
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р
72026—
2025

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Метод полимеразной цепной реакции
в реальном времени для выявления первичных
иммунодефицитных состояний и спинальной
мышечной атрофии в образцах сухих пятен крови**

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2025

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 апреля 2025 г. № 320-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2025

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Использование неонатального скрининга для выявления первичных иммунодефицитных состояний (ПИД) и спинальной мышечной атрофии (СМА) представляет собой новый рубеж в области общественного здравоохранения и эпидемиологических исследований.

ПИД — жизнеугрожающие заболевания с выраженной генетической гетерогенностью, в основе которых лежат дефекты различных звеньев иммунитета. На настоящий момент известно почти 500 генов, ассоциированных с развитием клинически значимых иммунологических дефектов.

Представления о распространенности ПИД в популяции непрерывно пересматриваются по мере накопления новых данных. Еще недавно ПИД считались крайне редкими заболеваниями, но в последние годы их частоту оценивают как минимум одно на 10 тыс. населения. Группа ПИД объединяет более 450 диагнозов. Тяжелые формы ПИД приводят к летальным исходам в первые два года жизни. Менее тяжелые формы вызывают необратимые изменения в организме, которые значительно снижают качество жизни человека и приводят к инвалидизации.

Выявление наиболее тяжелых форм ПИД с помощью неонатального скрининга, до развития инфекционных поражений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов с тяжелыми формами ПИД и уменьшить младенческую и детскую смертность в целом.

СМА — наследуемое нервно-мышечное генетическое заболевание, вызывающее поражение двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. СМА одно из наиболее распространенных наследуемых заболеваний в мире, в среднем наблюдается у одного из 7500 новорожденных. У подавляющего большинства пациентов причиной СМА является гомозиготная делеция 7 экзона в гене SMN1 хромосомы 5. Гетерозиготы по этой делеции не проявляют признаков заболевания, но являются основными носителями заболевания в популяции.

В программу расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации кроме наследственных болезней обмена веществ, с 2023 г. включены СМА и ПИД. Лабораторная диагностика ПИД на доклинической стадии возможна с помощью количественного определения маркеров Т- и В-клеточного лимфопозза (TREC и KREC), а также СМА качественным выявлением делеции 7 экзона гена SMN1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием зарегистрированных медицинских изделий для диагностики *in vitro*.

Лабораторная диагностика количественного определения TREC, KREC и качественного выявления делеции 7 экзона гена SMN1 из образцов СПК включает в себя две стадии:

- 1) выделение ДНК из исследуемых образцов, может включать лизис образцов, сорбцию ДНК на магнитные частицы, отмывки и элюцию;
- 2) амплификация методом ПЦР в реальном времени с использованием специфических праймеров и гибридизационных зондов.

TREC и KREC — это кольцевидные фрагменты ДНК, продукты формирования рецепторов Т- и В-клеток, которые сигнализируют о созревании Т- и В-лимфоцитов соответственно. Они сопровождают созревание практически всех Т- и В-лимфоцитов и служат маркерами их количества. Снижение количества TREC указывает на дефект в дифференцировании Т-клеток. Скорее всего, у такого ребенка будут проблемы с развитием клеточного иммунного ответа. Снижение количества KREC сигнализирует о дефекте в развитии В-клеток, который связан с неспособностью полноценно вырабатывать антитела в ответ на инфекцию и вакцинацию.

Мировой опыт использования количественного определения TREC в неонатальном скрининге начинается с 2005 г. и показывает высокую эффективность определения TREC в сухих пятнах крови для диагностики тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) у новорожденных детей.

Помимо ТКИН с помощью маркера TREC удается выявлять случаи Т-клеточной лимфопении: синдромальные формы ПИД и врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) с дефектами тимуса, а также лимфопении, не связанные с ВДИ, в первую очередь лимфопении недоношенных детей, имеющие свойство разрешаться по мере роста ребенка и созревания иммунной системы. Также лимфопения (преимущественно за счет снижения Т-лимфоцитов) отмечается у новорожденных с течением генерализованных инфекций, таких пациентов выявляют в рамках неонатального скрининга с помощью определения TREC. Число пациентов с Т-лимфопенией, не связанной с ТКИН, в больших популяционных исследованиях превышает число пациентов с ТКИН в три-четыре раза.

Включение KREC в неонатальный скрининг дополнительно позволит выявлять отдельные формы ТКИН с низкими В-лимфоцитами, которые могут быть пропущены при детекции только TREC (например, гипоморфные формы дефицита ADA, синдром Луи-Бар, синдром Ниймегена). Но перво-

очередной задачей исследования KREC является ранняя диагностика пациентов с агаммаглобулинемией (АГГ).

В настоящем стандарте приведены методы ПЦР-РВ, требования к медицинским изделиям для диагностики *in vitro* для лабораторной диагностики ПИД и СМА, а также требования к внутрилабораторному контролю качества (ВЛК) лабораторий участвующих в расширенном неонатальном скрининге.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени
для выявления первичных иммунодефицитных состояний и спинальной мышечной атрофии
в образцах сухих пятен крови**

Clinical laboratory testing. Real-time PCR assay for the detection of primary immune deficiency diseases and spinal muscular atrophy in dried blood samples

Дата введения — 2025—10—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает процедуру выявления первичных иммунодефицитных состояний (ПИД) и спинальной мышечной атрофии (СМА) в рамках неонатального скрининга с использованием образцов сухих пятен крови (СПК).

Настоящий стандарт устанавливает требования для проведения лабораторного исследования, включая калибровку и внутренний контроль качества.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 15189 Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетентности

ГОСТ Р ИСО 18113-1 Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Информация, предоставленная изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования

ГОСТ Р ИСО 20395 Биотехнология. Требования к оценке эффективности методов количественного определения последовательностей нуклеиновых кислот-мишеней. Количественная ПЦР и цифровая ПЦР

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины, определения и сокращения

3.1 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ Р ИСО 15189, ГОСТ Р ИСО 18113-1, ГОСТ Р ИСО 20395, а также следующие термины с соответствующими определениями.

3.1.1 В-клетки (В-лимфоциты): Одна из двух основных популяций лимфоцитов, которые имеют антиген-специфические рецепторы и участвуют в гуморальном иммунитете и образовании антител.

Примечание — Предшественники В-клеток, продуцируемые в костном мозге, дифференцируются и созревают в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. Во время этого процесса предшественники В-клеток перестраивают области своего генома, содержащие гены варибельной и константной областей, с образованием последовательностей, кодирующих тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина, которые образуют их антиген-специфические рецепторы и секретируемые антитела.

3.1.2 зонд: Одноцепочечный олигонуклеотид, используемый для идентификации специфических молекул ДНК или РНК, несущих комплементарную последовательность.

3.1.3 К-делеционный элемент рецептора В-клеток; KREC: Кольцевая структура ДНК, образующаяся как побочный продукт формирования специфических рецепторов В-лимфоцитов.

Примечание — Различные виды кругов ДНК образуются во время последовательных перестроек, которые приводят к тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН).

3.1.4 полимеразная цепная реакция; ПЦР: Получение множества копий последовательности ДНК посредством многократного термоциклирования смеси, содержащей: геномную ДНК или комплементарную ДНК, полученную из РНК (матрица); термостабильную ДНК-полимеразу; олигонуклеотиды-праймеры, которые дополняют 3'-(прямую) и 5'-(обратную) последовательности, фланкирующие последовательность-мишень; дезоксинуклеозидтрифосфаты и другие компоненты, необходимые для реакции.

Примечание — ПЦР часто называют «амплификация», а накопленные копии определенной последовательности ДНК — «ампликон».

3.1.5 праймер: Олигонуклеотид обычно из 18—25 оснований, который при гибридизации с комплементарной цепью матричной ДНК в присутствии ДНК-полимеразы и нуклеозидтрифосфатов определяет сайт инициации синтеза ДНК с его 3'-ОН-концов.

Примечание — Праймеры необходимы для амплификации ДНК и должны быть специфичными для выбранного ампликона.

3.1.6 сухое пятно крови; СПК: Высушенное с определенными предосторожностями и в определенных условиях пятно крови, предварительно нанесенное на тест-бланк.

Примечания

1 Для получения сухих пятен крови применяют носители на основе фильтровальной бумаги или целлюлозы. Для получения сухого пятна крови обычно выделенные черным кругом зоны на тест-бланке (карте Гатри) пропитывают капиллярной кровью, взятой из пятки новорожденного или пальца пациента старшего возраста. Допускается использование крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Категорически запрещено использовать кровь, взятую в пробирку с гепарином.

2 Обычно образец цельной крови объемом приблизительно 50 мкл наносят на круг, напечатанный на фильтровальной бумаге диаметром 12—13 мм, и высушивают на воздухе при комнатной температуре для транспортирования и/или хранения.

3 При неонатальном скрининге СПК берут непосредственно из пятки новорожденного без использования антикоагулянтов, т. к. антикоагулянты, особенно гепарин, оказывают влияние на результаты исследования.

3.1.7 тест-бланк: Бланк (карточка) из специальной фильтровальной бумаги определенных размеров и свойств с напечатанными на нем кругами для внесения капель крови, идентификационных данных пациента и взятого у него образца.

3.1.8 Т-клетки (Т-лимфоциты): Одна из двух основных популяций лимфоцитов, которые имеют антиген-специфические рецепторы и участвуют в клеточном иммунитете, цитотоксичности и иммунной регуляции.

Примечание — Предшественники Т-клеток, продуцируемые в костном мозге, дифференцируются и созревают в тимусе. Во время этого процесса предшественники Т-клеток перестраивают области своего генома, содержащие гены варибельной и константной областей, с образованием последовательностей, которые кодируют два пептида их антиген-специфических рецепторов (рецептор Т-клетки).

3.1.9 эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора; TREC: Кольцевая структура ДНК, образующаяся как побочный продукт формирования специфических рецепторов Т-лимфоцитов.

3.2 Сокращения

В настоящем стандарте применены следующие сокращения:

ВК — внутренний контроль;

ВЛК — внутрिलाбораторный контроль качества;

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота;

кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция;

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота;

SMN1 (survival motor neuron 1 gene) — ген выживаемости мотонейронов 1;

Taq — термостабильная (полимераза).

4 Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени

4.1 ПЦР в реальном времени

4.1.1 Общие положения

В основе ПЦР в реальном времени лежит реакция синтеза нуклеиновых кислот с участием специфических олигонуклеотидных последовательностей, содержащих флуоресцентную метку. При амплификации фрагмента аналита происходит испускание флуоресценции, которая детектируется в реальном времени, позволяет судить о накоплении специфических продуктов реакции. По результатам измерения флуоресценции прибор строит график амплификации и высчитывает цикл количественного определения C_q .

Примечание 1 — Цикл количественного определения C_q — это общий термин, который включает пороговое значение цикла (C_t), точку пересечения (C_p), точку отсчета и все остальные специальные термины приборов, относящиеся к дробному циклу, используемые для количественного определения концентрации мишеней в анализе кПЦР.

[ГОСТ Р ИСО 20395]

Исследования методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) должны контролироваться в том числе для оценки качества прохождения реакции. Для этих целей применяют положительный (предоставляется изготовителем) и отрицательный контроли, которые используют при каждом исследовании. Положительный контроль должен включать контроль прохождения реакции и, при необходимости, ВК, который амплифицируется вместе с исследуемыми аналитами для снижения риска получения ложноотрицательных результатов. ВК может быть как экзогенным, так и эндогенным. Экзогенный ВК представляет собой искусственную нуклеотидную последовательность, добавляемую в образец на стадии выделения. Эндогенный ВК находится внутри образца и выделяется вместе с аналитами, например ген «домашнего хозяйства» человека, если в ПЦР исследуют образец биологического материала пациента. В этом случае эндогенный ВК является показателем эффективности выделения геномной ДНК человека. Отрицательный контроль используют в качестве показателя отсутствия неспецифического прохождения реакции.

Принцип метода, который лежит в основе медицинского изделия для диагностики *in vitro* для количественного определения ДНК TREC и KREC, основан на количественном определении содержания копий ДНК TREC и KREC с помощью специфических к этим участкам праймеров и гибридизационных зондов (флуоресцентно меченных зондов) и Taq ДНК-полимеразы с последующим определением накопления специфического флуоресцентного сигнала на амплификаторе.

Для клинической оценки уровня ДНК TREC и KREC используют отношение TREC и KREC и количества ядросодержащих клеток (лейкоцитов). В связи с этим для количественного определения ДНК TREC и KREC необходимо определять уровень геномной ДНК, как правило однокопийного гена, который позволяет оценить количество ядерных клеток крови (референсный ген). С учетом референсного гена (эндогенного ВК) проводят пересчет количества копий ДНК TREC и KREC в исследуемом образце на 10^5 ядросодержащих клеток (лейкоцитов).

Для СМА результат учитывают в виде разницы между значениями пороговых циклов (C_p) для SMN1 и ВК в соответствии с используемым медицинским изделием для диагностики *in vitro*.

4.1.2 Количественная ПЦР

Если в ПЦР-РВ присутствуют калибраторы (калибровочные образцы с известной концентрацией аналита), то в каждом образце можно вычислить концентрацию аналита — кПЦР (количественная ПЦР с использованием калибровочной кривой).

кПЦР в реальном времени определяют как амплификацию специфических сегментов ДНК с количественной оценкой специфических ПЦР продуктов в процессе амплификации. В то время как ПЦР воспроизводит копии соответствующей ДНК последовательности, флуоресцентный маркер флуоресцирует прямо пропорционально количеству присутствующей ДНК (что теоретически может быть рассчитано путем обратных вычислений для получения исходного количества определенной ДНК, присутствующей в пробе перед началом ПЦР). Калибровочную кривую строят, используя независимые измерительные эталоны с указанными абсолютными и относительными концентрациями, которые имеют такую же или аналогичную матрицу, что и исследуемые пробы. Концентрации исследуемых проб оценивают по калибровочной кривой.

Для вычисления концентрации аналита в реакции должны присутствовать калибраторы. Калибраторы представляют собой образцы с известной концентрацией аналита, зачастую их готовят из плазмид, содержащих амплифицируемый фрагмент. Для построения калибровочной кривой минимально необходимо три стандарта разных концентраций, но рекомендуется использовать от четырех и более. С помощью калибровочной кривой вычисляют концентрации аналитов в образце. Характеристиками калибровочной кривой являются эффективность и коэффициент корреляции R^2 , по этим показателям оценивают адекватность калибровки, в идеальном случае они стремятся к 100 % и 1 соответственно.

4.1.3 Относительная количественная ПЦР

Количественное определение нуклеиновой кислоты, основанное на значении порогового цикла референсного аналита, без использования калибровочной кривой часто называют «относительным количественным определением». В этом случае количество целевого аналита может быть вычислено в логарифмической форме относительно референсного аналита. В основе вычислений лежат экспериментально установленные зависимости C_p от концентрации матрицы в эталонных образцах (калибраторах) для каждого исследуемого аналита. При условии сходных значений эффективности ПЦР для целевого и референсного аналитов значение дельта C_p фактически выражает измерение отношения их количественных значений.

Для определения отношения TREC и KREC и количества лейкоцитов (копии/10⁵ лейкоцитов) используют расчет, который включает три составляющие:

- разницу пороговых циклов (дельта C_p) выявляемой мишени (TREC или KREC) и референсного гена. Эта разница определяет количество копий TREC или KREC к каждой копии референсного гена;
- в одной клетке присутствуют две копии референсного гена, поэтому количество копий TREC или KREC к каждой копии референсного гена следует умножить на 2;
- поправочный коэффициент для коррекции различий порогового цикла при одинаковом количестве выявляемой мишени (TREC или KREC) и референсного гена (ввиду различия эффективности ПЦР для разных аналитов).

5 Организация безопасной деятельности медицинских лабораторий расширенного неонатального скрининга

Медицинские лаборатории расширенного неонатального скрининга руководствуются в своей деятельности нормативными правовыми актами Российской Федерации, ГОСТ Р ИСО 15189. Для снижения риска получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов исследования медицинские лаборатории обеспечивают дополнительные меры безопасности.

Способность ПЦР амплифицировать одну молекулу означает, что следовые количества примесей ДНК могут служить матрицами и приводить к ложноположительным реакциям амплификации (амплификация неправильной матрицы). Наиболее распространенными источниками загрязняющей ДНК являются предыдущие препараты ДНК, плазмидная ДНК или продукты предыдущих амплификаций ПЦР.

Для предотвращения контаминации существуют общие правила и процедуры, которыми следует руководствоваться в лаборатории, выполняющей ПЦР.

Для вырезания образцов из фильтровальной бумаги можно использовать специальные антистатические инструменты для нейтрализации статических зарядов, которые могут мешать процедуре вы-

резания. Примерами таких медицинских изделий и их принадлежностей являются антистатические пистолеты, спреи, коврики и браслеты, лабораторная защитная одежда, перчатки, обувь.

Техническое обслуживание и периодическая очистка (ежедневно, еженедельно, ежемесячно) оборудования для перфорации СПК и режущих инструментов, необходимы для удаления ворсинок и мусора с перфоратора, головки перфоратора или режущих инструментов. Оборудование для перфорации и резки СПК можно очистить, обработав режущую поверхность инструмента в соответствии с эксплуатационной документацией изготовителя медицинского изделия.

После перфорации СПК в многолуночный планшет рекомендуется сделать как минимум одну вырезку из чистой фильтровальной бумаги с помощью того же режущего инструмента (без промежуточной очистки), который был использован для образцов СПК.

Лаборатории должны соблюдать правила утилизации медицинских отходов в отношении продуктов реакции амплификации, препаратов ДНК и образцов во избежание загрязнения. Продукты реакции амплификации и препараты ДНК, не открывая пробирок, необходимо запечатывать в герметичные автотлавируемые пластиковые пакеты для отходов и складировать с другими лабораторными отходами.

6 Внутрिलाбораторный контроль качества

6.1 Общие положения

Лаборатории, которые используют медицинские изделия для диагностики *in vitro* для лабораторной диагностики ПИД и СМА, должны иметь процедуру ВЛК для мониторинга постоянной достоверности результатов исследований.

Контрольный образец для ВЛК должен представлять из себя СПК от пациентов с подтвержденным диагнозом ПИД и СМА. Помимо этого, оставшиеся после исследования СПК новорожденных с подтвержденным диагнозом ПИД или СМА являются ценным сравнительным материалом для лаборатории, который следует архивировать в подходящих условиях хранения и использовать экономно.

6.2 Изготовление контрольных образцов для ПИД и СМА

Для изготовления контрольных образцов используют венозную кровь (собранную в пробирки с ЭДТА) от пациентов с подтвержденным диагнозом ПИД и СМА, которую наносят на тест-бланк.

Для изготовления СПК достаточно небольшого объема биологического материала (до 100 мкл). Тест-бланки маркируют перед нанесением образца с указанием диагноза ПИД (с указанием количества копий TREC, KREC) или СМА. После нанесения крови на тест-бланк образец выдерживают до полного высыхания в течение не менее двух часов при комнатной температуре так, чтобы он не соприкасался с другими тест-бланками. После высушивания тест-бланки складывают в индивидуальную упаковку (например, zip-пакет) с влагопоглотителем, чтобы они не соприкасались между собой.

6.3 Использование контрольных образцов для ПИД и СМА

Контрольные образцы для ПИД и СМА должны проходить все этапы исследования как образцы СПК пациентов при неонатальном скрининге и однозначно определяться как образцы от пациентов с соответствующими диагнозами ПИД и СМА.

В связи с уникальностью образцов от пациентов с подтвержденными диагнозами ПИД и СМА и их ограниченным количеством, рекомендуется использовать контрольные образцы при смене партии медицинских изделий для диагностики *in vitro*, при смене медицинского изделия для диагностики *in vitro*, а также не реже одного раза в месяц.

6.4 Хранение контрольных образцов для ПИД и СМА

Надлежащее хранение контрольных образцов для ПИД и СМА обеспечивает надежность ВЛК. СПК следует хранить в индивидуальной упаковке, содержащей влагопоглотитель.

Хранить СПК необходимо при комнатной температуре не более 24 мес в защищенном от солнца месте.

Ключевые слова: скрининг, клинические лабораторные исследования, новорожденный, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, круги эксцизии, TREC, KREC, сухие пятна крови, ПИД, СМА, кПЦР

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *И.Ю. Литовкиной*

Сдано в набор 21.04.2025. Подписано в печать 24.04.2025. Формат 60×84%. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч-изд. л. 1,18.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru

