реагентов, вкладыши к набору реагентов, краткое руководство к набору реагентов – на бумажном носителе и на сайте Изготовителя (www.amplisens.ru).

ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из следующих этапов:

- экстракция ДНК из исследуемых образцов,
- изотермическая амплификация ДНК с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»,
- анализ и интерпретация результатов.

ЭКСТРАКЦИЯ ДНК ИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ

Для экстракции ДНК используется комплект реагентов «РИБО-преп». Порядок работы с комплектом реагентов «РИБО-преп» смотрите в инструкции к данному комплекту.

Экстракция ДНК из каждого исследуемого образца проводится в присутствии внутреннего контрольного образца (ВКО) – **IC**. Каждая индивидуальная постановка должна сопровождаться постановкой двух контролей: отрицательного контроля экстракции (**OK**) и положительного контроля экстракции (**ПК**).

Объемы реагентов и образцов при экстракции с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп»:

При экстракции из цельной венозной крови после обработки гемолитиком внести в каждую пробирку **IC**.

Объем **IC** – **10 мкл** в каждую пробирку.

Объем исследуемого образца – **100 мкл**.

В пробирку отрицательного контроля экстракции (**OK**) внести **100 мкл С–**.

В пробирку положительного контроля экстракции (**ПК**) внести **90 мкл С–** и **10 мкл С+ IT-SL**.

Объем элюции – **50 мкл** (допускается увеличение объема элюции до 100 мкл).

ИЗОТЕРМИЧЕСКАЯ АМПЛИФИКАЦИЯ С ДЕТЕКЦИЕЙ В РЕЖИМЕ «РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ»

Выбор пробирок для проведения ИТ зависит от используемого амплификатора.

Для внесения в пробирки реагентов, проб ДНК и контрольных образцов используются одноразовые наконечники с фильтрами.

А. Подготовка проб для ИТ

Общий объем реакционной смеси – 20 мкл, включая объем пробы ДНК – 10 мкл.

1. Рассчитать количество каждого реагента, требующееся для приготовления реакционной смеси. На одну реакцию требуется **5 мкл IT-mix-SL** и **5 мкл IT-mix-H**. Смесь готовить на общее число исследуемых и контрольных образцов (количество контрольных образцов см. в п. 7) плюс запас на 2 реакции.

ВНИМАНИЕ! Компоненты реакционной смеси следует смешивать непосредственно перед проведением исследования.

2. Перемешать содержимое пробирок с **IT-mix-SL**, осадить капли на вортексе. Содержимое пробирки с **IT-mix-H** перемешать пипетированием, осадить капли на вортексе.
3. В отдельной пробирке приготовить реакционную смесь. Смешать необходимое количество **IT-mix-SL** и **IT-mix-H**. **Тщательно перемешать**, осадить капли на вортексе.
4. Отобрать необходимое количество пробирок или стрипов для ИТ исследуемых и контрольных проб.
5. Внести в каждую пробирку по **10 мкл** приготовленной реакционной смеси. Неиспользованные остатки реакционной смеси выбросить.
6. В пробирки с реакционной смесью внести по **10 мкл проб ДНК**, полученных в результате экстракции из исследуемых образцов.
7. Поставить контрольные реакции:
 - а) **положительный контроль экстракции (ПК)** – в пробирку с реакционной смесью внести **10 мкл** пробы, экстрагированной из **С+**.
 - б) **отрицательный контроль экстракции (ОК)** – в пробирку с реакционной смесью внести **10 мкл** пробы, экстрагированной из **С–**.

ВНИМАНИЕ! При подозрении на возможную контаминацию в лаборатории необходима постановка отрицательного контроля ИТ (К–). Для этого в пробирку с реакционной смесью внести **10 мкл С–** (без этапа экстракции).

8. Перемешать содержимое пробирок, не допуская появления пены, осадить капли на вортексе.

ВНИМАНИЕ! Провести ИТ сразу после соединения реакционной смеси с ДНК-пробами и контролями.

Б. Проведение ИТ с детекцией в режиме «реального времени»

1. Установить пробирки в ячейки реакционного модуля прибора. Рекомендуется в случае неполной загрузки приборов планшетного типа дополнительно установить пустые пробирки по углам реакционного модуля амплификатора.
2. Запустить программу амплификации с детекцией флуоресцентного сигнала:
 - а) либо с использованием ПО AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS) совместно с ПО AmpliSens® SL-IT Soft согласно руководству оператора;

Примечание – Детектирующий амплификатор должен быть совместим с ПО AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS).

- б) либо в ручном режиме, запрограммировав амплификатор для выполнения программы, указанной в табл. 8.

Таблица 8

Программа амплификации и детекции флуоресцентного сигнала

Температура, °C	Время	Детекция по каналу для флуорофора	Количество циклов
65	30 с	FAM, JOE	50

Примечания:

1. Не допускается совместная постановка с изотермическими наборами с флуоресцентной детекцией по единственному каналу.
2. При одновременном проведении нескольких тестов допускается задать в программе наибольшее количество циклов амплификации из указанных в инструкциях к используемым наборам реагентов. Флуоресцентные сигналы, соответствующие увеличенному количеству циклов, не учитываются при анализе и интерпретации результатов (см. вкладыш к набору реагентов).

ВНИМАНИЕ! В процессе ИТ образуется больше продуктов амплификации, чем в ПЦР, поэтому требуется особая осторожность при утилизации продуктов ИТ.

В. Анализ и интерпретация результатов

ВНИМАНИЕ! Установление диагноза и назначение лечения должны производиться врачом соответствующей специализации.

Анализируют кривые накопления флуоресцентного сигнала, свидетельствующего о накоплении продукта амплификации в соответствии с табл. 9:

Таблица 9

Канал для флуорофора	FAM	JOE
Продукт амплификации	ДНК <i>Salmonella</i> spp.	ДНК ВКО

Анализ и интерпретацию результатов проводят вручную с помощью ПО прибора, используемого для проведения ИТ с детекцией в режиме «реального времени», или в автоматическом режиме с помощью ПО AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS) совместно с ПО AmpliSens® SL-IT Soft. Порядок работы с ПО AmpliSens® SL-IT Soft описан в руководстве оператора.

Результаты интерпретируют на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции, имеющей экспоненциальный подъем, с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяет наличие (или отсутствие) для данной пробы ДНК значения порогового цикла (*Ct*). При использовании ПО AmpliSens® RealTime Soft (ПО ARTS) совместно с ПО AmpliSens® SL-IT Soft значения *Ct* определяются автоматически.

Анализируют значения пороговых циклов (*Ct*) образцов относительно граничных значений, указанных во вкладыше к набору реагентов, в соответствии с табл. 10.

Таблица 10

Интерпретация результатов анализа исследуемых образцов

Значение порогового цикла (<i>Ct</i>) по каналу для флуорофора		Результат
FAM	JOE	
отсутствует или больше граничного	<u>определено меньше граничного</u>	ДНК <i>Salmonella</i> spp. НЕ обнаружена
<u>определено меньше граничного</u>	определено или отсутствует	ДНК <i>Salmonella</i> spp. обнаружена
отсутствует или больше граничного	отсутствует или больше граничного	Невалидный. Требуется повторить исследование

Контроль качества исследования

Результат исследования считается валидным, если получены правильные результаты для контролей этапов экстракции и амплификации в соответствии с табл. 11 и вкладышем, прилагаемым к набору реагентов.

Таблица 11

Результаты для контролей различных этапов исследования

Контроль	Контролируемый этап исследования	Значение порогового цикла (Ct) по каналу для флуорофора	
		FAM	JOE
ПК	Экстракция ДНК	<u>определено меньше граничного</u>	<u>определено меньше граничного</u>
ОК	Экстракция ДНК	отсутствует	<u>определено меньше граничного</u>
К–	ИТ	отсутствует	отсутствует

ВНИМАНИЕ! Настройки приборов и граничные значения указаны во вкладыше, прилагаемом к набору реагентов.

При наличии отклонений результатов для контролей от указанных выше интерпретация ряда исследуемых образцов невозможна (см. «Возможные ошибки»).

Возможные ошибки:

1. Для положительного контроля экстракции (ПК) значение порогового цикла (Ct) по каналам для флуорофоров FAM и/или JOE отсутствует или превышает граничное. Необходимо повторить исследование, начиная с этапа экстракции ДНК, для всех образцов.
2. Для отрицательного контроля экстракции (ОК):
 - а) по каналу для флуорофора FAM определено значение порогового цикла (Ct). Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов или исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить исследование для всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа экстракции ДНК.
 - б) по каналу для флуорофора JOE значение порогового цикла (Ct) отсутствует или больше граничного. Это

означает, что ОК не выполнил функцию контроля контаминации. Требуется повторное ПЦР-исследование всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа экстракции ДНК.

3. Для отрицательного контроля амплификации (К-):
 - а) по каналу для флуорофора FAM определено значение порогового цикла (C_t). Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов или исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить амплификацию и детекцию для всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма.
 - б) по каналу для флуорофора JOE определено значение порогового цикла (C_t). Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов или исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить амплификацию и детекцию для всех образцов, в которых не обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма.
4. Для исследуемого образца определено значение порогового цикла, при этом на графике флуоресценции отсутствует участок характерного экспоненциального подъема (график представляет собой приблизительно прямую линию). Необходимо проверить правильность выбранного уровня пороговой линии или параметров расчета базовой линии. Если результат получен при правильном уровне пороговой линии (базовой линии), требуется повторно провести амплификацию и детекцию для этого образца.

СРОК ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

Срок годности. 12 мес. Набор реагентов с истекшим сроком годности применению не подлежит. Срок годности вскрытых реагентов соответствует сроку годности, указанному на этикетках для невскрытых реагентов, если в инструкции не указано иное.

Транспортирование. Набор реагентов транспортировать при температуре от 2 до 8 °С не более 10 сут в термоконтейнерах, содержащих хладоэлементы, всеми видами крытых транспортных средств.

Хранение.

Форма IT-200. Хранить в холодильной камере при температуре от 2 до 8 °С. IT-mix-SL хранить в защищенном от света месте.

Холодильные камеры должны обеспечивать регламентированный температурный режим.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ИЗГОТОВИТЕЛЯ

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

Медицинское изделие техническому обслуживанию и ремонту не подлежит.

Рекламации на качество набора реагентов направлять по адресу 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3А, e-mail: obtk@pcr.ru. Отзывы и предложения о продукции AmpliSens® вы можете оставить, заполнив анкету потребителя на сайте: www.amplisens.ru.

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

СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПЕЧАТНОЙ ПРОДУКЦИИ



Номер по каталогу



Содержимого достаточно
для проведения <n> тестов



Код партии



Использовать до



Медицинское изделие
для диагностики *in vitro*



Обратитесь к инструкции по
применению или к
инструкции по применению
в электронном виде



Дата изменения



Температурный диапазон



Изготовитель



Не допускать воздействия
солнечного света



Дата изготовления

Прошито, пронумеровано и скреплено печатью: 29

Где-то где-то лист 06

Руководитель службы регистрации медицинских изделий
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
(Доверенность № 188/23 от 16.11.2023 г.)

А.О.Лисицына А.О.Лисицына

« 19 » 03 20 24 г.

М.П.



«УТВЕРЖДАЮ»

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

В.Г. Акимкин

« 20 » февраля 2024 г.

РУКОВОДСТВО ОПЕРАТОРА

по применению программного обеспечения

AmpliSens® SL-IT Soft

AmpliSens®



ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора,
Российская Федерация, 111123,
г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А
г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, стр. 6
тел. (495) 974 9642, e-mail: amplisens@pcr.ru

IVD

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	3
НАЗНАЧЕНИЕ.....	4
ПРИНЦИП РАБОТЫ.....	4
УСЛОВИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОГРАММЫ	4
Требования к техническим средствам оператора	4
Требования к входным данным	5
Требования к информационной безопасности	5
ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОГРАММЫ.....	5
Загрузка ПО AmpliSens® SL-IT Soft в ПО ARTS	5
Формирование и запуск постановки	6
Анализ и интерпретация результатов	6
Авторизация результатов ИТ-исследования	9
Формирование бланка с результатами	9
СООБЩЕНИЯ ОПЕРАТОРУ	10
ТЕХНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА И ИНФОРМАЦИЯ О РАЗРАБОТЧИКЕ	11

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В настоящем руководстве применяются следующие сокращения и обозначения:

ВКО	- внутренний контрольный образец
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
Детектирующий амплификатор	- прибор для проведения амплификации с детекцией в режиме «реального времени»
ИТ	- изотермическая амплификация
К–	- отрицательный контроль амплификации
ОК	- отрицательный контроль экстракции
ОКО	- отрицательный контрольный образец
ПК	- положительный контроль экстракции
ПО	- программное обеспечение, программа
Ct	- cycle threshold (пороговый цикл)
IT	- isothermal amplification
SL	- <i>Salmonella</i> spp.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Наименование ПО: AmpliSens® SL-IT Soft.

Версия ПО: 1 (номера минорных и незначимых изменений не указаны).

Способ размещения и доступа ПО: входит в состав набора реагентов AmpliSens® SL-IT. ПО AmpliSens® SL-IT Soft и руководство оператора предоставляются на электронном носителе или на сайте Изготовителя (www.amplisens.ru).

Класс безопасности: Класс А в соответствии с п.4.3 ГОСТ IEC 62304.

Порядок нумерации версий ПО: Обозначение версии состоит из трех чисел, разделенных точками, означающих нумерацию мажорных, минорных и незначимых изменений соответственно. Мажорные изменения означают изменение функционального назначения, принципа работы, структуры и функций составных частей ПО; минорные изменения означают изменения названий и обозначений в информационном блоке ПО; незначимые изменения означают изменения (включая исправление ошибок) и доработки, не изменяющие функции, описанные для мажорных и минорных изменений.

Примечание – При обозначении версии ПО в составе набора реагентов AmpliSens® SL-IT номера минорных и незначимых изменений не указываются. Полная версия ПО, включая номера минорных и незначимых изменений, указана во вкладыше к набору реагентов и в интерфейсе ПО.

ПО соответствует требованиям ГОСТ IEC 62304.

НАЗНАЧЕНИЕ

Программное обеспечение AmpliSens® SL-IT Soft предназначено для автоматического программирования детектирующего амплификатора и автоматической обработки и интерпретации результатов ИТ-исследования при использовании набора реагентов AmpliSens® SL-IT (далее – набор реагентов). ПО AmpliSens® SL-IT Soft представляет собой программу, содержащую критерии анализа кривых флуоресценции и алгоритм интерпретации результатов, а также информацию об анализатах, используемом биологическом материале, реагентах и контрольных образцах, программе амплификации, указанных в инструкции к набору реагентов.

ПРИНЦИП РАБОТЫ

Для работы ПО AmpliSens® SL-IT Soft необходимо ПО AmpliSens® RealTime Soft (далее – ПО ARTS).

В соответствии с информацией об используемом биологическом материале, реагентах, контрольных образцах и программе амплификации, указанной в ПО AmpliSens® SL-IT Soft, ПО ARTS осуществляет запуск детектирующих амплификаторов. После завершения амплификации ПО ARTS визуализирует полученные флуоресцентные кривые и осуществляет автоматический экспорт полученных данных для контрольных и исследуемых образцов в ПО AmpliSens® SL-IT Soft.

ПО AmpliSens® SL-IT Soft проводит автоматическую интерпретацию результатов с использованием полученных значений пороговых циклов (C_t), включая оценку валидности контрольных образцов и ИТ-исследования в целом. Полученные в ПО AmpliSens® SL-IT Soft результаты автоматически передаются в ПО ARTS для их визуализации оператору.

Допускается программирование и запуск детектирующего амплификатора без использования ПО AmpliSens® SL-IT Soft и ПО ARTS. В этом случае файл с данными, полученный на детектирующем амплификаторе, можно экспортировать в ПО AmpliSens® SL-IT Soft для дальнейшей автоматической интерпретации результатов.

Технологии искусственного интеллекта в ПО AmpliSens® SL-IT Soft не используются.

УСЛОВИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОГРАММЫ

Требования к техническим средствам оператора

Персональный компьютер с предустановленным ПО ARTS. Системные требования к персональному компьютеру указаны в руководстве оператора ПО ARTS.

Для установки ПО ARTS необходимо обратиться в техническую поддержку для загрузки и запуска установочных файлов ПО ARTS.

Требования к входным данным

Обозначения ячеек исследуемых и контрольных образцов в интерфейсе ПО ARTS должны строго соответствовать их фактическому расположению в реакционном блоке детектирующего амплификатора.

Требования к информационной безопасности

Влияние угроз и уязвимостей ПО на пользователей или пациентов отсутствует.

ПО не содержит и не обрабатывает персональные данные пациентов.

Средства криптографической защиты в ПО не используются.

Доступ к ПО осуществляется с помощью авторизации пользователя в ПО ARTS (учетная запись). Уровень доступа пользователей должен быть обеспечен исходя из требуемой функциональности.

В рамках инфраструктуры информационных технологий, использующей ПО, необходимо:

- предпринять меры обеспечения информационной безопасности и кибербезопасности для непрерывного функционирования программного обеспечения и исключения возможности несанкционированного доступа к информации в программном обеспечении;
- обеспечить наличие регулярных архивных копий ПО с возможностью их восстановления;
- использовать средства защиты от вредоносных программ;
- соблюдать требования к информационной безопасности, указанные в руководстве оператора ПО ARTS.

ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОГРАММЫ

Загрузка ПО AmpliSens® SL-IT Soft в ПО ARTS

Загрузка ПО AmpliSens® SL-IT Soft в ПО ARTS при наличии подключения персонального компьютера к сети Интернет производится автоматически при запуске ПО ARTS.

При отсутствии подключения персонального компьютера к сети Интернет загрузка в ПО ARTS производится вручную с электронного носителя путем выбора файла с пакетом ПО, включающим ПО AmpliSens® SL-IT Soft. Для этого в меню **Постановки** выбрать **Пакеты ПО – Загрузить пакет**.

После завершения загрузки установленное ПО отображается в списке **Пакеты ПО** и доступно для формирования и расчета постановок.

Версия ПО AmpliSens® SL-IT Soft отображается в меню **Каталог методик** в столбце **Версия**, а также в меню **Постановки - Пакеты ПО**, после выбора пакета (версия ПО отображается с указанием номеров минорных и незначимых изменений).

Формирование и запуск постановки

Формирование постановки производится с использованием интерфейса ПО ARTS. В соответствии с руководством оператора к ПО ARTS необходимо выполнить следующие действия:

1. Открыть ПО ARTS.
2. Зарегистрировать серию набора реагентов и ввести переменную информацию (при наличии), используя информацию из вкладыша к данной серии набора реагентов.
3. При необходимости сформировать список образцов для исследования с применением набора реагентов (вручную или загрузить из лабораторных информационных систем).
4. Выбрать детектирующий амплификатор и необходимый реакционный блок.
5. Сформировать постановку. Для этого во вкладке, соответствующей выбранному прибору, выбрать **Постановка - Новая постановка**:
 - 5.1. Выбрать из списка доступных программных обеспечений ПО AmpliSens® SL-IT Soft и серию набора реагентов.
 - 5.2. На схематическом изображении реакционного блока детектирующего амплификатора в используемых ячейках разместить образцы из списка, сформированного в п.3 (или ввести их обозначения вручную), и контрольные образцы.
 - 5.3. Сохранить постановку нажатием кнопки **Сохранить**.
6. Для автоматического запуска амплификации нажать кнопку **Старт**. Ход амплификации отобразится в виде кривых накопления флуоресценции.

Примечание – Допускается программирование и запуск детектирующего амплификатора вручную в соответствии с программой амплификации, указанной в инструкции к набору реагентов.

Анализ и интерпретация результатов

После завершения амплификации ПО ARTS автоматически визуализирует кривые флуоресценции.

Примечание – Если детектирующий амплификатор был запрограммирован и запущен вручную, необходимо сформировать постановку, как описано в разделе «Формирование и запуск постановки», нажать кнопку **Выбрать файл** для указания пути к файлу с детектирующего амплификатора и нажать **Рассчитать**.

Соответствие названий флуорофоров и каналов детекции в ПО ARTS указано в таблице 1.

Таблица 1

Флуорофор	FAM	JOE
Название канала детекции в ПО ARTS	FAM	HEX

В соответствии с критериями анализа кривых флуоресценции, указанными в ПО AmpliSens® SL-IT Soft, автоматически определяется статус каждой кривой по каждому каналу детекции: положительный, отрицательный или сомнительный.

Статус присваивается на основании критериев, оценивающих отклонения формы кривой накопления флуоресценции от нормальной (S-образной) формы, например:

- наличие неспецифических скачков флуоресцентного сигнала;
- низкое соотношение сигнал/шум;
- кинетика накопления флуоресцентного сигнала, отличная от S-образной.

Сомнительные кривые классифицируются на «Сомнительно +» и «Сомнительно –», что следует интерпретировать как:

«Сомнительно +» – наиболее вероятно, что для кривой получен положительный результат, требуется подтверждение.

«Сомнительно –» – наиболее вероятно, что для кривой получен отрицательный результат, требуется подтверждение.

Каждой сомнительной кривой необходимо присвоить статус: «Положительный», «Отрицательный» или сделать заключение о необходимости повторного исследования данного образца. Для этого:

1. Отобразить кривые по всем каналам детекции в режиме отображения «сырых» данных с прибора (режим «RAW»).

ВНИМАНИЕ! Не следует принимать решение о статусе сомнительной кривой на основании просмотра нормализованных кривых (режим «Norma»), т.к. в данном режиме отображаются флуоресцентные кривые после математической обработки.

2. Отфильтровать кривые со статусом «Сомнительный» по каждому каналу. В скобках рядом с названием канала указано количество сомнительных кривых.
3. В списке образцов последовательно присвоить кривым статус «Положительный», «Отрицательный» или сделать заключение о необходимости повторного

исследования данного образца («Перестановка» – образцы будут возвращены в список образцов для возможности повторного исследования).

ВНИМАНИЕ! Присвоение статуса сомнительным кривым производится на основании экспертного мнения сотрудника лаборатории, осуществляющего анализ результатов. В случае если для сомнительной флуоресцентной кривой не удастся принять однозначного решения по ее статусу, рекомендуется провести повторное исследование для данного образца.

После просмотра кривых флуоресценции и присвоения статуса всем сомнительным флуоресцентным кривым необходимо нажать кнопку **Результат** для интерпретации результатов.

Во вкладке **AmpliSens SL-IT Soft** будут выведены результаты, автоматически полученные ПО AmpliSens® SL-IT Soft на основании значений порогового цикла (C_t) для исследуемых образцов, включая оценку валидности контрольных образцов и ИТ-исследования в целом.

Результаты для контрольных образцов выводятся в виде таблицы с детализацией по каналам детекции. Если для одного или нескольких контрольных образцов получено сообщение об ошибке, данный результат дублируется в строке статуса постановки.

Результаты для исследуемых образцов выводятся в качественном формате в виде таблицы с учетом статуса контролей и указанием канала детекции.

Возможные варианты интерпретации результатов исследуемых образцов указаны в таблице 2.

Таблица 2

Качественное определение
Обнаружено
Не обнаружено
Невалидный (ВКО)

Возможные варианты результатов для контролей и интерпретации результатов для исследуемых образцов с учетом статуса контролей указаны в таблице 3.

Статус контроля	Интерпретация результатов для исследуемых образцов с учетом статуса контроля
	Качественное определение
	В соответствии с таблицами 1 и 2
Ошибка ПК	Интерпретация невозможна для всех образцов
Ошибка ПК (по каналу ВКО)	Интерпретация невозможна для всех образцов
Контаминация ОКО	Интерпретация невозможна для образцов, в которых обнаружен определяемый аналит
Ошибка ОКО	Интерпретация невозможна для образцов, в которых обнаружен определяемый аналит
Контаминация К–	Интерпретация невозможна для образцов, в которых обнаружен определяемый аналит
Контаминация К– (по каналу ВКО)	Интерпретация невозможна для образцов, в которых не обнаружен определяемый аналит

В случаях, перечисленных в таблице 3, для соответствующих исследуемых образцов в таблице результатов выводится сообщение «Интерпретация невозможна» с указанием причины (например, «Интерпретация невозможна (Ошибка ПК)»).

Авторизация результатов ИТ-исследования

После вывода результатов для исследуемых образцов во вкладке **AmpliSens SL-IT Soft** необходимо авторизовать (подтвердить) или отвергнуть (отклонить) результаты автоматической интерпретации. Возможны следующие действия в соответствии с руководством оператора к ПО ARTS:

1. Отправка образца на повторное ИТ-исследование.
2. Отмена результата ИТ-исследования всех образцов в постановке.
3. Авторизация результата ИТ-исследования каждого образца.
4. Авторизация результата ИТ-исследования всех образцов в постановке.
5. Выгрузка результатов ИТ-исследования в виде файла в формате CSV (в формате электронной таблицы).
6. Выгрузка постановки в отдельный файл для просмотра в ПО ARTS.
7. Закрытие вкладки с результатами ИТ-исследования. Вкладка **AmpliSens SL-IT Soft** будет закрыта, результаты ИТ-исследования будут сохранены. Для возвращения к результатам ИТ-исследования необходимо во вкладке **Список постановок** выбрать из списка необходимую постановку и открыть ее двойным щелчком левой кнопки мыши.

Формирование бланка с результатами

ВНИМАНИЕ! Только авторизованные результаты ИТ-исследования, полученные с помощью ПО AmpliSens® SL-IT Soft, передаются в ПО ARTS для формирования

бланков с результатами для исследуемых образцов и/или передачи в лабораторную информационную систему.

Формирование бланков с результатами производится оператором в ПО ARTS. Поиск, просмотр и печать бланков осуществляется через интерфейс ПО ARTS в соответствии с руководством оператора ПО ARTS.

ВНИМАНИЕ! Установление диагноза и назначение лечения должны производиться врачом соответствующей специализации.

СООБЩЕНИЯ ОПЕРАТОРУ

Сообщение	Причина сообщения	Дальнейшие действия оператора
Для AmpliSens® SL-IT Soft не размещен контроль ПК	В реакционном блоке не размещен ПК	Указать положение ПК в реакционном блоке, используя кнопку ПК
Для AmpliSens® SL-IT Soft не размещен контроль ОК	В реакционном блоке не размещен ОК	Указать положение ОК в реакционном блоке, используя кнопку ОК
Ошибка ПК	Значение <i>Ct</i> для ПК отсутствует или превышает граничное по каналу для флуорофора FAM	Необходимо повторить исследование, начиная с этапа экстракции ДНК, для всех образцов.
Ошибка ПК (по каналу ВКО)	Значение <i>Ct</i> для ПК отсутствует или превышает граничное по каналу для флуорофора JOE	Необходимо повторить исследование, начиная с этапа экстракции ДНК, для всех образцов
Контаминация ОКО	Определено значение <i>Ct</i> для ОК по каналу для флуорофора FAM	Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов или исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить исследование для всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа экстракции ДНК
Контаминация К–	Определено значение <i>Ct</i> для К- по каналу для флуорофора FAM	Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов, исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить исследование для всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа амплификации

Сообщение	Причина сообщения	Дальнейшие действия оператора
Контаминация К– (по каналу ВКО)	Определено значение <i>Ct</i> для К- по каналу для флуорофора JOE	Вероятна контаминация лаборатории продуктами амплификации или контаминация реагентов, исследуемых образцов на каком-либо этапе исследования. Необходимо предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и повторить исследование для всех образцов, в которых не обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа амплификации
Ошибка ОКО	Значение <i>Ct</i> для ОК отсутствует или превышает граничное по каналу для флуорофора JOE	Это означает, что ОК не выполнил функцию контроля контаминации. Требуется повторное ИТ-исследование всех образцов, в которых обнаружена ДНК анализируемого микроорганизма, начиная с этапа экстракции ДНК

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА И ИНФОРМАЦИЯ О РАЗРАБОТЧИКЕ

При выявлении сбоев в работе ПО AmpliSens® SL-IT Soft рекомендуется обращаться в техническую поддержку. При обращении в техническую поддержку необходимо предоставить следующую информацию:

- Номер версии ПО AmpliSens® SL-IT Soft и ПО ARTS.
- Описание ошибки (текст или изображение).
- Описание действия / последовательности действий, при которых возникла ошибка.
- Контакты для обратной связи.

Сотрудники технической поддержки могут запросить дополнительную информацию для решения вопроса.

Телефон: +7 (495) 304 22 06 в рабочие часы организации.

Почта: lab@amplisens.ru в режиме 24x7.

Разработчик ПО: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Руководство оператора и интерфейс программного обеспечения разработаны на русском языке и могут быть переведены на другие языки без внесения изменений в программный код ПО.

Прошито, пронумеровано и скреплено печатью: одинажды лист 01

Руководитель службы регистрации медицинских изделий
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
(Доверенность № 188/23 от 16.11.2023 г.)



А.О.Лисицына

А.О.Лисицына

« 19 » 03 20 24 г.

М.П.

ПАСПОРТ КАЧЕСТВА

«Набор реагентов для качественного определения ДНК *Salmonella* spp. методом изотермической амплификации (ИТ) AmpliSens® SL-ИТ»

Форма ИТ-200	LOT 03.10.23	 2023-10-03
		 2024-10-03

ТУ 21.20.23-455-01897593-2023

Комплектность, упаковка и маркировка набора указанной серии соответствуют требованиям ТУ.

1. Технические характеристики:

Наименование показателя	Норма	Результаты контроля
Положительный результат для образца ПК (положительный контроль экстракции)	Определено значение <i>Ct</i> меньше граничного по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует
Положительный результат для образца ПК, разведенного в 5 раз	Определено значение <i>Ct</i> меньше граничного (для исследуемых образцов) по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует
Отрицательный результат для образца ОК (отрицательный контроль экстракции)	Значение <i>Ct</i> отсутствует по каналу для флуорофора FAM, а по каналу для флуорофора JOE определено значение <i>Ct</i> меньше граничного	соответствует
Отрицательный результат для образца К– (отрицательный контроль ИТ)	Значение <i>Ct</i> отсутствует по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует

2. Состав, внешний вид:

Наименование реагента	Характеристика и нормы	Результаты контроля	В составе формы комплектации
ИТ-mix-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	ИТ-200
ИТ-mix-H	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	ИТ-200
С+ ИТ-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	ИТ-200
С–	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	ИТ-200
IC	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	ИТ-200

3. Условия транспортирования и хранения:

Транспортирование. Набор реагентов транспортировать при температуре от 2 до 8 °С не более 10 сут в термоконтейнерах, содержащих хладоэлементы, всеми видами крытых транспортных средств.

Хранение.

Форма ИТ-200. Хранить в холодильной камере при температуре от 2 до 8 °С. ИТ-mix-SL хранить в защищенном от света месте. Холодильные камеры должны обеспечивать регламентированный температурный режим.

Дата выдачи

03.10.23

Руководитель ПКК



(Коды О.И.)
(Ф.И.О.)

Форма ИТ-200: REF H-4551-10

ПАСПОРТ КАЧЕСТВА

«Набор реагентов для качественного определения ДНК *Salmonella* spp. методом изотермической амплификации (ИТ) AmpliSens® SL-IT»

Форма IT-200	LOT A03.10.23	 2023-10-03
		 2024-10-03

ТУ 21.20.23-455-01897593-2023

Комплектность, упаковка и маркировка набора указанной серии соответствуют требованиям ТУ.

1. Технические характеристики:

Наименование показателя	Норма	Результаты контроля
Положительный результат для образца ПК (положительный контроль экстракции)	Определено значение <i>Ct</i> меньше граничного по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует
Положительный результат для образца ПК, разведенного в 5 раз	Определено значение <i>Ct</i> меньше граничного (для исследуемых образцов) по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует
Отрицательный результат для образца ОК (отрицательный контроль экстракции)	Значение <i>Ct</i> отсутствует по каналу для флуорофора FAM, а по каналу для флуорофора JOE определено значение <i>Ct</i> меньше граничного	соответствует
Отрицательный результат для образца К- (отрицательный контроль ИТ)	Значение <i>Ct</i> отсутствует по каналам для флуорофоров FAM и JOE	соответствует

2. Состав, внешний вид:

Наименование реагента	Характеристика и нормы	Результаты контроля	В составе формы комплектации
IT-mix-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	IT-200
IT-mix-H	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	IT-200
C+ IT-SL	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	IT-200
C-	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	IT-200
IC	Прозрачная бесцветная жидкость	соответствует	IT-200

3. Условия транспортирования и хранения:

Транспортирование. Набор реагентов транспортировать при температуре от 2 до 8 °C не более 10 сут в термоконтейнерах, содержащих хладоэлементы, всеми видами крытых транспортных средств.

Хранение.

Форма IT-200. Хранить в холодильной камере при температуре от 2 до 8 °C. IT-mix-SL хранить в защищенном от света месте. Холодильные камеры должны обеспечивать регламентированный температурный режим.

Дата выдачи

03.10.23

Руководитель ПКК



(Коды О.И.)
(Ф.И.О.)

КОПИЯ ВЕРНА

Прошито, пронумеровано и скреплено печатью: 2
962 лист а

Руководитель службы регистрации медицинских изделий
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
(Доверенность № 188/23 от 16.11.2023 г.)

« 26 » 03 2024 г.
М.П.

А.О.Лисицына