

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
ФИЛИАЛ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИМЕНИ
ХАМЗЫ ЖУМАТОВА» РГП НА ПХВ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Б.В.Каральник, Т.Г.Денисова, Г.Б.Жунусова

**СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО
НОСИТЕЛЬСТВА У ДЕКРЕТИРОВАННОГО КОНТИНГЕНТА**

(Методические рекомендации)

Алматы, 2023

УДК 616.927-078

ББК 55.1

С32

Рецензенты: Алекешева Л.Ж. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции КазНМУ;

Амрин М.К. - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель УМСМР и НП филиала «НПЦСЭЭиМ» РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК

Разработчики: Каральник Б.В., доктор медицинских наук, профессор, Денисова Т.Г., кандидат медицинских наук, Жунусова Г.Б., кандидат медицинских наук

Серологическая диагностика сальмонеллезного носительства у декретированного контингента: Методические рекомендации / Каральник Б.В., Денисова Т.Г., Жунусова Г. Б. // Алматы: Филиал «Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова» РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения», 2023-43 с.

ISBN 978-601-305-550-3

Методические рекомендации предназначены для использования наборов: «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий», «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий», «Диагностикум сальмонеллёзы О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» в диагностике брюшного тифа и паратифов по антителам методом РПГА в сыворотках крови обследуемых декретированной группы населения. В методических рекомендациях освещены вопросы применения, подготовки рабочих разведений реагентов и исследуемого материала, постановка, учет и оценка результатов.

Рекомендации рассчитаны на эпидемиологов, специалистов бактериологических лабораторий областных и городских Департаментов санитарно-эпидемиологического контроля Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан, частных медицинских центров осуществляющих лабораторную диагностику возбудителей брюшного тифа, паратифов.

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан» (протокол заседания Департамента развития медицинской науки и образования РГП ННЦРЗ им. С. Кайрбековой) № 432 от «29» декабря 2023г.

СОДЕРЖАНИЕ

	Перечень сокращений и условных обозначений	6
	Введение	7
1	Характеристика «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»	11
1.1.	Чувствительность и специфичность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»	11
1.2.	Стабильность набора реагентов при хранении	13
2	Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»	16
2.1.	Способ применения	16
2.2.	Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала	
2.3.	Постановка РПГА	17
2.4.	Технический учет и оценка результатов РПГА	18
3	Характеристика «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»	18
3.1.	Чувствительность на специфичность и набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»	18
3.2.	Стабильность набора реагентов при хранении	22
4	Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»	25
4.1.	Способ применения	25
4.2.	Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала	
4.3.	Постановка РПГА	26
4.4.	Технический учет и оценка результатов РПГА	27
5	Характеристика «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий»	29
5.1.	Чувствительность на специфичность и набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий»	29
5.2.	Стабильность набора реагентов при хранении	32
6	Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий»	34
6.1.	Способ применения	34

6.2.	Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала	34
6.3.	Постановка РПГА	35
6.4	Технический учет и оценка результатов РПГА	36
7	Заключение	38
8	Список использованных источников	39
9	Приложения	42
9а	Приложение 1	42
9б	Приложение 2	43
9в	Приложение 3	44

Перечень сокращений и условных обозначений

Ви-ЭД – диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный, жидкий

КС+- контрольная сыворотка, содержащая Ви-антитела, истощенная ФЭБ, в исходном разведении

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

ФСБ – Т - фосфатно-солевой буферный раствор с твином

ФЭБ - эритроциты барана формализированные

SA-ЭД - диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий

SB-ЭД - диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий

Введение

Сальмонеллезы принадлежат к числу инфекционных болезней отличающихся не только исключительным полиморфизмом проявлений, но и весьма сложным и многообразным характером развития эпидемического процесса. У людей также может наблюдаться бессимптомное носительство сальмонелл [1-4]. В связи с этим особое значение для профилактики и выявления сальмонеллезов приобретает обследование декретированной группы населения, то есть лиц, работающих в сфере обслуживания населения, представляющих наибольшую опасность для заражения окружающих инфекционными и паразитарными заболеваниями [5].

В соответствии с приложением 1 к приказу от 15 октября 2020 года № ҚР ДСМ-131/2020 к целевым группам, подлежащим обязательному медицинскому осмотру и обследованию на тифо-паратифозные инфекции, относятся:

1. Работники объектов общественного питания - через каждые 6 месяцев;
2. Работники пищевой промышленности и объектов продовольственной торговли, лица, занимающиеся перевозкой продовольственных товаров - через каждые 12 месяцев;
3. Работники кремово-кондитерских производств и детских молочных кухонь - через каждые 6 месяцев;
4. Проводники пассажирских поездов, стюарды речного, морского и авиатранспорта - через каждые 12 месяцев;
5. Работники сезонных детских и подростковых оздоровительных организаций - через каждые 12 месяцев;
6. Работники дошкольных организаций, школ-интернатов, детских санаторных круглогодичных оздоровительных организаций, детских домов, работники домов семейного типа - через каждые 6 месяцев;
7. Медицинские работники родильных домов (отделений), детских больниц (отделений), отделений патологии новорожденных, отделений недоношенных, и стационаров смешанных отделений сельских больниц и дневные стационары. Медицинские работники организаций, независимо от форм собственности - через каждые 6 месяцев (через каждые 12 месяцев – младший медицинский персонал);
8. Работники санаториев, домов отдыха, пансионатов, интернатов и организаций, оказывающих специальные социальные услуги - через каждые 12 месяцев;

9. Работники водопроводных сооружений, имеющие непосредственное отношение к подготовке воды, лица, обслуживающие водопроводные сети, работники производственных лабораторий, объектов водоснабжения и канализации - через каждые 12 месяцев [6].

Заболееваемость острыми кишечными инфекциями, в том числе сальмонеллезами, остается одной из наиболее актуальных проблем для здравоохранения. Резервуар и источники инфекции – многие виды сельскохозяйственных и диких животных и птиц. Дополнительным источником инфекции является больной сальмонеллезом человек (или носитель). Реконвалесцентное носительство у людей иногда может длиться до 1 года, у некоторых переболевших - всю жизнь [1]. Бактерионосительство – форма инфекционного процесса, характеризующаяся сохранением в организме человека или животного и выделением в окружающую среду возбудителя инфекционной (паразитарной) болезни, без клинического проявления заболевания [5, 7].

Брюшной тиф – бактериальное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода сальмонелл (*Salmonella Typhi* (сальмонелла тифи)), характеризующееся язвенным поражением лимфатической системы тонкой кишки, бактериемией, циклическим течением с общей интоксикацией, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, реализуемым водным, пищевым и бытовым путями, со спорадическим распространением, а также склонностью к формированию длительного бактерионосительства [5]. Резервуар и источник инфекции при брюшном тифе – человек (больной или бактерионоситель). Большая часть переболевших освобождается от возбудителя в первые 1-2 недели или в ближайшие 2-3 мес. реконвалесценции. Примерно 3-5% остаются носителями на длительный срок, а некоторые – на всю жизнь. Особую опасность представляют носители, имеющие доступ к приготовлению, хранению и реализации пищевых продуктов. Эпидемиологическая опасность хронического носителя определяется его профессией и зависит от соблюдения им правил личной гигиены.

Паратифы – бактериальные острые инфекционные заболевания, вызываемые бактериями рода сальмонелл (*Salmonella paratyphi* (сальмонелла паратифи)), характеризующиеся язвенным поражением лимфатической системы тонкой кишки, бактериемией, циклическим течением с явлениями общей интоксикации, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, реализуемые преимущественно пищевым и водным путями, склонные к формированию продолжительного бактерионосительства [5, 7, 8].

Резервуар возбудителя паратифа А – больной человек и бактерионоситель. Резервуар возбудителя паратифа В – человек и животные, домашняя птица. Носительство В-паратифозных бактерий формируется чаще, чем брюшнотифозных [1-4].

Наряду с бактериологическими методами для диагностики сальмонеллезов, в том числе тифо-паратифозных инфекций получили развитие иммунологические, в частности серологические методы диагностики, обеспечивающие возможность получения результатов в несколько более короткий срок [9]. Наиболее доступными серологическими методами диагностики является применение эритроцитарных диагностикумов.

Высокая способность эритроцитов связывать различные компоненты, включая антигены патогенов, обнаружена очень давно. Еще в 1908 г. было показано, что эритроциты, покрытые антигенами холерного вибриона, агглютинируются преципитирующей холерной сывороткой [10]. Однако в то время подобные наблюдения оценивались в основном лишь с точки зрения дискуссии о единстве и множественности антител и не привлекли внимания в методическом отношении [11]. Но уже в 1946 г. врачами в СССР было показано, что нагрузка бактериальными антигенами нативных эритроцитов позволяет применять их с диагностической целью [12]. Так был создан диагностический метод, который получил название реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации. Но долгое время применение этого метода было неудобно: требовалось содержание животных, забор крови в консервант, выделение и отмывание эритроцитов до их нагрузки антигенами, проведение самой нагрузки. Для массового применения необходима была разработка стабильных эритроцитарных диагностических препаратов. Стабильные эритроциты были получены спустя много лет, их применяли в клинических лабораториях в качестве стандартов при подсчете содержания эритроцитов в крови. Только в 1960-е годы в двух научных структурах (Ужгородский институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены, и Московский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского) были разработаны первые эритроцитарные Ви-диагностикумы, другие сальмонеллезные и дизентерийные диагностикумы [13-16]. Эритроцитарный Ви-диагностикум сразу же был применен при выявлении больных и носителей [1, 2, 17-22].

По данным эпидемиологического отдела филиала «НПЦСЭЭиМ» РГП на ПХВ НЦОЗ в Республике Казахстан в 2022 г. зарегистрирован 808 547 человек, относящихся к декретированным группам, подлежащих обследованию на брюшной тиф и паратифы А и В.

С учетом данных официальной регистрации в РК выявлено за 11 месяцев случаев сальмонеллезов 2021 г. - 464 и за 2022 г. - 929, в среднем 696 случаев [23].

Для удовлетворения потребности в диагностических препаратах при обследовании декретированного контингента, филиал «Научный центр гигиены и эпидемиологии» РГП на ПХВ НЦОЗ МЗ РК в рамках грантового финансирования АО «Фонд науки» наладил выпуск доступных сальмонеллезных антигенных эритроцитарных диагностикумов серогрупп А и В, а также сальмонеллезного Ви-антигенного эритроцитарного диагностикума.

Для использования данных препаратов в диагностике сальмонеллезов по антителам методом РПГА в сыворотках крови обследуемых из декретированного контингента были разработаны методические рекомендации. В них приведена методика выполнения теста РПГА, подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала, постановка и учет результатов.

Рекомендации рассчитаны на эпидемиологов, специалистов бактериологических лабораторий областных и городских Департаментов санитарно-эпидемиологического контроля Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан, частных медицинских центров осуществляющих лабораторную диагностику возбудителей брюшного тифа, паратифов.

1. Характеристика набора «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»

1.1. Чувствительность и специфичность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»

1.1.1. Образцы

В ходе исследования использовали набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий» и образцы сывороток.

В качестве образцов использовали:

1. Сыворотки кроликов, иммунизированных вакциной «Вианвак», содержащих антитела к Ви-антигену – 10 образцов;
2. Сыворотки кроликов контрольной группы, не содержащих антитела к Ви-антигену – 10 образцов;
3. Сыворотки крови пациентов с антителами к иерсиниям, лептоспирам, листериям - 10 образцов;
4. Сыворотки крови пациентов с антителами к Ви-антигену - 10 образцов.

1.1.2.Оборудование

Пробирки, центрифуга СМ-6М (Латвия), водяная баня, планшеты для серологических реакций однократного применения, пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл.

1.1.3. Методы исследования

В ходе изучения чувствительности и специфичности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий» для выявления антител к Ви-антигену использовали метод реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

1.1.4. Определение чувствительности и специфичности

В данном исследовании набора реагентов набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий» методом РПГА проводили исследования сывороток кроликов, иммунизированных вакциной «Вианвак» в количестве 10 образцов и сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов.

При исследовании сывороток кроликов, иммунизированных вакциной «Вианвак» в количестве 10 образцов, положительный результат в РПГА на содержание Ви-антител был зарегистрирован у 10 образцов (№№ 1-10). При

тестировании сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов, отрицательный результат был зарегистрирован во всех образцах (№№11-20). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результат проведения РПГА при анализе сывороток кроликов

Набор реагентов	Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий	
№ сыворотки образца	Титр антител	результат
1	1:320	положительный
2	1:320	положительный
3	1:640	положительный
4	1:640	положительный
5	1:320	положительный
6	1:640	положительный
7	1:640	положительный
8	1:640	положительный
9	1:640	положительный
10	1:640	положительный
11	<1:10	отрицательный
12	<1:10	отрицательный
13	<1:10	отрицательный
14	<1:10	отрицательный
15	<1:10	отрицательный
16	<1:10	отрицательный
17	<1:10	отрицательный
18	<1:10	отрицательный
19	<1:10	отрицательный
20	<1:10	отрицательный

1.1.5. Определение аналитической специфичности

В эксперименте была изучена кросс-реактивность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий». Для этого проводили РПГА с использованием сывороток, имеющих в своем составе различные антитела: к иерсиниям, лептоспирам, листериям и Ви-антигену. В ходе эксперимента набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий» показал положительные результаты только на сыворотки, содержащие антитела к Ви-антигену. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты проведения РПГА при анализе сывороток людей на специфичность

Сыворотка, содержащая антитела	к иерсиниям	к лептоспирам	к листериям	к Ви-антигену
	Титр антител			
№1	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№2	<1:10	<1:10	<1:10	1:160
№3	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№4	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№5	<1:10	<1:10	<1:10	1:160
№6	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№7	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№8	<1:10	<1:10	<1:10	1:160
№9	<1:10	<1:10	<1:10	1:160
№10	<1:10	<1:10	<1:10	1:160

По итогам исследований положительных сывороток (иммунизированных кроликов) и отрицательных сывороток (кроликов контрольной группы) по определению антител к Ви-антигену была определена чувствительность, которая составила 100%, и специфичность, которая составила так же 100%. При изучении аналитической специфичности, не было выявлено положительной кросс-реактивности.

1.2. Стабильность набора реагентов при хранении

Исследование стабильности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий» для выявления Ви-антител методом РПГА проходило в виде проведения периодических исследований во время хранения набора реагентов при рекомендованных температурах, чтобы убедиться в его стабильности на всем протяжении срока хранения. Испытания проводились в соответствии с требованиями производственного регламента в определенные временные промежутки с использованием сывороток одной серии, содержащих и не содержащих антитела к Ви-антигену.

По органолептическим и физико-химическим показателям компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 3.

Таблица 3. Исследование стабильности по органолептическим и физико-химическим показателям

№	Серия Ви-ЭД-01(экспериментальная), Серия Ви-ЭД-02 (экспериментальная), Серия Ви-ЭД-03 (экспериментальная) Дата изготовления: 27. 04.2020 г., Годеи до 27.04.2021 г.	Внешний вид и цвет	Сроки испытаний				
			1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
1	Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный, жидкий (Ви -ЭД)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
2	Эритроциты барана формализированные (ФЭБ)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
3	Фосфатно-солевой буферный раствор с твином (ФСБ - Т), концентрат растворителя	Прозрачная бесцветная пенящаяся жидкость	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
4	Контрольная сыворотка, содержащая Ви-антитела, истощенная ФЭБ, в исходном разведении 1:20 (КС+)	Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений

Стабильность по показателям чувствительности и специфичности компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 4.

Таблица 4. Результаты стабильности по показателям чувствительности и специфичности

Наименование контрольного образца	Срок хранения (при температуре от +2 до +8°C)				
	1 день	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Сыворотка, содержащая антитела к <i>Ви-антигену</i>	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +
Сыворотка, не содержащая антитела к <i>Ви-антигену</i>	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -
Чувствительность «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный, жидкий»	100%	100%	100%	100%	100%
Специфичность «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный, жидкий»	100%	100%	100%	100%	100%

*3х + или 3х- образцы в трех повторах

По результатам проведенных исследований на стабильность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный, жидкий» при температуре от +2 до +8° С был определен срок хранения препарата 12 месяцев.

2. Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий»

2.1. Способ применения

Определение активности Ви-антител в сыворотке крови осуществляют при помощи РПГА. Метод основан на выявлении антител при помощи специфического антигена, сорбированного на поверхности фиксированных формалином эритроцитов. Для проведения РПГА с данным диагностикумом необходимы образцы исследуемых сывороток, реагенты и оборудование для проведения исследований):

1. Исследуемая сыворотка;
2. Раствор натрия хлорида 0.85 % концентрации (физиологический раствор);
3. Планшеты для серологических реакций однократного применения (ТУ 64-2-278-79);
4. Пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл;
5. Водяная баня;
6. Центрифуга.

2.2. Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала

2.2.1 Подготовка рабочего разведения ФСБ-Т

Фосфатно-солевой буферный раствор с твином (ФСБ-Т), концентрат растворителя разводят физиологическим раствором в 10 раз. Оставшийся концентрат ФСБ-Т может быть использован в течение срока годности набора при температуре хранения от +2 до +8° С; рабочее разведение ФСБ -Т- можно использовать в течение месяца при температуре хранения от +2 до + 8° С.

2.2.2 Подготовка рабочей взвеси Ви-ЭД

Ви-ЭД разводят в 10 раз физиологическим раствором в объеме, **необходимом** для одновременного исследования используемых сывороток. Например, при одновременном исследовании 5 сывороток к 0.25 мл Ви-ЭД добавляют 2.25 мл рабочего разведения ФСБ-Т. Чувствительность Ви-ЭД в РПГА с прилагаемой (КС+) должна быть не ниже конечного разведения 1:80. Предварительную проверку чувствительности выполняют не реже 1 раза для каждой серии Ви-ЭД и не чаще 1 раза для каждой постановки, независимо от числа исследуемых в постановке сывороток.

2.2.3 Подготовка рабочего (1:100) разведения 50 % суспензии ФЭБ

В 4.95 мл физиологического раствора вносят 50 мкл суспензированной 50 % взвеси ФЭБ и тщательно встряхивают полученную суспензию.

2.2.4 Подготовка исследуемых сывороток

Для выявления антител можно использовать сыворотку крови как свежеприготовленную, так и хранившуюся не более 5 суток при температуре от +2 до +8° С или в течение 3 месяцев при температуре - 20° С. Исследуемую сыворотку разводят в 10 раз (0.2 мл сыворотки + 1.8 мл физиологического раствора) и инактивируют прогреванием на водяной бане при температуре (56±1)° С в течение 30 мин.

2.3. Постановка РПГА.

Для исследования каждой из сывороток от работников декретированных контингентов во 2-ые – 8-ые лунки двух рядов пипеточным дозатором вносят по 50 мкл рабочего разведения ФСБ-Т. В 1-ые – 2-ые лунки обоих рядов вносят по 50 мкл каждой исследуемой сыворотки, разведенной 1:10. Оставшуюся исследуемую сыворотку (≈1.5 мл) сохраняют при + 2 - +8° С до учета результатов РПГА с целью возможного повторения теста после истощения исследуемых сывороток. При помощи пипеточного дозатора в обоих рядах выполняют разведения исследуемой сыворотки, последовательно перенося по 50 мкл из 2-ой лунки в 3-ю, из 3-й в 4-ую и т.д. до 7-й лунки включительно. Перед переносом 50 мкл из каждой лунки в ней при помощи пипеточного дозатора тщательно перемешивают содержимое. После получения ряда разведений из 7-й лунки удаляют 50 мкл. Затем во все 8 лунок первого ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии Ви-ЭД, а во все 8 лунок 2-го ряда – по 25 мкл рабочей суспензии ФЭБ. Планшеты оставляют на 1.5 часа при комнатной температуре.

При каждой постановке РПГА дополнительно, независимо от количества исследуемых сывороток, выполняют один (общий для всей постановки) контроль чувствительности теста определения Ви-антител. Разведения (КС+) сыворотки в ряду готовят так же, как исследуемой сыворотки. Затем во все лунки ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии Ви-ЭД. Диагностикум должен выявлять в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) Ви-антитела с (КС+) в разведении не ниже 1: 40 (таблица 5).

Таблица 5. Последовательность действий при постановке РПГА при обследовании работников декретированных контингентов.

№ лунки	Ряд	1	2	3	4	5	6	7	8
Исследуемая сыворотка 1:10, мкл	1	50	50	0	0	0	0	0	0
	2	50	50	0	0	0	0	0	0
Рабочее разведение ФСБ-Т, мкл	1	0	50	50	50	50	50	50	50
	2	0	50	50	50	50	50	50	50
Разведение исследуемой сыворотки	1	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
	2	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
Рабочая суспензия Ви-ЭД, мкл	1 и 3	25	25	25	25	25	25	25	25
Рабочая суспензия ФЭБ, мкл	2	25	25	25	25	25	25	25	25
Разведение КС+ сыворотки	3	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280*	0

Примечание: -* После приготовления ряда разведений, до внесений Ви-ЭД (1-ый и 3 ряды) и ФЭБ (2-ой ряд) из 7-ых лунок удаляют лишние 50 мкл.

2.4. Технический учет и оценка результатов РПГА

2.4.1. Технический учет результатов.

При развитии агглютинации в лунках 1-го ряда Ви-ЭД и ФЭБ в лунках 2-го ряда выстилают дно лунки равномерным слоем в виде опрокинутого «зонтика». При отрицательном результате как Ви-ЭД, так и ФЭБ выпадают на дно лунки в виде плотного осадка - «пуговки».

2.4.2. Оценка результатов РПГА.

Если положительный результат агглютинации Ви-ЭД получен менее, чем в 4-х лунках, результат РПГА отрицательный.

Если положительный результат агглютинации Ви-ЭД (1-й ряд) получен не менее, чем в 4-х лунках и при этом не менее, чем на 2 лунки дальше, чем агглютинации ФЭБ во 2-ом ряду, результат РПГА положительный, титр учитывают по разведению исследуемой сыворотки в последней лунке 1-го ряда с положительным результатом агглютинации (3+ или 4+).

Если положительный результат агглютинации Ви-ЭД в 1-м ряду получен не менее, чем в 4-х лунках, но при этом не превышает или превышает только

на 1 лунку положительный результат агглютинации ФЭБ во 2-м ряду, исследуемую сыворотку в разведении 1:10 необходимо подвергнуть истощению: в пробирку вносят 0.4 мл оставшейся исследуемой сыворотки в разведении 1:10 и 50 мкл тщательно размешанной 50 % суспензии ФЭБ. Смесь встряхивают и оставляют на 16 -18 часов при +2 - +8° С или на 2 часа при 37°С. Затем ФЭБ осаждают центрифугированием при 1500 – 2000 об/мин в течение 5 мин. Истощенную сыворотку собирают и используют для повторной постановки реакции агглютинации ФЭБ. Оценку результатов выполняют, сравнивая число лунок с положительным результатом агглютинации Ви-ЭД в 1-ом ряду разведений исследуемой сыворотки до истощения с числом лунок с положительным результатом агглютинации ФЭБ исследуемой сыворотки после истощения. При превышении числа лунок с агглютинацией Ви-ЭД до истощения над числом лунок с агглютинацией ФЭБ после истощения не менее чем на 2 лунки результат РПГА положительный. В других случаях результат отрицательный.

3. Характеристика «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»

3.1. Чувствительность на специфичность и набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»

3.1.1. Образцы

В ходе исследования использовали набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» и образцы сывороток.

В качестве образцов использовали:

1. Сыворотки крови пациентов с антителами к иерсиниям, лептоспирам, листериям - 10 образцов;
2. Сыворотки крови пациентов с антителами к сальмонеллам группы А - 7 образцов;
3. Сыворотки кроликов контрольной группы, не содержащих антитела к сальмонеллам группы А - 10 образцов;
4. Сыворотки кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы А, содержащих антитела к сальмонеллам группы А - 10 образцов.

3.1.2. Оборудование

Пробирки, центрифуга СМ-6М (Латвия), водяная баня, планшеты для серологических реакций однократного применения, пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл.

3.1.3. Методы исследования

В ходе изучения чувствительности и специфичности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» для выявления О-антител к сальмонеллезному микробу группы А использовали метод реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

3.1.4. Определение чувствительности и специфичности

В данном исследовании набора реагентов набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» методом РПГА проводили исследования сывороток кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы А в

количестве 10 образцов и сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов.

При исследовании сывороток кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы А в количестве 10 образцов, положительный результат в РПГА на содержание антител к сальмонеллам группы А был зарегистрирован у 10 образцов (№№1-10). При тестировании сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов, отрицательный результат был зарегистрирован во всех образцах (№№ 11-20). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результат проведения РПГА при анализе сывороток кроликов

Набор реагентов	Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий	
	Титр антител	результат
№ сыворотки образца		
1	1:320	положительный
2	1:640	положительный
3	1:320	положительный
4	1:640	положительный
5	1:320	положительный
6	1:640	положительный
7	1:640	положительный
8	1:640	положительный
9	1:320	положительный
10	1:320	положительный
11	<1:10	отрицательный
12	<1:10	отрицательный
13	<1:10	отрицательный
14	<1:10	отрицательный
15	<1:10	отрицательный
16	<1:10	отрицательный
17	<1:10	отрицательный
18	<1:10	отрицательный
19	<1:10	отрицательный
20	<1:10	отрицательный

3.1.5. Определение аналитической специфичности

В эксперименте была изучена кросс-реактивность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий». Для этого проводили РПГА с использованием сывороток, имеющих в своем составе различные антитела: к иерсиниям, лептоспирам, листериям и

сальмонеллам группы А. В ходе эксперимента набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» показал положительные результаты только на сыворотки, содержащие антитела к сальмонеллам группы А. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты проведения РПГА при анализе сывороток людей на специфичность

Сыворотка, содержащая антитела	к иерсиниям	к лептоспирам	к листериям	к сальмонеллам группы А
	Титр антител			
№1	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№2	<1:10	<1:10	<1:10	1:640
№3	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№4	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№5	<1:10	<1:10	<1:10	1:640
№6	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№7	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№8	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№9	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№10	<1:10	<1:10	<1:10	1:320

По итогам исследований положительных сывороток (иммунизированных кроликов) и отрицательных сывороток (кроликов контрольной группы) по определению антител к сальмонеллам группы А была определена чувствительность, которая составила 100%, и специфичность, которая составила так же 100%. При изучении аналитической специфичности, не было выявлено положительной кросс-реактивности.

3.2. Стабильность набора реагентов при хранении

Исследование стабильности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» для выявления О-антител к сальмонеллам группы А методом РПГА проходило в виде проведения периодических исследований во время хранения набора

реагентов при рекомендованных температурах, чтобы убедиться в его стабильности на всем протяжении срока хранения. Испытания проводились в соответствии с требованиями производственного регламента в определенные временные промежутки с использованием сывороток одной серии, содержащих и не содержащих антитела к О-антигену сальмонелл группы А.

По органолептическим и физико-химическим показателям компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 8.

Таблица 8. Исследование стабильности по органолептическим и физико-химическим показателям

№	Наименование компонентов набора Серия SA-ЭД-01 (экспериментальная), Серия SA-ЭД-02 (экспериментальная), Серия SA-ЭД-03 (экспериментальная) Дата изготовления: 27. 04.2020 г., Годеи до 27.04.2021 г.	Внешний вид и цвет	Сроки испытаний				
			1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
1	Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий (SA-ЭД)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
2	Эритроциты барана формализированные (ФЭБ)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
3	Фосфатно-солевой буферный раствор с твином (ФСБ - Т), концентрат растворителя	Прозрачная бесцветная пенящаяся жидкость	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
4	О-сыворотка к сальмонеллам группы А агглютини-	Прозрачная или слегка опалесцирующая,	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений

рующая, жидкая, истощенная ФЭБ, в исходном разведении 1:20 (КС+)	бесцветная или светло-желтого цвета жидкость					
--	--	--	--	--	--	--

Стабильность по показателям чувствительности и специфичности компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 9.

Таблица 9. Результаты стабильности по показателям чувствительности и специфичности

Наименование контрольного образца	Срок хранения (при температуре от +2 до +8°C)				
	1 день	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Сыворотка, содержащая антитела к <i>O</i> -антигену <i>сальмонелл</i> группы <i>A</i>	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +
Сыворотка, не содержащая антитела к <i>O</i> -антигену <i>сальмонелл</i> группы <i>A</i>	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -
Чувствительность «Диагностикум <i>сальмонелл</i> лезный <i>O</i> -антигенный эритроцитарный группы <i>A</i> жидкий»	100%	100%	100%	100%	100%
Специфичность «Диагностикум <i>сальмонелл</i> лезный <i>O</i> -антигенный эритроцитарный группы <i>A</i> жидкий»	100%	100%	100%	100%	100%

*3х + или 3х- образцы в трех повторах

По результатам проведенных исследований на стабильность набора реагентов «Диагностикум *сальмонелл*лезный *O*-антигенный эритроцитарный группы *A* жидкий» при температуре от +2 до +8° С был определен срок хранения препарата 12 месяцев.

4. Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»

4.1. Способ применения

Определение активности О-антител к сальмонеллам группы А в сыворотке крови осуществляют при помощи РПГА. Метод основан на выявлении антител при помощи специфического антигена, сорбированного на поверхности фиксированных формалином эритроцитов. Для проведения РПГА с диагностикумом необходимы образцы исследуемых сывороток, реагенты и оборудование для проведения исследований:

1. Исследуемая сыворотка;
2. Раствор натрия хлорида 0.85 % концентрации (физиологический раствор);
3. Планшеты для серологических реакций однократного применения (ТУ 64-2-278-79);
4. Пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл;
5. Водяная баня;
6. Центрифуга.

4.2. Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала

4.2.1. Подготовка рабочего разведения ФСБ-Т

Фосфатно-буферный концентрированный раствор с твином (ФСБ-Т) разводят физиологическим раствором в 10 раз. Оставшийся концентрат ФСБ-Т может быть использован в течение срока годности набора при температуре хранения от +2 до +8° С; рабочее разведение ФСБ-Т- можно использовать в течение месяца при температуре хранения от +2 до + 8° С.

4.2.2. Подготовка рабочей взвеси SA-ЭД.

SA-ЭД разводят в 10 раз физиологическим раствором в объеме, необходимом для одновременного исследования используемых сывороток. Например, при одновременном исследовании 5 сывороток к 0.25 мл SA-ЭД добавляют 2.25 мл рабочего разведения ФСБ-Т. Чувствительность SA-ЭД в РПГА с прилагаемой (КС+) должна быть не ниже конечного разведения 1:160. Предварительную проверку чувствительности выполняют не реже 1 раза для каждой серии SA-ЭД и не чаще 1 раза для каждой постановки, независимо от числа исследуемых в постановке сывороток.

4.2.3. Подготовка рабочего (1:100) разведения 50 % суспензии ФЭБ.

В 4.95 мл физиологического раствора вносят 50 мкл тщательно суспензированной 50 % взвеси ФЭБ и тщательно встряхивают полученную суспензию.

4.2.4. Подготовка исследуемых сывороток

Для выявления антител можно использовать сыворотку крови как свежеприготовленную, так и хранившуюся не более 5 суток при температуре от +2 до +8° С или в течение 3 месяцев при температуре - 20° С. Исследуемую сыворотку разводят в 10 раз (0.2 мл сыворотки + 1.8 мл физиологического раствора) и инактивируют прогреванием на водяной бане при температуре (56±1)° С в течение 30 мин.

4.3 Постановка РПГА.

Для исследования каждой сыворотки от работников декретированных контингентов во 2-ые – 8-ые лунки двух рядов пипеточным дозатором вносят по 50 мкл рабочего разведения ФСБ-Т. В 1-ые – 2-ые лунки обоих рядов вносят по 50 мкл каждой исследуемой сыворотки, разведенной 1:10. Оставшуюся исследуемую сыворотку (≈1.5 мл) сохраняют при + 2 - +8°С до учета результатов РПГА с целью возможного повторения теста после истощения исследуемых сывороток. При помощи пипеточного дозатора в обоих рядах выполняют разведения исследуемой сыворотки, последовательно перенося по 50 мкл из 2-ой лунки в 3-юю, из 3-й в 4-ую и т.д. до 7-й лунки включительно. Перед переносом 50 мкл из каждой лунки в ней при помощи пипеточного дозатора тщательно смешивают содержимое. После получения ряда разведений из 7-й лунки удаляют 50 мкл. Затем во все 8 лунок первого ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии SA-ЭД, а во все 8 лунок 2-го ряда – по 25 мкл рабочей суспензии ФЭБ. Планшеты оставляют на 1.5 часа при комнатной температуре.

При каждой постановке РПГА дополнительно, независимо от количества исследуемых сывороток, выполняют один (общий для всей постановки) контроль чувствительности теста определения О-антител к сальмонеллам группы А. Разведения (КС+) сыворотки в ряду готовят так же, как исследуемой сыворотки. Затем во все лунки ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии SA-ЭД. Диагностикум должен выявлять в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) О-антитела к сальмонеллам группы А с (КС+) в разведении не ниже 1: 160.

Таблица 10. Последовательность действий при постановке РПГА при обследовании работников декретированных контингентов.

№ лунки	Ряд	1	2	3	4	5	6	7	8
Исследуемая сыворотка 1:10	1	50	50	0	0	0	0	0	0
	2	50	50	0	0	0	0	0	0
Рабочее разведение ФСБ-Т, мкл	1	0	50	50	50	50	50	50	50
	2	0	50	50	50	50	50	50	50
Разведение исследуемой сыворотки	1	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
	2	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
Рабочая суспензия SA- ЭД, мкл	1	25	25	25	25	25	25	25	25
Рабочая суспензия ФЭБ, мкл	2	25	25	25	25	25	25	25	25
Разведение КС+ сыворотки	3	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280*	0

Примечание: -* После приготовления ряда разведений, до внесений SA-ЭД (1-ый ряд) и ФЭБ (2-ой ряд) из 7-ых лунок удаляют лишние 50 мкл.

4.3. Технический учет и оценка результатов РПГА.

4.3.1. Технический учет результатов.

При положительном результате агглютинации в лунках 1-го ряда SA-ЭД и в лунках 2-го ряда ФЭБ выстилают дно лунки равномерным слоем в виде опрокинутого «зонтика». При отрицательном результате как SA-ЭД, так и ФЭБ выпадают на дно лунки в виде плотного осадка - «пуговики».

4.3.2. Оценка результатов РПГА.

Если положительный результат агглютинации SA-ЭД получен менее, чем в 4-х лунках, результат РПГА отрицательный.

Если положительный результат агглютинации SA-ЭД (1-й ряд) получен не менее, чем в 4-х лунках и при этом не менее, чем на 2 лунки дальше, чем агглютинации ФЭБ (2-й ряд), результат РПГА положительный, титр учитывают по разведению исследуемой сыворотки в последней лунке 1-го ряда с положительным результатом агглютинации (3+ или 4+).

Если положительный результат агглютинации SA-ЭД (1-й ряд) получен не менее, чем в 4-х лунках, но при этом не превышает или превышает только на 1 лунку положительный результат агглютинации ФЭБ (2-й ряд), исследуемую сыворотку в разведении 1:10 необходимо подвергнуть истощению: в пробирку вносят 0.4 мл оставшейся исследуемой сыворотки в разведении 1:10 и 50 мкл тщательно размешанной 50 % суспензии ФЭБ. Смесь тщательно встряхивают и оставляют на 16 -18 часов при +2 - +8° С или на 2 часа при 37 °С. Затем ФЭБ осаждают центрифугированием при 1500 – 2000 об/мин в течение 5 мин. Истощенную сыворотку собирают и используют для повторной постановки реакции агглютинации ФЭБ.

Оценку результатов выполняют, сравнивая число лунок с положительным результатом агглютинации SA-ЭД в 1-ом ряду разведений исследуемой сыворотки до истощения с числом лунок с положительным результатом агглютинации ФЭБ исследуемой сыворотки после истощения. При превышении числа лунок с агглютинацией SA-ЭД до истощения над числом лунок с агглютинацией ФЭБ после истощения не менее чем на 2 лунки результат РПГА положительный. В других случаях результат отрицательный.

5. Характеристика «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий»

5.1. Чувствительность на специфичность и набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий»

5.1.1. Образцы

В ходе исследования использовали набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» и образцы сывороток.

В качестве образцов использовали:

1. Сыворотки крови пациентов с антителами к иерсиниям, лептоспирам, листериям - 10 образцов;
2. Сыворотки крови пациентов с антителами к сальмонеллам группы В - 7 образцов;
3. Сыворотки кроликов контрольной группы, не содержащих антитела к сальмонеллам группы В - 10 образцов;
4. Сыворотки кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы В, содержащих антитела к сальмонеллам группы В - 10 образцов.

5.1.2. Оборудование

Пробирки, центрифуга СМ-6М (Латвия), водяная баня, планшеты для серологических реакций однократного применения, пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл.

5.1.3. Методы исследования

В ходе изучения чувствительности и специфичности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» для выявления О-антител к сальмонеллезному микробу группы В использовали метод реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

5.1.4. Определение чувствительности и специфичности

В данном исследовании набора реагентов набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» методом РПГА проводили исследования сывороток кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы В в

количестве 10 образцов и сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов.

При исследовании сывороток кроликов, иммунизированных взвесью убитых бактерий сальмонелл группы В в количестве 10 образцов, положительный результат в РПГА на содержание антител к сальмонеллам группы В был зарегистрирован у 10 образцов (№№1-10). При тестировании сывороток кроликов контрольной группы в количестве 10 образцов, отрицательный результат был зарегистрирован во всех образцах (№№ 11-20). Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результат проведения РПГА при анализе сывороток кроликов

Набор реагентов	Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий	
	Титр антител	результат
№ сыворотки образца		
1	1: 640	положительный
2	1:640	положительный
3	1:320	положительный
4	1:640	положительный
5	1:320	положительный
6	1:640	положительный
7	1: 320	положительный
8	1:640	положительный
9	1: 640	положительный
10	1: 640	положительный
11	<1:10	отрицательный
12	<1:10	отрицательный
13	<1:10	отрицательный
14	<1:10	отрицательный
15	<1:10	отрицательный
16	<1:10	отрицательный
17	<1:10	отрицательный
18	<1:10	отрицательный
19	<1:10	отрицательный
20	<1:10	отрицательный

5.1.5. Определение аналитической специфичности

В эксперименте была изучена кросс-реактивность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий». Для этого проводили РПГА с использованием сывороток, имеющих в своем составе различные антитела: к иерсиниям, лептоспирам, листериям и

сальмонеллам группы В. В ходе эксперимента набор реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» показал положительные результаты только на сыворотки, содержащие антитела к сальмонеллам группы В. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты проведения РПГА при анализе сывороток людей на специфичность

Сыворотка, содержащая антитела	к иерсиниям	к лептоспирам	к листериям	к сальмонеллам группы В
	Титр антител			
№1	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№2	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№3	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№4	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№5	<1:10	<1:10	<1:10	1:640
№6	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№7	<1:10	<1:10	<1:10	1:640
№8	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№9	<1:10	<1:10	<1:10	1:320
№10	<1:10	<1:10	<1:10	1:320

По итогам исследований положительных сывороток (иммунизированных кроликов) и отрицательных сывороток (кроликов контрольной группы) по определению антител к сальмонеллам группы В была определена чувствительность, которая составила 100%, и специфичность, которая составила так же 100%. При изучении аналитической специфичности, не было выявлено положительной кросс-реактивности.

5.2. Стабильность набора реагентов при хранении

Исследование стабильности набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий» для выявления О-антител к сальмонеллам группы В методом РПГА проходило в виде проведения периодических исследований во время хранения набора реагентов при рекомендованных температурах, чтобы убедиться в его стабильности на всем протяжении срока хранения. Испытания проводились в соответствии с требованиями производственного регламента в определенные временные промежутки с использованием сывороток одной серии, содержащих и не содержащих антитела к О-антигену сальмонелл группы В

По органолептическим и физико-химическим показателям компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 13.

Таблица 13. Исследование стабильности по органолептическим и физико-химическим показателям

№	Наименование компонентов набора Серия SB-ЭД-01 (экспериментальная), Серия SB-ЭД-02 (экспериментальная), Серия SB-ЭД-03 (экспериментальная) Дата изготовления: 27. 04.2020 г., Годен до 27.04.2021 г.	Внешний вид и цвет	Сроки испытаний				
			1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
1	Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий (SB-ЭД)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
2	Эритроциты барана формализированные (ФЭБ)	После встряхивания равномерная суспензия коричневого цвета. При стоянии во флаконе образуются плотный коричневый осадок и прозрачная надосадочная жидкость.	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений

		садочная жидкость.					
3	Фосфатно-солевой буферный раствор с твином (ФСБ - Т), концентрат растворителя	Прозрачная бесцветная пенящаяся жидкость	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
4	О-сыворотка к сальмонеллам группы В агглютинирующая, жидкая, истощенная ФЭБ, в исходном разведении 1:20 (КС+)	Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений

Стабильность по показателям чувствительности и специфичности компоненты набора соответствуют требованиям, указанным в таблице 14.

Таблица 14. Результаты стабильности по показателям чувствительности и специфичности

Наименование контрольного образца	Срок хранения (при температуре от +2 до +8°C)				
	1 день	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Сыворотка, содержащая антитела к <i>O-антигену сальмонелл группы В</i>	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +	3 х +
Сыворотка, не содержащая антитела к <i>O-антигену сальмонелл группы В</i>	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -	3 х -
Чувствительность «Диагностикум сальмонеллезный <i>O-антигенный эритроцитарный группы В жидкий</i> »	100%	100%	100%	100%	100%
Специфичность «Диагностикум сальмонеллезный <i>O-антигенный эритроцитарный группы В жидкий</i> »	100%	100%	100%	100%	100%

*3х + или 3х- образцы в трех повторах

По результатам проведенных исследований на стабильность набора реагентов «Диагностикум сальмонеллезный *O-антигенный эритроцитарный группы В жидкий*» при температуре от +2 до +8° С был определен срок хранения препарата 12 месяцев.

6. Методика выполнения теста РПГА с набором «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий»

6.1 Способ применения

Определение активности О-антител к сальмонеллам группы В в сыворотке крови осуществляют при помощи РПГА. Метод основан на выявлении антител при помощи специфического антигена, сорбированного на поверхности фиксированных формалином эритроцитов. Для проведения РПГА с данным диагностикумом необходимы образцы исследуемых сывороток, реагенты и оборудование для проведения исследований:

1. Исследуемая сыворотка;
2. Раствор натрия хлорида 0.85 % концентрации (физиологический раствор);
3. Планшеты для серологических реакций однократного применения (ТУ 64-2-278-79);
4. Пипеточные дозаторы на 25 и 50 мкл;
5. Водяная баня;
6. Центрифуга.

6.2. Подготовка рабочих разведений реагентов и исследуемого материала:

6.2.1. Подготовка рабочего разведения ФСБ-Т

Фосфатно-буферный концентрированный раствор с твином (ФСБ-Т) разводят физиологическим раствором в 10 раз. Оставшийся концентрат ФСБ-Т может быть использован в течение срока годности набора при температуре хранения от +2 до +8° С; рабочее разведение ФСБ -Т- можно использовать в течение месяца при температуре хранения от +2 до + 8° С.

6.2.2. Подготовка рабочей взвеси SB-ЭД.

SB-ЭД разводят в 10 раз физиологическим раствором в объеме, необходимом для одновременного исследования используемых сывороток. Например, при одновременном исследовании 5 сывороток к 0.25 мл SB-ЭД добавляют 2.25 мл рабочего разведения ФСБ-Т. Чувствительность SB-ЭД в РПГА с прилагаемой (КС+) должна быть не ниже конечного разведения 1:80. Предварительную проверку чувствительности выполняют не реже 1 раза для каждой серии SB-ЭД и не чаще 1 раза для каждой постановки, независимо от числа исследуемых в постановке сывороток.

6.2.3. Подготовка рабочего (1:100) разведения 50 % суспензии ФЭБ.

В 4.95 мл физиологического раствора вносят 50 мкл тщательно суспензированной 50 % взвеси ФЭБ и тщательно встряхивают полученную суспензию.

6.2.4. Подготовка исследуемых сывороток

Для выявления антител можно использовать сыворотку крови как свежеприготовленную, так и хранившуюся не более 5 суток при температуре от +2 до +8° С или в течение 3 месяцев при температуре - 20° С. Исследуемую сыворотку разводят в 10 раз (0.2 мл сыворотки + 1.8 мл физиологического раствора) и инактивируют прогреванием на водяной бане при температуре (56±1)° С в течение 30 мин.

6.3. Постановка РПГА

Для исследования каждой сыворотки от работников декретированных контингентов во 2-ые – 8-ые лунки двух рядов пипеточным дозатором вносят по 50 мкл рабочего разведения ФСБ-Т. В 1-ые – 2-ые лунки обоих рядов вносят по 50 мкл каждой исследуемой сыворотки, разведенной 1:10. Оставшуюся исследуемую сыворотку (≈1.5 мл) сохраняют при + 2 - +8°С до учета результатов РПГА с целью возможного повторения теста после истощения исследуемых сывороток. При помощи пипеточного дозатора в обоих рядах выполняют разведения исследуемой сыворотки, последовательно перенося по 50 мкл из 2-ой лунки в 3-юю, из 3-й в 4-ую и т.д. до 7-й лунки включительно. Перед переносом 50 мкл из каждой лунки в ней при помощи пипеточного дозатора тщательно смешивают содержимое. После получения ряда разведений из 7-й лунки удаляют 50 мкл. Затем во все 8 лунок первого ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии SB-ЭД, а во все 8 лунок 2-го ряда – по 25 мкл рабочей суспензии ФЭБ. Планшеты оставляют на 1.5 часа при комнатной температуре.

При каждой постановке РПГА дополнительно, независимо от количества исследуемых сывороток, выполняют один (общий для всей постановки) контроль чувствительности теста определения О-антител к сальмонеллам группы В. Разведения (КС+) сыворотки в ряду готовят так же, как исследуемой сыворотки. Затем во все лунки ряда вносят по 25 мкл рабочей суспензии SB-ЭД. Диагностикум должен выявлять в реакции пассивной

гемагглютинации (РПГА) О-антитела к сальмонеллам группы В_c (КС+) в разведении не ниже 1: 160.

Таблица 15. Последовательность действий при постановке РПГА при обследовании работников декретированных контингентов.

№ лунки	Ряд	1	2	3	4	5	6	7	8
Исследуемая сыворотка 1:10, мкл	1	50	50	0	0	0	0	0	0
	2	50	50	0	0	0	0	0	0
Рабочее разведение ФСБ-Т, мкл	1	0	50	50	50	50	50	50	50
	2	0	50	50	50	50	50	50	50
Разведение исследуемой сыворотки	1	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
	2	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640*	0
Рабочая суспензия СВ- ЭД, мкл	1	25	25	25	25	25	25	25	25
Рабочая суспензия ФЭБ, мкл	2	25	25	25	25	25	25	25	25
Разведение КС+ сыворотки	3	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280*	0

Примечание: -* После приготовления ряда разведений, до внесения СВ-ЭД (1-ый ряд) и ФЭБ (2-ой ряд) из 7-ых лунок удаляют лишние 50 мкл.

6.4. Технический учет и оценка результатов РПГА.

6.4.1 Технический учет результатов.

При положительном результате агглютинации в лунках 1-го ряда СВ-ЭД и в лунках 2-го ряда ФЭБ выстилают дно лунки равномерным слоем в виде опрокинутого «зонтика». При отрицательном результате как СВ-ЭД, так и ФЭБ выпадают на дно лунки в виде плотного осадка - «пуговики».

6.4.2. Оценка результатов РПГА.

Если положительный результат агглютинации СВ-ЭД получен менее, чем в 4-х лунках, результат РПГА отрицательный.

Если положительный результат агглютинации SB-ЭД (1-й ряд) получен не менее, чем в 4-х лунках и при этом не менее, чем на 2 лунки дальше, чем агглютинации ФЭБ (2-й ряд), результат РПГА положительный, титр учитывают по разведению исследуемой сыворотки в последней лунке 1-го ряда с положительным результатом агглютинации (3+ или 4+).

Если положительный результат агглютинации SB-ЭД (1-й ряд) получен не менее, чем в 4-х лунках, но при этом не превышает или превышает только на 1 лунку положительный результат агглютинации ФЭБ (2-й ряд), исследуемую сыворотку в разведении 1:10 необходимо подвергнуть истощению: в пробирку вносят 0.4 мл оставшейся исследуемой сыворотки в разведении 1:10 и 50 мкл тщательно размешанной 50 % суспензии ФЭБ. Смесь тщательно встряхивают и оставляют на 16 -18 часов при +2 - +8° С или на 2 часа при 37 °С. Затем ФЭБ осаждают центрифугированием при 1500 – 2000 об/мин в течение 5 мин. Истощенную сыворотку собирают и используют для повторной постановки реакции агглютинации ФЭБ.

Оценку результатов выполняют, сравнивая число лунок с положительным результатом агглютинации SB-ЭД в 1-ом ряду разведений исследуемой сыворотки до истощения с числом лунок с положительным результатом агглютинации ФЭБ исследуемой сыворотки после истощения. При превышении числа лунок с агглютинацией SB-ЭД до истощения над числом лунок с агглютинацией ФЭБ после истощения не менее чем на 2 лунки результат РПГА положительный. В других случаях результат отрицательный.

Заключение

АО «Фонд науки» в рамках гранта по коммерциализации профинансировал создание производства в филиале «Научный центр гигиены и эпидемиологии» РГП на ПХВ НЦОЗ МЗ РК. В филиале налажен выпуск диагностических препаратов: «Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий», «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий» «Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий». Организация производства важна в аспекте импортозамещения и является экономически выгодной.

Методические рекомендации «Серологическая диагностика сальмонеллезного носительства у декретированного контингента» были разработаны для применения в практическом здравоохранении сальмонеллезных антигенных эритроцитарных диагностикумов серогрупп А и В, а также сальмонеллезного Ви-антигенного эритроцитарного диагностикума.

Разработанные диагностические препараты позволяют проводить лабораторную диагностику декретированного контингента путем обследования в РПГА для выявления сальмонеллезных антител со специфическими антигенными диагностикумами и использовать новый подход к истощению сывороток для экономии времени при выполнении анализов. Созданный алгоритм исследования дает возможность своевременно и эффективно выявлять антитела хронических бактерионосителей брюшного тифа и паратифов А и В.

Список использованных источников

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.. // Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1008 с.
2. Ющук Н.Д., Венгерова Ю.Я. //Инфекционные болезни: национальное руководство- 2-е изд., перераб. и доп./ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019г.1104с.
3. Шувалова Е.П., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Змушко Е.И.//Инфекционные болезни: учебник для студентов медицинских вузов. 8-е изд., перераб. и доп. / СПб.: СпецЛит. - 2016. - 783 с.
4. Тихонова Е.П.1, Кузьмина Т.Ю.1, Миноранская Н.С.1, Липнягова С.В.2, Калинина Ю.С.1, Левицкий С.В.2, Гулик В.В. Сальмонеллез у взрослых: клинико-эпидемиологические особенности, оптимизация терапии. // Инфекционные болезни №4, 2020 . – С.98-102
5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 октября 2022 года № ҚР ДСМ-111 «Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий по предупреждению острых кишечных инфекций".
6. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 октября 2020 года № ҚР ДСМ-131/2020. Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих обязательным медицинским осмотрам, а также правил и периодичности их проведения, объема лабораторных и функциональных исследований, медицинских противопоказаний, перечня вредных и (или) опасных производственных факторов, профессий и работ, при выполнении которых проводятся предварительные обязательные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические обязательные медицинские осмотры и правил оказания государственной услуги "Прохождение предварительных обязательных медицинских осмотров".
7. Об утверждении Санитарных правил "Санитарно – эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно – противоэпидемических, санитарно – профилактических мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний". Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 марта 2018 года № 126. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 23 апреля 2018 года № 16793.

8. А.В. Гаврилов, Р.С. Матеишен, П.К. Солдаткин. Брюшной тиф, Паратифы А, В и С. // Благовещенск. - 2016. – 58 с.
9. Шакенова З.Э., Имашева Б.С., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К., Колоскова Е.А. Методы лабораторной диагностики возбудителей брюшного тифа, паратифов и других сальмонеллезов. // Филиал РГП на ПХВ «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга», РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, 2022- 122 с.
10. Landsteiner K. The specificity of serological reactions. Cambridge, Mass., 1947
11. Каральник Б.В. «Эритроцитарные диагностикумы», Монография, Изд. "Медицина", Москва, 1976, 164с.
12. Кравченко А.Т., Соколов М.И. Адсорбция специфических полисахаридов бактерий эритроцитами человека.- Ж.микробиол., Москва, 1946, №12, с.10
13. Каральник Б.В. О режиме сенсбилизации эритроцитов ви-антигеном.// Ж. микробиол., 1963, №8, С.15
14. Каральник Б.В. Материалы к изучению механизма реакции ви-гемагглютинации, приготовлению и применению эритроцитарного ви-диагностикума. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1964
15. Субботина Ю.Л. Приготовление сальмонеллезных и дизентерийных эритроцитарных диагностикумов. – В кн.: Материалы 3-й междунар. конф. институтов вакцин и сывороток социалист. стран М., 1965, с 37.
16. Каральник Б.В., Колюбакина Н.В. Применение стандартизованных реакций непрямой гемагглютинации при серологическом анализе в эпидемиологии некоторых кишечных инфекций.// IX Международный конгресс по микробиологии. Тезисы. М., 1966, С. 725
17. Денисова Т.Г. Эритроцитарные реагенты в иммунодиагностике сальмонеллезов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Алматы. – 1993. – 24 с.

18. Каральник Б.В. Изучение механизма взаимодействия небелковых бактериальных сенситинов с эритроцитами как основа стандартизации эритроцитарных диагностикумов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Пермь. – 1971. – 30 с.
19. Каральник Б.В., Раюшкин Б.В. Серологическая диагностика тифо-паратифозных и других салмонеллезных инфекций. //Методические рекомендации. – Алма-Ата.- 1976. – 16 с.
20. Денисова Т.Г., Каральник Б.В. Методические рекомендации Иммунодиагностика салмонеллеза тифимуриум. Методические рекомендации. – Алматы.- 1994. – 10 с.
21. Каральник Б.В. Иммунологический контроль диспансеризации брюшнотифозных бактерионосителей. // Методические рекомендации. – Алма-Ата.- 1974. – 14 с.
22. Царевский Ю.П., Каральник Б.В., Пушкарев В.А. Комплексная серодиагностика паратифа Б с помощью эритроцитарных диагностикумов. // Методические рекомендации.– Алма-Ата.- 1979. – 21 с.
23. Инфекционная заболеваемость в Республике Казахстан за январь-ноябрь 2021-2022гг., НПЦСЭЭМ, г. Алматы, 2022, 81 с.

Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау министрлігі

010000, Қазақстан Республикасы,
Нұр-Сұлтан қ., Сол жағалау,
Мәңгілік Ел даңғылы, 8
(Министірліктер үйі), 5-кіреберіс
Номер НИКАД: KZ56VBP00020418



Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

010000, Республика Казахстан,
г. Нур-Султан, Левый берег, пр. Мәңгілік
Ел, 8 (Дом Министерств), 5 подъезд

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
PK MII (in vitro)-0№025910

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» настоящее регистрационное удостоверение выдано:

Информация	Наименование
Производитель, страна	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Производственная площадка, страна	Филиал "Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова" Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Уполномоченный представитель производителя	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

в том, что **Диагностикум сальмонеллезный Ви-антигенный эритроцитарный жидкий**
(наименование медицинского изделия)

Класс 2 а – со средней степенью риска

(класс безопасности в зависимости от потенциального риска применения)

зарегистрирована/о и разрешена/о к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан.

Перечень расходных материалов и комплектующих к медицинскому изделию в приложении к данному регистрационному удостоверению, согласно форме 3 (количество листов 2).

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 09.02.2023г., №N060560 решения

Действительно до: Бессрочно

Дата внесения изменений:

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): КАШКЫМБАЕВА ЛЯЗЯТ РСЫМБЕКОВНА

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Бұл құжат электрондық жүйемен қамтамасыз етілініп, өзгеше құқық қорғау органдарының бақылауына ұшырайды. Қосымша ақпарат алу үшін, біздің қосымша қағаз бетіндегі нұсқаны тексеріңіз.
Электрондық құжат www.e-gov.kz порталында құрылған. Электрондық құжат туралы ақпаратты www.e-gov.kz порталында тексеріңіз.
Электрондық құжаттың қағаз бетіндегі нұсқасымен теңестірілген.



Приложение 2

**Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау министрлігі**

010000, Қазақстан Республикасы,
Нұр-Сұлтан қ., Сол жағалау,
Мәңгілік Ел даңғылы, 8
(Министірліктер үйі), 5-кіреберіс
Номер НИКАД: KZ60VBP00020249



**Министерство здравоохранения
Республики Казахстан**

010000, Республика Казахстан,
г. Нур-Султан, Левый берег, пр. Мәңгілік
Ел, 8 (Дом Министерств), 5 подъезд

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
РК МИ (in vitro)-0№025808**

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» настоящее регистрационное удостоверение выдано:

Информация	Наименование
Производитель, страна	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Производственная площадка, страна	Филиал "Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова" Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Уполномоченный представитель производителя	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

в том, что **Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы А жидкий**
(наименование медицинского изделия)

Класс 2 а – со средней степенью риска

(класс безопасности в зависимости от потенциального риска применения)

зарегистрирована/о и разрешена/о к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан.

Перечень расходных материалов и комплектующих к медицинскому изделию в приложении к данному регистрационному удостоверению, согласно форме 3 (количество листов 2).

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 23.01.2023г., №N059968 решения

Действительно до: Бессрочно

Дата внесения изменений:

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): КАШКЫМБАЕВА ЛЯЗЯТ РСЫМБЕКОВНА

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Бұл құжат құрылым жасаушы қазақстандық электрондық құжат және электрондық қолжазба құрылымы заңымен заңдастырылған, тармақталған сәйкес қағаз бетіндегі замінен тең. Электрондық құжат www.elicense.kz порталында қурылған. Электрондық құжат түпнұсқасын www.elicense.kz порталында тексері аласыз. Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе. Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.



Приложение 3

Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау министрлігі

010000, Қазақстан Республикасы,
Нұр-Сұлтан қ., Сол жағалау,
Мәңгілік Ел даңғылы, 8
(Министрліктер үйі), 5-кіреберіс
Номер НИКАД: KZ29VBP00020419



Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

010000, Республика Казахстан,
г. Нур-Султан, Левый берег, пр. Мәңгілік
Ел, 8 (Дом Министерств), 5 подъезд

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК МИ (in vitro)-0.№025911

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» настоящее регистрационное удостоверение выдано:

Информация	Наименование
Производитель, страна	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Производственная площадка, страна	Филиал "Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова" Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Казахстан
Уполномоченный представитель производителя	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр общественного здравоохранения" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

в том, что **Диагностикум сальмонеллезный О-антигенный эритроцитарный группы В жидкий**
(наименование медицинского изделия)

Класс 2 а – со средней степенью риска

(класс безопасности в зависимости от потенциального риска применения)

зарегистрирована/о и разрешена/о к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан.

Перечень расходных материалов и комплектующих к медицинскому изделию в приложении к данному регистрационному удостоверению, согласно форме 3 (количество листов 2).

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 09.02.2023г., №N060561 решения

Действительно до: Бессрочно

Дата внесения изменений:

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): КАШКЫМБАЕВА ЛЯЗЯТ РСЫМБЕКОВНА

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе