

MAGLUMI® Асоційований з вагітністю білок-А плазми (ІХЛА)

ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір використовується для кількісного визначення вмісту асоційованого з вагітністю протеїну А плазми (Pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) *in vitro* в сироватці крові людини методом імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА) за допомогою повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI (зокрема, Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus і MAGLUMI X8).

СТИСЛИЙ ОПИС І ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

Асоційований із вагітністю протеїн А плазми, відомий також як паппалізін-1, – це білок, кодований геном людини PAPP-A. Під час вагітності цей білок у великій кількості виробляється трофобластними клітинами плаценти й потрапляє в кровотік матері, де його концентрація постійно збільшується впродовж усієї вагітності до пологів.^[1] PAPP-A не є специфічним протеїном вагітності, адже він може бути присутній у клінічно значущій кількості також у невагітних жінок і навіть у чоловіків.^[2, 3]

Дослідження показали, що PAPP-A специфічно розщеплює білок 4, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (БЗІФР-4), таким чином регулюючи місцеву біодоступність і мітогенну ефективність ІФР. Під час вагітності мономери PAPP-A, що мають молекулярну масу 200 кДа й складаються з 1547 залишків^[4], існують у вигляді комплексів масою 500 кДа, в яких дві субодиниці PAPP-A зв'язані дисульфідними містками з двома молекулами попередника основного еозонофільного білка^[5-8]. Активність PAPP-A по відношенню до БЗІФР-4 у таких комплексах пригнічується.^[9] Протеолітичні властивості білків PAPP-A активуються в разі зв'язування колагеном.

Як відомо, зниження рівня PAPP-A в сироватці матері є типовим для вагітностей із діагностованим у плода синдромом Дауна тільки в першому триместрі, але не в другому.^[10] Результати численних досліджень підтверджують, що PAPP-A, разом із вільним бета-ХГЛ і ультразвуковим обстеженням прозорості шийної складки, є оптимальним сироватковим маркером, що дає змогу розпізнати підвищений ризик розвитку синдрому Дауна в плода в першому триместрі вагітності (тижні 8–14).^[11, 12] Зважаючи на гостру клінічну потребу у виявленні аномалій плода саме в першому, а не в другому триместрі, тест на PAPP-A в сироватці крові матері має всі підстави стати обов'язковим елементом скринінгу на наявність трисомії.^[10]

ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

В основі тесту на PAPP-A лежить імунохемілюмінесцентний аналіз типу «сендвіч».

Зразок (або калібратор / контрольний зразок, якщо застосовно), буферна речовина й магнітні мікросфери, укріті моноклональними антитілами до PAPP-A, ретельно перемішуються й перебувають у інкубаторі, утворюючи імунокомплекси. Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується цикл відмивання. Після цього додається мітка АВЕІ з моноклональними антитілами до PAPP-A, виконується інкубація для утворення імунокомплексів типу «сендвіч», після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується ще один цикл відмивання. Після цього додаються стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем у відносних світлових одиницях (BCO) і є пропорційною до концентрації PAPP-A в досліджуваному зразку (або в калібраторі / контрольному зразку, якщо застосовно).

СКЛАД НАБОРУ

Надані матеріали

Компоненти	Вміст	100 тестів (REF: 130214003M)	50 тестів (REF: 130614003M)
Магнітні мікросфери	Магнітні мікросфери, укріті моноклональними антитілами до PAPP-A, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор низького рівня	Містить антиген PAPP-A й бичачу сироватку, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор високого рівня	Містить антиген PAPP-A й бичачу сироватку, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Буфер	Містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 мл (mL)	7,0 мл (mL)
Мітка АВЕІ	Моноклональне антитіло до PAPP-A із міткою АВЕІ, містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (< 0,1 %).	22,5 мл (mL)	12,5 мл (mL)
Розріджувач	0,9 % NaCl.	25,0 мл (mL)	15,0 мл (mL)
Внутрішній контроль якості	Містить антиген PAPP-A й бичачу сироватку, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)

Усі реагенти надаються в готовому до використання стані.

Необхідні аксесуари, які не входять до комплексу постачання

Серія MAGLUMI:

Реакційні модулі (пробірки)	REF: 630003
Стартовий реагент 1+2	REF: 130299004M, 130299027M
Концентрат для промивання	REF: 130299005M
Оптичний контроль	REF: 130299006M
Реакційна колба	REF: 130105000101

Аксесуари можна замовити в компанії Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) або її вповноважених представників.

КАЛІБРУВАННЯ

Відстеження: цей метод було стандартизовано шляхом порівняння з речовиною, що використовується компанією SNIBE для внутрішнього контролю якості. Застосування спеціально призначених калібраторів дає змогу адаптувати значення відносних світлових одиниць (BCO) до відповідної референсної кривої. Результати визначаються за калібрувальною кривою, яка будується залежно від використовуваного інструмента на підставі калібрування за двома точками й референсної кривої (за 10 калібруваннями), що надається на чип радіочастотної ідентифікації реагенту.

Повторне калібрування потрібно виконати в таких випадках:

- після кожної заміни партії (реагенту або стартера 1 і 2);
- раз на 2 тижні та / або перед початком використання нового набору реагентів (рекомендовано);
- після технічного обслуговування інструмента;
- якщо показники контрольних зразків виходять за межі норми.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Необхідно дотримуватись урядових нормативів або сертифікаційних вимог щодо інтервалів контролю якості.

Внутрішній контроль якості застосовується лише до систем MAGLUMI. Інструкції з використання й цільові показники наведено в розділі **Контроль якості для PAPP-A (ІХЛА)**. Оцінка результатів має здійснюватися виходячи з власних стандартів і досвіду користувача.

Докладну інформацію щодо введення значень для контролю якості можна знайти в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного

імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Для моніторингу ефективності системи й графіків змін потрібні матеріали для контролю якості серійного виробництва. З контрольними зразками слід поводитися так само, як і зі зразками пацієнта. Рівень ефективності вважається задовільним, якщо значення аналізованих компонентів не виходять за межі допустимого діапазону регулювання, визначеного для системи, або користувачького діапазону, відповідно до схеми контролю якості, складеної у внутрішній лабораторії. Якщо контроль якості показав, що результати виходять за межі норми або встановленого лабораторією діапазону, такі значення не слід заносити до звітів. У такому випадку слід:

- перевірити, чи не сплив термін придатності матеріалів;
- переконатися, що було проведено планове технічне обслуговування;
- упевнитися, що було дотримано інструкції із використання під час виконання тестів;
- виконати тест повторно, використовуючи свіжі контрольні зразки;
- за потреби звернутися по допомогу до місцевої служби технічної підтримки або дистриб'юторів.

ЗБІР І ПІДГОТОВКА ЗРАЗКІВ

- Використовуються стандартні пробірки або пробірки з розділювальним гелем. Кров потрібно збирати асептичним методом, з дотриманням загальноприйнятих застережень щодо венепункції.
- Перш ніж починати центрифугування, переконайтеся, що процес коагуляції в сироватці повністю завершився. Деякі зразки, особливо взяті в пацієнтів, які приймають антикоагулянти або препарати проти тромбоемболії, можуть потребувати більше часу для коагуляції.
- Якщо почати центрифугування до повної коагуляції, присутність фібрину в зразку може призвести до отримання хибних результатів. Зразки не мають містити фібрин або інші тверді домішки.
- Для аналізу не мають використовуватися гемолізовані або високоліпімічні зразки, як і зразки, що містять тверді домішки або мають явні ознаки мікробного забруднення. Усі зразки потрібно перевіряти на наявність бульбашок повітря; для забезпечення оптимального результату бульбашки потрібно видалити перед початком аналізу.
- Не надавайте зразки багатократному заморожуванню й розморожуванню. Зразки сироватки можна заморожувати й розморожувати тільки двічі. Після розморожування зразки необхідно ретельно перемішати.
- Центрифуговані зразки з ліпідним шаром на поверхні потрібно перенести в чашу для зразків або в допоміжну пробірку. Переносити очищені зразки до пробірки слід дуже обережно, щоб до неї не потрапив ліпідний матеріал.
- Усі зразки (узяті в пацієнта й контрольні) мають бути проаналізовані протягом 3 годин після завантаження в систему MAGLUMI. З усіма питаннями щодо умов збереження зразків у системі можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.
- Зразки, очищені від розділювача, клітин і згустків, можуть зберігатися до 12 годин при температурі 2–8 °C.
- У замороженому стані зразки зберігаються до 30 днів при температурі –20 °C або нижчій. Після зберігання зразки потрібно ретельно перемішати перед аналізом (у вихровому змішувачі).
- Перед відправленням зразки рекомендовано очистити від розділювача сироватки, еритроцитів і згустків. Зразки, призначені для перевезення, мають бути упаковані й промарковані відповідно до застосованих вимог державного, федерального й міжнародного законодавства стосовно транспортування клінічних зразків й інфікованих речовин. Зразки мають транспортуватися в замороженому стані.
- Об'єм зразка, потрібний для одноразового визначення PAPP-A, становить 20 мкл (μL).

ПОПЕРЕДЖЕННЯ Й ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ

IVD

- Призначено для діагностики *in vitro*.
- Дотримуйтеся вказівок на вкладиші з інструкцією з використання. Інакше достовірність результатів тесту не гарантується.

Застереження щодо безпеки

- **УВАГА.** Цей виріб передбачає обробку біологічних матеріалів людини. Усі людські біологічні матеріали слід вважати потенційно інфікованими й поводитися з ними відповідно до вимог стандарту 29 CFR 1910.1030 «Професійні ризики, пов'язані з патогенами, що передаються з кров'ю». Під час роботи з матеріалами, що містять або можуть містити інфіковані речовини, слід застосовувати 2-й рівень біологічного захисту або інші відповідні методики біологічної безпеки.
- Усі зразки, біологічні реагенти й матеріали, що використовуються під час проведення тестів, мають вважатися такими, що ймовірно можуть переносити інфекції. Зважаючи на це, утилізувати їх потрібно з дотриманням прийнятих у вашому закладі правил. Утилізацію матеріалів слід здійснювати в безпечний і прийнятний спосіб відповідно до нормативних вимог, виконання яких є пріоритетнішим.
- Цей виріб містить азид натрію. Вміст і контейнери мають бути утилізовані відповідно до вимог місцевих, регіональних і державних нормативів.
- Докладні відомості наведено в паспорті безпеки речовини, що надається на вимогу.

Застереження щодо роботи із системою

- Не використовуйте набір реагентів після закінчення терміну його придатності.
- Не використовуйте компоненти з різних партій або від різних реагентів одночасно.
- Перед першим завантаженням у систему набір реагентів потрібно перемішати, щоб повернути магнітні мікросфери, які осіли під час транспортування, до стану суспензії.
- Інструкції щодо перемішування магнітних мікросфер наведено в розділі цього вкладиша, присвяченому підготовці реагентів.
- Щоб запобігти забрудненню, потрібно вдягати чисті рукавички під час роботи з набором реагентів і зразками.
- З часом на прокладці можуть накопичуватися висушли залишки рідин. Сольовий осад, що утворюється внаслідок цього, не впливає на результат аналізу.
- З усіма питаннями щодо умов роботи із системою можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.

ЗБЕРІГАННЯ Й СТАБІЛЬНІСТЬ

- У герметичній упаковці: зберігати при температурі 2–8 °C до кінця терміну придатності.
- У відкритому стані при 2–8 °C: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- Усередині системи: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- Для забезпечення максимально ефективного використання набору рекомендовано ставити відкриті набори в холодильник після завершення всіх аналізів протягом дня.
- Зберігайте набір у вертикальному положенні, щоб у майбутньому полегшити повернення магнітних мікросфер до стану суспензії.
- Бережіть від прямих сонячних променів.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ТЕСТУ

Підготовка реагентів

- Ресуспензування магнітних мікросфер відбувається автоматично після завантаження набору, чим забезпечується повне рівномірне відновлення суспензії перед використанням.
- Для отримання максимально ефективних результатів потрібно точно дотримуватися інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Кожний параметр тестування визначається за допомогою чипа радіочастотної ідентифікації на наборі реагентів. Докладну інформацію наведено в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

РОЗВЕДЕННЯ

Зразки, концентрація яких виходить за межі діапазону вимірювання, можуть бути розведені. Після розведення вручну потрібно помножити результат на коефіцієнт розведення. Якщо розведення виконано аналізатором, програмне забезпечення врахує це під час визначення концентрації зразка. Для автоматичного розведення зразків потрібно виконати налаштування в програмному забезпеченні повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Дотримуйтеся інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій

У тестах на PAPP-A понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій у зразках із вмістом PAPP-A до 334 000 мМО/л (mIU/L) не спостерігався.

ОБМЕЖЕННЯ

- Запорукою отримання достовірних результатів є досконале володіння технікою аналізу й чітке дотримання всіх інструкцій.
- Бактеріальне зараження або тепла інактивація зразків може спотворити результати дослідження.
- Для прийняття клінічних рішень, оптимальних для кожного окремого пацієнта, результати аналізів слід розглядати в поєднанні з іншими клінічними й лабораторними даними.
- Усі рішення щодо лікування мають прийматися з урахуванням умов кожного окремого випадку.
- Зразки, що містять людські антимішачі антитіла (human anti-mouse antibodies, HAMA), можуть давати хибно завищені або занижені значення. У разі надто

високої концентрації НАМА в сироватці результати можуть спотворюватися навіть попри додавання агентів для нейтралізації НАМА.

РЕЗУЛЬТАТИ

Розрахунок результатів

Аналізатор автоматично розраховує концентрацію PAPP-A в кожному зразку на основі калібрувальної кривої, яка будується за методом двоточкового калібрування референсної кривої. Одиницею вимірювання є мМО/л (mIU/L). Докладну інформацію наведено в інструкції з використання повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора (ІХЛА) серії MAGLUMI.

Коефіцієнти перерахунку: мМО/мл (mIU/mL) × 1000 = мМО/л (mIU/L), мМО/мл(mIU/mL) × 4,5 = мкг/мл (µg/mL)

Інтерпретація результатів

- Для розрахунку результатів тестів на PAPP-A використовується спеціальне програмне забезпечення для пренатального скринінгу компанії MAGLUMI (REF: 1301221). У цьому ПЗ наведено значення показників для довідки.
- Норми вмісту PAPP-A в сироватці крові на різних тижнях вагітності наведено нижче. Ці показники наведено лише для прикладу, їх не можна використовувати як дані для скринінгу. Кожна лабораторія має визначити власний діапазон нормальних значень.

Тиждень вагітності	Фактично	Медіана мМО/л (mIU/L)	Мінімум мМО/л (mIU/L)	Максимум мМО/л (mIU/L)	Середнє мМО/л (mIU/L)	Станд. відх.
8	9	577,77	266,66	1399,99	646,66	1,49
9	21	933,32	355,55	4159,96	1131,10	3,70
10	40	1679,98	57,78	5333,28	2037,76	5,45
11	130	2444,42	382,22	22222,0	2711,08	9,91
12	112	3346,63	513,33	9999,9	3582,19	7,87
13	44	3777,74	897,77	10222,12	4284,40	9,68
14	10	4779,95	2444,42	10542,12	5317,72	10,06

- Можливі розбіжності в результатах різних лабораторій, що пояснюються відмінностями в складі популяції й методиках дослідження. За потреби кожна лабораторія має визначити власний діапазон нормальних значень.

ТЕХНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точність

Точність для тестів на PAPP-A визначалася відповідно до вимог документа EP5-A2, виданого Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). У двох окремих паралельних випробуваннях протягом 20 днів досліджувалися 3 пули з людською сироваткою й 1 контрольний зразок із різною концентрацією аналізованих компонентів. Результати представлено в наведеній нижче таблиці:

Зразок	Середнє (мМО/л (mIU/L)) (N = 80)	У межах випробування		Між випробуваннями		Загалом	
		Станд. відх. (мМО/л (mIU/L))	% коеф. вар.	Станд. відх. (мМО/л (mIU/L))	% коеф. вар.	Станд. відх. (мМО/л (mIU/L))	% коеф. вар.
Пул із сироваткою 1	606,657	23,801	3,92	32,777	5,40	40,507	6,68
Пул із сироваткою 2	4994,176	110,160	2,21	125,125	2,51	166,708	3,34
Пул із сироваткою 3	11966,907	260,952	2,18	272,336	2,28	377,177	3,15
Контроль 1	3725,652	136,750	3,67	137,440	3,69	193,883	5,20

Межа холостої проби

Межа холостої проби для тестів на PAPP-A становить 25 мМО/л (mIU/L).

Діапазон вимірювання

25–24 000 мМО/л (mIU/L) (визначається за межею холостої проби й максимумом референсної кривої). Значення, нижчі від межі холостої проби, позначаються у звітах як < 25 мМО/л (mIU/L). Значення, що виходять за верхню межу діапазону вимірювання, позначаються як > 24 000 мМО/л (mIU/L).

Лінійність

Тест має лінійну залежність в інтервалі від 25 мМО/л (mIU/L) до 24 000 мМО/л (mIU/L), визначену за методикою, запропонованою в документі EP6-A від Інституту клінічних і лабораторних стандартів. У результаті змішування зразка сироватки, що містить 25 000 мМО/л (mIU/L) PAPP-A, зі зразком сироватки, що містить 25 мМО/л (mIU/L) PAPP-A, було підготовлено дев'ять рівномірно розподілених за рівнем зразків. Середній показник відобування для зразків був у межах 90–110 %.

Аналітична специфічність

Клінічна специфічність тесту визначалася додаванням цих речовин до зразків сироватки в зазначених концентраціях. Спотворення результатів через додавання перехресних реагентів у концентраціях, зазначених у таблиці нижче, не виявлено.

Перехресний реагент	Концентрація перехресного реагенту (мкг/мл (µg/mL))
ХГЛ	10
Пролактин	100
АФП	20

Вплив ендогенних факторів

Речовини, концентрація яких не перевищує вказані нижче значення, не впливають на результат аналізу:

- Білірубін 12,5 мг/дл (mg/dL)
- Гемоглобін 1600 мг/дл (mg/dL)
- Тригліцерид 1250 мг/дл (mg/dL)
- Ревматоїдний фактор 1500 МО/мл (IU/mL)
- Людські антимішачі антитіла 40 нг/мл (ng/mL)

ПОСИЛАННЯ

1. Breathnach F M, Malone F D. Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm?[J]. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2007, 19(2): 176-182.
2. Boldt H B, Conover C A. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFbps[J]. Growth hormone & IGF research, 2007, 17(1): 10-18.
3. Malone F D, Canick J A, Ball R H, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 353(19): 2001-2011.
4. Kristensen T, Oxvig C, Sand O, et al. Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein A derived from cloned cDNA[J]. Biochemistry, 1994, 33(6): 1592-1598.
5. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, et al. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein[J]. Journal of Biological Chemistry, 1993, 268(17): 12243-12246.
6. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, et al. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1994, 1201(3): 415-423.
7. Bonno M, Oxvig C, Kephart G M, et al. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta[J]. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1994, 71(4): 560-566.
8. Popken-Harris P, Thomas L, Oxvig C, et al. Biochemical properties, activities, and presence in biologic fluids of eosinophil granule major basic protein[J].

- Journal of allergy and clinical immunology, 1994, 94(6): 1282-1289.
9. Overgaard M T, Haaning J, Boldt H B, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(40): 31128-31133.
 10. Bersinger N A, Marguerat P, Pescia G, et al. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): measurement by highly sensitive and specific enzyme immunoassay, importance of first-trimester serum determinations, and stability studies[J]. Reproduction, fertility and development, 1995, 7(6): 1419-1423.
 11. Canick J A, Lambert-Messerlian G M, Palomaki G E, et al. Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening[J]. Obstetrics & Gynecology, 2006, 108(5): 1192-1199.
 12. Spencer K, Crossley J A, Aitken D A, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy[J]. Annals of clinical biochemistry, 2002, 39(6): 567-576.



Шеньчжень Нью Індастріз Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд.

№23 Джінксіу Еаст Роад, Пінгшан Дістрікт, 518122 Шеньчжень, Китайська Народна Республіка
Тел: +86 755 21536601 Факс: +86 755 28292740



UA.TR.116

Уповноважений представник в Україні:













ТОВ «Кратія Медтехніка», вул. Багговутівська, 17-21, 04107, м. Київ, Україна.

Тел.: 0 800 21-52-32 (безоплатно можуть

телефонувати абоненти фіксованого та мобільного телефонного зв'язку з будь-якої точки України).

Електронна пошта: uaгер@cratia.ua

ЗНАЧЕННЯ СИМВОЛІВ

	Див. інструкцію з використання		Виробник
	Температурний діапазон (зберігати при температурі 2–8 °C)		Кінцева дата терміну придатності
	Вмісту достатньо для <n> тестів		Бережіть від прямих сонячних променів
	Цим боком догори		Склад набору
	Медичний виріб для діагностики in vitro		Код партії
	Номер за каталогом		Знак відповідності технічним регламентам

Дата останнього перегляду інструкції із застосування: червень 2020 року.