



УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ООО «ТестГен»
А.Н. Тороповский
«23» августа 2021 г.

ИНСТРУКЦИЯ

бор реагентов для количественного выявления ДНК
вируса гепатита В методом ПЦР-РВ
«HEPA-B-тест-Q»

ТУ 21.20.23-017-97638376-2019

Версия 2 от 23.08.2021

Содержание

Введение.....	3
1. Назначение.....	5
2. Принцип метода	5
3. Состав набора реагентов	8
4. Характеристики набора реагентов	10
5. Перечень рисков, связанных с применением набора реагентов	13
6. Меры предосторожности при работе с набором	14
7. Оборудование и материалы, необходимые при работе с набором реагентов	16
8. Анализируемые образцы	17
9. Подготовка компонентов набора для исследования.....	21
10. Проведение анализа	22
11. Регистрация и интерпретация результатов	24
12. Условия хранения, транспортирования и эксплуатации набора реагентов	28
13. Утилизация	29
14. Гарантийные обязательства, контакты	30
Приложение А	31

Список сокращений

В настоящей инструкции применяются следующие сокращения и обозначения:

ПЦР	полимеразная цепная реакция
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
HBV	вирус гепатита В
ВКО	внутренний контрольный образец
ОКО	отрицательный контрольный образец
ПКО	положительный контрольный образец
КО-1	калибровочный образец № 1
КО-2	калибровочный образец № 2
КОЧ	контрольный образец для определения чувствительности
КОС	контрольный образец специфичности

Введение

Вирус гепатита В – потенциально опасная для жизни инфекция, может приводить к развитию хронической болезни печени и создавать высокий риск смерти. Оценка вирусной нагрузки гепатита В позволяет скорректировать терапию и проводить мониторинг её эффективности.

Целевой анализ: специфичные участки геномной ДНК всех подтипов вируса гепатита В (hepatitis В, HBV, ВГВ).

Научная обоснованность целевого анализа заключается в его специфичности (уникальности последовательности ДНК) в отношении генома вируса гепатита В.

Вирус гепатита В – представитель семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Геном представлен кольцевой молекулой ДНК. Основным патогенным фактором передачи вируса является кровь. Выявление его специфических фрагментов ДНК позволяет судить о наличии вируса гепатита В в исследуемом образце и оценить вирусную нагрузку, что необходимо для выбора антивирусной терапии и мониторинга её эффективности¹.

Область применения набора реагентов: клиническая лабораторная диагностика инфекционных заболеваний.

Показания и противопоказания к применению

Показания к применению: подозрение на инфицирование вирусным гепатитом В и определение вирусной нагрузки у пациентов с выявленным вирусом гепатита В для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности.

Противопоказания к применению: при использовании специально обученным персоналом и с учетом применения по назначению не выявлены.

Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия: популяционных, демографических аспектов применения набора реагентов «HEPA-B-тест-Q» не выявлено.

Стерильность: изделие не стерильно.

¹ Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, 2015. 134 p.

1. Назначение

Назначение: Набор реагентов «HEPA-B-тест-Q» предназначен для количественного определения ДНК вируса гепатита В (hepatitis B, HBV, ВГВ) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени в пробе ДНК, выделенной из плазмы крови человека, у пациентов с подозрением на инфицирование вирусным гепатитом В и пациентов с выявленным вирусом гепатита В для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности.

Функциональное назначение: полученные результаты могут использоваться для диагностики вирусного гепатита В, определения адекватной терапии и оценки её эффективности. Результаты учитываются в комплексной диагностике заболевания.

Потенциальные потребители медицинского изделия

Набор предназначен для профессионального применения в медицинских учреждениях и клиничко-диагностических лабораториях. Профессиональный уровень потенциальных пользователей – врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, лабораторный технолог.

2. Принцип метода

Метод

Аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Тип анализируемого образца

Материалом для проведения ПЦР служат пробы ДНК, выделенной из плазмы крови человека.

Принцип определения

Количественное определение ДНК вируса гепатита В методом мультимплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в пробе ДНК, выделенной из клинического материала, включает в себя три этапа:

1. Подготовка ПЦР;
2. ПЦР-амплификация ДНК с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени;
3. Интерпретация результатов.

С пробами ДНК проводятся реакции амплификации специфических участков при помощи специфичных к ним праймеров в реакционном буфере.

В состав ПЦР-буфера входят все основные реагенты, включая термостабильную ДНК-полимеразу с «горячим стартом», дезоксинуклеотидтрифосфаты, урацил-ДНК-гликозидазу и оптимизированный буфер. Наличие фермента урацил-ДНК-гликозидаза препятствует получению ложноположительных результатов при контаминации продуктами амплификации, при этом фермент полностью инактивируется в процессе первого цикла денатурации ДНК и не препятствует амплификации продуктов текущей реакции.

В составе смесей олигонуклеотидов присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизуются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени и гидролизуются (разрушаются) *Taq*-полимеразой, в результате чего разобщаются краситель и тушителе, и происходит нарастание интенсивности флуоресценции по соответствующему диапазону оптического спектра. Это позволяет регистрировать накопление специфичного продукта амплификации путём измерения интенсивности флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Набор содержит реагенты для определения высокоспецифичных участков (мишеней) геномной ДНК вируса гепатита В, а также внутреннего контрольного образца (ВКО) (табл. 1).

ВКО позволяет оценить качество и эффективность выделения ДНК и возможного наличия ингибиторов амплификации в пробе, присутствие которых может привести к ложноотрицательным результатам.

Для построения калибровочной прямой, необходимой для определения концентраций геномной ДНК вируса гепатита В в исследуемом образце, используются калибровочные образцы КО-1 и КО-2.

Таблица 1 – Анализируемые мишени

Канал, соответствующий флуорофору	
FAM / Green	HEX / Yellow
ДНК вируса гепатита В	ВКО

Ограничения метода

Возможная причина получения ложноположительного результата – контаминация на этапе выделения ДНК или проведения реакции ПЦР. Ложноположительный результат может быть выявлен с помощью отрицательного контрольного образца.

Нарушение целостности упаковки при транспортировании.

Использование набора с истёкшим сроком годности или нарушение условий хранения набора.

Нарушение условий хранения при транспортировании образцов.

Заключение о клиническом диагнозе не может быть основано только на результатах исследования с использованием данного МИ. В диагностических целях результаты должны использоваться в сочетании с другими данными: симптомами, общей клинической картиной, результатами исследования другими тест-системами (например, определение концентрации HBsAg, анти-HBs с помощью иммуноферментного или иммунохемилюминесцентного анализа), применяемой терапией.

При очень низкой вирусной нагрузке (менее 250 копий/мл), которая может быть обусловлена применяемой противовирусной терапией или особенностями течения заболевания, возможно получение ложноотрицательных результатов. В этих случаях рекомендовано использование большего объема клинического материала для выделения НК для понижения порога чувствительности тест-системы.

Время проведения реакции ПЦР составляет от 80 до 100 минут (без учета пробоподготовки), в зависимости от используемого амплификатора.

3. Состав набора реагентов

Набор реагентов «НЕРА-В-тест-Q» выпускается в одной форме комплектации- «НЕРА-В-тест-Q».

Количество анализируемых проб

Набор реагентов рассчитан на 96 реакций, что соответствует определению 88 исследуемых образцов (44 образца при условии постановки дублями), калибровочных образцов, отрицательных и положительных контрольных образцов при единичном запуске амплификатора на 96 лунок или 10 единичным постановкам исследуемых образцов с калибровочными, отрицательными и положительными контрольными образцами в каждой постановке.

Состав набора реагентов

Таблица 2 – Состав набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q»

№ пп	Название реагента	Описание	Количество, объём
1.	ПЦР-буфер	Прозрачная бесцветная жидкость	1 пробирка, 480 мкл
2.	Смесь олигонуклеотидов	Прозрачная бесцветная жидкость, может иметь оттенок сиреневого цвета	1 пробирка, 1 440 мкл
3.	ПКО	Прозрачная бесцветная жидкость	1 пробирка, 50 мкл
4.	ОКО	Прозрачная бесцветная жидкость	1 пробирка, 1 000 мкл
5.	ВКО	Прозрачная бесцветная жидкость	1 пробирка, 950 мкл
6.	КО-1	Прозрачная бесцветная жидкость	2 пробирки по 1 500 мкл
7.	КО-2	Прозрачная бесцветная жидкость	2 пробирки по 1 500 мкл

Примечание: Эксплуатационная документация (инструкция по применению и паспорт качества) не входит в состав изделия, но входят в комплект поставки изделия. Набор реагентов, для обеспечения соблюдения условий транспортирования, помещается в термоконтейнер пенополиуретановый многоразового использования для временного хранения и транспортирования с подготовленными хладоэлементами. Термоконтейнер вкладывается в коробку из картона, туда же помещается инструкция по применению и паспорт качества на каждую поставляемую партию изделия.

В состав ПЦР-буфера входят все основные реагенты, включая термостабильную ДНК-полимеразу с «горячим стартом», дезоксинуклеотидтрифосфаты, урацил-ДНК-гликозидазу и оптимизированный буфер.

Смесь олигонуклеотидов готова к использованию и содержит праймеры и зонды, предназначенные для выявления специфических мишеней – см. таблицу 1. Смесь олигонуклеотидов находится в 10% водном растворе ТЕ (1 мМ Трис, 0,1 мМ ЭДТА), свободном от нуклеаз.

ПКО готов к использованию и представляет собой смесь плазмидных ДНК с синтетическими вставками амплифицируемых фрагментов ДНК вируса гепатита В и фрагмента генома бактериофага. ПКО находится в 10% ТЕ-буфере (1 мМ Трис, 0,1 мМ ЭДТА).

ОКО готов к использованию и представляет собой деионизованную воду, свободную от ДНКаз.

ВКО представляет собой плазмидную ДНК с синтетической вставкой амплифицируемого фрагмента ДНК генома бактериофага в ТЕ-буфере (10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА).

КО-1 представляет собой смесь плазмидных ДНК с синтетическими вставками амплифицируемых фрагментов ДНК вируса гепатита В с концентрацией 1×10^6 копий/мл в ТЕ-буфере (10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА).

КО-2 представляет собой смесь плазмидных ДНК с синтетическими вставками амплифицируемых фрагментов ДНК вируса гепатита В с концентрацией 3×10^3 копий/мл в ТЕ-буфере (10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА).

В составе набора отсутствуют лекарственные средства для медицинского применения, вещества человеческого или животного происхождения.

4. Характеристики набора реагентов

4.1. Технические и функциональные характеристики

Таблица 3 – Технические и функциональные характеристики набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q»

Наименование показателя	Характеристики и нормы	Пункт ТУ
1. Технические характеристики		
1.1. Внешний вид		
ПЦР-буфер	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
Смесь олигонуклеотидов	Прозрачная бесцветная жидкость, может иметь оттенок сиреневого цвета	Раздел 7, пункт 7.6
ПКО	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
ОКО	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
ВКО	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
КО-1	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
КО-2	Прозрачная бесцветная жидкость	Раздел 7, пункт 7.6
1.2. Комплектность	В соответствии с п. 1.4 ТУ 21.20.23-017-97638376-2019	Раздел 7, пункт 7.12
1.3. Маркировка	В соответствии с п. 4 ТУ 21.20.23-017-97638376-2019	Раздел 7, пункт 7.12
1.4. Упаковка	В соответствии с п. 5 ТУ 21.20.23-017-97638376-2019	Раздел 7, пункт 7.12
2. Функциональные характеристики		
2.1 Положительный результат с ПКО	Регистрация роста сигнала флуоресценции в пробирках с ПКО по каналам FAM Ct $\leq$ 30, HEX Ct $\leq$ 30.	Раздел 7, пункт 7.8.2
2.2 Отрицательный результат с ОКО	В пробирках с ОКО по каналам FAM Ct $>$ 35 или не указан (то есть график накопления флуоресценции отсутствует), а по каналу HEX Ct $\leq$ 32.	Раздел 7, пункт 7.8.2
2.3 Прохождение реакции в пробирках с КОС	В пробирках с КОС по каналу FAM Ct не указан (то есть график накопления флуоресценции отсутствует), а по каналу HEX Ct $\leq$ 32.	Раздел 7, пункт 7.8.2

2.4 Прохождение реакции в пробирках с КОЧ	В пробирках с КОЧ по каналу FAM во всех повторях (не менее 4) $Ct \leq 35$ и при значении стандартного отклонения в повторях КОЧ не более 5%, а по каналу HEX $Ct \leq 32$.	Раздел 7, пункт 7.8.2
2.5 Тест на "линейность"	Коэффициент корреляции КО-1, КО-2 и стандартного образца (СО) не менее 0,98	Раздел 7, пункт 7.8.2
2.6 Тест на прецизионность: коэффициент вариации (КВ) в условиях повторяемости	Коэффициент вариации Ct у повторов каждого калибровочного образца КО-1 и КО-2 в условиях повторяемости составляет не более 5%.	Раздел 7, пункт 7.8.2
2.7 Тест на правильность определения концентрации	Полученное значение концентрации ДНК вируса гепатита В должно соответствовать концентрации, приведённой в паспорте стандартного образца, с допуском $\pm 0,4 \lg$ концентрации.	Раздел 7, пункт 7.8.2

Примечание: При проведении контрольной ПЦР в качестве КОЧ и КОС используют:

- контрольный образец для определения чувствительности (КОЧ), представляющий собой смесь плазмид с синтетическими вставками фрагмента геномной ДНК вируса гепатита В и фрагмента генома бактериофага в 10 % ТЕ-буфере (10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА) с концентрацией 250 копий в 1 мл каждой.

- контрольный образец специфичности (КОС), представляющий собой смесь раствор геномной ДНК человека, выделенной из клеточной линии Jurkat с концентрацией 1 000 копий на 5 мкл (200 000 копий/мл).

4.2 Характеристики аналитической эффективности

4.2.1 Аналитическая специфичность

Специфичен по отношению к ДНК вируса гепатита В.

Показано отсутствие неспецифических положительных результатов амплификации при наличии в образце геномной НК следующих организмов и вирусов: человек (в концентрации до 10^9 копий/мл образца), вирусы гепатитов А, С и D, вирус иммунодефицита человека 1 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса 6 и 8 типов, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, вирус клещевого энцефалита, вирус лихорадки западного Нила, аденовирус.

Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, S. Agalactiae

4.2.2 Аналитическая чувствительность

Набор реагентов выявляет ДНК вируса гепатита В в концентрации не менее 250 копий/мл плазмы (~50 МЕ/мл) при выделении из 100 мкл плазмы и элюции объемом 25 мкл, для других объемов значение чувствительности изменяется пропорционально. Так, при выделении из 1000 мкл плазмы и элюции объемом 25 мкл аналитическая чувствительность – не менее 25 копий/мл плазмы (~5,0 МЕ/мл).

4.2.3 Прецизионность в условиях повторяемости

Для оценки прецизионности в условиях повторяемости положительный контрольный образец, калибровочные образцы № 1 и №2, контрольные образцы чувствительности и специфичности были исследованы по 10 повторов.

Данные по повторяемости получают внутри лаборатории для конкретного оборудования и внутри конкретной партии набора реагентов.

Для оценки прецизионности в условиях повторяемости рассчитывают среднее арифметическое выборки, дисперсию, среднеквадратическое отклонение и коэффициент вариации по полученным значениям в повторях контрольных образцов.

Результаты исследования показали, что коэффициент вариации в условиях повторяемости набора составляет не более 5%.

4.2.4 Прецизионность в условиях воспроизводимости

Оценку воспроизводимости тест-системы проводят аналогично расчёту прецизионности в условиях повторяемости (раздел 4.2.3.), однако для тестирования используют различные партии набора реагентов, реакции ставят в разных лабораториях, разные операторы, в разные дни, на разных ПЦР-амплификаторах (Блок воспроизводимости 1, Блок воспроизводимости 2, Блок воспроизводимости 3, Блок воспроизводимости 4).

При проведении прецизионности в условиях воспроизводимости наблюдалась полная внутривыставочная, межвыставочная и межсерийная воспроизводимость, коэффициент вариации не превышает 5%.

4.2.5 Границы обнаружения и диапазон измерения

Линейный диапазон концентраций геномной ДНК вируса гепатита В – 750 – 100 000 000 копий/мл плазмы.

4.3. Характеристики клинической эффективности

Таблица 5 – Характеристики клинической эффективности

Вид исследуемого материала	Амплификатор	Число проб	Количество наблюдений	Диагностическая чувствительность с доверительной вероятностью 95 %	Диагностическая специфичность с доверительной вероятностью 95 %
Плазма крови человека	ДТпрайм	32	64	100% (95% ДИ: 87,6%-100%)	100% (95% ДИ: 90,2%-100%)
	CFX 96	32	64	100% (95% ДИ: 87,6%-100%)	100% (95% ДИ: 90,2%-100%)
	Rotor-Gene Q	32	64	100% (95% ДИ: 87,6%-100%)	100% (95% ДИ: 90,2%-100%)
	Quant Studio 5	32	64	100% (95% ДИ: 87,6%-100%)	100% (95% ДИ: 90,2%-100%)

5. Перечень рисков, связанных с применением набора реагентов

В пограничную зону риска вошли опасности:

1. Потеря функциональных свойств реагентов, входящих в набор, из-за транспортирования, хранения или эксплуатации в несоответствующих условиях;
2. Загрязнение клинического материала ингибирующими веществами в концентрациях, превышающих допустимые;
3. Контаминация реакционных смесей и образцов исследуемой ДНК содержимым из пробирки ПКО или продуктами амплификации;
4. Проведение анализа с использованием пробы ДНК низкого качества (низкая концентрация и/или плохая очистка);
5. Невыполнение требований по пробоподготовке, проведению анализов и утилизации вследствие работы с набором неквалифицированного персонала;
6. Использование непригодного для применения набора (использование по истечении срока годности или при нарушении упаковки).

В области недопустимой зоны риски не выявлены.

Совокупный остаточный риск применения медицинского изделия «Набор реагентов для количественного выявления ДНК вируса гепатита В методом ПЦР-РВ «НЕРА-В-тест-Q»» является допустимым, польза от его применения превышает риск.

6. Меры предосторожности при работе с набором

Класс в зависимости от потенциального риска применения – 3, в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, утверждаемой приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2012 N 4н.

Все составные части и реагенты, входящие в состав набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q», относятся к 4 классу опасности (вещества малоопасные) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Реагенты, входящие в набор «НЕРА-В-тест-Q», обладают низкой упругостью пара и исключают возможность ингаляционного отравления.

Реагенты, входящие в набор «НЕРА-В-тест-Q», не токсичны, поскольку готовятся путём смешивания отдельных нетоксичных компонентов.

Работу с материалом, заражённым или подозрительным на заражённость, проводят в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил по безопасности работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности) (СП 1.3.3118-13), МУ «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности» (МУ 1.3.2569-09).

Необходимо одновременно обеспечить и соблюдать персоналом правила биологической безопасности и требования к организации и проведению данных работ с целью предотвращения контаминации нуклеиновыми кислотами и (или) ампликонами исследуемых проб помещений и оборудования.

Работа должна проводиться в лаборатории, выполняющей молекулярно-биологические (ПЦР) исследования клинического материала с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил 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». Следовать рекомендациям, изложенным в МУ «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения» (МУ 287-113), МУ «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности» (МУ 1.3.2569-09).

При работе всегда следует выполнять следующие требования:

– удалять неиспользованные реактивы в соответствии с 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»;

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

– применять набор строго по назначению, согласно данной инструкции;

– допускать к работе с набором только специально обученный персонал (специалист с высшим медицинским образованием, прошедший обучение на лицензированных курсах специализации по работе с ПБА I–II групп патогенности и по ПЦР-диагностике, а также лаборант со средним специальным медицинским образованием);

– не использовать набор по истечении срока годности;

– избегать контакта с кожей, глазами и слизистой оболочкой; при контакте немедленно промыть поражённое место водой и обратиться за медицинской помощью.

Необходимых мер предосторожности в отношении влияния магнитных полей, внешних электрических воздействий, электростатических разрядов, давления или перепадов давления, перегрузки, источников термического воспламенения не предусмотрено.

В составе набора отсутствуют вещества человеческого или животного происхождения, обладающие потенциальной инфекционной природой, поэтому меры предосторожности против любых специальных, несвойственных рисков при использовании или реализации изделия не предусмотрены.

7. Оборудование и материалы, необходимые при работе с набором реагентов

Работа с набором реагентов осуществляется в рабочей зоне 3 (для приготовления реакций) (МУ 1.3.2569-09).

Оборудование для проведения мультиплексной ПЦР:

1. Бокс биологической безопасности II и III класса защиты;
2. Вортекс;
3. Набор электронных или автоматических дозаторов переменного объёма;
4. Холодильник от +2 °C до +8 °C с морозильной камерой не выше -16 °C;
5. Амплификатор² с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени по каналам, соответствующим флуорофорам FAM/Green и HEX/Yellow, например, CFX96 (BioRad, США), «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия), QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США).

Материалы и реагенты, не входящие в состав изделия:

ВНИМАНИЕ! При работе с ДНК необходимо использовать только одноразовые стерильные пластиковые расходные материалы, имеющие специальную маркировку «DNase-free».

1. Одноразовые наконечники с аэрозольным барьером до 1000 мкл, 200 мкл, 20 мкл и 10 мкл (например, Ахуген, США);

² Амплификаторы должны обслуживаться, калиброваться и использоваться в соответствии с рекомендациями производителя. Использование данного набора в неоткалиброванном приборе может оказать влияние на рабочие характеристики набора реагентов.

2. Одноразовые стерильные пробирки типа «Эппендорф» на 1,5 или 2,0 мл;

3. Тонкостенные одноразовые пробирки с оптически прозрачной крышкой (в случае детекции через крышку) или оптически прозрачными стенками (в случае детекции через стенку пробирки) для ПЦР: пробирки для ПЦР объемом 0,1 или 0,2 мл³, или пробирки для ПЦР объемом 0,1 или 0,2 мл в стрипах, или планшеты для ПЦР с оптически прозрачной пленкой (например, Axugen, США), совместимые с используемым амплификатором;

4. Халат и одноразовые перчатки без талька;

5. Ёмкость с дезинфицирующим раствором;

6. Штативы «рабочее место» для пробирок объемом 0,1 или 0,2 мл или для стрипованных пробирок объемом 0,1 или 0,2 мл;

7. Набор для выделения ДНК из плазмы крови (см. п. 8.2 Инструкции).

8. Анализируемые образцы

Тип анализируемого образца

Материалом для проведения ПЦР служат пробы ДНК, выделенной из плазмы крови человека.

8.1. Процедура получения клинического материала

ВНИМАНИЕ! Перед началом работы следует ознакомиться с методическими рекомендациями «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанными ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, 2012.

Забор клинического материала и его упаковку осуществляет работник медицинской организации, обученный требованиям и правилам биологической безопасности при работе и сборе материала, подозрительного на зараженность микроорганизмами II группы патогенности.

Забор материала на исследование

Взятие периферической крови проводится утром натощак в пробирку (вакуумную пробирку), содержащую раствор EDTA-K2 в качестве антикоагулянта, объемом 4 или 6 мл. Сразу после взятия

крови пробирку перевернуть 3–4 раза для перемешивания крови с раствором EDTA-K2.

ВНИМАНИЕ! Не допускается использование гепарина и цитрата натрия в качестве антикоагулянта.

Условия транспортирования и хранения исходного клинического материала – крови:

– при температуре от +2 °C до +8 °C – не более 6 часов;

– при комнатной температуре – не более 2 часов.

Кровь не замораживать.

В течение 2 часов (при хранении при комнатной температуре) или 6 часов (при хранении при температуре от +2 °C до +8 °C) после забора материала следует отобрать плазму, для чего пробирку с кровью центрифугируют при 800–1600 g в течение 20 минут при комнатной температуре. После центрифугирования верхнюю фракцию (плазму) перенести в отдельные пластиковые пробирки объемом 1,5 или 2,0 мл, свободные от ДНКаз.

Условия транспортирования и хранения плазмы крови:

Допускается хранение плазмы при температуре от +2 °C до +8 °C до 5 суток, при температуре от -18 °C до -22 °C – до 3 месяцев, при температуре -70 °C – длительно.

ВНИМАНИЕ! Избегать повторного замораживания и оттаивания образцов плазмы.

Для выделения ДНК использовать не менее 100 мкл плазмы. Повышение аналитической чувствительности набора возможно благодаря использованию большего объема плазмы, если это предусмотрено используемым набором для выделения ДНК.

Предварительная обработка материала

Подготовка не требуется.

Учёт, хранение, передача и транспортирование клинического материала, подозрительного на наличие вируса гепатитов, должны осуществляться в соответствии с действующими санитарно-эпидемиологическими правилами по безопасности работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности) (СП 1.3.3118-13), действующими санитарными правилами о порядке учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности.

³ Убедитесь в совместимости пробирок для ПЦР с используемым амплификатором.

Утилизация клинического материала (класс В), как чрезвычайно эпидемиологически опасных отходов, осуществляется в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21.

8.2 Процедура получения пробы ДНК человека, выделенной из плазмы крови

Для выделения пробы ДНК человека из плазмы крови рекомендуется использование следующих комплектов реагентов:

- Комплект реагентов для выделения нуклеиновых кислот (ПРОБА-НК/ПРОБА-НК-ПЛЮС) по ТУ 9398-035-46482062-2009, производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08867 от 13.10.2016 г.);

или аналогичных, предназначенных для выделения ДНК из плазмы крови и обеспечивающих следующее качество выделенной ДНК

- чистота выделения ДНК, выраженная в отношении оптических плотностей (A260/280nm) - не менее 1,7;
- эффективность выделения ДНК – не менее 25%.

Во время процедуры выделения ДНК необходимо строго соблюдать протокол и требования инструкции применяемого набора реагентов.

К объёму плазмы, предназначенной для выделения ДНК, следует добавить 10 мкл ВКО из набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q».

Через этап выделения с добавлением 10 мкл ВКО проходят также ОКО и калибровочные образцы КО-1 и КО-2 в объёме 100 мкл. Если инструкцией производителя наборов реагентов для выделения ДНК предусмотрено использование большего объёма образца, следует довести объём ОКО, КО-1 и КО-2 до требуемого физиологическим раствором или ТЕ-буфером.

Условия возможного хранения анализируемых образцов ДНК

- при +2 ...+8°C – не более суток (24 ч),
- при -18 ...-22°C – не более месяца,
- при минус 80°C – длительно.

8.3. Интерферирующие вещества и ограничения по использованию анализируемого материала

Влияние потенциально интерферирующих веществ на работу набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q» было проверено в отношении потенциально интерферирующих веществ, которые могут встречаться при нормальном использовании набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q», и, предположительно, влиять на способность набора реагентов выдавать достоверные результаты.

Интерферирующие вещества могут происходить от следующих внешних и внутренних источников:

1) вещества, используемые при лечении пациента (например, лекарственные средства);

2) вещества, встречающиеся в конкретных видах образцов - в данном случае, загрязнение клинического образца гемоглобином крови может ингибировать ПЦР при недостаточной очистке при проведении процедуры выделения ДНК;

3) вещества, встречающиеся при процедуре забора клинического материала - в данном случае, антикоагулянты.

Исследованные концентрации интерферирующих веществ, которые приведены в таблице 6.

Таблица 6

Интерферирующие вещества	Максимальная концентрация
Эндогенные интерферирующие вещества и антикоагулянты	
Гемоглобин	260 мкг/мл
Гепарин (антикоагулянт)	0,15 МЕ/мл
Цитрат натрия (антикоагулянт)	0,1 мМ/мл
EDTA-K2 (антикоагулянт)	0,5 мМ/мл
Холестерин	150 мг/дл
Триглицериды	250 мг/дл
Экзогенные интерферирующие вещества	
При антикоагулянтной терапии	
Гепарин	1 МЕ/мл
Препараты, назначаемые при вирусном гепатите В	
Интерферон альфа	1000 МЕ/мл
Пегилированный интерферон альфа	0,036 мкг/мл
Ламивудин	0,02 мг/мл

Энтекавир	0,1*10 ⁻³ мг/мл
Телбивудин	0,12 мг/мл

На основании результатов исследования к ингибиторам ПЦР при проведении анализа отнесены следующие вещества:

1) антикоагулянты - гепарин в концентрации 0,15 МЕ/мл и цитрат натрия в концентрации 0,1 мМ/мл. Не допускается использование гепарина и цитрата натрия в качестве антикоагулянта при взятии периферической крови.

2) гепарин в концентрации 1 МЕ/мл, применяемый при антикоагулянтной терапии. Наличие гепарина в крови у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, может привести к получению недостоверных результатов в ПЦР, поэтому забор крови у таких пациентов рекомендовано проводить до очередного введения препарата.

Для снижения количества ингибиторов ПЦР необходимо соблюдать правила взятия клинического материала.

Ограничения по использованию анализируемого материала:

– анализируемый материал не подлежит использованию при нарушении условий хранения и транспортировки (температура, продолжительность);

– не допускается использование образцов, загрязнённых посторонним биологическим материалом

– наличие гепарина в крови у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, может привести к получению недостоверных результатов в ПЦР, поэтому забор крови у таких пациентов рекомендовано проводить до очередного введения препарата.

9. Подготовка компонентов набора для исследования

Установка, монтаж, настройка, калибровка медицинского изделия для ввода в эксплуатацию не требуется.

ВНИМАНИЕ! При работе с ДНК необходимо использовать только одноразовые стерильные пластиковые расходные материалы, имеющие специальную маркировку «DNase-free». Обязательно использовать отдельный наконечник с аэрозольным барьером для каждого компонента реакции.

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

Перед приготовлением реакционных смесей необходимо произвести влажную уборку ПЦР-бокса, а также оборудования и материалов, находящихся в нём, с применением дезинфицирующих средств, пригодных для использования в ПЦР-лабораториях, включить УФ-лампу на 20–30 минут. Перед проведением исследования необходимо разморозить компоненты набора при комнатной температуре.

1. Тщательно перемешать содержимое пробирок с выделенной для анализа ДНК, ПЦР-буфером, смесью олигонуклеотидов, КО-1, КО-2, ОКО и ПКО, переворачивая каждую пробирку 10 раз или перемешивая на вортексе на низкой скорости в течение 3–5 секунд, затем осадить капли с крышек пробирок коротким центрифугированием.

2. Отобрать необходимое количество пробирок (с оптически прозрачными крышками или стенками – в зависимости от используемого типа детектирующего амплификатора) объёмом 0,1 или 0,2 мл для ПЦР из расчёта: количество исследуемых образцов⁴ + 1 x ПКО + 1 x ОКО + 3 x КО-1 + 3 x КО-2.

10. Проведение анализа

ПЦР-исследование состоит из следующих этапов:

1. Подготовка ПЦР;
2. ПЦР-амплификация ДНК с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени;
3. Интерпретация результатов (подробно описано в главе 11).

А) Подготовка ПЦР

(производится в ЗОНЕ пре-ПЦР – помещении для раскапывания реагентов и подготовки к ПЦР-амплификации)

Общий объём реакции – 25 мкл.

ВНИМАНИЕ! Запрещено изменять объём реакции.

⁴ Для повышения точности рекомендуется анализировать каждый образец в двух повторях.

Для приготовления реакционной смеси на 1 реакцию необходимо:

1. ПЦР-буфер – 5 мкл,
2. Смесь олигонуклеотидов – 15 мкл,
3. Образец (исследуемый образец ДНК, ПКО, ОКО) – 5 мкл.

Готовить реакционные пробирки необходимо в следующем порядке:

1. Промаркировать пробирки на 0,1 или 0,2 мл для ПЦР.
2. В отдельной одноразовой стерильной пробирке типа «Эппендорф» объемом 1,5 или 2,0 мл приготовить реакционную смесь: $(n+9) \times 5$ мкл ПЦР-буфера и $(n+9) \times 15$ мкл смеси олигонуклеотидов, где n – количество исследуемых образцов.

3. В каждую пробирку для ПЦР внести по 20 мкл приготовленной реакционной смеси.

4. Внести в соответствующие пробирки для исследуемых образцов по 5 мкл выделенной ДНК. В пробирки для ПКО и ОКО препарат ДНК не вносится.

5. В соответствующие пробирки для КО-1 и КО-2 добавить по 5 мкл калибровочных образцов, прошедших через этап выделения ДНК (см. п. 8.2).

6. Внести в соответствующую пробирку 5 мкл ПКО.

7. Внести в соответствующую пробирку 5 мкл ОКО, прошедших через этап выделения ДНК (см. п. 8.2).

8. Для сброса капель со стенок отцентрифугировать пробирки в течение 1–3 секунд на микроцентрифуге-вortexсе.

Б) ПЦР-амплификация ДНК с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени

(производится в ЗОНЕ ПЦР – помещении для проведения ПЦР-амплификации)

1. Установить пробирки в реакционный модуль прибора для ПЦР в реальном времени. Рекомендуется устанавливать пробирки по центру термоблока для равномерного прижима пробирок нагревающей крышкой.

2. Запрограммировать прибор для выполнения соответствующей программы ПЦР и детекции флуоресцентного сигнала, соблюдая инструкцию для используемого прибора. Тип

анализа: количественный со стандартами. Протокол ПЦР указан в таблице 7.

3. Указать количество и идентификаторы образцов, стандартов КО-1 и КО-2 с указанием их концентраций, отметить расположение пробирок на матрице термоблока в соответствии с их установкой.

4. Удостовериться, что в параметрах оптических измерений программы амплификации задействованы каналы детекции FAM/Green и HEX/Yellow.

5. Запустить ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала.

6. По окончании выполнения программы приступить к анализу результатов.

Таблица 7 – Протокол ПЦР

Стадия	Температура, °C	Время, мин.:сек.	Каналы детекции	Всего циклов
1	95	02:00	–	–
2	95	00:05	–	5
	60	00:15	–	
	67	00:30	–	
3	95	00:05	–	45
	60	00:15	FAM/Green, HEX/Yellow	
	67	00:30	–	

При необходимости одновременной постановки тестов совместно с наборами реагентов HEPA-BCD-тест, HEPA-C-тест-Q, HEPA-C-ГЕН-тест и HEPA-D-тест-Q возможно добавление предварительного этапа 52 °C – 40 минут в начале протокола, что соответствует этапу обратной транскрипции.

11. Регистрация и интерпретация результатов

Регистрацию результатов проводят по завершении ПЦР автоматически с помощью программного обеспечения используемого прибора.

Рекомендации по установке пороговой линии

Для амплификаторов любых моделей пороговая линия устанавливается индивидуально для каждого канала детекции на уровне, соответствующем 5–20% от максимального уровня

флуоресценции, полученного для положительного контрольного образца в последнем цикле амплификации.

Интерпретация результатов выполняется по значениям Ct каналов FAM/Green и HEX/Yellow (табл. 1). Учитываются только значения Ct, полученные на стадии ПЦР с флуоресцентной детекцией (то есть соответствующие стадии 3 – см. табл. 7).

Сначала оценивают прохождение реакции и значения Ct в контрольных образцах. Интерпретацию результатов в исследуемых образцах начинают только при правильном прохождении ПКО и ОКО.

ВНИМАНИЕ! В случае использования амплификаторов Rotor-Gene 6000, Rotor-Gene 3000, Rotor-Gene Q и аналогичных, активировать функции «Динамич. фон» (Dynamic Tube), «Коррект. уклона» (Noise slope correction), установить значение 10% в разделе «Устранение выбросов» (Outlier Removal).

Интерпретация результатов в контрольных образцах

Для ОКО и ПКО должны быть получены следующие результаты (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты исследования для ОКО и ПКО

Контрольный образец	Значения Ct по каналам детекции, соответствующим флуорофорам	
	FAM/Green	HEX/Yellow
ОКО	> 35 или отсутствует	≤ 32
ПКО	≤ 30	≤ 30

При получении для ОКО значений, отличающихся от указанных в таблице 8, результаты всей постановочной серии считают недостоверными. В этом случае необходимо проведение специальных мероприятий для устранения возможной контаминации.

При получении для ПКО значений, отличающихся от указанных в таблице 8, требуется повторная постановка амплификации всей партии образцов. При повторном получении для ПКО значений, отличающихся от указанных в таблице 8, необходимо заменить реагенты.

Интерпретация результатов в исследуемых клинических образцах

Интерпретация результатов проводится автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого вместе с используемым детектирующим амплификатором, или вручную. На основании полученных значений Ct для калибровочных образцов и их концентраций необходимо произвести построение калибровочной прямой. При использовании калибровочной прямой производится вычисление концентраций анализируемых образцов. Для образцов учитываются значения $Ct \leq 35$ по каналу FAM. При получении для образцов значения $Ct > 35$ (при значении Ct у ВКО ≤ 32), результат считается сомнительным.

Эффективность ПЦР должна быть более 90%, разница между значениями Ct у повторов каждого калибровочного образца, КО-1 и КО-2, должна быть не более 1. В противном случае необходимо заново провести анализ, начиная с этапа выделения ДНК. В случае, если один из трёх дублей КО-1 или КО-2 имеет резко отклоняющееся от остальных значение Ct , допускается его игнорирование при построении калибровочной прямой.

Если для экстракции ДНК использовался объём плазмы, превышающий 100 мкл (при сохранении объёма калибровочных образцов, взятых для выделения ДНК), следует произвести пересчёт полученной концентрации ДНК гепатита В: умножить полученное значение концентрации на соотношение $100/V$, где V – используемый объём плазмы для выделения ДНК. Точность измерений: $\pm 0,4$ lg концентрации.

Дальнейшие принципы интерпретации результатов отражены в таблице 9.

Причиной получения невалидного результата может служить присутствие ингибиторов в препарате ДНК, полученном из клинического материала, неверное выполнение протокола анализа, несоблюдение температурного режима ПЦР и др.

Причиной получения сомнительного результата может служить недостаточная концентрация вируса в клиническом образце.

Таблица 9 – Принцип интерпретации результатов в исследуемых клинических образцах

Каналы, соответствующие флуорофорам		Интерпретация результата
FAM/Green (HBV), копий/мл	HEX/Yellow (ВКО), Ct	
$7,5 \times 10^2 - 1 \times 10^8$	не уч.	положительный результат с указанием конкретной концентрации в копиях/мл
$< 7,5 \times 10^2$	не уч.	положительный результат с указанием «менее 750 копий/мл»
$> 1 \times 10^8$	не уч.	положительный результат с указанием «более 10^8 копий/мл»
–	≤ 32	отрицательный результат (концентрация не указана)
–	–	невалидный результат

Обозначения: «не уч.» – результат при интерпретации не учитывается; «–» – сигнал флуоресценции отсутствует, концентрация не указана.

В случае невалидного и сомнительного результата заключение не выдаётся, необходимо повторно взять у пациента биоматериал и заново провести анализ. При этом для сомнительных результатов рекомендуется проведение выделения ДНК из большего объёма плазмы.

При повторении сомнительного результата повторить исследование набором реагентов другого производителя или другим методом.

При необходимости представления результата в международных единицах (МЕ) рекомендуется воспользоваться коэффициентом: $1 \text{ МЕ/мл} = 5,3 \text{ копии/мл}^5$.

⁵ Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, 2015. 134 p.

12. Условия хранения, транспортирования и эксплуатации набора реагентов

Хранение

Набор реагентов «НЕРА-В-тест-Q» в упаковке предприятия-изготовителя хранить при температуре от минус 18 до минус 22 °С в течение всего срока годности набора, допускается хранение при температуре от 2 до 8 °С не более 30 суток.

Допускается заморозка/оттаивание набора «НЕРА-В-тест-Q» не более 10 раз.

Набор реагентов, хранившийся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежит.

Транспортирование

Транспортировать набор реагентов «НЕРА-В-тест-Q» следует транспортом всех видов в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида.

Транспортировать при температуре от минус 18 до минус 22 °С в течение всего срока годности набора. Допускается транспортировка при температуре от 2 до 8 °С до 30 суток, или при температуре от 15 до 25 °С не более 5 суток.

Атмосферное давление не контролируется, так как не влияет на качество изделия.

Для обеспечения соблюдения условий транспортирования на протяжении всего срока транспортирования набор реагентов помещается в термоконтейнер пенополиуретановый многоразового использования для временного хранения и транспортирования с подготовленными хладоэлементами. Тип, объём и количество хладоэлементов, закладываемых в термоконтейнер с транспортируемыми наборами реагентов, а также объём термоконтейнера подбираются в зависимости от продолжительности и условий транспортирования.

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

Срок годности

Срок годности набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q» – 12 месяцев со дня приемки ОТК предприятия-изготовителя при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и эксплуатации. Набор реагентов с истёкшим сроком годности применению не подлежит.

Срок годности вскрытых компонентов набора

12 месяцев со дня приемки ОТК предприятия-изготовителя при условии хранения при температуре от минус 18 до минус 22 °С.

Срок годности приготовленных для работы компонентов набора

Один час при соблюдении условий, препятствующих высыханию компонентов, а также контаминации посторонним биологическим материалом.

13. Утилизация

Наборы реагентов, пришедшие в непригодность, в том числе в связи с истечением срока годности, подлежат утилизации в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

В соответствии с классификацией медицинских отходов наборы относятся к классу А (эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твёрдым бытовым отходам). Неиспользованные реактивы в соответствии с п. 170 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» собираются в многоразовые емкости или одноразовые пакеты любого цвета (кроме жёлтого и красного).

Оставшиеся после выполнения работ пробирки и материалы утилизируют в соответствии с МУ «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения» (МУ 287-113).

Жидкие компоненты (реагенты, реактивы) уничтожаются сливом в канализацию с предварительным разбавлением реагента

водопроводной водой 1:100 и вывозом остатков упаковок как производственный или бытовой мусор.

Потребительская упаковка набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q» подлежит механическому разрушению с вывозом остатков как производственного или бытового мусора.

Персонал, осуществляющий уничтожение набора реагентов, должен соблюдать правила безопасности проведения того или иного способа уничтожения.

14. Гарантийные обязательства, контакты

Предприятие-изготовитель гарантирует качество и безопасность набора реагентов «НЕРА-В-тест-Q» в течение срока годности при соблюдении требований транспортирования и хранения продукции, а также при соблюдении правил эксплуатации.

При возникновении претензий по качеству наборов, нежелательных событий или инцидентов направлять информацию по адресу:

Общество с ограниченной ответственностью «ТестГен»

(ООО «ТестГен»),

432072, г. Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, дом 9, офис 13

Тел.: +7 (499) 705-03-75

www.testgen.ru

Служба технической поддержки:

Тел.: +7 927 981 58 81

E-mail: help@testgen.ru

Инструкция по применению соответствует требованиям Приказа Минздрава России от 09.01.2014 №2н, Приказа Минздрава России от 19.01.2017 № 11н, ГОСТ 51088-2013.

Приложение А

Набор реагентов для количественного выявления ДНК вируса гепатита В методом ПЦР-РВ «НЕРА-В-тест-Q» соответствует следующим межгосударственным стандартам на продукцию:

Обозначение	Наименование документа
ГОСТ ISO 14971-2011	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
ГОСТ Р 15.309-98	Система разработки и постановки продукции на производство. Испытания и приёмка выпускаемой продукции. Основные положения.
ГОСТ Р 51088-2013	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации.
ГОСТ Р ИСО 23640-2015	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
ГОСТ Р 51352-2013	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний.
ГОСТ Р EN 13612-2010	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
ГОСТ Р 56894-2016	Сводный комплект технической документации для демонстрации соответствия общим принципам обеспечения безопасности и основных функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1.

	Термины, определения и общие требования.
ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем(маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения
ГОСТ Р ИСО 23640-2015	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
ГОСТ ISO 13485-2017	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
ГОСТ 2.114-2016	Единая система конструкторской документации. Технические условия
ГОСТ 2.104-2006	Единая система конструкторской документации (ЕСКД). Основные надписи
ГОСТ Р 1.3-2018	Стандартизация в Российской Федерации. Технические условия на продукцию. Общие требования к содержанию, оформлению, обозначению и обновлению

П р и м е ч а н и е – Указанные выше стандарты были действующими на момент утверждения инструкции по применению. В дальнейшем, при пользовании документом, целесообразно проверить действие ссылочных нормативных документов на текущий момент. Если ссылочный документ заменён или изменён, то при применении настоящего документа следует пользоваться заменённым (изменённым) документом.