«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ООО НПФ «Литех»
_____А.Ю.Наумов
«28» 02 2019 г.

И Н С Т Р У К Ц И Я

по применению медицинского изделия для диагностики in vitro
«Набор реагентов для выявления и идентификации *HSV type 1u HSV type 2*
методом полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени
ДИПЛЕКС HSV I+II для диагностики in vitro»

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** предназначен для одновременного выявления, идентификации и количественного определения ДНК *HSV type 1u HSV type 2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в пробах нуклеиновых кислот (НК), выделенных из клинических образцов (отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта, отделяемое конъюнктивы, отделяемое слизистой оболочки ротоглотки, моча, секрет предстательной железы, ликвор, цельная кровь).

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА – клиническая лабораторная диагностика.

Показания к применению. Набор реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** может быть использован в клинической лабораторной диагностике для выявления носительства возбудителей ИППП *HSV type 1u HSV type 2,* а также для оценки эффективности терапии герпес-вирусной инфекции.

3. ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ НАБОРА - сотрудники клинико-диагностических лабораторий, прошедшие соответствующую профессиональную подготовку в области ДНК-диагностики.

4. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРА

4.1. Состав набора

Набор **ДИПЛЕКС HSV I+II** выпускается в 5 вариантах исполнения.

Варианты исполнения набора различаются степенью готовности реагентов к проведению анализа (нераскапанный, OneStep, TwoStep) (табл. 1).

Таблица 1

№	Вариант исполнения	Состав	Варианты фасовки
1	**ДИПЛЕКС HSV I+II-*PB-120***	1. Реакционная смесь PB 2. Taq-полимераза 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	1 пробирка – 960 мкл 1 пробирка – 50 мкл 2 пробирки – по 2 мл 1 пробирка – 200 мкл
2	**ДИПЛЕКС HSV I+II -*OneStep-PB-60***	1. Амплификационная смесь PB-OS 2. Разбавитель 3. ПКО ИППП	60 пробирок по 28 мкл 1 пробирка –1 мл 1 пробирка – 100 мкл
3	**ДИПЛЕКС HSV I+II -*OneStep-PB-96***	1. Амплификационная смесь PB-OS 2. Разбавитель 3. ПКО ИППП	96 пробирок по 28 мкл 1 пробирка –1 мл 1 пробирка – 100 мкл
4	**ДИПЛЕКС HSV I+II -*TwoStep-PB-60***	1. Реакционная смесь PB-TS 2. Раствор Taq-полимеразы 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	60 пробирок по 21 мкл 1 пробирка - 500 мкл 1 пробирка –1 мл 1 пробирка – 100 мкл
5	**ДИПЛЕКС HSV I+II-** *TwoStep-PB-96*	1. Реакционная смесь PB-TS 2. Раствор Taq-полимеразы 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	96 пробирок по 21 мкл 1 пробирка - 800 мкл 1 пробирка –1 мл 1 пробирка – 100 мкл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Набор рассчитан на проведение анализа 60, 96 или 120 образцов, включая контрольные образцы, и последующей флуоресцентной детекции амплифицированного фрагмента ДНК методом гибридизации с зондами «в реальном времени» на адаптированных для этого приборах.

В состав комплектаций набора входят готовые к применению реагенты.

В состав реакционной (амплификационной) смеси входят:

- раствор дНТФ;
- раствор специфичных праймеров;
- ПЦР-буфер;
- флуоресцентные зонды (3 зонда): зонд для специфического фрагмента одного возбудителя содержит флуорофор FAM, зонд для специфического фрагмента второго возбудителя содержит флуорофор ROX, зонд для внутреннего контроля содержит флуорофор HEX.
- праймеры для выявления внутреннего контроля (геномная ДНК человека); внутренний контроль позволяет контролировать процесс прохождения реакции амплификации, а также тестировать наличие в пробах веществ, ингибирующих полимеразную цепную реакцию и качество выделения ДНК.

Амплификационная смесь комплектаций **OneStep** полностью готова к амплификации, содержит Taq-полимеразу;

Реакционная смесь комплектаций **TwoStep** требует внесения Taq-полимеразы, входящей в состав комплекта.

ПКО ИППП представляет собой **количественно охарактеризованную смесь калибраторов** (плазмиды со встроенной вставкой специфических фрагментов геномов возбудителей ИППП и человека) в диапазоне $5*10^6$ - $5*10^4$ ГЭ/мл. **Во вкладыше к каждой серии набора реагентов указана точная концентрация соответствующего калибратора в образце ПКО ИППП**, а также диапазон допустимых значений циклов пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией (Ct) для ПКО ИППП на различных типах амплификаторов.

4.2. Принцип метода

Набор реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** основан на использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения специфических участков ДНК *HSV type 1 и HSV type 2* путем накопления (амплификации) специфических фрагментов.

В результате многократно повторяющихся циклов синтеза новых цепей ДНК, гомологичных специфической области ДНК-мишени, происходит накопление фрагментов ДНК в количестве, достаточном для детекции.

Гибридизационно-флуоресцентная детекция позволяет проводить регистрацию продуктов амплификации в процессе реакции («в реальном времени»). Детекция продуктов амплификации проводится в реакционном растворе. Олигонуклеотидный зонд, несущий флуоресцентную метку, специфически гибридизуется с ампликоном. В ходе последующей элонгации происходит разрушение зонда и высвобождение флуоресцентной метки в раствор, что делает возможным её регистрацию на флуоресцентном детекторе.

При проведении регистрации продуктов амплификации в процессе реакции («в реальном времени») измерения проводятся в каждом цикле амплификации. С использованием специально подобранных настроек анализирующая программа автоматически рассчитает циклы пересечения кривых накопления флуоресцентного сигнала с пороговой линией (Cycle threshold, Ct). Значение Ct обратно пропорционально концентрации ДНК в образце.

Возможность количественного определения ДНК *HSV type 1* и ДНК *HSV type 2* в режиме «реального времени» основывается на существовании зависимости между исходной концентрацией ДНК-мишени в исследуемом образце и циклом начала экспоненциального увеличения флуоресцентного сигнала (Ct).

В идеальном случае на каждом температурном цикле реакции количество нарабатываемой ДНК удваивается, т.е. количество продуктов реакции на цикле n равно начальному числу молекул, умноженному на 2^n:

$$N_n = N_0 2^n$$

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

где n – номер цикла реакции; N_0 - количество целевых молекул в начале реакции (на первом цикле); N_n - количество продуктов реакции на цикле n; 2 –эффективность реакции (в оптимальных условиях эффективность ПЦР действительно близка к 2).

Для проведения количественного теста амплификацию ДНК из исследуемых образцов проводят одновременно с положительным контрольным образцом с известной концентрацией ДНК-мишени.

Для сравнения графиков, полученных при проведении ПЦР «в реальном времени», используют один из двух основных подходов к анализу результатов: пороговый метод (определение значения порогового цикла реакции Ct, как точки пересечения графика накопления ДНК и пороговой линии) или метод прямого сравнения графиков (определение значения некоторой точки Cp, crossing point, на графике накопления ДНК по форме кривой, например – метод максимума второй производной). Оба подхода предполагают нахождение некоторого значения на оси абсцисс (дробного значения цикла реакции), характеризующего данную кривую (найденное значение обычно обозначают как Ct в случае пороговых методов или Cp для методов, использующих анализ формы кривой). Полученные значения используют далее при сопоставлении результатов ПЦР для разных образцов. Суть порогового метода заключается в том, чтобы определить момент Ct (выраженный в циклах ПЦР), когда количество ДНК в реакционной пробирке (а, следовательно, и флуоресцентный сигнал) достигает одинаковой для всех образцов пороговой величины (задается пользователем или программным обеспечением). Сравнивая полученные значения Ct, можно судить о начальных концентрациях ДНК в исследуемых образцах. Чем меньше Ct, (т.е. чем быстрее количество ДНК в данном образце достигло пороговой величины), тем больше было в нем целевой ДНК в начальный момент времени. Зная пороговый цикл Ct для положительного контрольного образца (ПКО) с известной начальной концентрацией $C_{ПКО}$ можно вычислить относительную начальную концентрацию неизвестных образцов.

Формулы для расчета концентрации ДНК в анализируемом образце представлены в п. 11.3.

4.3. Метрологическая прослеживаемость значений концентрации калибраторов, входящих в состав ПКО ИППП, проведена до уровня контрольных образцов предприятия (калибраторы первого порядка), изготовленных из геномной ДНК *HSV type 1 и HSV type 2*. **Коммутабельность контрольных** образцов предприятия подтверждена результатами измерения концентрации ДНК референтной и рутинной методиками, предназначенными для измерения показателей концентрации при количественном исследовании ДНК, выделенной из соответствующих клинических образцов.

4.4. Ограничения метода

При наличии мутаций в анализируемой области генома, вследствие ухудшения гибридизации праймеров или зондов с ДНК, могут наблюдаться ложноотрицательные реакции, а также занижение реального содержания ДНК возбудителя в клиническом образце.

5. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

5.1. Аналитическая специфичность

Специфичность определяется олигонуклеотидными затравками (праймерами), подобранными к гомологичным участкам видоспецифичных генов возбудителей, а также специфичными флуоресцентными олигонуклеотидными зондами для гибридизации с комплементарными участками ампликонов (специфических продуктов амплификации), что исключает перекрестные реакции с близкородственными микроорганизмами и другими инфекционными возбудителями.

Аналитическая специфичность набора реагентов, т.е. способность выявлять только ДНК *HSV type 1 и HSV type 2,* вне зависимости от присутствия в анализируемом образце НК других возбудителей ИППП, доказана производителем при исследовании ДНК следующих микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Gardnerella vaginalis, Lactobacillus crispatus, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Candida albicans, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria flava, Neisseria subflava, Neisseria sicca, Neisseria mucosa, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii, HSV 1 и 2 типа, CMV, HPV* (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) , а также геномной ДНК человека. Ложноположительные и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ложноотрицательные результаты выявлены не были. Специфичность, рассчитанная как частота ложноположительных результатов для отрицательных проб на целевой маркер, составила 100%.

5.2. Аналитическая чувствительность

С помощью набора **ДИПЛЕКС HSV I+II** можно обнаружить:

- $1*10^3$ и более геном-эквивалентов/мл *HSV type 1* в прошедшей обработку (выделение ДНК) пробе;
- $1*10^3$ и более геном-эквивалентов/мл *HSV type 2* в прошедшей обработку (выделение ДНК) пробе.

5.3. Тест на прецизионность

Тест на прецизионность характеризуется рассеянием значений измеренных концентраций, получаемых при использовании набора относительно величины средней концентрации. Для образцов с концентрацией 10^5 геном-эквивалентов/мл для *HSV type 1 и HSV type 2* коэффициент вариации составляет не более 10%.

5.4. Тест на правильность определения концентрации

Тест на правильность определения – при детекции образцов с концентрациями $2*10^7$, $2*10^5$ и $2*10^3$ геном-эквивалентов/мл для *HSV type 1 и HSV type 2* процент отклонения измеренной концентрации от значения, принимаемого за истинное, находится в диапазоне 90-110%.

5.5. Диапазон линейности

Диапазон линейности – это диапазон концентраций, при детекции которых зависимость между значениями Ct и log концентрации удовлетворяет линейной модели. Модуль коэффициента корреляции для образцов с концентрациями $2*10^7$, $2*10^5$ и $2*10^3$ геном-эквивалентов/мл для *HSV type 1 и HSV type 2* составляет не менее 0,99. Таким образом, диапазон линейности составляет от $2*10^7$ до $2*10^3$ геном-эквивалентов/мл для *HSV type 1и HSV type 2.*

6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

В ходе клинических испытаний Набора реагентов для выявления и идентификации *HSV type 1 и HSV type 2* методом полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени **ДИПЛЕКС HSV I+II** для диагностики in vitro» по ТУ 21.20.23-530-17253567-2018, производства ООО НПФ «Литех», Россия, было проведено исследование 1737 образцов клинического материала, включая:

462 образца отделяемого слизистых оболочек урогенитального тракта (отделяемое слизистой оболочки влагалища, соскоб эпителия со слизистой оболочки цервикального канала и соскоб эпителия со слизистой оболочки уретры),

230 образцов отделяемого конъюнктивы,

297 образцов отделяемого ротоглотки,

347 образцов мочи,

107 образцов секрета предстательной железы,

81 образец ликвора,

213 образцов цельной крови.

6.1. Диагностическая чувствительность

Диагностическая чувствительность определялась как доля, выраженная в %, истинно положительных результатов ко всем получившимся положительными, включая ложноположительные и составила 100%. Для расчета нижней границы интервала, в котором находится «истинное» значение диагностической чувствительности с доверительной вероятностью С = 95% использовалась следующая формула:

$$(1-C/100)^{1/n} *100\%,$$ где:

n – общее число исследуемых проб с истинно положительными результатами анализа, подтвержденные с помощью набора сравнения,

С – доверительная вероятность, в данном исследовании принята равной 95%. (см. Таблицу 2).

6.2. Диагностическая специфичность

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Диагностическая специфичность определялась как доля, выраженная в %, истинно отрицательных ко всем получившимся отрицательными и составила 100%. Для расчета нижней границы интервала, в котором находится «истинное» значение диагностической специфичности с доверительной вероятностью С = 95% использовалась следующая формула:

$$(1\text{-}C/100)^{1/n} * 100\%,$$ где:

n – общее число исследуемых проб с истинно положительными результатами анализа, подтвержденные с помощью набора сравнения,

С – доверительная вероятность, в данном исследовании принята равной 95%.

Показатели диагностических характеристик для разных видов клинических образцов соответствуют значениям, приведенным в таблице 2.

Таблица 2

Возбудитель	Клинический материал	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
HSV type 1	Отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта	94,8-100%	99,3-100%
	Отделяемое конъюнктивы	96,5-100%	98,0-100%
	Отделяемое слизистой оболочки ротоглотки	97,3-100%	98,4-100%
	Моча	97,6-100%	98,7-100%
	Секрет предстательной железы	92,2-100%	95,8-100%
	Ликвор*	54,9-100%	96,1-100%
	Цельная кровь	96,9-100%	97,5-100%
HSV type 2	Отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта	98,6-100%	98,8-100%
	Отделяемое конъюнктивы	92,2-100%	98,5-100%
	Отделяемое слизистой оболочки ротоглотки	90,8-100%	98,9-100%
	Моча	96,4-100%	98,9-100%
	Секрет предстательной железы	91,8-100%	95,9-100%
	Ликвор*	68,8-100%	96,0-100%
	Цельная кровь	96,5-100%	97,7-100%

** Нижняя граница интервала определена на небольшой выборке образцов в связи с их редкой встречаемостью.*

6.3. Корреляция результатов

Корреляция результатов измерения концентрации ДНК *HSV type 1и HSV type 2,* проведенных на 1002 положительных клинических образцах (отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта, отделяемое конъюнктивы, отделяемое слизистой оболочки ротоглотки, моча, секрет предстательной железы, ликвор, цельная кровь) набором **ДИПЛЕКС HSV I+II** со значениями концентрации ДНК, принимаемыми за «истинные» (определены зарегистрированным в РФ набором), является высокой. Значение коэффициента корреляции составляет не менее **0,91.**

Разница между значениями концентрации ДНК для *HSV type 1 и HSV type 2*, определенными с помощью исследуемого набора реагентов и набора реагентов сравнения, не превышала 0,5 lg в 93,9% случаев для *HSV type 1* и 95,1% для *HSV type 2* и превысила 0,5 lg в 6,1% случаев для *HSV type 1* и 4,9% для *HSV type 2*. Разница между результатами не превышала 1,1 lg.

7. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Потенциальный риск применения набора – класс 2б.

7.1. Требования безопасности при работе с набором

Работа должна проводиться в лаборатории, выполняющей молекулярно-биологические (ПЦР) исследования клинического материала на наличие возбудителей инфекционных болезней, с соблюдением санитарно-эпидемических правил СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» и методических указаний МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности».

При работе всегда следует выполнять следующие требования:

- Следует рассматривать исследуемые образцы как инфекционно-опасные, организовывать работу и хранение в соответствии с СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».
- Убирать и дезинфицировать разлитые образцы или реактивы, используя дезинфицирующие средства в соответствии СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».
- Удалять неиспользованные реактивы в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

ВНИМАНИЕ! При удалении пробирок, содержащих продукты ПЦР, недопустимо их открывание 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 с высшим или средним медицинским или биологическим (ветеринарным) образованием, прошедшим подготовку на лицензированных курсах первичной специализации по работе с микроорганизмами III-IV групп патогенности и получившим дополнительное специальное образование на курсах повышения квалификации по молекулярно-биологическим методам диагностики.
- Не использовать набор по истечении срока годности.

7.2. Требования охраны окружающей среды

7.2.1. Набор реагентов не содержит веществ и материалов, требующих обеспечения специальных мер безопасности, и не представляет опасности для людей в течение всего срока годности. В том числе в случае отклонений в функционировании медицинского изделия, включая определяемые по внешним признакам.

7.2.2. Набор реагентов не требует специальных мер безопасности при воздействии таких предсказуемых факторов, как внешние электромагнитные поля, электростатические разряды, излучение (электромагнитное, ионизирующее, иное), атмосферное давление и его перепады, влажность и температура воздуха.

7.2.3. Набор реагентов не требует специальных мер безопасности относительно риска электромагнитных помех, поскольку в состав набора не входят и в результате применения не появляются какие-либо источники излучения.

7.2.4. Все компоненты набора нетоксичны для человека в используемых концентрациях. Реагенты, входящие в состав набора, безопасны для окружающей среды, не содержат цианид и азид натрия, а также другие вредные вещества.

7.2.5. Набор реагентов не содержит: лекарственных средств для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения, материалов, которые являются канцерогенными, мутагенными или токсичными, возможное выделение или вымывание которых приводит к сенсибилизации, аллергической реакции или отрицательно влияет на репродуктивную функцию.

8. ОБОРУДОВАНИЕ, РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для всех вариантов исполнения набора

- комплект реагентов для проведения ПЦР;
- ПЦР-бокс с УФ-лампой;
- термостат программируемый (амплификатор) или анализатор для проведения ПЦР с детекцией результата в режиме реального времени;
- пипетки-дозаторы переменного объема со сменными наконечниками, позволяющие отбирать объемы жидкости 0,5 – 10; 5 - 50 мкл;
- одноразовые наконечники с фильтром (аэрозольным барьером) до 10 и 100 мкл;

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- холодильник с морозильной камерой для хранения исходных реагентов;
- перчатки резиновые или пластиковые одноразовые.

Для комплектаций Нераскапанный РВ дополнительно:

- **бесцветные** одноразовые полипропиленовые микропробирки вместимостью 0,2 мл для амплификации;
- пипетки-дозаторы переменного объема со сменными наконечниками, позволяющие отбирать объемы жидкости 20-200; 100-1000 мкл;
- одноразовые наконечники с фильтром (аэрозольным барьером) до 200 и до 1000 мкл.

9. АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ И ПРОБОПОДГОТОВКА

9.1. Материал для исследования.

Материалом для исследования набором реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** являются образцы ДНК, выделенные из клинических проб (отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта, отделяемое конъюнктивы, отделяемое слизистой оболочки ротоглотки, моча, секрет предстательной железы, ликвор, цельная кровь).

9.2. Взятие, доставка и хранение клинических образцов

Взятие материала осуществляется одноразовым стерильным зондом.

За 10 дней до взятия материала на исследование необходимо прекратить прием химиопрепаратов и лечебные процедуры. Присутствие в исследуемом материале большого количества слизи и примеси крови могут привести как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам.

Особенности взятия материала из уретры.

- перед взятием материала пациенту рекомендуется воздержаться от мочеиспускания в течение 1,5 – 2 часов;
- непосредственно перед взятием материала наружное отверстие уретры необходимо обработать тампоном, смоченным стерильным физиологическим раствором;
- при наличии гнойных выделений соскоб рекомендуется брать через 15-20 минут после мочеиспускания, при отсутствии выделений необходимо провести массаж уретры с помощью зонда для взятия материала;
- у женщин перед введением зонда в уретру проводится ее массаж о лобковое сочленение;
- в уретру у женщин зонд вводится на глубину 1,0 – 1,5 см, у мужчин – на 3 – 4 см и затем совершается несколько вращательных движений; у детей материал для исследования берут только с наружного отверстия уретры.

После взятия материала зонд опускается в пробирку с транспортной средой согласно инструкции производителя. Если транспортная среда не предусмотрена, то взятие материала производят в 1 мл стерильного физиологического раствора, помещенного в полипропиленовую пробирку емкостью 1,5 мл с защелкивающейся крышкой. После внесения зонда он несколько раз ротируется, а затем удаляется из пробирки. Пробирка закрывается и маркируется. Транспортировка клинического материала должна производиться только в сумке-холодильнике с хладэлементами в течение суток, заморозка клинического материала недопустима.

Особенности взятия материала из цервикального канала.

- перед взятием материала необходимо удалить ватным тампоном слизь и затем обработать шейку матки стерильным физиологическим раствором;
- зонд вводится в цервикальный канал на глубину 0,5 – 1,5 см;
- при наличии эрозий цервикального канала необходимо их обработать стерильным физиологическим раствором, и материал следует брать на границе здоровой и измененной ткани;
- при извлечении зонда необходимо полностью исключить его касание со стенками влагалища.

После взятия материала зонд опускается в пробирку с транспортной средой согласно инструкции производителя. Если транспортная среда не предусмотрена, то взятие материала производят в 1 мл стерильного физиологического раствора, помещенного в полипропиленовую пробирку емкостью 1,5 мл с защелкивающейся крышкой. После внесения зонда он несколько раз

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ротируется, а затем удаляется из пробирки. Пробирка закрывается и маркируется. Транспортировка клинического материала должна производиться только в сумке-холодильнике с хладэлементами в течение суток, заморозка клинического материала недопустима.

Особенности взятия материала с конъюнктивы глаз.

При наличии обильного гнойного отделяемого его убирают стерильным ватным тампоном, смоченным физиологически раствором.

Соскоб берут с внутренней поверхности нижнего века движением к внутреннему углу глазной щели. При взятии соскоба необходимо придерживать веко руками, чтобы при моргании ресницы не касались зонда.

Особенности взятия материала с задней стенки глотки.

Одноразовый зонд вводят за мягкое небо в носоглотку и проводят по задней стенке глотки.

Особенности взятия (сбора) мочи.

Мочу собирают утром натощак после сна или не ранее чем через 2-3 часа после последнего мочеиспускания.

При сборе мочи желательно использовать специальный контейнер для сбора мочи. Минимальный объем мочи необходимый для проведения анализа составляет 20 мл.

Если в лабораторию доставляется не вся собранная моча, то перед тем, как часть мочи сливается в посуду для транспортировки, ее необходимо тщательно взболтать.

Собранную мочу доставляют в лабораторию в течение 1-3 часов без дополнительного охлаждения. Длительное хранение мочи при комнатной температуре до исследования приводит к изменению не только ее физических свойств и к разрушению клеток, но и к размножению бактерий.

Особенности взятия секрета предстательной железы.

Перед взятием секрета простаты головка полового члена обрабатывается стерильным ватным тампоном, смоченным физиологически раствором. Секрет простаты берется после предварительного массажа простаты через прямую кишку. Врач проводит массаж с надавливанием несколькими энергичными движениями от основания к верхушке. Затем из кавернозной части выдавливается простатический секрет, который собирается в стерильную емкость (сосуды с широким горлом, пробирки). После взятия секрета простаты он должен быть доставлен в лабораторию в течение 1-3 часов. Транспортировка биологического материала должна производиться только в сумке-холодильнике.

Особенности взятия ликвора.

Ликвор получают путем прокола поясничной, субоктициптальной области или мозговых желудочков одноразовыми пункционными иглами. Переносят 1,0 мл ликвора в одноразовую стерильную пробирку типа Эппендорф объемом 1,5 мл.

Особенности взятия цельной крови.

500 мкл венозной крови собрать в одноразовую пластиковую пробирку с 50 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия. ГЕПАРИН ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕЛЬЗЯ!).

При использовании системы вакуумного забора крови используются вакутейнеры с фиолетовой крышкой (с ЭДТА) или голубой (цитрат натрия).

9.3. Предварительная обработка клинического материала

Обработка клинического материала для выделения ДНК, а также его хранение производится согласно инструкции производителя набора для выделения ДНК из клинического материала.

Для подготовки образцов ДНК могут быть использованы любые зарегистрированные на территории РФ реагенты, предназначенные для выделения нуклеиновых кислот (ДНК) из клинического материала (отделяемое слизистых оболочек урогенитального тракта, отделяемое конъюнктивы, отделяемое слизистой оболочки ротоглотки, моча, секрет предстательной железы,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ликвор, цельная кровь) для ПЦР-диагностики. Предпочтение следует отдавать наборам реагентов для пробоподготовки с сорбентной очисткой нуклеиновых кислот, позволяющим максимально удалить ингибиторы ПЦР из образца, например, «ПРОБА-НК» (ФСР 2010/08867); «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ФСР 2012/14019) и др.

9.4. Интерферирующие вещества и ограничения, связанные с пробой

Материалом для исследования набором реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** являются образцы ДНК, выделенные из клинических проб. Анализ рисков показал, что возможными ошибками применения набора реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** могут являться:

- использование непредусмотренных для данного изделия видов анализируемого биологического материала или наборов для пробоподготовки (выделение ДНК);
- интерферирующие вещества, входящие в состав клинического материала (например, избыточное количество примесей в виде слизи, крови, гноя в образцах отделяемого слизистых оболочек);
- использование для проведения ПЦР-исследования образцов ДНК, содержащих избыточное количество НК, в первую очередь, геномной ДНК человека в концентрации более 100 мкг/мл).

Все это может приводить к ингибированию реакции амплификации, снижению чувствительности анализа и получению ложноотрицательных результатов. Для контроля качества тестируемой ДНК и присутствия возможных ингибиторов в наборе реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** предусмотрено тестирование внутреннего контрольного образца (ВКО) с помощью специальных праймеров, входящих в состав реакционной (амплификационной) смеси (см. п. 4.1 Инструкции). По окончании реакции амплификации наличие сигнала, свидетельствующего о накоплении фрагментов ДНК ВКО, говорит о хорошем качестве тестируемого образца нуклеиновых кислот. Отсутствие сигнала ВКО после проведения ПЦР свидетельствует о ненадлежащем качестве образца для исследования и требует повторной пробоподготовки.

10. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА[1]

10.1. Подготовка к проведению амплификации, вариант исполнения ДИПЛЕКС HSV I+II- *PB-120*.

10.1.1. Приготовить необходимое число бесцветных пробирок вместимостью 0,2 мл, включая пробирки для положительного и отрицательного контрольных образцов.

Маркировка пробирок на крышке возможна только для реал-тайм амплификатора Rotor Gene, для всех остальных амплификаторов маркировка пробирок на крышке недопустима! В таком случае пробирки следует расставить в соответствии с заранее подготовленной схемой.

10.1.2. Полностью разморозить компоненты из набора. Пробирки с реакционной смесью-РВ и разбавителем тщательно перемешать.

10.1.3. Из компонентов набора приготовить смесь из расчета на 1 образец (табл.4):

Таблица 4

Компонент	Количество (мкл)
Разбавитель	21
Реакционная смесь-РВ	7
Taq-полимераза	0,3

Рекомендуется готовить смесь реагентов не менее чем на 5 реакций. При приготовлении смеси необходимо все компоненты добавлять отдельными наконечниками.

10.1.4. Перемешать амплификационную смесь пипетированием или импульсным вортексированием в течение 10 секунд.

10.1.5. Внести в приготовленные пробирки по 28 мкл полученной амплификационной смеси.

Перейти к пункту 10.4.

---

[1] *Полная инструкция по применению представлена на сайте производителя www.lytech.ru, на бумажном носителе предоставляется по запросу пользователя.*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

10.2. Подготовка к проведению амплификации, варианты исполнения ДИПЛЕКС HSV I+II *TwoStep PB-60*, ДИПЛЕКС HSV I+II-*TwoStep PB-96*.

10.2.1. Достать набор из холодильника, подготовить и пронумеровать необходимое количество пробирок с реакционной смесью PB-TS, включая пробирки для положительного и отрицательного контрольных образцов.

10.2.2. Пробирку с Раствором Taq-полимеразы перемешать пипетированием или импульсным вортексированием в течение 10 секунд.

10.2.3. Добавить во все пробирки по 7 мкл Раствора Taq-полимеразы.

Перейти к пункту 10.4.

10.3. Подготовка к проведению амплификации, варианты исполнения ДИПЛЕКС HSV I+II -*OneStep PB-60*, ДИПЛЕКС HSV I+II-*OneStep PB-96*

Данная комплектация не требует предварительной подготовки реагентов и представляет собой полностью готовую амплификационную смесь PB-OS, содержащую Taq-полимеразу и расфасованную в пробирки для проведения реакции.

10.3.1. Достать из коробки и промаркировать необходимое число пробирок, включая пробирки для ПКО ИППП и отрицательного контрольного образца.

10.3.2. Полностью разморозить содержимое пробирок.

При необходимости, если часть раствора находится на внутренней стороне крышки пробирки, отцентрифугировать пробирки 3-5 сек. на микроцентрифуге-вортексе.

10.4. Проведение амплификации, все варианты комплектаций.

10.4.1. В пробирки с амплификационной смесью добавить индивидуальными наконечниками с аэрозольными фильтрами образцы в объеме 7 мкл:

а) в пробирку отрицательного контрольного образца – разбавитель;

б) в пробирки исследуемых образцов – исследуемые образцы ДНК;

в) в пробирки положительного контрольного образца – ПКО ИППП.

Для снижения риска контаминации образцы следует добавлять в указанном порядке. Пробирку, в которую был внесен образец, следует, по возможности, немедленно закрывать крышкой.

10.4.2. Пробирки закрыть и центрифугировать в течение 3-5 секунд на микроцентрифуге-вортексе.

10.4.3. Перенести пробирки в амплификатор с детекцией результатов «в режиме реального времени» и провести амплификацию по следующим программам (ниже представлены программы амплификации для комплектаций TwoStep для различных видов амплификаторов):

«CFX 96» (BioRad)

«Rotor-Gene 6000» (Corbett Research)

«Rotor-Gene Q» (QIAGEN)

+80 °C	**2** мин*	
+95 °C	**1** мин **30** сек	
+95 °C	**15** сек	**40** циклов
+60 °C	**30** сек (считывание по каналам FAM, HEX, ROX)	
+72 °C	**40** сек	

«iCycler IQ5» (BioRad)

ДТ-96 (ДНК-Технология)

+80 °C	**2** мин*	
+94 °C	**1** мин **30** сек	
+94 °C	**10** сек	**40** циклов
+62 °C	**30** сек (считывание по каналам FAM, HEX, ROX)	
+72 °C	**20** сек	

* - *для комплектаций Нераскапанный и* OneStep *раздел программы* **+80** °C -2 *мин необязателен.*

Примечание. Подробное руководство для работы на амплификаторах с детекцией результата «в режиме реального времени» представлено в специально разработанных ПРИЛОЖЕНИЯХ для конкретного вида прибора.(www.lytech.ru)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

11. УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

11.1. Детекция результатов

Детекция продуктов амплификации «в реальном времени» осуществляется прибором автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналов.

При проведении ПЦР с детекцией результатов «в режиме реального времени» измерения проводятся в каждом цикле амплификации.

Настройки для анализа результатов, полученных с помощью набора реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II**, представлены в таблице 5 на примере амплификатора с детекцией в режиме «реального времени» ДТ-96 (ДНК-технология, Россия).

Таблица 5

Флуорофор	Возбудитель	Пороговая линия	Конечный цикл (КЦ)
HEX	ДНК человека	20	35
FAM	*HSV type 1*	100	35
ROX	*HSV type 2*	20	35

С использованием этих настроек анализирующая программа автоматически рассчитает циклы пересечения кривых накопления флуоресцентного сигнала с пороговой линией. Отсутствие значения для образца (значение N/A) означает, что пересечения кривой накопления флуоресцентного сигнала с пороговой линией не было. Все имеющиеся значения сравниваются с соответствующим значением конечного цикла (КЦ). Ситуация, когда значение больше конечного цикла, равносильна отсутствию значения.

Анализ результатов проводится в соответствии с инструкцией по применению программного обеспечения прибора.

11.2. Интерпретация результатов

Интерпретация результатов анализа с целью выявления и идентификации ДНК *HSV type 1 и HSV type 2* проводится в соответствии с таблицей 6.

Таблица 6

	Ct FAM	Ct ROX	Ct HEX	Результат
ПКО ИППП	22-28*	22-28*	22-28*	Реакция прошла
	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	Реакция не прошла. **ТРЕБУЕТСЯ** повтор постановки.
К-	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	любой	Специфическая контаминация отсутствует.
	< КЦ	< КЦ	любой	Специфическая контаминация. **ТРЕБУЕТСЯ** повтор постановки.
	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	< КЦ	Контаминация геномной ДНК человека. Повтор постановки НЕ ТРЕБУЕТСЯ.
Исследуемый образец	< КЦ	< КЦ	< КЦ	ПРИСУТСТВИЕ ДНК двух возбудителя.
	< КЦ	НЗ или > КЦ	< КЦ	ПРИСУТСТВИЕ ДНК *HSV type 1*
	НЗ или > КЦ	< КЦ	< КЦ	ПРИСУТСТВИЕ ДНК *HSV type 2*
	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	< КЦ	ОТСУТСТВИЕ ДНК соответствующего возбудителя.
	НЗ или > КЦ	НЗ или > КЦ	> КЦ	Ингибирование или недостаточное выделение ДНК **ТРЕБУЕТСЯ** повтор анализа данного образца.

* *точный диапазон значений указан во вкладыше к набору реагентов.*

11.3. Расчет концентрации ДНК в анализируемом образце

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Внимание! Надежными можно считать концентрации только тех образцов, значения Ct для которых лежат в указанном диапазоне линейности.

Рассчитать концентрацию ДНК *HSV type 1, HSV type 2* и – при необходимости – ДНК человека в образце по формуле:

$$C_{\text{образца}} = C_{\text{КО}} * 2^{(Ct_{\text{КО}} - Ct_{\text{Образца}})}$$

$C_{Образца}$ – концентрация ДНК возбудителя (или человека) в исследуемом образце, выраженная в эквивалентах/мл (представлена во вкладыше к набору);
Ско – концентрация соответствующего калибратора в ПКО ИППП;
$Ct_{Образца}$ – цикл пересечения кривой флуоресценции исследуемого образца с пороговой линией;
$Ct_{КО}$ - цикл пересечения кривой флуоресценции соответствующего калибратора в составе ПКО ИППП с пороговой линией.

Концентрация ДНК возбудителя может также нормироваться на количество ДНК человека, присутствующее в образце, таким образом вводится поправка на погрешности, связанные с забором материала. При этом концентрация ДНК *HSV type 1* из расчёта на 10^5 клеток человека вычисляется по формуле:

$$\frac{C_{\text{ГЭ/мл ДНК } HSV\ type\ 1}}{C_{\text{ГЭ/мл ДНК человека}}} * 100000,$$

концентрация ДНК *HSV type 2* из расчёта на 10^5 клеток человека вычисляется по формуле:

$$\frac{C_{\text{ГЭ/мл ДНК } HSV\ type\ 2}}{C_{\text{ГЭ/мл ДНК человека}}} * 100000$$

$C_{\text{ГЭ/мл ДНК } HSV\ type\ 1}$ - вычисленная концентрация ДНК *HSV type 1* в образце
$C_{\text{ГЭ/мл ДНК } HSV\ type\ 2}$ - вычисленная концентрация ДНК *HSV type 2* в образце
$C_{\text{ГЭ/мл ДНК человека}}$ - вычисленная концентрация ДНК человека в образце

12. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ, ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ЭКСПЛУАТАЦИИ НАБОРА

12.1. Условия хранения

Набор **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*PB-120* должен храниться при температуре минус 18-20°С в течение всего срока годности. Срок годности комплектов – 12 месяцев.

Набор **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*TwoStep-PB-60*, **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*TwoStep-PB-96*, должен храниться при температуре плюс 2-8°С в течение всего срока годности. Срок годности комплектов – 9 месяцев.

Набор **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*OneStep-PB-60*, **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*OneStep-PB-96* должен храниться при температуре минус 18-20°С в течение всего срока годности. Срок годности комплектов – 4 месяца.

Набор реагентов с истекшим сроком годности применению не подлежит. Срок годности и условия хранения вскрытых реагентов соответствуют сроку годности и условиям хранения, указанным на этикетках для невскрытых реагентов.

12.2. Транспортирование

Набор реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II** транспортируют всеми видами транспорта (в закрытых железнодорожных вагонах, в отапливаемых герметичных отсеках самолетов и автомобильным транспортом, (условия транспортирования соответствуют условиям хранения) по правилам перевозок грузов соответствующих транспортных ведомств.

Для набора реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*PB-120* допустима транспортировка при температуре от плюс 2 до 8 °С в течение 5 дней (не более).

Для набора реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*TwoStep-PB-60*, **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*TwoStep-PB-96* допустима транспортировка при температуре от плюс 18 до 25 °С в течение 3 дней (не более).

Для набора реагентов **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*OneStep-PB-60*, **ДИПЛЕКС HSV I+II**-*OneStep-PB-96* допустима транспортировка при температуре от плюс 2 до 8 °С в течение 1суток (не более), либо в пенопластовых контейнерах с сухим льдом в течение 3 суток.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

13. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НАБОРА

Предприятие-изготовитель проводит приемочные испытания для каждой производственной серии, осуществляя верификационный контроль основных аналитических характеристик (технические характеристики), внешний вид, комплектность, упаковку, маркировку, а также контроль качества сырья и компонентов.

13.1. Контроль внешнего вида компонентов

Внешний вид компонентов набора должен соответствовать характеристикам, представленным в таблице 7.

Таблица 7

№	Маркировка комплектаций	Состав	Внешний вид
1	**ДИПЛЕКС HSV I+II-** *PB-120*	1. Реакционная смесь PB 2. Taq-полимераза 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	Прозрачная жидкость розоватого цвета Прозрачная вязкая бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость
2	**ДИПЛЕКС HSV I+II** *-OneStep-PB-60*	1. Амплификационная смесь PB-OS 2. Разбавитель 3. ПКО ИППП	Прозрачная бесцветная жидкость под слоем вязкой прозрачной жидкости Прозрачная бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость
3	**ДИПЛЕКС HSV I+II** *-OneStep-PB-96*	1. Амплификационная смесь PB-OS 2. Разбавитель 3. ПКО ИППП	Прозрачная бесцветная жидкость под слоем вязкой прозрачной жидкости Прозрачная бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость
4	**ДИПЛЕКС HSV I+II** *-TwoStep-PB-60*	1. Реакционная смесь PB-TS 2. Раствор Taq-полимеразы 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	Прозрачная бесцветная жидкость под пробкой белого цвета Прозрачная вязкая бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость
5	**ДИПЛЕКС HSV I+II-** *TwoStep-PB-96*	1. Реакционная смесь PB-TS 2. Раствор Taq-полимеразы 3. Разбавитель 4. ПКО ИППП	Прозрачная бесцветная жидкость под пробкой белого цвета Прозрачная вязкая бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость Прозрачная бесцветная жидкость

13.2. Контроль аналитической чувствительности набора

13.2.1. Образцы, необходимые для проведения контроля.

Для определения аналитической чувствительности следует приготовить три образца ОЧ (образец чувствительности).

Для приготовления ОЧ HSVI *(HSV type 1)* необходимо развести ПКО ИППП в разбавителе до концентрации $1*10^3$ ГЭ/мл, исходя из концентрации указанной во вкладыше к набору.

Для приготовления ОЧ HSVII *(HSV type 2)* необходимо развести ПКО ИППП в разбавителе до концентрации $1*10^3$ ГЭ/мл, исходя из концентрации указанной во вкладыше к набору.

Для приготовления ОЧ ВК (Внутренний контроль, ДНК человека) необходимо развести ПКО ИППП в разбавителе до концентрации $1*10^3$ ГЭ/мл, исходя из концентрации указанной во вкладыше к набору.

При выполнении разведений необходимо соблюдать два правила:

1) не следует единовременно разводить образец более, чем в 10 раз,
2) объём отбираемой из образца аликвоты для разведения не должен быть меньше 5 мкл.

Например, для приготовления ОЧ HSVI из ПКО с концентрацией $1*10^6$ ГЭ/мл необходимо подготовить три пробирки вместимостью 0,5 мл, внести в них по 45 мкл разбавителя. Добавить в первую пробирку 5 мкл ПКО, перемешать 10 секунд на вортексе, центрифугировать на микроцентрифуге-вортексе для сброса капель. Внести во вторую пробирку 5 мкл из первой пробирки, перемешать 10 секунд на вортексе, центрифугировать на микроцентрифуге-вортексе для сброса капель. Внести в третью пробирку 5 мкл из второй пробирки, перемешать 10 секунд на вортексе, центрифугировать на микроцентрифуге-вортексе для сброса капель. Содержимое третьей пробирки

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

использовать в качестве матрицы для анализа.

13.2.2. Проведение анализа

Провести ПЦР-амплификацию образцов ОЧ HSVI, ОЧ HSVII, ОЧ ВК и ПКО ИППП в соответствии с протоколом, описанным в разделе 10 данной инструкции для соответствующих вариантов исполнения набора.

13.2.3. Учет и анализ результатов провести в соответствии с протоколом, представленным в пунктах 11 данной инструкции.

При проведении ПЦР с детекцией результатов «в режиме реального времени» аналитическая чувствительность считается подтвержденной, если результаты анализа соответствуют данным Таблицы 8.

13.3. Результат контроля

Во всех случаях несоответствия получаемых результатов данным таблицы 8 реагенты признаются непригодными к использованию. При этом осуществляется их полная замена и повторное исследование контрольных образцов до получения положительного результата контрольных испытаний.

Таблица 8

	Ct FAM (*HSV type 1*)	**Ct ROX** (*HSV type 2*)	**Ct HEX** (ДНК человека)
ПКО ИППП	*значение Ct должно определяться в диапазоне значений, указанном во вкладыше к набору реагентов*		
К-	**НД** или > КЦ	**НД** или > КЦ	**НД** или > КЦ
ОЧ HSVI	<КЦ	любой	любой
ОЧ HSVII	любой	<КЦ	любой
ОЧ ВК	любой	любой	<КЦ

14. БЕЗОПАСНАЯ УТИЛИЗАЦИЯ

Уничтожение отходов, использованных и неиспользованных компонентов набора, наборов реагентов с истекшим сроком годности проводить в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10.

Жидкие компоненты (реагенты, реактивы) уничтожают разведением водой 1:100, сливом раствора в канализацию и вывозом остатка упаковок как производственный или бытовой мусор.

Отходы биоматериала (инфицированные и потенциально инфицированные отходы) из клинико-диагностических лабораторий, работающих с микроорганизмами 3-4 групп патогенности, образцы материала после пробоподготовки (выделение ДНК) и отходы после проведения амплификации относятся к классу Б (эпидемически опасные отходы).

Отходы класса Б подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции) /обезвреживанию. Выбор метода обеззараживания/ обезвреживания определяется возможностями организации, осуществляющей медицинскую деятельность, и выполняется при разработке схемы обращения с медицинскими отходами.

15. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

По вопросам, касающимся качества набора **ДИПЛЕКС HSV I+II**, следует обращаться в ООО НПФ «Литех» по адресу: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская 1, стр.3, телефон/факс: (495)258-39-47, или e-mail: info@lytech.ru

Рук. производственно-технического центра
ООО НПФ «Литех» Н.Е.Лапина

«СОГЛАСОВАНО»
Генеральный директор
ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДЦЕНТР» П.К. Варнавичус

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru