«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
АО «Вектор-Бест»
_____ М.Д. Хусаинов
«__» _____ 2021 г.
М.П.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению набора реагентов
для определения мутации 657del5 в гене *NBS1*
методом полимеразной цепной реакции с детекцией кривых плавления
«РеалБест-Генетика NBS1»

1. НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов для определения мутации 657del5 в гене NBS1 методом полимеразной цепной реакции с детекцией кривых плавления «РеалБест-Генетика NBS1» (далее по тексту – набор) предназначен для качественного определения генотипа по мутации 657del5 в гене нибрина NBS1, вызывающей в гомозиготном состоянии синдром повреждения Неймеген и ассоциированной с увеличением хромосомной нестабильности и риском развития рака молочной железы (РМЖ) и других опухолей (острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, острый миелобластный лейкоз, рак яичника, колоректальный рак, опухоли щитовидной железы, рак простаты) при гетерозиготном носительстве, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой и последующим анализом кривых плавления в режиме реального времени. Набор может быть применён для диагностики синдрома повреждения Неймеген, а также как вспомогательное средство диагностики при определении наследственных факторов риска опухолеобразования и у пациентов с уже выявленными опухолями для уточнения разновидности рака (семейная форма, ассоциированная с мутацией гена NBS1). Набор может быть применён для образцов геномной ДНК человека, выделенной из цельной крови или буккального эпителия.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРА

2.1. Принцип метода.

Принцип метода основан на амплификации выбранного участка ДНК человека и последующей детекции кривых плавления гибридных комплексов продуктов ПЦР и специфичных зондов. Процесс амплификации заключается в повторяющихся циклах: температурная

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

денатурация ДНК-матрицы, отжиг праймеров с комплементарными последовательностями ДНК-матрицы, синтез комплементарной цепи с этих праймеров Taq ДНК-полимеразой.

После реакции амплификации понижение температуры приводит к гибридизации специфичного ДНК-зонда с продуктом амплификации и к снижению уровня флуоресцентного сигнала в пробирке. В процессе температурного плавления образовавшихся дуплексов происходит высвобождение ДНК-зонда, несущего флуоресцентный краситель. В случае неполной комплементарности ДНК-зонда и выбранного участка ДНК, температура плавления дуплекса будет ниже, чем в случае полной комплементарности. Таким образом, для двух аллельных вариантов температуры плавления дуплексов зонда и продуктов амплификации отличаются, благодаря этому идентифицируется генотип («нормальная гомозигота», «гетерозигота», «мутантная гомозигота»).

2.2. Состав набора:

Компонент набора (сокращение) *Описание.*	**Количество**
Контрольный образец «Нормальная гомозигота» (КО1) *Бесцветная жидкость, содержит натрия азид (0,05%)*	1 пробирка, 1 мл
Контрольный образец «Мутантная гомозигота» (КО2) *Бесцветная жидкость, содержит натрия азид (0,05%)*	1 пробирка, 1 мл
Готовая реакционная смесь для ПЦР (ГРС) *Лиофилизированная*	48 пробирок
Элюирующий раствор «Генетика» *Бесцветная жидкость*	2 фл., по 12 мл
Оптическая пленка	1 лист
Вкладыш с информацией о диапазонах температур плавления для КО1 и КО2	1 шт.

2.3. Условия применения.

Аналитические и диагностические характеристики набора были валидированы при выделении ДНК из клинических образцов (цельной крови, буккального эпителия) с использованием наборов «РеалБест-Генетика ДНК-экспресс» или «РеалБест экстракция 100», позволяющих получить концентрацию ДНК человека не менее 250 копий на реакционную пробирку (на 50 мкл препарата выделенной ДНК).

Набор применяется с регистрирующими амплификаторами: «CFX96» (фирма «Bio-Rad», США) или «ДТ-96», «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Набор реагентов рассчитан на проведение анализа 48 образцов, включая контрольные образцы.

3. АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

3.1. Специфичность набора «РеалБест-Генетика NBS1» по стандартному образцу предприятия (СОП 05-2-828), содержащему образцы с известными генотипами по мутации

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

657del5 гена NBS1, определенными методом секвенирования по Сэнгеру, составляет 100 %.

3.2. Аналитическая чувствительность – минимальное количество ДНК человека, необходимое для нормальной работы набора, – 250 копий на реакционную пробирку (на 50 мкл препарата выделенной ДНК).

3.3. Аналитическая специфичность – для оценки аналитической специфичности был проведен in silico анализ последовательностей праймеров и зондов по базам последовательностей потенциально перекрестно-реактивных вирусов и микроорганизмов, в том числе микроорганизмов ротовой полости (Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Prevotella spp, Leptotrichia spp, Corynebacterium spp, Neisseria spp). Перекрестно реагирующих вирусов и микроорганизмов обнаружено не было.

3.4. Диагностическая чувствительность:

- в отношении мутации 657del5 диагностическая чувствительность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов с мутацией 657del5 в гене NBS1, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 28 пациентов, составила 100% (интервал 87,7-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.5. Диагностическая специфичность:

- в отношении мутации 657del5 диагностическая специфичность, вычисляемая как процент правильно определенных образцов без мутации 657del5 в гене NBS1, в клинических испытаниях, проведенных на образцах от 209 пациентов, составила 100% (интервал 98,3-100 %, с доверительной вероятностью 95 %).

3.6. Воспроизводимость результатов качественного определения генотипа по мутации 657del5 в гене NBS1: клинические испытания, проведенные на 267 образцах от 237 пациентов с использованием двух серий набора реагентов, показали 100 % межсерийную воспроизводимость результатов. При тестировании в двух независимых постановках двумя разными операторами на двух сериях набора образцов с разными генотипами в 10 повторах каждый внутрипостановочная, межпостановочная и межсерийная воспроизводимость результатов составила 100 %.

4. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

4.1. Потенциальный риск применения набора – класс 2б (Приказ МЗ РФ от 06.06.2012 № 4н).

4.2. При работе с набором следует соблюдать СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Набор предназначен для профессионального применения в клинической лабораторной диагностике обученным персоналом.

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

4.3. Некоторые компоненты (КО1 и КО2) содержат натрия азид в концентрации, указанной в п. 2.2 «Состав набора».

4.4. Для предотвращения контаминации необходимо территориально разделять этапы выделения ДНК и постановки ПЦР согласно МУ 1.3. 2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».

4.5. При работе с набором необходимо надевать одноразовые медицинские перчатки, использовать только одноразовые наконечники с фильтром для дозаторов.

4.6. Каждое рабочее место должно быть снабжено собственным набором дозаторов переменного объема, необходимыми вспомогательными материалами и оборудованием. Запрещается их перемещение между рабочими местами.

4.7. Не допускается использование одних и тех же наконечников при добавлении разных образцов.

4.8. После окончания работ для дезинфекции и предотвращения контаминации все рабочие поверхности и оборудование следует подвергнуть действию бактерицидных УФ ламп в течение 1 часа. Затем обработать регламентированными санитарными правилами дезинфицирующими средствами (*такими, как: 0,8 % раствор «Дезомакс-Иннова», 1 % раствор «Диабак»; 0,5 % раствор «Лизафин»; 1 % раствор «Мистраль»; 1 % раствор «Велтолен*»).

4.9. Все использованные одноразовые материалы подвергать обработке дезинфицирующими средствами с последующей утилизацией (см. МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения»).

4.10. При использовании набора образуются отходы классов А, Б и Г, которые классифицируются и уничтожаются (утилизируются) в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами». Дезинфекцию наборов реагентов следует проводить по МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения».

5. ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

– амплификатор планшетного типа с детекцией флуоресценции в режиме реального времени (с каналом детекции «FAM»):

«CFX96» (фирма «Bio-Rad», США), «ДТ-96», «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия);

– ламинарный бокс 2-го класса биологической защиты (например, бокс абактериальной воздушной среды типа БАВп-01, «Ламинар-с», АО «Ламинарные системы, Россия);

– холодильник бытовой, поддерживающий температуру (2-8) °С;

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

– мини-шейкер планшетный, обеспечивающий частоту вращения 1200 об/мин (например, «PSU-2T», фирма «BioSan», Латвия);

– микроцентрифуга для пробирок вместимостью 2 мл, обеспечивающая 13000 об/мин (например, «Eppendorf MiniSpin», фирма «Eppendorf», Германия);

– встряхиватель для пробирок (например, «Bio-Vortex V-1 plus», фирма «BioSan», Латвия);

– перчатки медицинские одноразовые нестерильные неопудренные латексные или неопреновые (например, перчатки «NeoTouch», фирма «Ansell HealthCare», Германия);

– дозаторы одноканальные с переменным объемом, со сменными наконечниками (например, фирма «Biohit», Финляндия);

– одноразовые наконечники для дозаторов с защитным фильтром /аэрозольным барьером (например, фирма «Sartorius», Германия);

– штативы для микропробирок вместимостью 2 мл и 0,2 мл (например, фирма SSI, США);

– контейнер для сброса отходов (например, «Контейнер для сброса острого инструментария – ЕК-01», фирма «КМ-ПРОЕКТ», Россия);

– нож канцелярский или ножницы.

6. ПОДГОТОВКА АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ И РЕАГЕНТОВ

6.1. Подготовка анализируемых образцов.

Взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала осуществляется согласно МУ 1.3. 2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».

Для анализа подготовить клинические образцы (буккального эпителия и цельной крови) с помощью наборов для выделения ДНК.

Каждая группа образцов, проходящая через процедуру выделения ДНК, должна содержать КО1 и КО2, которые являются компонентами данного набора.

6.1.1. Выделение ДНК с помощью набора реагентов «РеалБест-Генетика ДНК-экспресс».

Выделение ДНК из образцов проводить согласно инструкции к набору. Элюцию образцов проводить элюирующим раствором «Генетика», который является компонентом данного набора. Пробы готовы к постановке ПЦР-анализа.

После вскрытия флакона элюирующий раствор «Генетика» хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

6.1.2. Выделение ДНК с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100».

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

Выделение ДНК из образцов проводить без добавления внутреннего контрольного образца (ВКО). КО1 и КО2 проходят процедуру выделения ДНК аналогично положительному контрольному образцу (ПКО) (см. инструкцию по применению набора для выделения).

При выделении ДНК из образцов цельной крови, необходимо провести их предварительную обработку с использованием набора реагентов «РеалБест Гемолитик». Предварительной обработке подвергается цельная кровь объемом 50 мкл согласно инструкции по применению набора.

Элюцию образцов проводить в 200 мкл элюирующего раствора, входящего в состав набора для выделения. Затем добавить 400 мкл элюирующего раствора «Генетика», входящего в состав данного набора. Тщательно перемешать на вортексе. Центрифугировать на микроцентрифуге при 13000 об/мин 1 минуту. Установить пробирки в магнитный штатив.

После вскрытия флакона элюирующий раствор «Генетика» хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

6.1.3. Выделенную ДНК хранить при температуре (2-8) °С не более 24 часов.

6.2. Подготовка реагентов.

Перед началом работы извлечь набор из холодильника, выдержать пробирки с ГРС в упаковке (не вскрывая!) при температуре (18-26) °С не менее 30 минут. Затем вскрыть упаковку, аккуратно с помощью канцелярского ножа или ножниц отрезать необходимое количество (по числу подготовленных проб, включая КО1 и КО2) пробирок с ГРС. Отрезать пробирки следует вместе с покрывающей их пленкой.

Внимание! Неиспользованные пробирки с ГРС упаковать в пакет с осушителем, удалить из него лишний воздух и плотно закрыть зажим.

После первого вскрытия упаковки ГРС хранить при температуре (2-8) °С не более 3 месяцев.

КО1 и КО2 после вскрытия пробирки хранить при температуре (2-8) °С не более 1 месяца или аликвотами по 50 мкл при температуре минус (18-24) °С не более 3 месяцев.

7. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

7.1. Необходимое количество пробирок с ГРС пронумеровать и расположить в штативе.

Внимание! Надписи следует располагать на боковой части пробирок. Оптическая плёнка должна оставаться чистой!

7.2. В каждую пробирку дозатором, используя для каждого образца индивидуальный наконечник с фильтром, внести по 50 мкл раствора выделенной ДНК. Не захватывать осадок!

Плотно заклеить пробирки оптической плёнкой.

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

7.3. Поместить пробирки в мини-шейкер. Перемешать содержимое пробирок с частотой вращения 1200 об/мин в течение 1 минуты.

7.4. Поместить пробирки в амплификатор.

7.5. Запрограммировать прибор для проведения амплификации специфических фрагментов ДНК с последующим плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой и детекцией кривых плавления в соответствии с инструкцией к прибору.

Протоколы проведения реакции амплификации:

для прибора «CFX96»:

— 1 стадия: 50 °С – 2 минуты;

— 2 стадия: 95 °С – 2 минуты;

— 3 стадия: 50 циклов (94 °С – 10 секунд, 60 °С – 20 секунд);

— 4 стадия: «кривая плавления» от 27 °С до 75 °С с шагом 1 °С в течение 5 секунд (измерение флуоресценции проводить на каждом шаге);

— 5 стадия: 10 °С – 1 минута.

для приборов «ДТ-96», «ДТпрайм»:

— 1 стадия: 50 °С – 2 минуты;

— 2 стадия: 95 °С – 2 минуты;

— 3 стадия: 50 циклов (94 °С – 10 секунд, 60 °С – 20 секунд);

— 4 стадия: «кривая плавления» от 27 °С до 75 °С с шагом 1 °С в течение 13 секунд (измерение флуоресценции проводить на каждом шаге);

— 5 стадия: 10 °С – хранение.

7.6. Выбрать канал «FAM» для детекции кривых плавления дуплексов специфичного ДНК-зонда и продукта амплификации для регистрации мутации 657del5 гена *NBS1*.

7.7. Запрограммировать положение пробирок с исследуемыми и контрольным образцом согласно инструкции к используемому прибору.

7.8. Запустить программу и провести реакцию амплификации с регистрацией флуоресценции в режиме реального времени.

8. АНАЛИЗ И УЧЁТ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1. Условия анализа и учёта результатов

Для КО1 в канале детекции «FAM» должно фиксироваться наличие одного пика плавления, соответствующего генотипу «Нормальная гомозигота», и определяться значение температуры плавления. Значение температуры плавления должно находиться в диапазоне температур для КО1, указанном во вкладыше к наборам данной серии.

Для КО2 в канале детекции «FAM» должно фиксироваться наличие одного пика плавления, соответствующего генотипу «Мутантная гомозигота», и определяться значение тем-

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

пературы плавления. Значение температуры плавления должно находиться в диапазоне температур для КО2, указанном во вкладыше к наборам данной серии.

8.2. Анализ результатов определения мутации 657del5 в гене NBS1.

8.2.1. Для каждого исследуемого образца в канале детекции «FAM» должен фиксироваться один (в случае гомозиготного носительства) или два (в случае гетерозиготного носительства) пика плавления и определяться значение температуры плавления.

8.2.2. Генотип анализируемого образца по мутации 657del5 учитывается как «Нормальная гомозигота N/N» (где N – норма (отсутствие мутации)), если для этого образца фиксируется наличие одного пика плавления, при этом значение отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО1.

8.2.3. Генотип анализируемого образца по мутации 657del5 учитывается как «Мутантная гомозигота del/del», если для этого образца фиксируется наличие одного пика плавления, при этом значение отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО2.

8.2.4. Генотип анализируемого образца по мутации 657del5 учитывается как «Гетерозигота N/del», если для этого образца фиксируется наличие двух пиков плавления, при этом значение одного отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО1, а температура второго отличается не более чем на 2 °С от температуры плавления для КО2.

8.3. Результат генотипирования считается сомнительным, если температура плавления продуктов гибридизации отличается более чем на 2 °С от значений, полученных для КО1 и/или КО2, либо пики плавления отсутствуют. Сомнительные результаты не подлежат анализу и учёту.

Сомнительный результат может быть вызван слишком низкой концентрацией геномной ДНК в реакционной смеси (вследствие неправильного забора материала, ошибок при пробоподготовке или при использовании неподходящего метода выделения ДНК). Количество копий генома человека в выделенном образце ДНК может быть проверено с использованием набора реагентов «РеалБест Валидация образца», выявляющего фрагмент аутосомного уникального гена человека HMBS. Если для анализируемого образца значение Ct ДНК гена HMBS по каналу «ROX» больше 33 или не определяется (то есть содержание в реакционной смеси копий (геном-эквивалентов) ДНК гена HMBS менее 250), то это свидетельствует о недостаточном количестве ДНК в выделенном образце. Необходимо провести повторный забор для исследования образца буккального эпителия или провести повторный анализ образца цельной крови, начиная с этапа выделения ДНК.

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

8.4. Диагностическая значимость.

Ген NBS1 кодирует белок нибрин (NBN), входящий в состав ферментативного комплекса репарации двунитевых разрывов ДНК. Данный комплекс важен не только для исправления спонтанно возникающих разрывов ДНК, но участвует также в других процессах, при которых образуются двуцепочечные разрывы ДНК, такие как мейотическая рекомбинация при созревании половых клеток, рекомбинация генов иммуноглобулинов при созревании лимфоцитов, генная конверсия и гомологичная рекомбинация для исправления повреждений в геноме. Также нибрин является компонентом сигнального пути реакции на ионизирующее излучение и активации точки контроля в S-фазе клеточного цикла.

Наличие мутаций, повреждающих белок, в обеих копиях гена NBS1 приводит к развитию синдрома Неймегенского повреждения, по которому ген и назван (Nijmegen breakage syndrome, NBS). Синдром характеризуется микроцефалией, особой внешностью («птичье лицо»), небольшим ростом, иммунодефицитом, высокой радиационной чувствительностью и сильной предрасположенности к злокачественным новообразованиям.

У большинства (> 90%) пациентов с синдромом Неймеген выявляется мутация 657del5 в 6 экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному обрыву синтеза белковой цепочки. Считается, что данная мутация подчиняется «эффекту основателя» для славянской популяции. Наибольшая частота выявления 657del5 в Польше, также она сравнительно часто встречается в Чехии, в Украине и в России. У пациентов с синдромом Неймеген мутация 657del5 выявляется либо в гомозиготе, либо в виде компаунд-гетерозиготы в сочетании с другим дефектом гена (обычно экзоны 6-10). Гетерозиготное носительство мутации 657del5 NBS1 не приводит к развитию полного фенотипа синдрома Неймеген, однако, ассоциировано с увеличением хромосомной нестабильности и риском развития разных типов опухолей. В разных исследованиях в России, в Восточной Европе и в Германии была описана повышенная частота выявления мутации 657del5 NBS1 среди пациенток с раком молочной железы, пациентов с опухолями лимфоидной ткани (острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, острый миелобластный лейкоз), раком яичника, колоректальным раком, опухолями щитовидной железы, раком простаты. При этом в семейной истории пациентов прослеживается не связь с конкретным видом рака, а в целом склонность к опухолеобразованию. Так, например, у пациента с неходжкинской лимфомой с мутацией 657del5 NBS1 из работы Резника (2003) описаны родственники с РМЖ, с лимфобластным лейкозом и с опухолями ЖКТ, также несущие эту же мутацию в гетерозиготном состоянии.

Нередко в клетках опухоли наблюдают потерю гетерозиготности по гену NBS1 с утратой нормальной копии гена. При наличии мутации NBS1 не рекомендуются рентгенов-

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

ское и радиоизотопное исследования, а также радиационная терапия опухолей и химиотерапия с участием радиомиметиков, таких как блеомицин. Под воздействием ионизирующего излучения клетки с мутацией гена NBS1 не погибают, а продолжают делиться, накапливая ещё больше разрывов и повреждений в генах, при этом включается механизм радиорезистентного синтеза ДНК. В результате опухоль в ходе такой терапии не только не уменьшается, но и становится более злокачественной.

Более подробно ознакомиться с диагностической значимостью определения мутации 657del5 в гене нибрина NBS1 можно в литературе:

Прасолова М.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. и др. Определение мутаций в генах CHEK2 и NBS1 как маркеров наследственной предрасположенности к развитию онкологических заболеваний // Лаборатория ЛПУ. 2018. Спецвыпуск № 12. С. 39-44.

Резник И.Б., Евграфов О.В., Пашанов Е.Д. и др. Эффект основателя при синдроме Ниймеген // Педиатрия. 2001. Т. 80. № 4. С. 14-18.

Тогоев О.О., Резник И.Б., Тверская С.М. и др. Случай семейной предрасположенности к онкологическим заболеваниям, ассоциированный с гетерозиготным носительством мутации в гене NBS1 // Педиатрия. 2001. Т. 80. № 4. С. 78-80.

di Masi A., Antoccia A. NBS1 Heterozygosity and Cancer Risk // Curr Genomics. 2008. V. 9. №. 4. P. 275–281.

Resnick I.B., Kondratenko I., Togoev O., et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families // J. Pediatr. 2002. V. 140. № 3. P. 355-361.

Resnick I.B., Kondratenko I., Pashanov E. et al. 657del5 mutation in the gene for Nijmegen breakage syndrome (NBS1) in a cohort of Russian children with lymphoid tissue malignancies and controls // American Journal of Medical Genetics. 2003. V. 120A. № 2. P. 174–179.

9. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ, ХРАНЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ НАБОРА

9.1. Транспортировать изделия следует транспортом всех видов в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида, при температуре (2-8) °С. Допускается транспортирование при температуре до 26 °С не более 10 суток.

9.2. Хранение набора в упаковке предприятия-изготовителя должно осуществляться при температуре (2-8) °С в течение всего срока годности в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

9.3. Срок годности набора – 12 месяцев со дня выпуска. Не допускается применение наборов по истечении срока их годности.

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

9.4. Для получения надёжных результатов необходимо строгое соблюдение данной инструкции по применению набора.

9.5. Изделие не требует технического обслуживания и не подлежит ремонту.

10. ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

10.1. Производитель гарантирует соответствие выпускаемых изделий требованиям нормативной и технической документации.

Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.

10.2. Производитель отвечает за недостатки изделия, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил пользования, условий транспортирования и хранения, либо действия третьих лиц, либо непреодолимой силы.

10.3. Производитель обязуется за свой счет заменить изделие, технические и функциональные характеристики (потребительские свойства) которого не соответствуют нормативной и технической документации, если указанные недостатки явились следствием скрытого дефекта материалов или некачественного изготовления изделия производителем.

Срок годности набора – 12 месяцев со дня выпуска.

По вопросам, касающимся качества набора «РеалБест-Генетика NBS1», следует обращаться в **АО «Вектор-Бест»** по адресу:

630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Научно-производственная зона, корп.36, комн.211, тел. (383) 227-67-64, тел./факс (383) 363-13-46.

E-mail: vbobtk@vector-best.ru

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