



УТВЕРЖДАЮ
Руководитель отдела сертификации
ООО «ТестГен»
Л.М. Халилова
(по доверенности №95/01 от 30 декабря 2022)
«07» декабря 2023 г.

ИНСТРУКЦИЯ

**Набор реагентов для качественного и количественного
определения ДНК вируса герпеса человека 5 типа
(CMV) методом полимеразной цепной реакции с
детекцией в режиме реального времени «CMV-тест»
по ТУ 21.20.23-058-97638376-2022**

Содержание

| | |
|--|----|
| Список сокращений..... | 3 |
| Введение..... | 4 |
| 1. Назначение..... | 5 |
| 2. Принцип метода..... | 6 |
| 3. Состав набора реагентов..... | 7 |
| 4. Характеристики набора реагентов..... | 10 |
| 5. Перечень рисков, связанных с применением набора реагентов..... | 23 |
| 6. Меры предосторожности при работе с набором..... | 24 |
| 7. Оборудование и материалы, необходимые при работе с набором реагентов..... | 27 |
| 8. Анализируемые образцы..... | 29 |
| 9. Подготовка компонентов набора для исследования..... | 32 |
| 10. Проведение анализа..... | 34 |
| 11. Регистрация и интерпретация результатов..... | 37 |
| Рекомендации по установке пороговой линии..... | 37 |
| 12. Условия хранения, транспортирования и эксплуатации набора реагентов..... | 39 |
| 13. Утилизация..... | 41 |
| 14. Гарантийные обязательства, контакты..... | 42 |
| Приложение А..... | 43 |
| Приложение Б..... | 44 |

Список сокращений

В настоящей инструкции применяются следующие сокращения и обозначения:

| | |
|-----------|--|
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ОКО | отрицательный контрольный образец |
| ПКО-1 | положительный контрольный образец 1 |
| ПКО-2 | положительный контрольный образец 2 |
| КВМ | контроль взятия материала |
| CMV, HHV5 | cytomegalovirus, human herpesvirus 5 |
| КОС | контрольный образец специфичности |
| КОЧ | контрольный образец для определения чувствительности |

Введение

Целевые анализы: специфичный участок геномной ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV).

Научная обоснованность целевых анализов заключается в специфичности (уникальности последовательности ДНК) в отношении генома вируса герпеса человека 5 типа (CMV).

Герпесвирусы (Herpesviridae) – большое семейство ДНК-вирусов, всего известно более 100 типов, при этом 8 из них могут инфицировать человека, а после острой инфекции эти вирусы пожизненно сохраняются в различных клетках организма и могут реактивироваться¹.

Вирус герпеса 5 типа (цитомегаловирус, ЦМВ) – передается через кровь или другие биологические жидкости, а также с пересаженными при трансплантации органами. Инфекция может быть приобретена трансплацентарно или во время рождения. Первичная инфекция у взрослых может протекать бессимптомно или проявляться различными синдромами, включая мононуклеоз, гепатит или пневмонии.

Область применения набора реагентов – клиническая лабораторная диагностика инфекционных заболеваний.

Показания к применению: набор реагентов рекомендуется использовать в клинической лабораторной диагностике для исследования клинического материала (цельная кровь, лейкоциты крови, мазки из ротоглотки, слюны, биоптаты внутренних органов, спинномозговая жидкость), у пациентов с подозрением на инфицирование герпесвирусной инфекцией и пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 5 типа для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности вне зависимости от формы и стадии заболевания всех групп населения.

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

¹ Shikova E., Reshkova V., Kumanova A. et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis /chronic fatigue syndrome // J. Med. Virol. – 2020, №9 (12).

Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия: популяционных, демографических аспектов применения набора реагентов не выявлено.

Стерильность: изделие не стерильно.

1. Назначение

Назначение: набор реагентов «CMV-тест» предназначен для качественного и количественного определения ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV) методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени в пробе ДНК, выделенной из клинического материала (цельная кровь, лейкоциты крови, мазки из ротоглотки, слюны, биоптаты внутренних органов, спинномозговая жидкость), у пациентов с подозрением на инфицирование герпесвирусной инфекцией и пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 5 типа для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности вне зависимости от формы и стадии заболевания всех групп населения.

Функциональное назначение: полученные результаты могут использоваться для ранней диагностики герпесвирусной инфекции у пациентов вне зависимости от формы и стадии заболевания всех групп населения и для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 5 типа. 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.

2. Принцип метода

Метод

Качественная и количественная ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Тип анализируемого образца

Материалом для проведения ПЦР служат пробы ДНК, выделенной из цельной крови, лейкоцитов крови, мазков из ротоглотки, слюны, биоптатов внутренних органов, спинномозговой жидкости.

Принцип определения

Процесс амплификации ДНК происходит в реакционном буфере при помощи специфичных к соответствующим участкам ДНК праймеров и фермента *Taq*-полимеразы и заключается в серии повторяющихся циклов температурной денатурации ДНК и отжига праймеров.

В составе ПЦР-смеси присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизуются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени и разрушаются *Taq*-полимеразой, в результате чего разобщаются краситель и тушител, и происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени».

Набор содержит реагенты для определения высокоспецифичных участков ДНК вируса герпеса человека 5 типа, а также геномной ДНК человека (ген *ALB* человека для контроля взятия материала, далее – KBM) (табл. 1)

Таблица 1 – Анализируемые мишени

| Канал, соответствующий флуорофору | |
|-----------------------------------|------------|
| FAM/Green | HEX/Yellow |
| CMV | KBM |

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

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.

Набор реагентов по истечении срока годности применению не подлежит.

Не использовать набор реагентов, если нарушена внутренняя упаковка, или внешний вид реагента не соответствует описанию.

Набор реагентов, транспортированный или хранившийся с нарушением температурного режима, применению не подлежит.

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, применяемой терапией.

Общее время проведения анализа составляет 65 минут (без учета пробоподготовки).

3. Состав набора реагентов

Форма комплектации

Набор реагентов выпускается в одной форме комплектации.

Количество анализируемых проб

Каждый набор содержит реагенты, рассчитанные на проведение 96 реакций, что соответствует:

При проведении качественного анализа

- определению 94 исследуемых образцов, отрицательного и положительного (ПКО-1) контрольных образцов

- 32 единичным постановкам исследуемых образцов с отрицательными и положительными контрольными образцами в каждой постановке;

При проведении количественного анализа

- определению 91 исследуемого образца, калибровочных образцов (ПКО-1 и ПКО-2) и отрицательного контрольного образца;

- 16 единичным постановок исследуемых образцов с калибровочными образцами и отрицательным контрольным образцом в каждой постановке.

Состав набора реагентов

Таблица 2 – Состав набора

| № пп | Название реагента | Описание | Количество, объем |
|------|-------------------|--|-------------------------|
| 1 | ПЦР-буфер | Прозрачная бесцветная жидкость | 1 пробирка, 480 мкл |
| 2 | Праймер-микс | Прозрачная бесцветная жидкость, может иметь оттенок сиреневого цвета | 1 пробирка, 480 мкл |
| 3 | ПКО-1 | Прозрачная бесцветная жидкость | 1 пробирка, 480 мкл |
| 4 | ПКО-2 | Прозрачная бесцветная жидкость | 1 пробирка, 480 мкл |
| 5 | ОКО | Прозрачная бесцветная жидкость | 2 пробирки, по 1600 мкл |

ПЦР-буфер готов к использованию и представляет собой буфер, содержащий все основные реагенты, включая термостабильную ДНК-полимеразу с «горячим стартом», дезоксинуклеотидтрифосфаты (дНТФ), урацил-ДНК-гликозилазу и оптимизированный для ПЦР буфер.

Праймер-микс готов к использованию и содержит мультиплексную смесь праймеров и зондов:

1. праймеры и зонд к специфичному участку геномной ДНК вируса герпеса человека 5 типа (СМV), детекция осуществляется по каналу FAM/Green;

2. праймеры и зонд к КВМ, детекция осуществляется по каналу HEX/Yellow.

Положительные контрольные образцы (ПКО-1 и ПКО-2) готовы к использованию и представляют собой смесь плазмидных ДНК с синтетическими вставками амплифицируемых фрагментов

ДНК: специфичные фрагменты ДНК вируса герпеса человека 5 типа и участок гена *ALB* (далее – КВМ).

| Канал | Концентрация (копий/мл) | |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | ПКО-1 | ПКО-2 |
| FAM/Green (CMV) | 1 000 000 = 10 ⁶ | 10 000 = 10 ⁴ |
| HEX/Yellow (КВМ) | | |

ПКО-1 и ПКО-2 находятся в 10% ТЕ-буфере (1 мМ Трис, 0,1 мМ ЭДТА) и содержат натриевую соль ДНК молот лосося 20 нг/мкл и азид натрия 0,05% в качестве консерванта.

ПКО-1 одновременно является положительным контролем и калибровочным образцом. В случае качественного формата постановки используется только ПКО-1 в одном повторе. В случае количественного формата используются ПКО-1 и ПКО-2, каждый в двух повторах.

Отрицательный контрольный образец (ОКО) готов к использованию и представляет собой деионизованную воду, свободную от ДНКаз.

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 – Набор реагентов

| Наименование показателя | Характеристики и нормы |
|--|--|
| 1. Технические характеристики | |
| 1.1. Внешний вид | |
| ПЦР-буфер | Прозрачная бесцветная жидкость |
| Праймер-микс | Прозрачная бесцветная жидкость, может иметь оттенок сиреневого цвета |
| ПКО-1 | Прозрачная бесцветная жидкость |
| ПКО-2 | Прозрачная бесцветная жидкость |
| ОКО | Прозрачная бесцветная жидкость |
| 1.2. Комплектность | В соответствии с п. 1.4 ТУ 21.20.23-058-97638376-2022 |
| 1.3. Маркировка | В соответствии с п. 4 ТУ 21.20.23-058-97638376-2022 |
| 1.4. Упаковка | В соответствии с п. 5 ТУ 21.20.23-058-97638376-2022 |
| 2. Функциональные характеристики | |
| Положительный результат с ПКО-1 | Регистрация роста сигнала флуоресценции в пробирках с ПКО-1 по каналам FAM, HEX Ct \leq 28 |
| Положительный результат с ПКО-2 | Регистрация роста сигнала флуоресценции в пробирках с ПКО-2 по каналам FAM, HEX Ct \leq 32 |
| Отрицательный результат с ОКО | В пробирках с ОКО по каналам FAM и HEX Ct не указан (то есть график накопления флуоресценции отсутствует) или $>$ 35 |
| Прохождение реакции в пробирках с СОП-КОС | В пробирках с СОП-КОС по каналу FAM Ct не указан (то есть график накопления флуоресценции отсутствует), а по каналу HEX Ct \leq 32 |
| Прохождение реакции в пробирках с СОП-КОЧ-5 | В пробирках с СОП-КОЧ-5 по каналу FAM Ct \leq 35, а по каналу HEX Ct не указан (то есть график накопления флуоресценции отсутствует) |
| Тест на «линейность» | Коэффициент корреляции ПКО-1, ПКО-2 и стандартного образца (СО) не менее 0,98 |
| Тест на прецизионность: коэффициент вариации (КВ) в условиях повторяемости | Коэффициент вариации Ct у повторов каждого калибровочного образца ПКО-1 и ПКО-2 (не менее 4) в условиях повторяемости составляет не более 5%. |
| Тест на правильность определения концентрации | Полученное значение концентрации ДНК вируса герпеса человека 5 типа должно соответствовать концентрации, приведенной в паспорте стандартного образца СОП-1 (6 log ₁₀ копий/мл) и СОП-2 (4 log ₁₀ |

| |
|--|
| копий/мл) с допуском $\pm 0,5 \log_{10}$ копий/мл концентрации |
|--|

В случае неисправности медицинского изделия, отклонений в его функционировании, которые могут влиять на безопасность, изменений аналитических характеристик изделия незамедлительно прекратить применение медицинского изделия и сообщить производителю (см. раздел 14).

4.2. Характеристики аналитической эффективности

4.2.1. Аналитическая специфичность

Специфичен по отношению к ДНК вирусов герпеса человека 5 типа.

Показано отсутствие неспецифических положительных результатов амплификации при наличии в образце геномной НК следующих организмов и вирусов: вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус герпеса 4, 6 и 8 типа, вирус ветряной оспы (вирус Варицелла-Зостер), Parvovirus B19, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*.

4.2.2 Предел обнаружения

В соответствии ГОСТ Р 51352-2013 и с учетом международных рекомендаций **CLSI EP-17A2** предел обнаружения (LOD) определяли методом анализа разведений стандартного образца AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL MBC016, производства Vircell, Испания.

По результатам исследования предел обнаружения ДНК цитомегаловируса человека в образцах объемом 100 мкл с частотой выявления 95 % при использовании наборов для выделения «НК-Экстра» (ПУ № РЗН 2021/15428 от 05.06.2023 г.) и «РИБО-сорб» (ПУ № ФСР 2008/03993 от 22.02.2019 г.) для каждого амплификатора составляет:

| Используемый амплификатор | Набор реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала «НК-Экстра» по ТУ 21.20.23-013-97638376-2019 | | Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-сорб» по ТУ 9398-004-01897593-2008 | |
|---------------------------|--|---|---|---|
| | Концентрация, копий/мл (LOD) с доверительной вероятностью 95% | Доверительный интервал с доверительной вероятностью 95% | Концентрация, копий/мл (LOD) с доверительной вероятностью 95% | Доверительный интервал с доверительной вероятностью 95% |
| ДТпрайм | 382 | 328,32-435,68 | 364 | 310,32-417,68 |
| CFX 96 | 374 | 320,32-427,68 | 377 | 323,32-430,68 |
| Rotor-Gene Q | 379 | 325,32-432,68 | 376 | 322,32-429,68 |
| Quant Studio 5 | 384 | 330,32-437,68 | 381 | 327,32-434,68 |
| FLUORITE | 371 | 317,32-424,68 | 373 | 319,32-426,68 |

4.2.3 Предел количественного определения

В соответствии ГОСТ Р 51352-2013 и с учетом международных рекомендаций **CLSI EP-17A2** предел количественного определения (LOQ) установлен методом анализа разведений стандартного образца **AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL MBC016**, производства Vircell, Испания.

По результатам исследования предел количественного определения (LOQ) ДНК цитомегаловируса человека в образцах объемом 100 мкл с частотой выявления 95 % при использовании наборов для выделения «НК-Экстра» (ПУ № РЗН 2021/15428 от 05.06.2023 г.) и «РИБО-сорб» (ПУ № ФСР 2008/03993 от 22.02.2019 г.) для каждого амплификатора составляет:

| Используемый амплификатор | Набор реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала «НК-Экстра» по ТУ 21.20.23-013-97638376-2019 | | Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-сорб» по ТУ 9398-004-01897593-2008 | |
|---------------------------|--|---|---|---|
| | Концентрация, копий/мл (LOQ) с доверительной вероятностью 95% | Доверительный интервал с доверительной вероятностью 95% | Концентрация, копий/мл (LOQ) с доверительной вероятностью 95% | Доверительный интервал с доверительной вероятностью 95% |
| ДТпрайм | 400,4 | 346,72-454,08 | 400,7 | 347,02-454,38 |
| CFX 96 | 403,8 | 350,12-457,48 | 401,2 | 347,52-454,88 |
| Rotor-Gene Q | 403,7 | 350,02-457,38 | 399,8 | 346,12-453,48 |
| Quant Studio 5 | 402,2 | 348,52-455,88 | 396,1 | 342,42-349,78 |
| FLUORITE | 400,4 | 346,72-454,08 | 400,7 | 347,02-454,38 |

4.2.4 Линейный диапазон измерения

Линейный диапазон измерения был верифицирован с помощью стандартного образца AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL MBC016, производства Vircell, Испания.

В соответствии с ГОСТ Р 51352-2013 и с учетом международных рекомендаций CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии и корреляции коэффициенты корреляции для каждого амплификатора при использовании наборов для выделения «НК-Экстра» (РУ № РЗН 2021/15428 от 05.06.2023 г.) и «РИБО-сорб» (РУ № ФСР 2008/03993 от 22.02.2019 г.) соответствуют высокой силе корреляционной связи концентрации ДНК цитомегаловируса человека в контрольных образцах.

На основании результатов исследования линейного диапазона можно заключить, что для образцов объемом 100 мкл результаты анализа набором реагентов «CMV-тест» являются линейными в диапазоне от 400 копий/мл до 10^7 копий/мл и демонстрируют максимальное отклонение от линии регрессии не выше чем $\pm 0,22 \log_{10}$.

4.2.5 Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости:

1. Коэффициент вариации в условиях повторяемости набора составляет не более 3%;

2. Коэффициент вариации в условиях воспроизводимости набора составляет не более 5%.

4.2.6 Влияние интерферирующих веществ и ограничения по использованию анализируемого материала

Влияние потенциально интерферирующих веществ на работу набора реагентов было проверено в отношении потенциально интерферирующих веществ, которые могут встречаться при нормальном использовании набора реагентов, 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 (например, гемоглобин крови);

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

Исследованные концентрации интерферирующих веществ, которые приведены в таблице 4.

Таблица 4

| Вид клинического материала | Интерферирующие вещества | Максимальная концентрация |
|--|----------------------------------|---------------------------|
| Эндогенные интерферирующие вещества и антикоагулянты | | |
| цельная кровь, лейкоциты крови, мазков из ротоглотки, слюна, биоптаты внутренних органов, спинномозговая жидкость | Гемоглобин | 0,20 ммоль/100 мкл |
| цельная кровь | Триглицериды | 0,0037 ммоль/100 мкл |
| мазков из ротоглотки, слюна, | Муцин | 0,23 мг/100 мкл |
| Экзогенные интерферирующие вещества | | |
| Вещества, встречающиеся при процедуре забора клинического материала | | |
| цельная кровь | Гепарин (антикоагулянт) | 0,015 МЕ/100 мкл |
| цельная кровь | Цитрат натрия (антикоагулянт) | 0,01 мМ/100 мкл |
| цельная кровь | EDTA-K2 (антикоагулянт) | 0,05 мМ/ 100 мкл |
| Препараты, назначаемые при герпесвирусной инфекции | | |
| цельная кровь, лейкоциты крови, мазков из ротоглотки, слюна, биоптаты внутренних органов, спинномозговая жидкость | Ацикловир | 2,37 мкг/100 мкл |
| | Лактоферрин | 0,1 мкг/100 мкл |

На основании результатов исследования к ингибиторам ПЦР при проведении анализа отнесены антикоагулянты – гепарин в концентрации 0,015 МЕ/100 мкл и цитрат натрия в концентрации 0,01 мМ/100 мкл. Не допускается использование гепарина и цитрата натрия в качестве антикоагулянта при взятии венозной крови человека.

Ограничения по использованию анализируемого материала:

- для исследования не пригодны образцы крови, взятые в пробирки с гепарином или цитратом натрия в качестве антикоагулянта.

- анализируемый материал не подлежит использованию при нарушении условий хранения и транспортировки (температура, продолжительность, многократное замораживание-оттаивание);

- не допускается использование образцов, загрязненных посторонним биологическим материалом;

- не брать в работу гемолизованную и хилезную кровь. При постановке анализа таких образцов могут быть получены недостоверные результаты;

4.2.7 Метрологическая прослеживаемость калибраторов МИ IVD конечного пользователя – ПКО-1, ПКО-2, входящих в состав набора реагентов «CMV-тест», и рабочих калибраторов СОП-1, СОП-2 и СОП-КОЧ-5 проведена в соответствии с Иерархией калибровки с референтной методикой измерения (РМизм) и первичным стандартным образцом (СО) (п. 5.2 ГОСТ Р ИСО 17511— 2022).

Общая иерархия калибровки с указанием неопределенности измерений на каждом этапе представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты иерархии калибровки

| Тип образца | Образец | Методика измерений | Неопределенность измерений |
|-------------------------------|--|---|----------------------------|
| первичный стандартный образец | AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL (MBC016), производства Vircell, Испания | проточный цитометрический подсчет, FCM | $u_{ref} = 0,5$ |
| Первичный калибратор | Восстановленный стандартный образец AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL (MBC016) | Первичный калибратор готовят путем восстановления лиофилизированно го СО AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL | $u_{p,2} = 0,1$ |

| | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|
| | | (MBC016), производства Vircell, Испания | |
| Вторичный калибратор | Панель разведений восстановленного образца AMPLIRUN CYTOMEGALOVIRUS DNA CONTROL (MBC016), производства Vircell, Испания | Готовили путем разведения первичного калибратора, в соответствии с сертификатом СО. | $u_{p.3} = 0,1$ |
| Рабочий калибратор | СОП-КОЧ-5, СОП-1, СОП-2 | МИЗм производителя - количественная ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени | $u_{p.4} = 0,20$ |
| Калибратор МИ IVD конечного пользователя | ПКО-1, ПКО-2 | МИЗм производителя - количественная ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени | $u_{p.5} = 0,17$ $u_{cal} = 0,5$ |
| Суммарная стандартная неопределенность | | | $u(y) = 0,5$ |
| Расширенная суммарную неопределенность | | | $U(y) = 1$ |
| Максимально допустимая неопределенность измерения | | | $U_{max}(y) = 1$ |

Приписанная концентрация калибраторов конечного пользователя ПКО-1 составляет 1×10^6 копий/мл, ПКО-2 составляет 1×10^4 копий/мл с неопределенностью $0,5 \log$ копий/мл.

Суммарная стандартная неопределенность измерения для регистрируемых значений определяемого количества ДНК CMV с использованием набора «CMV-тест» конечного пользователя составляет $u(y) = 0,5 \log$ копий/мл.

4.2.8 Биологические референтные интервалы

Биологический референтный интервал уровня ДНК CMV среди 211 пациентов в возрасте от 7 до 45 лет, установленный по результатам клинических испытаний, составляет от 2,71 до 5,44 log₁₀ копий/мл. Медиана концентрации ДНК CMV в выборке составляет 4,11 log₁₀ копий/мл.

4.3. Характеристики клинической эффективности

Для проведения клинических испытаний было использовано 212 образцов клинического материала человека (47 - цельной крови, 45 - лейкоцитов крови, 45 - мазков из ротоглотки, 45 - слюны, 15 - биоптатов внутренних органов, 15 - спинномозговой жидкости), от пациентов с установленным диагнозом инфицирования герпесвирусной инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 5 типа (CMV), вне зависимости от формы и стадии заболевания всех групп населения.

Для оценки диагностической специфичности и перекрестной реактивности в клинических испытаниях испытуемым набором реагентов «CMV-тест» были исследованы также 116 образцов клинического материала человека (25 - цельной крови, 23 - лейкоцитов крови, 24 - мазков из ротоглотки, 24 - слюны, 10 - биоптатов внутренних органов, 10 - спинномозговой жидкости), не содержащих ДНК ВГЧ-5, но с подтвержденным положительным наличием геномной НК следующих организмов и вирусов: вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус герпеса 8 типа, вирус ветряной оспы (вирус Варицелла-Зостер), *Parvovirus* B19, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*.

В соответствии с рекомендациями Международного руководства CLSI EP09-A3 клинические исследования рекомендуется проводить не менее чем на 40 клинических образцах. С целью проведения исследований с использованием биоптатов внутренних органов и спинномозговой жидкости на большем объеме выборки, в соответствии с рекомендациями CLSI EP09-A3, каждый образец был протестирован в 3 повторах начиная с процедуры проведения выделения ДНК.

Каждый образец был протестирован в двух сериях с помощью исследуемого набора реагентов «Набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV) методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени «CMV-тест» по ТУ 21.20.23-058-97638376-2022», производства ООО «ТестГен» и набора сравнения:

- Набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК цитомегаловируса человека (CMV) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL», производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09504 от 04.03.2019).

Свидетельством правильности работы исследуемого медицинского изделия было совпадение результатов.

Для проведения ПЦР-исследования были использованы амплификаторы, рекомендуемые производителем исследуемого набора реагентов:

- Амплификатор детектирующий ДТпрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия);

- Амплификатор CFX 96 («Bio-Rad», США);

- Амплификатор Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия);

- Амплификатор QuantStudio 5 («Thermo Fisher Scientific», США);

- Амплификатор FLUORITE (Xian TianLong Science and Technology Co, Китай)

Доверительные интервалы (ДИ) диагностических характеристик будут рассчитаны по методу Клоппера и Пирсона (Clopper-Pearson Confidence Interval; Clopper, C., & Pearson, E. (1934). The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*, 26(4), 404-413. doi:10.2307/2331986). Диагностические характеристики испытуемого набора были рассчитаны с доверительной вероятностью 95 %.

4.3.1 Результаты изучения диагностических характеристик по образцам клинического материала представлены в таблице 7.

| Вид исследуемого материала | Количество наблюдений с положительными пробами | Количество наблюдений с отрицательными пробами | Диагностическая чувствительность с доверительной вероятностью 95 % | Диагностическая специфичность с доверительной вероятностью 95 % |
|-----------------------------|--|--|--|---|
| Цельная кровь | 94 | 50 | 100% (95% ДИ:96,15%-100%) | 100% (95% ДИ:92,89%-100%) |
| Лейкоциты крови | 90 | 46 | 100% (95% ДИ:95,98%-100%) | 100% (95% ДИ:92,29%-100%) |
| Мазки из ротоглотки | 90 | 48 | 100% (95% ДИ:95,98%-100%) | 100% (95% ДИ:92,60%-100%) |
| Слюна | 90 | 48 | 100% (95% ДИ:95,98%-100%) | 100% (95% ДИ:92,60%-100%) |
| Биоптаты внутренних органов | 90 | 20 | 100% (95% ДИ:95,98%-100%) | 100% (95% ДИ:83,16%-100%) |
| Спинномозговая жидкость | 90 | 20 | 100% (95% ДИ:95,98%-100%) | 100% (95% ДИ:83,16%-100%) |

4.3.2 Сравнение методов: точность

Данные, полученные при тестировании **212 образцов клинического материала человека** (47 - цельной крови, 45 - лейкоцитов крови, 45 - мазков из ротоглотки, 45 - слюны, 15 - биоптатов внутренних органов, 15 - спинномозговой жидкости), от пациентов с установленным диагнозом инфицирования герпесвирусной инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 5 типа (CMV), позволяют сделать заключение о достоверном соответствии результатов количественного определения концентрации ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV) в клинических образцах, полученных с помощью **испытуемого МИ «Набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV) методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени «CMV-тест» по ТУ 21.20.23-058-97638376-2022»**, производства ООО «ТестГен» и **набора сравнения:**

- Набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК цитомегаловируса человека (CMV) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL», производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09504 от 04.03.2019),

при проведении ПЦР-анализа с использованием **амплификаторов:**

- Амплификатор детектирующий ДТпрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10228 от 03 марта 2011 г.;

- Амплификатор CFX 96 («Bio-Rad», США), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/03399 от 21 июня 2016 года;

- Амплификатор Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07595 от 10.08.2010;

- Амплификатор QuantStudio 5 («Thermo Fisher Scientific», США), регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8446 от 06 июня 2019 года;

- Амплификатор FLUORITE (Xian TianLong Science and Technology Co, Китай, РУ №РЗН 2022/16415 от 24.01.2022).

Систематическая погрешность измерения логарифма концентрации ДНК CMV не превышает 3 %.

Результаты статистической обработки полученных данных по сравнению методов (точность) в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии и корреляции.

| | Тип образца | Ед. изм | Используемый амплификатор | Кол-во проб | Коэфф. коррел. | Пересечение | Наклон |
|--|---------------|-----------------|---------------------------|-------------|----------------|-------------|--------|
| Набор реагентов «CMV-тест», производства ООО «ТестГен» в сравнении с набором реагентов | Цельная кровь | log10 копии /мл | ДТпрайм | 47 | 0,9977 | 0,036 | 1,0093 |
| | | | CFX 96 | 47 | 0,997 | 0,0245 | 1,0064 |
| | | | Rotor-Gene Q | 47 | 0,9977 | 0,0572 | 1,0136 |
| | | | Quant Studio 5 | 47 | 0,9975 | 0,0401 | 1,0103 |
| | | | FLUORITE | 47 | 0,998 | 0,007 | 1,0024 |
| | Лейкоц | log10 | ДТпрайм | 45 | 0,9952 | 0,0714 | 0,9856 |

| | | | | | | | |
|---|---|-----------------------|-------------------|----|--------|--------|--------|
| «АмплиСенс® CMV- скрин/монитор -FL», производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзо ра, Россия, (РУ № ФСР 2010/09504 от 04.03.2019) | иты крови | копии /мл | CFX 96 | 45 | 0,9968 | 0,0579 | 0,9874 |
| | | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9959 | 0,0534 | 0,9891 |
| | | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9955 | 0,0487 | 0,9913 |
| | | | FLUORITE | 45 | 0,9949 | 0,063 | 0,9874 |
| | Мазки из ротогло тки | log10 копии /мл | ДТпрайм | 45 | 0,9966 | 0,0154 | 0,9985 |
| | | | CFX 96 | 45 | 0,9977 | 0,0192 | 1,0052 |
| | | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9963 | 0,0225 | 0,9974 |
| | | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9974 | 0,0207 | 1,0064 |
| | | | FLUORITE | 45 | 0,9976 | 0,0125 | 1,004 |
| | Слюна | log10 копии /мл | ДТпрайм | 45 | 0,9965 | 0,1184 | 0,9757 |
| | | | CFX 96 | 45 | 0,9969 | 0,0929 | 0,9801 |
| | | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9969 | 0,0827 | 0,983 |
| | | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9969 | 0,0629 | 0,9862 |
| | | | FLUORITE | 45 | 0,9965 | 0,1048 | 0,9773 |
| | Биоптат ы внутрен них органов | log10 копии /мл | ДТпрайм | 45 | 0,9941 | 0,0365 | 0,9915 |
| | | | CFX 96 | 45 | 0,9939 | 0,0189 | 0,9955 |
| | | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9955 | 0,0361 | 0,9936 |
| | | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9959 | 0,019 | 0,9973 |
| | | | FLUORITE | 45 | 0,9952 | 0,0172 | 0,9971 |
| | Спинно мозгова я жидкос ть | log10 копии /мл | ДТпрайм | 45 | 0,9961 | 0,0164 | 0,9952 |
| | | | CFX 96 | 45 | 0,9968 | 0,0558 | 0,9856 |
| | | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9972 | 0,0309 | 0,9929 |
| | | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9975 | 0,0412 | 0,9902 |
| | | | FLUORITE | 45 | 0,997 | 0,0261 | 0,9936 |

4.3.3 Результаты определения межлотовой корреляции

Для определения межлотовой корреляции результатов измерений в клинических образцах в соответствии с международным руководством CLSI EP09-A3 строилась диаграмма рассеяния зависимой переменной X – концентрация ДНК CMV с использованием испытуемого набора «CMV-тест», производства ООО «ТестГен», LOT: 202309-303, и Y – концентрация ДНК CMV с использованием испытуемого набора «CMV-тест», производства ООО «ТестГен», LOT: 202309-304.

Результаты статистической обработки полученных данных по определению межлотовой корреляции в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии и корреляции

| Тип образца | Ед. изм | Используемый амплификатор | Кол-во проб | Коэфф. коррел. | Пересечение | Наклон |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|----------------|-------------|--------|
| Цельная кровь | log ₁₀ копии/мл | ДТпрайм | 47 | 0,9968 | 0,0207 | 0,9936 |
| | | CFX 96 | 47 | 0,9964 | 0,0313 | 0,9937 |
| | | Rotor-Gene Q | 47 | 0,9973 | 0,0095 | 0,9982 |
| | | Quant Studio 5 | 47 | 0,997 | 0,0141 | 0,9984 |
| | | FLUORITE | 47 | 0,9975 | 0,0312 | 0,9938 |
| Лейкоциты крови | log ₁₀ копии/мл | ДТпрайм | 45 | 0,9945 | 0,06 | 1,0153 |
| | | CFX 96 | 45 | 0,9935 | 0,0397 | 0,9934 |
| | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9936 | 0,0003 | 1,0007 |
| | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9938 | 0,0317 | 0,992 |
| | | FLUORITE | 45 | 0,994 | 0,0012 | 0,9999 |
| Мазки из ротоглотки | log ₁₀ копии/мл | ДТпрайм | 45 | 0,9957 | 0,0027 | 0,9999 |
| | | CFX 96 | 45 | 0,9956 | 0,0114 | 1,0028 |
| | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9955 | 0,005 | 0,9994 |
| | | Quant Studio 5 | 45 | 0,996 | 0,0343 | 0,9969 |
| | | FLUORITE | 45 | 0,9969 | 0,0282 | 1,0083 |
| Слюна | log ₁₀ копии/мл | ДТпрайм | 45 | 0,9967 | 0,0164 | 1,005 |
| | | CFX 96 | 45 | 0,9968 | 0,0639 | 0,9854 |
| | | Rotor-Gene Q | 45 | 0,9952 | 0,0062 | 0,9993 |
| | | Quant Studio 5 | 45 | 0,9949 | 0,0213 | 0,996 |
| | | FLUORITE | 45 | 0,9961 | 0,0215 | 1,0074 |
| Биоптаты внутренних органов | log ₁₀ копии/мл | ДТпрайм | 15 | 0,9944 | 0,0348 | 0,99 |
| | | CFX 96 | 15 | 0,9933 | 0,0222 | 0,9973 |
| | | Rotor-Gene Q | 15 | 0,9945 | 0,0179 | 0,9978 |
| | | Quant Studio 5 | 15 | 0,9934 | 0,0456 | 1,0092 |
| | | FLUORITE | 15 | 0,9945 | 0,0134 | 1,0021 |

| | | | | | | |
|-------------------------|----------------|----------------|----|--------|--------|--------|
| Спинномозговая жидкость | log10 копии/мл | ДТпрайм | 15 | 0,997 | 0,0035 | 0,999 |
| | | CFX 96 | 15 | 0,9959 | 0,0266 | 0,9947 |
| | | Rotor-Gene Q | 15 | 0,9967 | 0,0384 | 1,0096 |
| | | Quant Studio 5 | 15 | 0,997 | 0,0619 | 1,0153 |
| | | FLUORITE | 15 | 0,9953 | 0,0093 | 0,9988 |

Полученные данные позволяют сделать вывод о достоверном соответствии результатов количественного определения концентрации ДНК CMV в клинических образцах, полученных с помощью **разных лотов** испытуемого МИ «Набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК вируса герпеса человека 5 типа (CMV) методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени «CMV-тест» по ТУ 21.20.23-058-97638376-2022», производства ООО «ТестГен».

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 пробирок с ПКО-1 и ПКО-2 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 неквалифицированным персоналом;
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 является допустимым, польза от его применения превышает риск.

6. Меры предосторожности при работе с набором

Класс в зависимости от потенциального риска применения – 2б – в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, утверждаемой приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2012 N 4н.

Реагенты набора не горючие. Внешняя упаковка не является самовоспламеняемой, взрывоопасной. Реагенты, входящие в набор «СМV-тест», обладают низкой упругостью пара и исключают возможность ингаляционного отравления.

Реагенты, входящие в набор «СМV-тест» не токсичны, поскольку готовятся путем смешивания отдельных нетоксичных компонентов.

Работу с материалом, зараженным или подозрительным на зараженность, проводят в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», 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-эпидемических 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 действующими правилами и нормативами;

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;

- лабораторный процесс должен быть однонаправленным. Анализ проводится в отдельных помещениях (зонах). Работу следует начинать в Зоне Выделения, продолжать в Зоне Амплификации и Детекции. Не возвращать образцы, оборудование и реактивы в зону, в которой была проведена предыдущая стадия процесса;

- использовать и менять при каждой операции одноразовые наконечники для автоматических дозаторов с фильтром. Одноразовую пластиковую посуду необходимо сбрасывать в специальный контейнер, содержащий дезинфицирующее средство, которое может быть использовано для обеззараживания медицинских отходов;

- поверхности столов, а также помещения, в которых проводится постановка ПЦР, до начала и после завершения работ необходимо подвергать ультрафиолетовому облучению в течение 30 мин;

- применять набор строго по назначению, согласно данной инструкции;

- набор реагентов по истечении срока годности применению не подлежит;

- не использовать набор реагентов, если нарушена внутренняя упаковка, или внешний вид реагента не соответствует описанию;

- допускать к работе с набором только специально обученный персонал (специалист с высшим медицинским образованием, прошедший обучение на лицензированных курсах

специализации по ПЦР-диагностике, а также лаборант со средним специальным медицинским образованием);

- использовать одноразовые перчатки, лабораторные халаты, защищать глаза во время работы с образцами и реактивами. Тщательно мыть руки по окончании работы;

- все компоненты набора нетоксичны для человека в используемых концентрациях. При попадании на кожу или слизистые оболочки компонентов набора место контакта необходимо промыть большим количеством воды.

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:

1. Бокс биологической безопасности II и III класса защиты (например, Боксы микробиологической безопасности БМБ-II- "Ламинар-С" по ТУ 32.50.50-010-51495026-2020, производства ЗАО "Ламинарные системы", РУ № ФСР 2012/13259 от 29.07.2021 или Бокс для стерильных работ DNA/RNA UV-Cleaner Box UVC/T-M-AR, Biosan, Латвия, РУ № РЗН 2023/19369 от 18.01.2023);

2. Вортекс (например, Высокоскоростная мини-центрифуга Microspin 12, BIOSAN SIA, Латвия, РУ № ФСЗ 2011/10116 от 11.07.2011 или центрифуга-встряхиватель CM-70M, производства SIA "ELMI", Латвия, РУ № РЗН 2016/4616 от 31.05.2023);

3. Дозаторы переменного объема, позволяющие отбирать объёмы жидкости 0,5–10 мкл, 10–100 мкл или 20–200 мкл, 100–1000 мкл (например, Eppendorf Research Plus, Германия, РУ № ФСЗ 2011/11028 от 15.11.2011 или «Biohit», Финляндия, РУ № ФСЗ 2012/12201 от 18.05.2012);

4. Холодильник от +2 °С до +8 °С с морозильной камерой не выше минус 16 °С (например, Холодильник комбинированный лабораторный ХЛ-250 "POZIS", ХЛ-250-1 "POZIS" по ТУ 9452-203-07503307-2012, производства АО "ПОЗИС", РУ № РЗН 2016/4043 от 08.05.2019);

5. Амплификатор² с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени по каналам, соответствующим флуорофорам FAM/Green, HEX/Yellow:

- CFX96 (BioRad, США, РУ № ФСЗ 2008/03399 от 21.06.2016),

- ДТпрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, РУ № ФСР 2011/10229 от 03.03.2011),

- Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия, РУ № ФСЗ 2010/07595 от 10.08.2010),

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.

- QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США, РУ № РЗН 2019/8446 от 06.06.2019),

- FLUORITE (Xian TianLong Science and Technology Co, Китай, РУ №РЗН 2022/16415 от 24.01.2022).

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 («Ахуген», США, РУ № ФСЗ 2012/12077 от 27.02.2014);

2. Одноразовые пробирки типа Эппендорф на 1,5–2,0 мл («Ахуген», США, РУ № ФСЗ 2012/11892 от 26.08.2014);

3. Тонкостенные одноразовые пробирки с оптически прозрачной крышкой для ПЦР («Ахуген», США, РУ № ФСЗ 2012/11892 от 26.08.2014):

- пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл,

- пробирки для ПЦР объемом 0,1–0,2 мл в стрипах,

- планшеты для ПЦР с оптически прозрачной пленкой.

4. Отдельный халат и одноразовые перчатки без талька;

5. Емкость с дезинфицирующим раствором;

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

7. Для взятия мазка из ротоглотки рекомендуется использовать «Зонд медицинский одноразовый стерильный по ТУ 32.50.13-002-28731857-2020», производства ООО «ФармМедПолис РТ», Россия (регистрационное удостоверение № РЗН 2021/13989 от 09.12.2022);

8. При взятии мазков из ротоглотки – стерильный физиологический раствор или фосфатный буферный (PBS) раствор;

9. Набор для выделения ДНК (см. п. 8.7 Инструкции).

8. Анализируемые образцы

Тип анализируемого образца

Материалом для проведения ПЦР служат пробы ДНК, выделенной из цельной крови, лейкоцитов крови, мазков из ротоглотки, слюны, биоптатов внутренних органов, спинномозговой жидкости.

Забор материала на исследование

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 III группы патогенности.

8.1. Процедура взятия цельной периферической венозной крови человека

Для получения плазмы периферическую венозную кровь (не менее 4-5 мл) отбирают в пробирку с добавленной в качестве антикоагулянта EDTA-K2. Для перемешивания крови с антикоагулянтом после взятия материала необходимо перевернуть пробирку 2-3 раза.

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

Условия транспортирования и хранения исходного клинического материала:

- при температуре от 2 °С до 8 °С – не более 6 часов;
- при комнатной температуре – не более 2 часов.

ВНИМАНИЕ! Важно исключить замораживание и прогрев пробирки с кровью выше 25°С.

Не брать в работу гемолизованную и хилезную кровь. При постановке анализа таких образцов могут получиться недостоверные результаты!

8.2. Процедура получения лейкоцитов крови

Получают из цельной периферической и/или пуповинной крови. Кровь может храниться при комнатной температуре в течение 6 часов с момента взятия. Для отбора белых клеток пробирку с кровью центрифугировать в течение 20 минут при 3 000 об./мин. Используя наконечник с фильтром аккуратно собрать лейкоцитарную массу с поверхности осадка клеток в объеме 0,2 мл и перенести в стерильную пробирку объемом 1,5-2,0 мл.

Условия хранения:

- при температуре не выше минус 70°C в течение длительного времени.

8.3 Процедура получения спинномозговой жидкости

Спинномозговую жидкость в количестве не менее 1,0 мл собирают, используя одноразовые иглы, в одноразовые пластиковые пробирки объемом 1,5 или 2,0 мл.

ВНИМАНИЕ! Предварительная обработка проб не требуется.

Условия хранения и перевозки материала:

- при температуре от 2 до 8°C – в течение 1 суток;
- при температуре минус 20°C – в течение 1 недели;
- при температуре минус 70°C – длительно.

Допускается лишь однократное замораживание/оттаивание материала.

8.4 Процедура получения мазков из ротоглотки

Мазки берут сухими ватными тампонами на пластиковой основе вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки.

После взятия материала тампон (рабочую часть зонда с ватным тампоном) помещают в стерильную одноразовую пробирку типа Эппендорф с 500 мкл стерильного физиологического раствора или фосфатного буферного (PBS) раствора и аккуратно обламывают пластиковый стержень на расстоянии не более 0,5 см от рабочей части, оставляя рабочую часть зонда с материалом внутри. Пробирку плотно закрывают крышкой.

ВНИМАНИЕ! Предварительная обработка проб не требуется.

Условия хранения материала:

- при комнатной температуре – в течение 6 часов;
- при температуре от 2 до 8°C – в течение 3 суток;
- при температуре минус 20°C – в течение 1 недели;
- при температуре минус 70°C – длительно.

Допускается лишь однократное замораживание/оттаивание материала.

8.5 Процедура получения слюны

Перед получением слюны проводят трехкратное полоскание полости рта физиологическим раствором. Слюну забирают в количестве не менее 1,0 мл в одноразовые стерильные пластиковые пробирки объемом 2-5 мл. Пробирку плотно закрывают крышкой.

ВНИМАНИЕ! Предварительная обработка проб не требуется.

Условия хранения материала:

- при комнатной температуре – в течение 6 часов;
- при температуре от 2 до 8°C – в течение 1 суток;
- при температуре минус 20°C – в течение 1 недели;
- при температуре минус 70°C – длительно.

Допускается лишь однократное замораживание/оттаивание материала.

8.6 Процедура получения и пробоподготовки биоптатов

Пунктаты (микробиоптаты) помещают в микропробирки с закручивающимися крышками или пробирки объемом 1,5 мл типа Эппендорф, содержащие 0,1 мл транспортной среды.

ВНИМАНИЕ! Предварительная обработка проб не требуется.

Макробиоптаты – кусочки ткани массой 0,1-1,0 г помещают в охлажденную фарфоровую ступку и добавляют охлажденный изотонический раствор хлорида натрия объемом 0,5-1,0 мл. Измельчают стерильными ножницами с последующим растиранием пестиком. Через ватный тампон отбирают надосадочную жидкость

(0,1-0,2 мл) стерильным наконечником с фильтром в стерильные микропробирки.

8.7 Процедура выделения ДНК из биологического материала

Для выделения пробы геномной ДНК человека из биологического материала рекомендуется использование следующих комплектов реагентов:

- при использовании в качестве клинического материала крови, мазков из ротоглотки: Набор реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала «НК-Экстра» по ТУ 21.20.23-013-97638376-2019, производства ООО «ТестГен», Россия (регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15428 от 05.06.2023 г.);

- при использовании в качестве клинического материала лейкоцитов крови, слюны, биоптата внутренних органов, спинномозговой жидкости: Комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-сорб» по ТУ 9398-004-01897593-2008 производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03993 от 22.02.2019 г.).

ВНИМАНИЕ! Одновременно с выделением ДНК из исследуемых клинических образцов необходимо провести через все этапы пробоподготовки отрицательный контрольный образец (ОКО) в объеме 100 мкл, входящие в состав набора реагентов.

Условия возможного хранения анализируемых образцов ДНК:

- при температуре от 2 до 8°C – не более суток;
- при температуре от минус 18 до минус 22°C – не более месяца;
- при температуре минус 70°C – длительно.

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 согласно таблице 6 в ПЦР-пробирках перед проведением анализа.

Подготовка компонентов набора для исследования

1. Тщательно перемешать содержимое пробирок с выделенной для анализа ДНК, ОКО, прошедших этап выделения ДНК, ПКО-1 (для качественного и количественного анализа), ПКО-2 (только для количественного анализа), Праймер-микс, ПЦР-буфер, переворачивая каждую пробирку 10 раз или перемешивая на вортексе на низкой скорости в течение 3-5 с, а затем осадить капли с крышек пробирок коротким центрифугированием;

2. Отобрать необходимое количество стрипов или пробирок для амплификации исследуемых и контрольных образцов ДНК.

Для качественного формата:

Количество образцов + ОКО + ПКО-1.

Для количественного формата:

Количество образцов + ОКО + 2х ПКО-1 + 2х ПКО-2.

Перед проведением ПЦР необходимо произвести влажную уборку ПЦР-бокса, а также оборудования и материалов, находящихся в нем с применением дезинфицирующих средств, пригодных для использования в ПЦР-лабораториях, включить УФ-лампу на 20-30 минут.

10. Проведение анализа

ПЦР-исследование состоит из следующих этапов:

1. Подготовка ПЦР;
2. 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).

Для проведения одной реакции необходимо:

1. ПЦР-буфер – 5 мкл;
2. Праймер-микс – 5 мкл;
3. Образец (исследуемый образец, ПКО-1 и ПКО-2, ОКО, прошедшие этап выделения ДНК) – 15 мкл.

Общий объем реакции – 25 мкл.

ВНИМАНИЕ! Запрещено изменять объем реакции. При изменении объема чувствительность метода резко снижается!

ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

Готовить реакционные пробирки необходимо согласно таблице 6 в следующем порядке:

- Промаркировать пробирки на 0,1-0,2 мкл для ПЦР;
- В отдельной одноразовой стерильной пробирке типа Эппендорф объемом 1,5-2,0 мл приготовить реакционную смесь: $(N+3) \times 5$ мкл ПЦР-буфера + $(N+3) \times 5$ мкл Праймер-микса, где N – количество исследуемых образцов. Перемешать на вортексе на низкой скорости в течение 3-5 с, а затем осадить капли коротким центрифугированием;
- В каждую пробирку для ПЦР внести по 10 мкл приготовленной реакционной смеси;
- Внести в соответствующие пробирки для исследуемых образцов по 15 мкл выделенной ДНК. В пробирки с ПКО-1 и ОКО препарат ДНК не вносится;
- Внести в соответствующие пробирки ПКО-1 и ОКО;
- Для сброса капель со стенок отцентрифугировать пробирки в течение 1-3 с на микроцентрифуге-вортексе.

Таблица – 6 Схема расположения пробирок для проведения качественного анализа

| | Образец 1 | Образец N | ПКО-1 | ОКО |
|--------------|-----------|-----------|-------|-----|
| Праймер-микс | ○ | ○ | ○ | ○ |

ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

Готовить реакционные пробирки необходимо согласно таблице 7 в следующем порядке:

- Промаркировать пробирки на 0,1-0,2 мкл для ПЦР;
- В отдельной одноразовой стерильной пробирке типа Эппендорф объемом 1,5-2,0 мл приготовить реакционную смесь: $(N+6) \times 5$ мкл ПЦР-буфера + $(N+6) \times 5$ мкл Праймер-микса, где N – количество исследуемых образцов. Перемешать на вортексе на низкой скорости в течение 3-5 с, а затем осадить капли коротким центрифугированием;
- В каждую пробирку для ПЦР внести по 10 мкл приготовленной реакционной смеси;
- Внести в соответствующие пробирки для исследуемых образцов по 15 мкл выделенной ДНК. В пробирки с ПКО-1, ПКО-2 и ОКО препарат ДНК не вносится;
- Внести в соответствующие пробирки ПКО-1, ПКО-2 и ОКО;
- Для сброса капель со стенок отцентрифугировать пробирки в течение 1-3 с на микроцентрифуге-вортексе.

Таблица 7 – Схема расположения пробирок для проведения количественного анализа

| | Образец 1 | Образец N | ПКО-1 | ПКО-1 | ПКО-2 | ПКО-2 | ОКО |
|--------------|-----------|-----------|-------|-------|-------|-------|-----|
| Праймер-микс | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

Б) ПЦР-амплификация ДНК с гибридизационно-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 амплификации и детекции флуоресцентного сигнала, соблюдая инструкцию для используемого прибора. Указать тип анализа – качественный или количественный со стандартами. Протокол ПЦР указан в таблице 8;

Таблица 8 – Протокол ПЦР

| Стадия | Температура, °С | Время, мин.:сек. | Каналы детекции | Всего циклов |
|--------|-----------------|------------------|-----------------|--------------|
| 1 | 95 | 02:00 | - | 1 |
| 2 | 95 | 00:15 | - | 5 |
| | 64 | 00:20 | - | |
| 3 | 95 | 00:15 | - | 40 |
| | 64 | 00:20 | FAM, HEX | |

3. Указать количество и идентификаторы образцов, стандартов ПКО-1 и ПКО-2 с указанием их концентраций (см. Таблицу 9), отметить расположение пробирок на матрице термоблока в соответствии с их установкой;

Таблица 9 – Концентрации калибровочных образцов

| Канал | Концентрация (копий/мл) | |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | ПКО-1 | ПКО-2 |
| FAM/Green (CMV) | 1 000 000 = 10 ⁶ | 10 000 = 10 ⁴ |
| HEX/Yellow (ALB) | | |

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.

11. Регистрация и интерпретация результатов

Регистрацию результатов проводят автоматически во время амплификации с помощью программного обеспечения используемого прибора.

Рекомендации по установке пороговой линии

Для амплификаторов любой модели пороговая линия устанавливается индивидуально для каждого канала детекции на уровне, соответствующем ~5-10% от максимального уровня флуоресценции, полученного для ПКО-1 в последнем цикле амплификации.

Интерпретация результатов выполняется по значениям C_t каналов, указанных в табл. 1. Учитываются только значения C_t , полученные на стадии ПЦР с флуоресцентной детекцией (то есть соответствующие стадии 3 – см. табл. 8).

Сначала оценивают прохождение реакции и значения C_t в контрольных образцах. Интерпретацию результатов в исследуемых образцах начинают только при правильном прохождении ПКО-1, ПКО-2 и ОКО.

В случае использования амплификаторов Rotor-Gene Q необходимо 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 отрицательного и положительного контрольных образцов должны быть получены следующие результаты (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты исследования для ПКО и ОКО

| Контрольный образец | Канал, соответствующий флуорофору | |
|---------------------|-----------------------------------|------------|
| | FAM/Green | HEX/Yellow |
| ОКО | Ct не указан или > 35 | |
| ПКО-1 и ПКО-2 | Ct ≤ 32 | |

При получении для ОКО значений, отличающихся от указанных в таблице 10, 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 10, требуется повторная постановка амплификации всей партии образцов.

При повторном получении для ПКО значений, отличающихся от указанных в таблице 10, необходимо заменить реагенты.

Интерпретация результатов в исследуемых образцах ДНК

Анализ результатов при проведении качественного анализа представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Принцип интерпретации результатов при проведении качественного анализа

| Значения Ct | | Результат |
|----------------------------|----------------------------|--|
| FAM/Green (CMV) | HEX/Yellow (КВМ) | |
| Ct ≤ 35 | Не учитывается | ДНК вируса герпеса человека 5 типа (HNВ5) обнаружена |
| Ct отсутствует или Ct > 35 | Ct отсутствует или Ct ≤ 35 | ДНК вируса герпеса человека 5 типа не обнаружена или ниже предела обнаружения |
| Ct отсутствует или Ct > 35 | | Результат невалидный |

Анализ результатов при проведении количественного анализа.

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 абсолютных концентраций анализируемых образцов. Для образцов учитываются значения Ct ≤ 35 по каналу FAM.

Эффективность ПЦР должна быть в диапазоне 90–110%, разница между значениями Ct у повторов каждого положительного контрольного образца, ПКО-1 и ПКО-2, должна быть не более 1,5. В противном случае необходимо заново провести анализ, начиная с этапа выделения ДНК.

В случае, если концентрация целевого анализатора находится в диапазоне $8 \times 10^2 - 1 \times 10^7$ копий/мл, указывается точная концентрация в копиях/мл. В случае, если концентрация меньше или больше указанного диапазона, выдаются результаты «концентрация менее 800 копий/мл» или «концентрация более 1×10^7 копий/мл», соответственно, без указания точного значения.

Относительная концентрация для оценки вирусной нагрузки на 10^5 клеток человека рассчитывается по следующей формуле:

$$\frac{\text{число копий ДНК CMV в мл}}{\text{число копий ДНК человека в мл}} * 2 * 10^5$$

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. В этом случае заключение не выдается, необходимо повторно взять у пациента биоматериал и заново провести анализ.

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

Диагностическое значение полученного результата исследования:

Полученный результат анализа может быть использован квалифицированным специалистом (врачом), с учетом данных клинической картины и других видов исследований в совокупности, для ранней диагностики герпесвирусной инфекции у пациентов вне зависимости от формы и стадии заболевания всех групп населения и для выбора адекватной терапии и оценки её эффективности у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 5 типа.

Результаты, полученные при использовании набора, должны использоваться в сочетании с другими данными: симптомами, общей клинической картиной, результатами исследования другими тест-системами, применяемой терапией.

12. Условия хранения, транспортирования и эксплуатации набора реагентов

Хранение

Набор реагентов «СМV-тест» в упаковке предприятия-изготовителя хранить при температуре от минус 16 до минус 24 °С в течение всего срока годности набора, допускается хранение при температуре от 2 до 8 °С до 14 суток.

Допускается заморозка/оттаивание набора не более 10 раз.

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

Транспортирование

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

Транспортировать при температуре от минус 16 до минус 24 °С в течение всего срока годности набора. Допускается транспортировка при температуре от 2 до 8 °С до 14 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, объем и количество хладоэлементов, закладываемых в термоконтейнер с транспортируемыми наборами реагентов, а также объем 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 – 12 месяцев со дня приемки ОТК предприятия-изготовителя при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и эксплуатации. Набор реагентов с истекшим 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 16 до минус 24 °С.

Срок годности приготовленных для работы компонентов набора

1 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 твердым 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 па-кеты любого цвета (кроме желтого и красного).

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

Жидкие компоненты (реагенты, реактивы) уничтожаются сливом в канализацию с предварительным разбавлением реагента водопроводной водой 1:100 и вывозом остатка упаковок как производственный или бытовой мусор.

Пробирки и упаковка набора реагентов 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 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, Инженерный 44-й 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

Приложение А

| Обозначение | Наименование документа |
|-------------------------|---|
| ГОСТ ISO 14971-2021 | Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям. |
| ГОСТ Р 51088-2013 | Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации. |
| ГОСТ Р ИСО 23640-2015 | Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Оценка стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i> . |
| ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 | Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования. |
| ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015 | Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики <i>in vitro</i> для профессионального применения. |
| ГОСТ Р ИСО 23640-2015 | Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Оценка стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i> . |
| ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020 | Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования. |
| ГОСТ Р ИСО 17511— 2022 | Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам, контрольным материалам правильности и образцам биологического материала человека |
| ГОСТ ISO 13485-2017 | Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования. |

Приложение Б

Символы маркировки

| Символ | Расшифровка |
|--|---|
|  | Обратитесь к инструкции по применению |
|  | Медицинское изделие для диагностики in vitro |
|  | Температурный диапазон |
|  | Код партии |
|  | Использовать до... |
|  | Дата изготовления |
|  | Хрупкое, обращаться осторожно |
|  | Пиктограмма «Верх» показывает правильное положение груза в пространстве. Стрелки указывают на верхнюю часть содержимого. Транспортную упаковку с этим символом нельзя переворачивать или сваливать на бок. Ее нужно хранить и перевозить исключительно вертикально. |