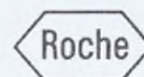




anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141)  
Rabbit Monoclonal Primary Antibody



v1.0

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

## НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике in vitro к иммуностейнерам автоматическим серии BenchMark

## производитель

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

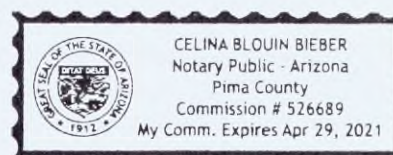
Approved by Ventana Medical Systems, Inc.

Ellen Hong Date December 11, 2019

Ellen Hong

State of Arizona, County of PIMA  
On this 11<sup>th</sup> day of December, 2019, before me  
personally appeared Ellen Hong,  
whose identity was proved to me on the basis of satisfactory  
evidence to be the person whose name is subscribed to this  
document, and who acknowledged that he/she signed the  
above/attached document.

Celina B. Bieber  
Notary Public



2019

## anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

**REF** 790-4756

06640613001

**IVD**  50

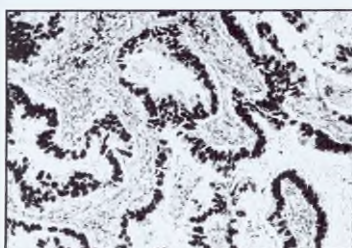


Рисунок 1. Неопластические клетки ткани аденокарциномы легкого, окрашенные с применением антитела anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141).

### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Антитело Anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (anti-TTF-1 (SP141)) направлено против тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1). При обработке клеток данным антителом происходит окрашивание ядер. Кроме того, его можно применять для классификации опухолей легких и щитовидной железы. Антитело предназначено для качественной реакции окрашивания фиксированных в формалине и залитых в парафин тканевых срезов.

Интерпретацию результатов должен выполнять квалифицированный патоморфолог с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных после сравнения с соответствующими контролями.

Данные антитела предназначены для диагностики *in vitro* (IVD).

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

TTF-1 представляет собой ядерный белок с молекулярной массой 38 kDa из семейства гомеодоменированных факторов транскрипции<sup>1</sup>. Экспрессия белка TTF-1 первоначально была обнаружена в фолликулярных клетках щитовидной железы, а затем — в клетках респираторного отдела легких<sup>2, 3, 4</sup>. Благодаря экспрессии белка TTF-1 в эпителиальных клетках щитовидной железы и в клетках легких, направленные против него антитела могут быть использованы для классификации новообразований в этих органах<sup>1</sup>. В сочетании с другими данными выявление TTF-1 может быть полезным при изучении метастатического аденокарцинома неизвестного происхождения<sup>5</sup>. С помощью обновленных клонов и диагностических систем экспрессия белка TTF-1 была обнаружена в тканях и новообразованиях, которые ранее считались отрицательными по данному белку. Научные публикации последних нескольких лет проиллюстрировали выявление экспрессии белка TTF-1 в опухолевых тканях легких и щитовидной железы<sup>5, 6, 7</sup>.

Было показано, что обнаруженные характеристики окрашивания в легочной (здоровой и патологической) и других типах ткани отличаются от известного клона TTF-1 (8G7G3/1)<sup>5, 6, 7</sup>. (См. сноски к Таблица 4 в качестве дополнительной информации о специфичности окрашивания в проксимальных и терминальных бронхиолах здорового легкого.)

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Внутренние исследования, проводимые в компании Ventana, как изложено в разделе «Рабочие характеристики», обеспечивают дополнительное подтверждение этих результатов.

К тому же, профиль рабочих характеристик данного клона в диагностике мезотелиомы отличается от профиля клона 8G7G3/1, который также необходимо принимать во внимание<sup>8</sup>.

Валидация любого клона антител является крайне необходимой при оценке его потенциального диагностического использования. В частности, основанием для диагностического применения антител является осведомленность о полном ожидаемом диапазоне здоровых тканей и новообразований, экспрессирующих соответствующие антигены. Для правильной интерпретации необходимо учесть экспрессию соответствующих антигенов для панели антител, определяемых

иммуногистохимическим методом, а также клинико-патоморфологические особенности и морфологию новообразования до постановки диагноза.

### ПРИНЦИП ПРОЦЕДУРЫ

Антитело anti-TTF-1 (SP141) связывается с белком тиреоидного фактора транскрипции в срезах залитой в парафин ткани и выявляет ядерный характер окрашивания. Эти антитела можно визуализировать с использованием набора для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit (каталожный № 760-700; № заказа 06396500001), набора для обнаружения *ultraView* Universal DAB Detection Kit (каталожный № 760-500; № заказа 05269806001) или набора для обнаружения *ultraView* Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit (каталожный № 760-501; № заказа 05269814001). Дополнительная информация представлена в листках-вкладышах к наборам OptiView DAB IHC Detection Kit, *ultraView* Universal DAB Detection Kit или *ultraView* Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

### РЕАГЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

Антитело Anti-TTF-1 (SP141) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 50 тестов.

Один дозатор объемом 5 мл с антителом anti-TTF-1 (SP141) содержит примерно 28,5 мкг кроличьего моноклонального антитела.

Антитело разведено в трис-буферном растворе, pH 7,5, содержащем белок-носитель, неионный детергент и 0,09% натрия азида в качестве консерванта. Общая концентрация белка в реагенте составляет приблизительно 3 мг/мл. Концентрация специфических антител составляет приблизительно 5,7 мкг/мл. Неспецифической реактивности антител у данного продукта не обнаружено.

Антитело anti-TTF-1 (SP141) — это рекомбинантное кроличье моноклональное антитело, которое производится в виде очищенного супернатанта клеточной культуры.

В соответствующем листке-вкладыше набора для обнаружения VENTANA приведено подробное описание, включающее: 1) принципы процедуры; 2) необходимые, но не входящие в комплект поставки материалы и реагенты; 3) сбор образцов и подготовка к анализу; 4) процедуры контроля качества; 5) проблемы и их устранение; 6) интерпретация результатов; 7) общие ограничения.

### НЕОБХОДИМЫЕ, НО НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ МАТЕРИАЛЫ

В комплект поставки не входят окрашивающие реагенты, такие как наборы для обнаружения VENTANA и вспомогательные компоненты, включая микропрепараты ткани для отрицательного и положительного контроля.

Продукты, перечисленные в листке-вкладыше, могут быть недоступны в некоторых странах. Проконсультируйтесь с местным представителем службы поддержки.

### ХРАНЕНИЕ

После получения препарата и пока он не используется, его следует хранить при температуре 2–8 °C. Не замораживать.

Для обеспечения надлежащей сохранности реагента и стабильности антител после каждого использования необходимо закрывать флакон-дозатор крышечкой и сразу ставить его в холодильник в вертикальном положении.

На каждом флаконе-дозаторе с раствором антител указан срок годности. При соблюдении условий хранения реагент остается стабильным до даты, указанной на этикетке. Не использовать реагент после истечения срока годности.

### ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

При использовании наборов для обнаружения VENTANA и инструментов BenchMark IHC/ISH данное первичное антитело можно использовать со стандартно обработанными, фиксированными формалином и залитыми в парафин тканями. Рекомендованным фиксатором для тканей является 10%-й раствор формалина в нейтральном буфере<sup>9</sup>. Препараты следует окрашивать незамедлительно после получения, поскольку уровень антигенов в срезах тканей может снижаться со временем.

Одновременно с исследованием неизвестных образцов рекомендуется провести исследование на положительном и отрицательном контролях.

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики *in vitro* (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. Материалы человеческого или животного происхождения следует считать биологически опасными материалами и утилизировать, соблюдая все необходимые меры предосторожности.
4. Избегайте контакта реагентов с глазами и слизистыми оболочками. При попадании реагентов на чувствительные участки промойте пораженные участки достаточным количеством воды.
5. Не допускайте микробного загрязнения реагентов, поскольку это может привести к получению неверных результатов.
6. Проконсультируйтесь с местными и/или государственными органами в отношении рекомендованного способа утилизации.
7. Дополнительная информация о безопасности содержится в паспорте безопасности продукта и руководстве по условным обозначениям и фразам риска на сайте [www.ventana.com](http://www.ventana.com).

## ПРОЦЕДУРА ОКРАШИВАНИЯ

Первичные антитела VENTANA разработаны для использования в аппаратах BenchMark IHC/ISH совместно с наборами для обнаружения VENTANA и вспомогательными принадлежностями. См. Таблица 1 Таблица 2 и Таблица 3 рекомендуемые протоколы окрашивания.

Данное антитело оптимизировано для инкубации в течение конкретных периодов времени, однако пользователю необходимо провести валидацию результатов, полученных с использованием данного реагента.

Параметры автоматических процедур могут быть отображены на экране, напечатаны и отредактированы согласно процедуре, описанной в руководстве пользователя, прилагаемом к соответствующему прибору. Подробная информация по процедурам иммуногистохимического окрашивания представлена в листке-вкладыше к набору для обнаружения VENTANA.

**Таблица 1.** Рекомендуемый протокол окрашивания для антитела anti-TTF-1 (SP141) с набором для обнаружения ultraView Universal DAB Detection Kit для использования в аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT или BenchMark ULTRA.

| Тип процедуры                                      | Метод                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Депарафинирование                                  | Выбрано                                                                                                                        |
| Кондиционирование клеток (демаскирование антигена) | Cell Conditioning 1, Стандартные условия                                                                                       |
| Антитела (первичные)                               | Прибор BenchMark GX<br>16 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark XT<br>16 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark ULTRA<br>24 минуты, 36 °C |
| Контрастное окрашивание                            | Hematoxylin II, 4 минуты                                                                                                       |
| Обработка после контрокрашивания                   | Bluing, 4 минуты                                                                                                               |

**Таблица 2.** Рекомендуемый протокол окрашивания для антитела anti-TTF-1 (SP141) с набором для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit для использования в аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT или BenchMark ULTRA.

| Тип процедуры                                      | Метод                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Депарафинирование                                  | Выбрано                                                                                                                                                                  |
| Кондиционирование клеток (демаскирование антигена) | Прибор BenchMark GX<br>Cell Conditioning 1, 48 минут<br>Прибор BenchMark XT<br>Cell Conditioning 1, 48 минут<br>Прибор BenchMark ULTRA<br>Cell Conditioning 1, 64 минуты |

| Тип процедуры                                               | Метод                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предварительная обработка первичным ингибитором пероксидазы | Выбрано                                                                                                                      |
| Антитела (первичные)                                        | Прибор BenchMark GX<br>8 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark XT<br>8 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark ULTRA<br>12 минуты, 36 °C |
| Контрастное окрашивание                                     | Hematoxylin II, 4 минуты                                                                                                     |
| Обработка после контрокрашивания                            | Bluing, 4 минуты                                                                                                             |

**Таблица 3.** Рекомендуемый протокол окрашивания для антитела anti-TTF-1 (SP141) с набором для обнаружения ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit для использования в аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT или BenchMark ULTRA.

| Тип процедуры                                      | Метод                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Депарафинирование                                  | Выбрано                                                                                                                        |
| Кондиционирование клеток (демаскирование антигена) | Cell Conditioning 1, Стандартные условия                                                                                       |
| Антитела (первичные)                               | Прибор BenchMark GX<br>12 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark XT<br>12 минут, 37 °C<br>Прибор BenchMark ULTRA<br>20 минуты, 36 °C |
| Контрастное окрашивание                            | Hematoxylin II, 4 минуты                                                                                                       |
| Обработка после контрокрашивания                   | Bluing, 4 минуты                                                                                                               |

В связи с различиями в фиксации и обработке ткани, а также в лабораторном оборудовании общего назначения и условиях окружающей среды может потребоваться увеличить или уменьшить время инкубации первичного антитела, кондиционирования клеток или предварительной обработки протеазой в зависимости от конкретных образцов, методов обнаружения, а также от предпочтений экспертов. Дополнительная информация о факторах, влияющих на фиксацию, содержится в источнике Immunohistochemistry Principles and Advances<sup>10</sup>.

## ТКАНИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

Примерами тканей положительного контроля для этого антитела являются ткань аденокарциномы легкого, ткань нормального легкого и ткань нормальной щитовидной железы.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ/ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Окрашивание клеток с применением антитела anti-TTF-1 (SP141) имеет ядерный характер.

## ОСОБЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Система обнаружения OptiView Detection обычно является более чувствительной, чем другие системы обнаружения. Пользователь должен провести подтверждение корректности результатов, полученных с этим реагентом и системами обнаружения.

## РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Были проведены тесты на окрашивание для определения специфичности, чувствительности и воспроизводимости. Результаты представлены в Таблица 4 и Таблица 5, а также в разделе «Воспроизводимость».

### Специфичность

Таблица 4. Специфичность окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141) определялась путем окрашивания зафиксированных формалином и залитых в парафин нормальных тканей.

| Ткань                           | Кол-во положительных результатов в/общее число случаев | Ткань              | Кол-во положительных результатов в/общее число случаев |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Головной мозг                   | 0/3 <sup>a</sup>                                       | Пищевод            | 0/3                                                    |
| Мозжечок                        | 0/3                                                    | Желудок            | 0/3                                                    |
| Надпочечник                     | 0/3                                                    | Тонкий кишечник    | 0/3                                                    |
| Яичник                          | 0/9                                                    | Толстый кишечник   | 0/3                                                    |
| Поджелудочная железа            | 0/3                                                    | Печень             | 0/4                                                    |
| Паращитовидная железа           | 3/3                                                    | Слюнная железа     | 0/3                                                    |
| Гипофиз                         | 0/3                                                    | Почка              | 0/3                                                    |
| Яичко                           | 0/3                                                    | Простата           | 0/3                                                    |
| Щитовидная железа               | 4/4 <sup>b</sup>                                       | Эндометрий         | 0/3                                                    |
| Молочная железа                 | 0/3                                                    | Шейка матки        | 0/3                                                    |
| Селезенка                       | 0/3                                                    | Скелетная мышца    | 0/3                                                    |
| Миндалины                       | 0/3                                                    | Кожа               | 0/3                                                    |
| Тимус                           | 1/18                                                   | Нерв               | 0/3                                                    |
| Миелоидная ткань (костный мозг) | 0/3                                                    | Мезотелий (плевра) | 0/5                                                    |
| Легкое                          | 10/10 <sup>c</sup>                                     | Мочевой пузырь     | 0/3                                                    |
| Сердце                          | 0/3                                                    |                    |                                                        |

a Положительное окрашивание, отмеченное в рассеянных глиальных клетках

b Положительное окрашивание, отмеченное в фолликулярных клетках

c Положительное окрашивание, отмеченное в базальном и призматическом эпителии проксимальных бронхов и терминальных бронхиол и в пневмоцитах 2 типа

### Чувствительность

Таблица 5. Чувствительность окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141) определялась путем окрашивания различных зафиксированных формалином и залитых в парафин опухолевых тканей.

| Патология                                   | Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Глиобластома                                | 0/1                                               |
| Менингиома                                  | 0/1                                               |
| Эпендимомы                                  | 0/1                                               |
| Олигодендроглиомы                           | 0/1                                               |
| Серозная папиллярная аденокарцинома яичника | 1/11                                              |

| Патология                                         | Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Аденокарцинома (яичник)                           | 0/1                                               |
| Серозная карцинома (яичник)                       | 1/9                                               |
| Нейроэндокринная опухоль (поджелудочная железа)   | 0/1                                               |
| Аденокарцинома (поджелудочная железа)             | 0/1                                               |
| Семинома                                          | 0/1                                               |
| Эмбриональная карцинома яичка                     | 0/1                                               |
| Медуллярная карцинома (щитовидная железа)         | 6/7                                               |
| Папиллярная карцинома (щитовидная железа)         | 27/27                                             |
| Фолликулярная карцинома (щитовидная железа)       | 15/18                                             |
| Коллоидная аденома (щитовидная железа)            | 14/15                                             |
| Фетальная аденома (щитовидная железа)             | 10/10                                             |
| Онкоцитомы (щитовидная железа)                    | 4/4                                               |
| Аденома (щитовидная железа)                       | 1/1                                               |
| Тимомы (тип А)                                    | 2/4                                               |
| Тимомы (тип АВ)                                   | 0/4                                               |
| Тимомы (тип В1)                                   | 1/23                                              |
| Тимомы (тип В2)                                   | 0/10                                              |
| Тимомы (тип В3)                                   | 0/4                                               |
| Тимомы (тип С)                                    | 3/7                                               |
| Карциномы тимуса                                  | 0/3                                               |
| Гиперплазия тимуса                                | 0/4                                               |
| Протоковая карцинома in situ (молочная железа)    | 0/1                                               |
| Инвазивная протоковая карцинома (молочная железа) | 0/2                                               |
| Мелкоклеточная карцинома (легкое)                 | 16/18                                             |
| Плоскоклеточная карцинома (легкое)                | 13/57                                             |
| Аденокарцинома (легкое)                           | 42/49                                             |
| Муцинозная аденокарцинома (легкое)                | 2/3                                               |
| Аденосквамозная карцинома легкого                 | 3/4                                               |
| Карциномы (легкое)                                | 1/1                                               |
| Карциномы (легкое)                                | 17/22                                             |
| Папиллярная аденокарцинома (легкое)               | 7/8                                               |
| Крупноклеточная карцинома (легкое)                | 1/6                                               |
| Альвеолярная карцинома (легкое)                   | 3/3                                               |
| Плоскоклеточная метастазия (легкое)               | 10/10                                             |
| Нейроэндокринная карцинома пищевода               | 0/1                                               |
| Аденокарцинома (пищевод)                          | 0/1                                               |
| Муцинозная аденокарцинома (желудок)               | 0/1                                               |
| Стромальная опухоль ЖКТ                           | 0/3                                               |
| Аденокарцинома (ободочная и прямая кишка)         | 3/23                                              |
| Гепатоцеллюлярная карцинома                       | 2/67                                              |

| Патология                                           | Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Гепатобластома                                      | 0/1                                               |
| Светлоклеточная карцинома (почка)                   | 0/1                                               |
| Аденокарцинома (предстательная железа)              | 0/2                                               |
| Карцинома (предстательная железа)                   | 5/14                                              |
| Лейомиома                                           | 0/1                                               |
| Аденокарцинома (эндометрий)                         | 0/1                                               |
| Светлоклеточная карцинома (эндометрий)              | 0/1                                               |
| Карцинома (эндометрий)                              | 0/10                                              |
| Карциносаркома (матка)                              | 3/6                                               |
| Плоскоклеточная карцинома (шейка матки)             | 0/2                                               |
| Эмбриональная рабдомиосаркома                       | 0/1                                               |
| Злокачественная меланома (задний проход)            | 0/1                                               |
| Базальноклеточная карцинома                         | 0/1                                               |
| Плоскоклеточная карцинома (кожа)                    | 0/1                                               |
| Нейрофиброма                                        | 0/1                                               |
| Ретроперитонеальная нейробластома                   | 0/1                                               |
| Мезотелиома                                         | 0/5                                               |
| В-клеточная лимфома, неутонченная (NOS)             | 0/3                                               |
| Лимфома Ходжкина                                    | 0/1                                               |
| Анапластическая крупноклеточная лимфома             | 0/1                                               |
| Уротелиальная карцинома (мочевой пузырь)            | 0/1                                               |
| Лейомиосаркома низкой степени дифференциации        | 0/1                                               |
| Остеосаркома                                        | 0/1                                               |
| Веретеноклеточная рабдомиосаркома                   | 0/1                                               |
| Лейомиосаркома промежуточной степени дифференциации | 0/1                                               |

#### Повторяемость

Исследования параметров воспроизводимости для антитела anti-TTF-1 (SP141) проводились с целью определения:

- воспроизводимости результатов между партиями антител;
- воспроизводимости результатов в пределах одного сеанса и между сеансами на аппарате BenchMark XT;
- воспроизводимости в пределах одной платформы на приборах BenchMark XT и BenchMark ULTRA;
- воспроизводимости между платформами на приборах BenchMark XT и BenchMark ULTRA.

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan D, Li Q, Deed G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Human Pathol.* 2003;34:597-604.
2. Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. *Biochem Biophys Acta.* 1998;1408:303-311.
3. Ghaffari M, Zeng X, Whitsett JA, and Yan C. Nuclear localization domain of thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *Biochem J.* 1997;328:757-761.
4. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Human Pathol.* 2004;35:525-531.
5. Ordóñez N. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinoma from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1217-23.
6. Compérat E, Zhang F, Perrotin C, et al. Variable sensitivity and specificity of TTF-1 antibodies in lung metastatic adenocarcinoma of colorectal origin. *Modern Pathology* 2005;18:1371-1376.
7. Matoso A, Singh K, Rafik J, et al. Comparison of Thyroid Transcription Factor-1 Expression by 2 Monoclonal Antibodies in Pulmonary and Nonpulmonary Primary Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:142-149.
8. Klebe S, Swalling A, Jonavicius L, et al. An immunohistochemical comparison of two TTF-1 monoclonal antibodies in atypical squamous lesions and sarcomatoid carcinoma of the lung, and pleural malignant mesothelioma. *J Clin Pathol* 2015;0:1-6.
9. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
10. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.

#### ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

VENTANA, BENCHMARK, OPTIVIEW, *ultraView* и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© 2017 Ventana Medical Systems, Inc.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Ventana Medical Systems, Inc.  
1910 E. Innovation Park Drive  
Tucson, Arizona 85755  
USA

+1 520 887 2155  
+1 800 227 2155 (USA)



www.ventana.com



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim  
Germany

**Полное наименование изделия на русском языке**

Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике in vitro к иммуногистохимическим автоматическим серии BenchMark.

(далее по тексту может использоваться Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141), антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141), антитело Anti-TTF-1 (SP141))

**Полное назначение**

Антитело Anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (anti-TTF-1 (SP141)) направлено против тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1). При обработке клеток данным антителом происходит окрашивание ядер. Кроме того, его можно применять для классификации опухолей легких и щитовидной железы. Антитело предназначено для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) в тканевых срезах, фиксированных и залитых в парафин, иммуногистохимическим методом при помощи автоматических иммуногистохимических серий BenchMark.

Интерпретацию результатов должен выполнять квалифицированный патоморфолог с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных после сравнения с соответствующими контролями.

Данные антитела предназначены для профессиональной диагностики in vitro (IVD).

**Состав (дополнение).**

Антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) содержит материалы животного происхождения:

**1 Название материала** – Козий глобулин,  
**Характер** – Потенциальный возбудитель инфекции\*,  
**Тип** – Белок, **Источник** – Животного происхождения (козий),  
**Поставщик** – «Сигма» (Sigma). **2 Название материала** – Казеин,  
**Характер** – Потенциальный возбудитель инфекции\*,  
**Тип** – Белок коровьего молока, **Источник** – Животного происхождения (коровий), **Поставщик** – «Сигма Кемикал» (Sigma Chemical).

\*Материалы рекомбинантного происхождения получены из генетически модифицированных организмов. Риск передачи патогенных возбудителей этих материалов считается незначительным.

\* Известно либо крайне вероятно, что биологические материалы, являющиеся потенциальными возбудителями инфекции, содержат жизнеспособные микроорганизмы или иные инфекционные агенты, которые могут вызывать болезни человека.

Для определения инфекционного характера этих материалов были проведены соответствующие испытания. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от

животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

**Принцип метода определения.**

Антитело anti-TTF-1 (SP141) связывается с белком тиреоидного фактора транскрипции в срезах залитой в парафин ткани и выявляет ядерный характер окрашивания. Эти антитела можно визуализировать с использованием набора для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit, набора для обнаружения ultraView Universal DAB Detection Kit или набора для обнаружения ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit. Дополнительная информация представлена в листках- вкладышах к наборам OptiView DAB IHC Detection Kit, ultraView Universal DAB Detection Kit или ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

Каждый этап инкубируется в течение точно определенного времени и при определенной температуре. В конце каждого этапа инкубации автоматический прибор для окрашивания тканевых срезов серии Benchmark промывает срезы, чтобы остановить реакцию и удалить несвязанный материал, который будет препятствовать желаемой реакции на последующих этапах. Также применяется раствор для защиты препаратов от высыхания, который минимизирует испарение водных реагентов с предметного стекла. В дополнение к окраске с помощью антитела второе стекло должно быть окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) для оценки фонового окрашивания.

Результаты анализируются при помощи оптического микроскопа. Они облегчают дифференциальную диагностику патофизиологических процессов, которые могут быть связаны или не связаны с определенным антигеном.

Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным патоморфологом с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

**Срок годности**

Срок годности максимально 24 месяца с даты производства. (дату производства см. на упаковке). Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) следует хранить при 2-8 °C. Не замораживать.

**Стабильность**

До вскрытия упаковки дозатор с раствором антител можно хранить при 2-8 °C – максимально 24 месяца с даты производства. (дату производства см. на упаковке). После вскрытия дозатор с раствором антител можно хранить при 2-8 °C – максимально 24 месяца с даты производства. (дату производства см. на упаковке). Стабильность установленного на прибор антитела после вскрытия дозатора – не менее 9 дней при температуре не более 32°C.

**Меры предосторожности и предупреждения (дополнение)**

-Только для in vitro диагностики (IVD).

**Приложение 1** (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке)

-Только для профессионального использования медицинским персоналом клинико-диагностических лабораторий.

- При работе с реагентом соблюдайте меры предосторожности. Используйте защитную одежду и перчатки.

**Показания к применению**

Антитело Anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (anti-TTF-1 (SP141)) направлено против тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1). При обработке клеток данным антителом происходит окрашивание ядер. Кроме того, его можно применять для классификации опухолей легких и щитовидной железы. Антитело предназначено для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) в тканевых срезах, фиксированных и залитых в парафин, иммуногистохимическим методом при помощи автоматических иммуноштейнеров серии Benchmark. Интерпретацию результатов должен выполнять квалифицированный патоморфолог с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных после сравнения с соответствующими контролями. Данные антитела предназначены для профессиональной диагностики in vitro (IVD).

**Противопоказания к применению**

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

**Общие ограничения**

- Иммуногистохимический анализ — это многоступенчатый диагностический процесс, который требует специальной подготовки при выборе надлежащих реагентов и тканей, фиксации, обработке и подготовке иммуногистохимического микропрепарата, а также интерпретации результатов окрашивания.
- На результаты окрашивания ткани влияет обращение с тканью и обработка ее перед окрашиванием. Ненадлежащая фиксация, замораживание, оттаивание, промывка, просушка, нагрев, неправильное приготовление срезов или загрязнение другими тканями или жидкостями могут привести к появлению артефактов, захвату антитела или получению ложноотрицательных результатов. Противоречивые результаты могут быть следствием различий в методах фиксации и заливки или внутренней неоднородности ткани.
- Избыточное или неполное контрастное окрашивание может негативно повлиять на правильность интерпретации результатов.
- Клиническая интерпретация положительного окрашивания либо его отсутствия должна проводиться с учетом истории болезни, морфологических данных и других гистопатологических критериев. Клиническая интерпретация окрашивания либо его отсутствия должна также дополняться морфологическими исследованиями, контролями системного уровня и результатами других диагностических тестов. Квалифицированный патоморфолог обязан знать характеристики используемых антител, реагентов и способов интерпретации окрашенного препарата. Окрашивание должно проводиться в сертифицированной и лицензированной лаборатории под

контролем патоморфолога, который несет ответственность за просмотр окрашенных препаратов и обеспечение достоверности положительных и отрицательных контролей.

5. Антитела в комплекте поставки имеют оптимальную концентрацию для применения в соответствии с прилагаемой инструкцией. Любое отклонение от рекомендованных процедур проведения теста может привести к тому, что ожидаемые результаты будут недействительными. Необходимо использовать и документировать надлежащие контроли. Пользователи, которые отклоняются от рекомендованных процедур проведения теста, должны принимать на себя всю ответственность за интерпретацию результатов пациента.

6. Данный продукт не предназначен для использования в проточной цитометрии. Проверка его характеристик не проводилась.

7. Как и в случае любого исследования методом ИHC, отрицательный результат означает, что антиген не обнаружен, а не то, что антиген отсутствует в исследуемых клетках или тканях.

**Комплект поставки**

Антитело Anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) поставляется в пластиковой дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит достаточное количество реагента для окрашивания 50 образцов.

В комплект поставки не входят окрашивающие реагенты, такие как наборы для обнаружения VENTANA и вспомогательные компоненты, включая микропрепараты ткани для отрицательного и положительного контроля. Ниже приведен перечень рекомендованных материалов, которые могут потребоваться для окрашивания:

| Наименование изделия                                                                                   | Номер в каталоге компании                | Примечание:                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Отрицательный контроль Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) в составе                             | 760-1029<br>05266238001                  | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-11166 от 30.12.2011 г.)   |
| Система визуализации ultraVIEW Universal DAB - набор для обнаружения                                   | 760-500<br>05269806001                   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.)   |
| Система визуализации ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit- набор для обнаружения | 760-501<br>05269814001                   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09311 от 16.03.2011 г.)   |
| Система детекции OptiView DAB IHC Detection Kit                                                        | 760-700<br>06396500001                   | (Регистрационное удостоверение № № ФСЗ 2012-12679 от 17.08.2012 г.) |
| Усилитель сигнала OptiView Amplification Kit                                                           | 860-099<br>(на 50 тестов)<br>06396518001 | (Регистрационное удостоверение № № ФСЗ 2012-12679 от 17.08.2012 г.) |
| Протеаза 1 Protease 1 (Фермент протеаза 1 (конц. ~0.5 CU/ml)), при необходимости                       | 760-2018<br>05266688001                  | (Регистрационное удостоверение № № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.) |

| Наименование изделия                                                                                                                          | Номер в каталоге компании | Примечание:                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Protease 2 (Фермент протеаза 2 (конц. ~2.5 U)), при необходимости                                                                             | 760-2019<br>05266696001   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Protease 3 (Фермент протеаза 3 (конц. ~0.02 CU/ml)), при необходимости                                                                        | 760-2020<br>05266718001   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Hematoxylin II (Гистологический краситель Гематоксилин II ≤ 60%)                                                                              | 790-2208<br>05277965001   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Reaction Buffer Concentrate (10X) (Реакционный буфер (концентрат - 10X))                                                                      | 950-300<br>05353955001    | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| ULTRA CC2 (Цитратный буфер (CC2) для демаскировки антигена, разведенный)                                                                      | 950-123<br>05279798001    | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Antibody Diluent (Раствор для разведения антител)                                                                                             | 251-018<br>05261899001    | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| EZ Prep Concentrate (10X) (Раствор для проведения депарафинизации, концентрированный)                                                         | 950-102<br>05279771001    | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| ULTRA LCS (Жидкое покрывное стекло высокотемпературное, разведенное)                                                                          | 650-210/<br>05424534001   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Bluing Reagent (Реагент для придания окраске синего цвета)                                                                                    | 760-2037<br>05266769001   | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| ULTRA Cell Conditioning 1 (ULTRA CC1) (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный)                                    | 950-224<br>05424569001    | (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.). |
| Предметные стекла для микроскопа (с положительным зарядом)*                                                                                   |                           |                                                                    |
| Ксилол (гистологической степени очистки)*                                                                                                     |                           |                                                                    |
| Этанол или спиртосодержащий реагент (гистологической степени очистки)*<br>• 100 % раствор: неразбавленный этанол или спиртосодержащий реагент |                           |                                                                    |

| Наименование изделия                                                                                                                                                                                                      | Номер в каталоге компании | Примечание: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|
| • 95 % раствор: смешать 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды<br>• 80 % раствор: смешать 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды |                           |             |

\* Продукты, перечисленные выше, могут быть недоступны в некоторых странах. Проконсультируйтесь с местным представителем службы поддержки.

#### Сбор и подготовка образца для исследования (дополнение)

Необходимо получить срезы толщиной от 3 до 7 мкм и нанести их на положительно заряженные предметные стекла.

Процедура получения тканевых срезов идентична для разных видов ткани.

#### Процедуры контроля качества

##### Реагент для отрицательного контроля

Для облегчения интерпретации результатов необходимо использовать предметное стекло для реагента для отрицательного контроля для каждого образца.

Реагент для отрицательного контроля Confirm Rabbit Monoclonal Negative Control Ig является соответствующим антителом для отрицательного контроля реагента, специально подобранным для данного исследования и используется вместо первичного антитела для оценки неспецифического окрашивания.

Протокол окрашивания препарата с реагентом для отрицательного контроля должен соответствовать процедуре окрашивания (периоду инкубации) с первичным антителом. Использование другого реагента для отрицательного контроля или неиспользование рекомендованного реагента для отрицательного контроля может привести к получению неверных результатов.

##### Тканевый контроль

С образцами пациентов необходимо использовать тканевый контроль в качестве контроля системного уровня. Тканевый контроль должен быть включен в каждый цикл окрашивания. Контрольная ткань должна быть моментально зафиксирована и обработана так же, как и в случае с тканями пациента. С помощью такой ткани можно контролировать все этапы анализа, начиная от подготовки ткани и заканчивая окрашиванием.

Примерами тканей положительного контроля для этого антитела являются ткань аденокарциномы легкого, ткань нормального легкого и ткань нормальной щитовидной железы.

В качестве контрольной ткани следует использовать образцы, полученные в ходе вскрытия, биопсии или хирургических операций, подготовленные и

зафиксированные как можно скорее по точно такой же процедуре, что используется для исследуемых образцов. Использование среза ткани, зафиксированного или обработанного по процедуре, отличной от процедуры для исследуемого образца, позволяет контролировать качество всех реагентов и этапов анализа, за исключением фиксации и подготовки ткани.

Положительно окрашиваемые ткани служат подтверждением того, что антитела нанесены верно и что аппарат работает надлежащим образом.

#### Интерпретация окрашивания и ожидаемые результаты (дополнение).

Окрашивание клеток с применением антитела anti-TTF-1 (SP141) имеет ядерный характер, который обусловлен тем, что антитело связывается с белком TTF-1 непосредственно в ядре клетки. В результате чего при применении системы детекции или набора для обнаружения (системы визуализации) происходит выпадение осадка, которое интерпретируется как ядерное окрашивание. Перед интерпретацией полученных результатов квалифицированный патоморфолог, имеющий опыт проведения иммуногистохимических процедур, должен выполнить оценку тканевого контроля, реагентов для отрицательного контроля и окрашенного продукта.

Квалифицированный специалист классифицирует ткани по общей интенсивности специфического окрашивания белка TTF-1 по шкале 0 – 4+ в справочных целях.

Где 0 – отсутствие экспрессии белка,

1+ - низкая экспрессия белка,

2+ - слабая экспрессия белка,

3+ - средняя экспрессия белка.

4+ – сильная нуклеарная (высокая) экспрессия белка TTF-1 в анализируемой ткани.

Шаг по шкале оценки составляет 0,5 балла для отражения слабых изменений в интенсивности окрашивания.

Критерии специфического окрашивания для антитела anti-TTF-1 (SP141) приведены в таблице ниже.

| Клиническая интерпретация | Описание                                                                                          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Положительное окрашивание | Клетки проявляют ядерное окрашивание на белок TTF-1 с интенсивностью окрашивания 1+ или более.    |
| Отрицательное окрашивание | Клетки не проявляют ядерное окрашивание на белок TTF-1 с интенсивностью окрашивания 1+ или более. |
| Не подлежит оценке        | Интерпретация невозможна вследствие потери ткани, отсутствия опухоли, артефактов.                 |

Первичное кроличье моноклональное антитело Anti-TTF-1 (SP141) демонстрирует:

- высокую степень отчетливого окрашивания ядер пневмоцитов 2 типа, клеток Клара и столбчатых эпителиальных клеток терминальных бронхов в легких.
- высокую степень отчетливого окрашивания ядер фолликулярных клеток и С-клеток щитовидной железы.
- высокую степень ядерного окрашивания большинства неопластических клеток в карциноме легкого и от низкой до средней степени отчетливого ядерного окрашивания большинства неопластических клеток карциноиды легкого.
- отрицательное окрашивание клеток аденокарциномы толстой кишки.

#### Оценка морфологии тканей и фонового окрашивания

Помимо этого, квалифицированный патоморфолог оценивает приемлемость морфологии ткани и фонового окрашивания в соответствии с критериями, описанными в таблице 5.

Морфология тканей, окрашенных антителом anti-TTF-1 (SP141) должна сохраняться как минимум у 90% окрашенных образцов

Таблица: Критерии приемлемости морфологии и фонового окрашивания

|                     | Приемлемо                                                                                                   | Неприемлемо                                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Морфология          | Исследуемые клеточные элементы визуализируются, позволяя осуществлять клиническую интерпретацию окрашивания | Исследуемые клеточные элементы не визуализируются, что препятствует клинической интерпретации окрашивания |
| Фоновое окрашивание | Фоновое окрашивание не мешает клинической интерпретации окрашивания ( $\leq 0,5$ )                          | Фоновое окрашивание мешает интерпретации окрашивания ( $>0,5$ )                                           |

Таблица - Критерии фонового окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141).

| Классификация | Оценка | Наблюдение под микроскопом                                                                                                                                                                         |
|---------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Приемлемо     | 0      | Отсутствие фонового окрашивания                                                                                                                                                                    |
|               | 0,5    | Нечетко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания<br>Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания |
| Не приемлемо  | 1      | Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, слегка препятствующее интерпретации окрашивания                                                                                            |
|               | 1,5    | Отсутствие неспецифического окрашивания, препятствующего интерпретации окрашивания                                                                                                                 |
|               | 2      | Неспецифическое окрашивание в значительной степени препятствует интерпретации специфического сигнала                                                                                               |
|               | 2,5    | Неспецифическое окрашивание в значительной степени препятствует интерпретации, половина интенсивности специфического окрашивания                                                                   |
|               | 3      | Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации специфического сигнала                                                                                                          |
|               | 3,5    | Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации, но оно менее интенсивно, чем специфическое окрашивание                                                                         |
|               | 4      | Неспецифическое окрашивание почти такое же интенсивное, как и специфическое окрашивание                                                                                                            |

|  |                                                                                       |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Неспецифическое окрашивание, не имеющее четкого отличия от специфического окрашивания |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|

#### Тканевый контроль

С образцами пациентов необходимо использовать тканевый контроль в качестве контроля системного уровня. В качестве тканевого контроля следует использовать свежие образцы тканей, полученных в ходе вскрытия, биопсии или хирургических операций. Контрольная ткань должна быть моментально зафиксирована и обработана так же, как и в случае с тканями пациента. Примерами тканей положительного контроля для этого антитела являются ткань аденокарциномы легкого, ткань нормальной легкого и ткань нормальной щитовидной железы.

При окрашивании антителом Anti-TTF-1 (SP141) образцов нормальной ткани щитовидной железы и нормальной ткани легкого интенсивность окрашивания должна составлять 3,5+ или более.

При окрашивании антителом Anti-TTF-1 (SP141) образцов ткани аденокарциномы легкого интенсивность окрашивания должна составлять 2,0+ или более. Результаты считаются неприемлемыми, если окрашенные образцы контрольной ткани не проявляют приемлемую интенсивность окрашивания.

#### Реагент для отрицательного контроля

Реагент для отрицательного контроля Confirm Rabbit Monoclonal Negative Control Ig используется для оценки фонового окрашивания, не связанного с антителом Anti-TTF-1 (SP141).

Фоновое окрашивание, которое наблюдается у образца, окрашенного реагентом для отрицательного контроля Confirm Rabbit Monoclonal Negative Control Ig должно составлять не более 0,5 для окрашенных образцов ткани.

#### Рабочие характеристики (дополнение)

В таблицах 4 и 5 (основная часть инструкции v1.0) приводятся результаты проведенных исследований с применением антитела Anti-TTF-1 (SP141). Для оценки специфичности использовали массив нормальных тканей. Морфология ткани в данном исследовании была приемлемой в 100% из 72 случаев окрашивания массива нормальных тканей. Антитело anti-TTF-1 дает позитивное окрашивание в 9/72 (12,5%) ядрах нормальной ткани. Окрашенные нормальные ткани включали в себя ткани щитовидной железы, паращитовидной железы и легкого, что соответствовало ожиданиям. Данное антитело показало высокую степень отчетливого окрашивания пневмоцитов 2 типа, клеток Клара и столбчатых эпителиальных клеток терминальных бронхиол в легком, а также высокую степень отчетливого окрашивания всех фолликулярных клеток и С-клеток щитовидной железы. Массив нормальных тканей, окрашенный реагентом для отрицательного контроля, не имел специфического окрашивания, а фоновое окрашивание составило  $\leq 0,5$  балла во всех ядрах. Все контрольные образцы среза анализа были окрашены соответствующим образом в соответствии с критериями, приведенными выше.

Для оценки чувствительности использовали массив неопластических тканей. Морфология ткани в данном исследовании была приемлемой в 100% из 72 случаев окрашивания массива неопластических тканей. Антитело anti-TTF-1 (SP141) давало позитивное окрашивание в ядрах неопластической ткани щитовидной железы, легкого. Все положительные и отрицательные результаты по anti-TTF-1 (SP141) соответствовали ожиданиям и приведены в таблице 8. Массив неопластических тканей, окрашенный реагентом для отрицательного контроля, не имел специфического окрашивания, а фоновое окрашивание составило  $\leq 0,5$  балла во всех ядрах. Все контрольные образцы среза были окрашены соответствующим образом, в соответствии с критериями, приведенными выше.

**Критерий приемлемости:** Антитело anti-TTF-1 (SP141) должно демонстрировать фоновую/перекрестную иммунореактивность интенсивностью не более, чем на 0,5 балла по шкале 0-4+ как минимум у 90% окрашенных образцов тканей.

#### Повторяемость (дополнение)

Исследования параметров воспроизводимости для антитела anti-TTF-1 (SP141) проводились с целью определения:

- воспроизводимости результатов между партиями антител;
- воспроизводимости результатов в пределах одного среза (внутрисуточная) и между срезами на аппарате BenchMark XT (межсуточная);
- воспроизводимости в пределах одной платформы на приборах BenchMark XT и BenchMark ULTRA (внутриплатформенная воспроизводимость);
- воспроизводимости между платформами на приборах BenchMark XT и BenchMark ULTRA (межплатформенная воспроизводимость).

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

#### Повторяемость между партиями

Для определения повторяемости между партиями были изготовлены в соответствии с проектной производственной рецептурой три проектных партии. Испытания трех проектных партий проводили на тканях, представляющих собой четыре уникальных случая (нормальная ткань щитовидной железы, опухолевая ткань щитовидной железы, нормальная ткань легкого, опухолевая ткань легкого). Интенсивность окрашивания трех партий находилась в пределах 0,5 баллов интенсивности окрашивания для каждой ткани. Фоновое окрашивание всех трех партий составило  $\leq 0,5$  балла. Испытание проектных партий продемонстрировало возможность выпуска нескольких партий реагента anti-TTF-1 (SP141) с использованием документально установленной процедуры. Критерии приемлемости:

Интенсивность фонового окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фонового окрашивания. Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.



anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody



v1.0

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке)

#### **Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность.**

Для выполнения испытаний на воспроизводимость использовались два прошедших аттестацию залитых парафином блока тканей, содержащие образцы нормальной ткани щитовидной железы, опухолевой ткани щитовидной железы, нормальной ткани легкого и опухолевой ткани легкого.

#### **Воспроизводимость в пределах одной постановки (внутрисуточная).**

Испытание на воспроизводимость в пределах одной постановки было проведено при помощи одного прибора BenchMark ULTRA. 28 положительных предметных стекол получали окрашивание, что представляло собой два различных мультитканевых блока (МТБ) для 14 положительных стекол, окрашенных на блок, а также одно стекло для отрицательного контроля на блок. Все 14 окрашенных положительных предметных стекол с каждым мультитканевым блоком имели интенсивность окрашивания в пределах 0,5 балла демонстрируя 100% соответствие воспроизводимости между предметными стеклами с каждым испытываемым мультитканевым блоком (56 из 56 образцов на мультитканевый блок/112 из 112 образцов в совокупности). Уровень фонового окрашивания составил  $\leq 0,5$  балла для 100% испытанных образцов.

Воспроизводимость в пределах одного сеанса соответствовала критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: Интенсивность фонового окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фонового окрашивания.

Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.

#### **Воспроизводимость между сеансами (межсуточная).**

Испытание на воспроизводимость между сеансами (межсуточная) было проведено при помощи одного прибора BenchMark ULTRA в рамках пяти отдельных постановок на протяжении пяти не последовательных дней. 50 положительных предметных стекол получали окрашивание, что представляло собой два различных мультитканевых блока для 25 положительных стекол, окрашенных за день, а также одно стекло для отрицательного контроля на блок. Все 25 окрашенных положительных предметных стекол с каждым мультитканевым блоком имели интенсивность окрашивания в пределах 0,5 балла, демонстрируя 100% соответствие воспроизводимости между предметными стеклами с каждым испытываемым мультитканевым блоком (100 из 100 образцов на мультитканевый блок/200 из 200 образцов в целом). Уровень фонового окрашивания составил  $\leq 0,5$  балла для 100% испытанных образцов. Воспроизводимость между сеансами соответствовала критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: Интенсивность фонового окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фонового окрашивания.

Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого

типа ткани на каждом МТБ не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.

#### **Воспроизводимость в пределах одной платформы (внутриплатформенная воспроизводимость).**

Испытание на воспроизводимость в пределах одной платформы (повторяемость между приборами для платформы BenchMark XT) было проведено для трех приборных систем BenchMark XT. Пять положительных предметных стекол окрашивали на трех различных приборных системах BenchMark XT. Использовали два мультитканевых блока. Все 15 окрашенных положительных предметных стекол с каждым мультитканевым блоком (60 из 60 образцов на блок, 120 из 120 образцов в совокупности) имели степень окрашивания в пределах 0,5 балла (окрашивание образцов должно быть в пределах 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ в  $\geq 90\%$  образцах), что демонстрирует воспроизводимость между приборами. Уровень фонового окрашивания составил  $\leq 0,5$  балла для 100% окрашенных образцов. Воспроизводимость в пределах одной платформы соответствовала критериям приемлемости, установленным в протоколе.

Испытание на воспроизводимость в пределах одной платформы (повторяемость между приборами для платформы BenchMark ULTRA) было проведено для трех приборных систем BenchMark ULTRA. Пять положительных предметных стекол окрашивали на трех различных приборных системах BenchMark ULTRA. Использовали два мультитканевых блока. Все 15 окрашенных положительных предметных стекол с каждым мультитканевым блоком (60 из 60 образцов на блок, 120 из 120 образцов в совокупности) имели степень окрашивания в пределах 0,5 балла (окрашивание образцов должно быть в пределах 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ в  $\geq 90\%$  образцах), что демонстрирует воспроизводимость между приборами. Уровень фонового окрашивания составил  $\leq 0,5$  балла для 100% окрашенных образцов. Воспроизводимость в пределах одной платформы соответствовала критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: Интенсивность фонового окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фонового окрашивания.

Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.

#### **Воспроизводимость между платформами (межплатформенная воспроизводимость).**

Испытание на воспроизводимость между платформами (воспроизводимость между приборами BenchMark XT и BenchMark ULTRA) было проведено для трех BenchMark ULTRA и трех BenchMark XT приборных систем. Пять положительных предметных стекол окрашивали на трех различных приборных системах BenchMark ULTRA и BenchMark XT для каждого мультитканевого блока. Использовали два мультитканевых блока. Все 15 окрашенных положительных предметных стекол для каждого мультитканевого блока (240 из 240 образцов)

имели степень окрашивания в пределах 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом испытанном МТБ в  $\geq 90\%$  образцах, что демонстрирует воспроизводимость между приборами. Воспроизводимость между платформами соответствовала критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: Интенсивность фоновое окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фоновое окрашивания.

Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани на каждом МТБ не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.

#### Совместимость между платформами BenchMark GX и BenchMark XT.

Производственную партию антитела Anti-TTF-1 (SP141) использовали для оценки эффективности антитела anti-TTF-1 (SP141) между платформами BenchMark GX и BenchMark XT.

В целях определения совместимости антитела Anti-TTF-1 (SP141) и BenchMark GX проводили оценку окрашивания на одном массиве ткани карциномы легкого и одном массиве опухолевой ткани щитовидной железы, в результате чего получали 152 уникальных случая ткани. При обработке данным антителом Anti-TTF-1 (SP141) происходит окрашивание ядер. Предварительно проверенный мультитканевый блок, содержащий нормальную ткань щитовидной железы, опухолевую ткань щитовидной железы, нормальную ткань легкого, опухолевую ткань легкого, использовали в качестве контроля сеансов для каждого сеанса.

Результаты верификации показали, что общая процентная согласованность позитивного/негативного окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141) между платформами BenchMark GX и BenchMark XT превосходила минимальную общую согласованность, равную 90%. Степень наблюдаемого фоновое окрашивания составила  $\leq 0,5$  балла во всех окрашенных образцах и испытанных платформах в протоколе, что превышало минимальное количество образцов 90%.

Данные результаты позволяют сделать вывод об эффективности использования антитела Anti-TTF-1 (SP141) на обеих платформах BenchMark GX и BenchMark XT.

Воспроизводимость между платформами BenchMark GX и BenchMark XT соответствовала критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: Интенсивность фоновое окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фоновое окрашивания.

Интенсивность окрашивания образцов ткани не должна превышать 0,5 балла от среднего значения для каждого типа ткани не менее чем у 90% (положительных) тестируемых тканей.

#### Диагностическая чувствительность и специфичность (Конкордантность)

Для подтверждения заявленных характеристик проводили сравнительное исследование характеристик антитела anti-TTF-1 (SP141) с характеристиками антитела anti-TTF-1 (SPT24) производства компании «Лейка» (Leica) на двух массивах опухолевой ткани легкого, одном массиве

опухолевой ткани щитовидной железы и одном массиве опухолевой ткани с метастазами. Антитело anti-TTF-1 (SP141) должно было продемонстрировать аналогичную степень окрашивания с положительным или отрицательным результатом при сравнении с реагентом anti-TTF-1 (SPT24) производства компании «Лейка» (Leica) как минимум в 85% случаев. Степень фоновое окрашивания должна была составлять  $\leq 0,5$  балла по шкале 0-4+ в 90% или более ядрах в четырех целевых тканевых массивах, в массивах нормальных тканей и неопластических тканей.

Валидация проекта по антителу anti-TTF-1 (SP141) включала в себя в общей сложности 253 образца. Образцы были проанализированы в отношении позитивного или фоновое (негативного) окрашивания на всех ядрах тканей. Кроме того, проводили оценку морфологии и фона, результаты анализировали в отношении приемлемости или неприемлемости. Окрашивание с помощью антитела anti-TTF-1 (SP141) на приборе BenchMark ULTRA с использованием набора для обнаружения OptiView DAB IHC сравнивали с окрашиванием с помощью антитела anti-TTF-1 (SPT24) компании «Лейка» на приборе Leica Bond. Общая согласованность (OPA) между антителом anti-TTF-1 (SP141) и антителом anti-TTF-1 (SPT24) производства компании «Лейка» составила 98,8%. Двухсторонний доверительный интервал 95% для общей процентной согласованности составил 96,5-99,6%. Антитело anti-TTF-1 (SP141) продемонстрировало показатели приемлемости 100% фоновое окрашивания и морфологии.

Что касается положительных и отрицательных результатов, anti-TTF-1 (SP141) было окрашено аналогично anti-TTF-1 (SPT24) компании «Лейка» в 252/253 ядрах при совокупной согласованности 99,6% между двумя видами антител, что превосходило заданное значение эквивалентности окрашивания, равное 85%. Степень фоновое окрашивания с anti-TTF-1 (SP141) в четырех массивах составила менее или была равна 0,5 балла в 100% ядер.

Проводили сравнение интенсивности окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141) и антителом anti-TTF-1 (SPT24) компании «Лейка». Было 170 согласованных положительных случаев. Из этих 170 ядер 69 ядер продемонстрировали эквивалентную интенсивность окрашивания, 96 ядер имели более выраженную интенсивность окрашивания (1,0 и более) антителом anti-TTF-1 (SP141) по сравнению с антителом anti-TTF-1 (SPT24). Это значение составляет 97,1% (165/170) от количества согласованных положительных случаев, что говорит о равной или большей интенсивности окрашивания антителом anti-TTF-1 (SP141) по сравнению с антителом anti-TTF-1 (SPT24) компании «Лейка».

Проводили также сравнение интенсивности окрашивания anti-TTF-1 (SP141) и уже существующим на рынке антителом CONFIRM anti-TTF-1 (8G7G3/1). Из 145 положительных случаев 38 случаев продемонстрировали эквивалентную интенсивность окрашивания, а в 103 случаях имела место более выраженная интенсивность окрашивания (1,0 и более) anti-TTF-1 (SP141) по сравнению с CONFIRM anti-TTF-1 (8G7G3/1). Это значение составляет 97,2% (141/145) от количества согласованных положительных случаев, что говорит о равной или большей интенсивности окрашивания антителом anti-TTF-1



Обозначение, что пригодно для вторичной переработки



anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

v1.0

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке)

#### Макет маркировки на русском языке

Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике in vitro к иммуноштейнерам автоматическим серии Benchmark

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Срок годности см. на упаковке.

Дату производства см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке



Производитель: Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Изделие предназначено для диагностики in-vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception\_dia@roche.com

Кат.номер 06640613001 (790-4756)

#### Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании Ventana Medical Systems, Inc. или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

#### Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

#### Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

#### Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике in vitro к

иммуноштейнерам автоматическим серии Benchmark с истекшим сроком годности или использованные дозаторы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

#### Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции компании Ventana Medical Systems, Inc. разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

#### Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ. Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

#### Гарантийные обязательства

Производитель компания Ventana Medical Systems, Inc. гарантирует, что Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике in vitro к иммуноштейнерам автоматическим серии Benchmark соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Производитель гарантирует стабильность антитела anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании антитела anti-Thyroid Transcription Factor-1



anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

v1.0

**Приложение 1** (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке)

(SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.  
НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ «Roche Diagnostics GmbH» НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ. По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

**Претензии по качеству (рекламация)**

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

**Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:**

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

**Примечание:**

- BenchMark GX (Иммуногистостейнер автоматический BenchMark GX с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/08976 от 27.01.2017г.))
- BenchMark XT (Иммуногистостейнер автоматический Ventana BenchMark XT с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05251 от 28.01.2016 г.))
- BenchMark ULTRA (Иммуногистостейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016 г.))

[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

[Перевод штампов, надписей и списка использованной литературы на документе «Инструкция по применению на медицинское изделие “Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественной реакции окрашивания ядер тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1) иммуногистохимическим методом в диагностике *in vitro* к иммуноштейнерам автоматическим серии BenchMark“, представленном на русском языке.]

Первичное кроличье моноклональное антитело anti-Thyroid Transcription Factor-1 (SP141)  
Rabbit Monoclonal Primary Antibody Версия 1.0

**производитель**

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755, США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

**Утверждено компанией «Вентана Медикал Системс, Инк.»  
(Ventana Medical Systems, Inc.)**

/подпись/

**Дата:** 11 декабря 2019 г.

**Эллен Хонг (Ellen Hong)**

[Штамп:

Штат Аризона, Округ Пима

Сегодня, 11 декабря 2019 г., ко мне лично явилась Эллен Хонг (Ellen Hong) и на основании достаточного свидетельства подтвердила, что является лицом, чье имя указано в качестве лица, подписавшего документ, а также подтвердила, что она подписала вышеприведенный/прилагаемый документ.

/подпись/

Нотариус]

[Штамп:

Селина Блуин Бибер (Celina Blouin Bieber)

Нотариус штата Аризона

Округ Пима

Лицензия № 526689

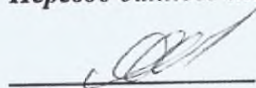
Моя лицензия действительна до 29 апреля 2021 г.]

2019 г.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тан Д., Ли К. Дид Дж. и др. Распространенность экспрессии тиреоидного фактора транскрипции-1 и его клиническая значимость при немелкоклеточном раке легких: высокопроизводительный анализ методом тканевых матриц и иммуногистохимический анализ. Патологии человека. 2003;34:597-604. (Tan D1, Li Q, Deed G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. Human Pathol. 2003;34:597-604).
2. Уитсет Дж. А., Глассер С.У. Регуляция транскрипции гена белка сурфактанта. Журнал биохимии и биофизики, 1998 г.; 1408: 303-311 (Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. Biochem Biophys Acta 1998; 1408:303-311).
3. Джаффари М., Цзэн Си, Уитсет Дж.А., Ян С. Домен ядерной локализации тиреоидного фактора транскрипции-1 в клетках респираторного эпителия. Биохимия 1997;328:757-761 (Ghaffari M, Zeng X, Whitsett JA, et al: Nuclear localization domain of thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. Biochem J 1997;328:757-761).
4. Ду Э. З., Голдстроу П., Захариас Дж., и др. Экспрессия TTF-1 специфична для первичных типичных и атипичных карциноидов легких: экспрессирующие TTF-1 карциноиды имеют преимущественно периферическую локализацию. Патологии человека. 2004;35:525-831. (Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. Human Pathol. 2004;35:525-831).
5. Ордонез Н. Значение иммуноокрашивания тиреоидного фактора транскрипции-1 для дифференциации мелкоклеточного рака легких от других мелкоклеточных видов рака. Американский журнал хирургической патологии. 2000 г.; 24(9):1217-23. (Ordonez N. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. Am J Surg Pathol 2000; 24(9):1217-23).
6. Компера Э, Чжан Ф, Перротен С. И др., Переменная чувствительность и специфичность антител к TTF-1 при аденокарциноматозных метастазах колоректального рака в легкие. Современная патология 2005;18:1371-1376 (Compérat E, Zhang F, Perrotin C, et al. Variable sensitivity and specificity of TTF-1 antibodies in lung metastatic adenocarcinoma of colorectal origin. Modern Pathology 2005;18:1371-1376).
7. Матосо А, Сингх К., Рафик Дж., и др. Сравнение экспрессии тиреоидного транскрипционного фактора-1 двумя моноклональными антителами в легочных и нелегочных первичных опухолях. Прикладная иммуногистохимия и молекулярная морфология. 2010;18: 142-149 (Matoso A, Singh K, Rafik J, et al. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by 2 monoclonal antibodies in pulmonary and nonpulmonary primary tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010;18:142-149).
8. Клебе С, Своллинг А, Йонавичюс Л и др. Иммуногистохимическое сравнение двух моноклональных антител к TTF-1 при атипичных плоскоклеточных поражениях и саркоматоидном раке легкого и злокачественной мезотелиоме плевры. Журнал Клиническая патология 2015;0:1-6. (Klebe S, Swalling A, Jonavicius L, et al. An immunohistochemical comparison of two TTF-1 monoclonal antibodies in atypical squamous lesions and sarcomatoid carcinoma of the lung, and pleural malignant mesothelioma. J Clin Pathol 2015;0:1-6).
9. Карсон Ф., Хладик Ц. Гистотехнология: Текст для самостоятельного изучения, 3-е издание. Гонконг: Издательство Американского общества клинической патологии; 2009. (Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009).
10. Рош П. Ц., Хси Е. Д. Иммуногистохимия - Ее принципы и достижения. Руководство по клинической лабораторной иммунологии, 6-е издание. Является частью работы: под ред. Н. М. Розе. Издательство Американского общества микробиологов «ЭйЭсЭм Пресс»; 2002. (Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002).

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Панковым Андреем Викторовичем.



**Российская Федерация**

**Город Москва**

**Семнадцатого января две тысячи двадцатого года**

Я, Мартынова Наталия Андреевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Акимов Глеба Борисовича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Панкова Андрея Викторовича.

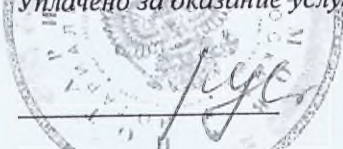
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2020- 4-1703

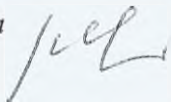
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб.



Всего прошнуровано, пронумеровано  
и скреплено печатью 10 лист(а)(ов)

ВРИО нотариуса



Н.А. Мартынова



Российская Федерация  
Город Москва

Семнадцатого января две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: N 21/86-н/77-2020-

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 180 р.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 500 р.  
Л.В. Дейнеко



Всего прошнуровано,  
пронумеровано и скреплено  
печатью (1) лист(-а, -ов)

*Дейнеко*