

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований in vitro к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS

Наборы реагентов:

29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67)»
производства Ventana Medical Systems, Inc, 1910 E. Innovation Park Drive, Tucson AZ 85755, USA

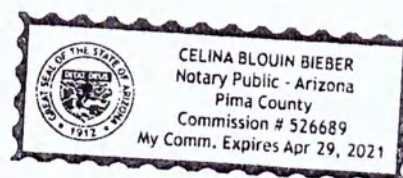
РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc, "Вентана Медикал Системс, Инк", США.
1910 E. 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 11th 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



CONFIRM™ anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Номер по каталогу: Number 790-4286

НАЗНАЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Область применения

ДАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* (IVD).

Первичное антитело CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) компании VENTANA MEDICAL SYSTEMS (VENTANA) представляет собой моноклональный иммуноглобулин кролика (IgG), активный в отношении С-концевого остатка антигена Ki-67. Избирательное окрашивание в местах локализации Ki-67 может быть полезно при оценке пролиферативной активности здоровых и раковых клеток^{1,2,3}. Данное антитело предназначено для обнаружения окрашиваемых пролиферирующих клеток при помощи оптической микроскопии с применением автоматического устройства для окрашивания гистологических препаратов компании VENTANA в срезах тканей, зафиксированных формалином и залитых в парафин.

Клиническая интерпретация какого-либо окрашивания или отсутствия окрашивания должна дополняться морфологическими исследованиями и оценкой соответствующих контролей. Оценка должна проводиться квалифицированным патоморфологом в контексте истории болезни пациента и данных других диагностических тестов.

Краткое описание и пояснения

Ki-67 представляет собой клеточно-ядерный белок, экспрессируемый в пролиферирующих клетках. На протяжении клеточного цикла антиген Ki-67 присутствует в фазах G1, S, G2 и M, но отсутствует в фазе G0 (фаза покоя)^{4,5}.

Принципы и процедуры

Антитело CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) можно использовать в качестве первичного антитела для иммуногистохимического окрашивания парафинизированных срезов ткани. В целом, иммуногистохимическое окрашивание обеспечивает визуализацию антигенов посредством последовательного нанесения специфического антитела (первичного антитела), связывающегося с антигеном, вторичного антитела (связывающегося антитела), связывающегося с первичным антителом, ферментным комплексом и хромогенным субстратом с промежуточными стадиями промывки. Ферментативная активация хромогена приводит к образованию видимого продукта реакции в месте связывания антигена. Далее образец можно окрасить контрастным красителем и накрыть покровным стеклом. Результаты интерпретируются при помощи оптического микроскопа и используются для дифференциальной диагностики патологических процессов, связанных или не связанных с конкретным антигеном.

Концентрация антитела CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) является оптимальной для использования в автоматических устройствах для окрашивания гистологических препаратов компании VENTANA совместно с диагностическим набором *VIEW™ DAB DETECTION KIT*. Антитело CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) совместимо с диагностическими наборами *ultraVIEW™ UNIVERSAL DAB*, *AEC*, а также *ENHANCED ALKALINE PHOSPHATASE RED*. Каждая стадия протокола окрашивания предусматривает инкубацию образца при определенной температуре в течение точно определенного времени. По окончании каждой из стадий инкубации срезы промываются автоматическим приспособлением для окрашивания гистологических препаратов компании VENTANA, чтобы остановить реакцию и смыть остатки материала, не связавшегося с образцом, который может затруднить проведение реакции на следующих стадиях. Чтобы уменьшить процесс испарения водных растворов реагентов со стекла с образцом, в приспособлении для окрашивания гистологических препаратов на него наносится жидкое покровное стекло. Окрашивание завершается после инкубации с хромогенным субстратом и, если это предусмотрено, контр-окрашивания. Более подробную информацию о работе прибора см. в соответствующем руководстве по эксплуатации автоматического приспособления для окрашивания гистологических препаратов компании VENTANA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты, входящие в комплект поставки

В комплект поставки антигена CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) входит количество реагента, достаточное для проведения 50 тестов.

1 – флакон-дозатор емкостью 5 мл с антителом CONFIRM anti-Ki-67 (30-9), содержит около 10 мкг (2 µg/ml) моноклонального иммуноглобулина кролика, активного в отношении Ki-67, присутствующего в ткани. Данные антитела разведены в буфере, содержащем белок-носитель и консервант.

Разведение перед использованием, смешивание, разбавление, титрование

Концентрация данного антитела является оптимальной для использования в автоматическом устройстве для окрашивания гистологических препаратов совместно с диагностическим набором *VIEW DAB DETECTION KIT* компании VENTANA. Не требуется никакого разведения, смешивания, разбавления или титрования.

Дополнительное разбавление может привести к потере окраски антигена. Пользователь должен валидировать какие-либо изменения такого рода. Отличия в процессе обработки тканей и технических методиках в лаборатории пользователя могут привести к заметному разбросу результатов и требуют регулярного использования контролей (см. раздел Процедуры контроля качества).

Материалы и реагенты, необходимые для работы, но не входящие в комплект поставки

Для окрашивания могут потребоваться следующие реагенты и материалы, не входящие в комплект поставки:

1. Ventana CONFIRM Negative Control Rabbit Ig
2. Предметные стекла, положительно заряженные
3. Положительные и отрицательные гистологические контроли
4. Сушильный шкаф, способный поддерживать температуру 70 ± 5 °C
5. Этикетки со штрих-кодами (требуются для отрицательного контроля и для исследуемого первичного антитела)
6. 10 % нейтральный забуференный раствор формалина
7. Сосуды или кюветы для окрашивания микропрепаратов
8. Таймер
9. Ксилол
10. Этанол или спиртовой реактив
11. Деионизованная или дистиллированная вода
12. Камера для проведения демаскирования Decloaking Chamber* компании Biocare Medical (приставка к автоматическим устройствам для окрашивания гистологических препаратов NexES® IHC)
13. Кюветы для окрашивания*
14. Автоматические приспособления для окрашивания гистологических препаратов NexES IHC и серии BenchMark®
15. Диагностические наборы *ultraView™ Universal DAB*, *VIEW DAB*, *AEC* и *Enhanced Alkaline Phosphatase Red* компании Ventana
16. Ventana Amplification Kit*
17. Ventana Endogenous Biotin Blocking Kit*
18. Промывочный раствор Ventana APK Wash* (10X) (для использования в автоматических устройствах для окрашивания гистологических препаратов NexES IHC)
19. Жидкое покровное стекло для низких температур Liquid Coverslip™ (Low Temperature)* компании Ventana (для использования в автоматических устройствах для окрашивания гистологических препаратов NexES IHC)
20. Ventana EZ Prep™ (10X)* (для автоматических приспособлений для окрашивания гистологических препаратов серии BenchMark)
21. Ventana Reaction Buffer (10X)* (для автоматических приспособлений для окрашивания гистологических препаратов серии BenchMark)
22. Жидкое покровное стекло для высоких температур Liquid Coverslip™ (High Temperature)* компании Ventana (для использования в автоматических устройствах для окрашивания гистологических препаратов серии BenchMark)
23. Ventana Cell Conditioning 1 (Pre-dilute) (для автоматических приспособлений для окрашивания гистологических препаратов серии BenchMark)
24. Буфер на основе Трилона Б (EDTA, 1 ммоль/л, pH 8.0)
25. Контрастирующее вещество Ventana Hematoxylin II
26. Ventana Bluing Reagent
27. Закрывающая среда
28. Покровное стекло
29. Оптический микроскоп (20-80X)

* По мере необходимости для решения конкретных практических задач.

ТАБЛИЦА 1. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРОТОКОЛЫ ОКРАШИВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАБОРА CONFIRM ANTI-KI-67 (30-9)

ТИП ПРОЦЕДУРЫ	ПЛАТФОРМА / МЕТОД	
	NEXES IHC	СЕРИЯ BENCHMARK
ДЕПАРАФИНИРОВАНИЕ	ВНЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ	ВЫБРАНО
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КЛЕТОК (ДЕМАСКИРОВАНИЕ АНТИГЕНА)	БУФЕР НА ОСНОВЕ 1 ММОЛЬ/Л ЭДТА (РН 8,0), 2 МИН, КАМЕРА ДЛЯ ДЕМАСКИРОВАНИЯ, 120 °С	РАСТВОР СС1, СТАНДАРТНАЯ ПРОЦЕДУРА
ФЕРМЕНТ (ПРОТЕАЗА)	НЕ ТРЕБУЕТСЯ	НЕ ТРЕБУЕТСЯ
АНТИТЕЛА (ПЕРВИЧНЫЕ)	ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 32 МИНУТ, 37 °С	ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 16 МИНУТ, 37 °С
БЛОК А/В (БЛОКИРОВАНИЕ БИОТИНА)	ВЫБРАНО	ВЫБРАНО
УСИЛЕНИЕ (АМПЛИФИКАЦИЯ)	ПО УСМОТРЕНИЮ	ПО УСМОТРЕНИЮ
КОНТР-ОКРАШИВАНИЕ (ГЕМАТОКСИЛИН)	HEMATOXYLIN II, 4 МИНУТЫ	HEMATOXYLIN II, 4 МИНУТЫ
ОБРАБОТКА ПОСЛЕ КОНТР- ОКРАШИВАНИЯ	ПРОМЫВАНИЕ ДО СИНЕГО ОКРАШИВАНИЯ, ОТ 2 ДО 4 МИНУТ	ПРОМЫВАНИЕ ДО СИНЕГО ОКРАШИВАНИЯ, ОТ 2 ДО 4 МИНУТ

МЕТОДИКИ ОКРАШИВАНИЯ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКИХ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КОМПАНИИ VENTANA ПРИВЕДЕНЫ НИЖЕ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНСТРУКЦИЮ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРОТОКОЛОВ СМ. В ВАШЕМ РУКОВОДСТВЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ.

АВТОМАТИЧЕСКИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ NEXES IHC

Если необходимо демаскирование антигенов:

1. Стекла депарафинируют в серии емкостей с ксилолом, проводят через батарею спиртов нисходящей крепости, воду и затем через соответствующий буферный раствор. Проведите процедуру демаскирования антигенов и перенесите стекла в APK Wash (1X).
2. Загрузите первичные антитела, соответствующие флаконы-дозаторы диагностического набора и необходимые вспомогательные реагенты в лоток для реагентов и поместите его в автоматическое приспособление для окрашивания гистологических препаратов. Проверьте заполненность флаконов с жидкостями и состояние контейнеров для отходов.
3. Высушите окрашенный конец предметного стекла, а затем наклейте этикетку со штрих-кодом, которая соответствует выполняемому протоколу определения антител.
4. Загрузите депарафинированные, с демаскированными антигенами, снабженные этикетками стекла из APK Wash (1X). Избегайте высушивания ткани.

Метод демаскирования антигенов вручную

ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АВТОМАТИЧЕСКОГО ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ NEXES IHC НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНИТЬ ДЕМАСКИРОВАНИЕ АНТИГЕНА ВРУЧНУЮ.

ПРОЦЕДУРА УСИЛЕНИЯ АНТИГЕННОСТИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ КЛЕТОК) (ДЛЯ ПРЕДМЕТНЫХ СТЕКОЛ СО СРЕЗАМИ ТКАНЕЙ, ОКРАШИВАЕМЫХ НА NEXES IHC, ИЛИ РУЧНЫМИ МЕТОДАМИ).

1. Подготовьте к использованию Decloaking Chamber.
2. Поместите емкость в камеру. Примечание: Убедитесь, что емкость снаружи абсолютно сухая, перед тем, как поместить ее в камеру. Если внешняя поверхность емкости мокрая, Decloaking Chamber издает трескающий звук, и любая вода в камере связывает нарушение ее функционирования.
3. Совместите ручки сосуда с ручками камеры.
4. Заполните емкость 500 мл деионизованной воды и поместите теплозащитный экран (круговой экран) в центр сосуда. Примечание: Теплозащитный экран предохраняет пластиковые контейнеры от коробления.
5. Поместите каждый сосуд для окрашивания, заполненный 250 мл 10 мМ цитрата натрия (РН 6,0) или 1 мМ ЭДТА буфера (РН 8,0), как указано в

Рекомендованных протоколах окрашивания (Таблица 1) вкладывая в упаковке каждого первичного антител и соответствующие предметные стекла на теплозащитный экран, который помещен в центре емкости. При желании Cell Conditioning 1 (РН 8,5) можно заменить на ЭДТА буфер, Cell Conditioning 2 (РН 6,0) можно заменить на 10 мМ цитрата натрия. Можно поместить 2 контейнера в камеру, но необходимо убедиться в том, что оба касаются теплозащитного экрана.

6. Накройте Decloaking Chamber крышкой и зафиксируйте ее (совместите стрелку с белой точкой на ручке емкости. Охватите ручку крышки и вращайте по часовой стрелке до полного закрытия, когда крышка защелкивается в соответствующем положении, и Vent Lever снижает нагрузку на вентиляционный патрубок.
7. Установите реостат в положение 10 и зафиксируйте (приблизительно 120 °С).
8. Включите Decloaking Chamber и следите за показаниями манометра, пока давление не достигнет 17 – 25 psi (1,2 – 1,8 кг/см²), а температура составит 120 - 125 °С. Как только Decloaking Chamber достигнет необходимой температуры, засекайте время и выдержите 2 минуты, сверяясь с поверенным автономным таймером, поскольку таймер в Decloaking Chamber не показывает истинное время. Когда автономный таймер подаст сигнал, переведите таймер Decloaking Chamber в положение «выключено». Нагрев выключится, световой индикатор "heat on" выключится, и загорится индикатор "keep warm". Примечание: Лаборант должен следить за температурой и давлением с целью соблюдения нормативов.
9. Когда процесс усиления антигенности завершен, выключите Decloaking Chamber.
10. Лаборант может следить за падением давления, периодически проверяя показания манометра. Когда избыточное давление упадет до 0 psi, камеру можно открывать без опасений. Вращайте крышку против часовой стрелки и медленно снимите ее, оберегая руки от воздействия пара. Примечание: Проявляйте особую осторожность при открывании крышки, поскольку температура поверхности и жидкости остается высокой.
11. Извлеките контейнер со стеклами из емкости и поместите держатель стекол, содержащий стекла с обработанными образцами, в сосуд с деионизованной водой, находящийся при комнатной температуре.
12. После завершения ополаскивания поместите стекла в штатив для стекол, заполненный деионизованной водой для поддержания образцов во влажном состоянии, когда этикетки со штрих-кодами прикрепляют к предметным стеклам. Извлеките стекла, по одному за раз, из штатива для стекол и промокните матовый конец, приняв меры, чтобы срезы тканей не высохли в ходе манипуляций. Приклейте этикетку с соответствующим штрих-кодом к каждому стеклу и верните его в контейнер для стекол. Повторите процедуру для всех остальных стекол.
13. После того, как на все стекла нанесены этикетки, опорожните контейнер для стекол, вылив из него деионизованную воду, и заполните его APK Wash (1X). Стекла должны оставаться в этом растворе до начала проведения процесса окрашивания.

АВТОМАТИЧЕСКИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ СЕРИИ BENCHMARK

1. Наклейте этикетку со штрих-кодом, которая соответствует выполняемому протоколу определения антител.
2. Загрузите первичные антитела, соответствующие флаконы-дозаторы диагностического набора и необходимые вспомогательные реагенты в лоток для реагентов и поместите его в автоматическое приспособление для окрашивания гистологических препаратов. Проверьте заполненность флаконов с жидкостями и состояние контейнеров для отходов.
3. Поместите стекла в автоматическое приспособление для окрашивания гистологических препаратов.

Для всех приборов

1. Начните проведение процесса окраски
2. По завершении процесса извлеките стекла из автоматического приспособления для окрашивания гистологических препаратов.
3. В случае хромогенов DAB и Alkaline Phosphatase Red промойте в мягком моющем средстве для мытья посуды или спирте для удаления жидкого покровного материала, проведите обезвоживание, очистите и покройте перманентной заключающей средой традиционным способом.
4. В случае хромогена АЕС не проводите удаление воды и очистку. Заклучите хромоген АЕС в водорастворимую заключающую среду. Окрашенные стекла следует микроскопировать в течение 2 – 3 дней после окрашивания. Они стабильны, по меньшей мере, 2 года при надлежащем хранении при комнатной температуре (15 – 25 °С).

- Окрашка тканей зависит от обращения с тканями и их обработки перед окрашиванием. Неправильное проведение процесса фиксации, замораживания, оттаивания, промывки, сушки, нагрева, получения срезов или загромождение тканей или жидкостями может привести к артефактам, захвату антител или ложно-отрицательным результатам. Несогласующиеся результаты могут быть получены вследствие несоблюдения режимов процессов фиксации и заливания или приущей ткани неоднородности. Избыточное или неполное контр-окрашивание может затруднить правильную интерпретацию результатов.
- Клиническая интерпретация любого положительного окрашивания или его отсутствия должна проводиться в контексте истории болезни, морфологии и прочих гистопатологических критериев. Клиническая интерпретация какого-либо окрашивания или отсутствия окрашивания должна дополняться морфологическими исследованиями и оценкой соответствующих контролей, а также другими диагностическими исследованиями. Это антитело предназначено для использования в панели антител. На квалифицированном патоморфологе лежит ответственность за достаточное знание свойств антител, реагентов и методов, используемых при получении окрашенных препаратов. Окрашивание должно проводиться в сертифицированной, имеющей соответствующую лицензию лабораторией под надзором патоморфолога, который несет ответственность за проверку окрашенных предметных стекол и обеспечение адекватности положительных и отрицательных контролей.
- Компания Ventana обеспечивает заказчика антителами и реагентами в их оптимальном для использования размере, если соблюдаются прилагаемые инструкции. Любые отклонения от рекомендуемых методов проведения исследования могут обесценить ожидаемые результаты. Должны использоваться надлежащие контроли, что также должно регистрироваться документально. Пользователи, допускающие отклонения от рекомендуемых методов проведения исследования, должны нести ответственность за интерпретацию результатов, полученных на образцах ткани пациента.
- Данный продукт не предназначен для использования в проточной цитометрии; технические характеристики не были определены.
- Реагенты могут вступать в непредвиденные реакции при работе с ранее исследованными тканями. Возможность протекания непредвиденных реакций нельзя полностью исключить даже в проверенных группах тканей; это связано с биологической изменчивостью экспрессии антигена в новообразованиях или других патологических тканях.⁹ Задокументированные данные о непредвиденных реакциях передавайте в ближайшее представительство компании Ventana.
- Образцы тканей лиц, инфицированных вирусом гепатита В и содержащих поверхностный антиген (HBsAg) гепатита В, могут проявлять неспецифическое окрашивание пероксидазой хрена.¹⁰
- При использовании на стадиях блокирования нормальная сыворотка из того же животного источника, что и вторичная антисыворотка, может привести к ложно-отрицательным или к ложно-положительным результатам вследствие наличия аутоиммунных антител или естественных антител.
- Ложно-положительные результаты могут наблюдаться вследствие неспецифического связывания белков или продуктов реакции субстрата. Некоторые ткани также могут проявлять пероксидазоподобную активность (риптоциты), активность эндогенной пероксидазы (фитохром С), щелочной фосфатазы или эндогенного биотина (например: печень, головной мозг, молочные железы, почка), в зависимости от типа окрашивания с использованием мишуриной метки.¹¹
- Как и в случае любого иммуногистохимического исследования, отрицательный результат означает, что антиген не обнаружен, а не то, что антиген отсутствует в исследуемых клетках или тканях.

ОСОБЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

- Состав и концентрация данного антитела подобраны с расчетом на время инкубации 16 минут при использовании автоматического устройства для окрашивания гистопатологических препаратов BenchMark Series и 32 минут при использовании автоматического устройства для окрашивания NexES IHC совместно с диагностическим набором MIEU DAB detection kit. Вследствие различий условий фиксации и обработки тканей может оказаться необходимым увеличить или уменьшить время инкубации отдельных образцов с первичным антителом. Данное антитело не обеспечивает удовлетворительных результатов окрашивания тканей, закрепленных фиксатором Буэна. Дополнительную информацию о параметрах фиксации вы найдете в книге "Immunohistochemistry Principles and Advances".¹²
- Данные антитела в сочетании с диагностическими наборами и вспомогательными материалами компании Ventana позволяют определять

антигены, стойкие к традиционной фиксации формалином, обработке тканей и приготовлению срезов. Пользователи, допускающие отклонения от рекомендуемых методов проведения исследования, несут ответственность за интерпретацию и валидацию результатов, полученных на образцах ткани пациента.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОЖИДАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Специфичность антитела CONFIRM anti-KI-67 (30-9) была определена в ходе опытов по окрашиванию здоровых и опухолевых тканей, зафиксированных формалином и заготовленных в парафин. Антитело CONFIRM anti-KI-67 (30-9) показало перекрестную реактивность с цитоплазмой некоторых типов скелетных мышц и тканей миокарда, но такое поведение довольно сложно спутать с обычной ситуацией окрашивания ядра, содержащих KI-67. Для здоровых тканей получены следующие результаты: Для срезами головного мозга окрашивание получено в 1 из 3 случаев; для ткани мозжечка – в 0 из 3; надпочечников – в 3 из 3; яичников – в 2 из 2; поджелудочной железы – в 3 из 3; паренхиматозной железы – в 2 из 3; гипофиза – в 3 из 3; сальников – в 3 из 3; щитовидной железы – в 2 из 3; молочной железы – в 3 из 3; селезенки – окрашивание 3 образцов ткани из 3; миндалины – 3 из 3; вилочковой железы – 3 из 3; костного мозга – 0 из 3; легкого – 1 из 3; сердца – 1 из 3; пищевода – 2 из 3; желудка – 3 из 3; тонкой кишки – 2 из 3; толстой кишки – 3 из 3; печени – 1 из 3; слюнных желез – 2 из 3; почки – 2 из 3; предстательной железы – 2 из 2; тела матки – 2 из 2; шейной матки – 2 из 3; поперечно-полосатой мышцы – 0 из 3; кожных покровов – 3 из 3; мезотелия – 0 из 1. Для опухолевых тканей окрашивание KI-67 имело место в следующих случаях: глиобластома, атлантическая менингиома, аденоиднобластома и олигодендроглиомы мозга; серозная аденокарцинома яичников и сосочковая аденокарцинома слизистой; рак острого миелоидного лейкоза, рак печени, аденокарцинома портокавальной железы, пищевода, легкого, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, тела и шейки матки; сперматоцитомы и тератокарциномы; мозжечковый и сосочковый рак щитовидной железы; пролиферирующий протоковый рак молочной железы; лимфома В-клеток селезенки; три разновидности плоскоклеточного рака; мезенхимы в тонком кишечнике, гепатоцеллюлярный рак и гепатобластома; эпителиальная рабдомиома поперечно-полосатой мышечной ткани; нейробластома и нейроболастома; меланома, саркома, дифференцированный рак, карциномы и лимфома. Не наблюдалось окрашивания для следующих типов опухолевых тканей: интрадуктальный рак молочной железы; гипернephroma; лейомиома матки.
- Чувствительность зависит от сохранности антигена. Неправильное или небрежное обращение с тканью в процессе фиксации, получения срезов, заготовки или хранения сказывается на антигенной способности, уменьшая тем самым возможность определения KI-67 при помощи CONFIRM anti-KI-67 (30-9), вплоть до появления ложно-отрицательных результатов.
- Воспроизводимость (в пределах выборки) окрашивания с применением данного антитела была оценена путем окрашивания 9 срезов одной и той же ткани. Девять из 9 образцов на стеклах окрасились положительно. Была получена одинаковая интенсивность окрашивания всех образцов. Пользователь должен верифицировать воспроизводимость результатов между цитологией с помощью окрашивания нескольких серий последовательных срезов образцов с низкой, средней и высокой плотностью антигена в разные дни.
- Воспроизводимость окрашивания между разными опытами определяли путем окрашивания срезов одного и того же образца ткани в ходе 3 опытов на разных приборах. Двадцать семь срезов из 27 окрасились положительно. Была получена сравнимая интенсивность окрашивания всех образцов. Пользователь должен убедиться в воспроизводимости результатов в одном исследовании путем окрашивания нескольких наборов серийных срезов с низкой, средней и высокой активностью антигенов в одном и том же исследовании.

ПРОБЛЕМЫ И ИХ УСТРАНЕНИЕ

- Если положительный контроль обнаруживает более слабое окрашивание, чем ожидалось, следует одновременно проверить другие положительные контроли с целью выяснения того, связано ли это с первичным антителом или с одним из обычных вторичных реагентов.
- Если положительный контроль дает отрицательный результат, следует проверить, имеет ли предметное стекло соответствующую этикетку со штрих-кодом. Если предметное стекло имеет соответствующую этикетку, следует исследовать другие положительные контроли в одном и том же приборном исследовании с целью определения, связано ли это с первичным антителом или с одним из обычных вторичных реагентов. Образцы тканей могут быть

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



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

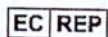
USA

+1 520 887 2155

+1 800 227 2155 (USA)



www.ventanamed.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany

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

Стабильность

Наборы реагентов следует хранить при 2-8 °С. Срок хранения не вскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 24 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке. Не замораживать! В не вскрытом виде при 2-8 °С до истечения указанного срока годности.

Комплект поставки

В комплект поставки антигена CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) входит количество реагента, достаточное для проведения 50 тестов.

1 – флакон-дозатор емкостью 5 мл с антителом CONFIRM anti-Ki-67 (30-9), содержит около 10 мкг (2 µg/мл) моноклонального иммуноглобулина кролика, активного в отношении ki-67, присутствующего в ткани. Данные антитела разведены в буфере, содержащем белок-носитель и консервант.

Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS

Наборы реагентов:

29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67)

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223.

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС производитель использует следующие символы и знаки:

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Дата изготовления
	Номер по каталогу		Содержит достаточно для n-испытаний
	Производитель		Осторожно обращаться с товаром, избегать попадания его на кожу, слизистые, внутрь организма
	Знак CE		Осторожно
	Глобальный номер предмета торговли	H317	При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию
	Температурные ограничения	P261	Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей
	Не использовать повторно	P272	Не уносить загрязненную спецодежду с места работы
	Только для диагностики <i>in vitro</i>	P280	Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица
	Код партии	P333+ P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу
	Срок годности	P362+ P364	Снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием

2008-12-05

20687RU Rev. D

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

EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе	P501	Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов
-------------------	---	------	--

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Количество реагента
3. Номер по каталогу
4. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
5. Номер лота
6. Дата производства
7. Срок годности
8. Кат. Номер Roche
9. Содержит достаточно для 50 испытаний
10. Название и адрес производителя
11. Страна происхождения
12. Предупреждение только для использования in-vitro
13. CE-маркировка
14. Температурные ограничения
15. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию
16. QR – код
17. Логотип изготовителя
18. Штрих-код
19. Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
20. Предупреждение: «Не использовать повторно»
21. Знак вторичной переработки «Петля Мебиуса»
22. Предупреждение: «Осторожно обращаться с товаром, избегать попадания его на кожу, слизистые, внутрь организма»
23. Предупреждение: «При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию» (H317)
24. Предупреждение: «Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей» (P261)
25. Предупреждение: «Не уносить загрязненную спецодежду с места работы» (P272)
26. Предупреждение: «Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица» (P280)
27. Предупреждение: «При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу» (P333+P313)
28. Предупреждение: «Снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием» (P362+P364)
29. Предупреждение: «Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов» (P501)

Маркировка флакона-дозатора

1. Наименование
2. Количество реагента
3. Номер по каталогу
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Содержит достаточно для 50 испытаний
7. Температурные ограничения
8. Условное обозначение: Глобальный номер предмета

торговли (GTIN)

9. Предупреждение только для использования in-vitro
10. CE-маркировка
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению
12. Предупреждение: «Не использовать повторно»
13. Предупреждение: «Осторожно обращаться с товаром, избегать попадания его на кожу, слизистые, внутрь организма»
14. QR-код
15. Название и адрес производителя
16. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке:

Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований in vitro к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS

Наборы реагентов:

29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67)

Регистрационное удостоверение № 2009/05437 от _____

Срок годности 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 только 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 Roche 05278384001

Кат. № 790-4286

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

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем
Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

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.

Стерилизация

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS. Наборы реагентов: 29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67) с истекшим сроком годности, 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 «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 специализированных контейнерах, 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 Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS. Наборы реагентов: 29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

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

[Логотип: Ventana (Ventana)]

[Логотип: «Рош»]

V1.0

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Наборы реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к анализаторам Ventana BenchMark XT/Ultra, NexES SS

Наборы реагентов:

29. CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67) »

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Ventana Medical Systems, Inc.» ("Вентана Медикал Системс, Инк.")

[подпись]

Дата: 11 декабря 2019 года

Эллен Хонг (Ellen Hong)

Штат Аризона,

Округ Пима

Сегодня, 11 декабря 2019 года, в моем присутствии Эллен Хонг (Ellen Hong), лично явившаяся ко мне и лично мне известная, подтвердила, что она подписала указанный документ.

Селина Б. Бибер (Celina B. Bieber)
Государственный нотариус

[Официальная печать штата Аризона]

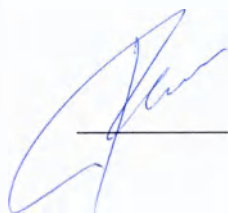
[Штамп: Селина Блоуин Бибер (Celina Blouin Bieber),
Государственный нотариус – Аризона,
Округ Пима,
Срок истечения моего поручительства 29 апреля, 2021 года]

2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кенг П.К., Сиенман Д.В. (Keng PC, Siemann DW). "Измерение активности пролиферации в моделях опухолей человека: сравнение проточно-цитометрических методов". Журнал "Радиологические онкологические исследования", 6(3):120-7, 1998.
2. Рей А., Лара П.К. (Rey A, Lara PC). "Индекс пролиферации Ki67 в опухолях верхних мочевых путей, как связанные с установленными прогностическими факторами, и выживание в долгосрочной перспективе". Журнал "Испанские архивы урологии", 51(2):204-10, 1998.
3. Бэчи К.Е., Гоун А.М. (Bacchi CE, Gown AM). "Обнаружение пролиферации клеток в сечениях тканей". "Бразильский журнал медицинских и биологических исследований", 26(7):677-87, 1993.
4. Аллиegro М. (Alliegro M). "Неоднородность спирального тельца индуцированная G(1)-арестом с амилорид гидрохлоридом". Журнал "Экспериментальное исследование клеток", 279(1):111-17, 2002.
5. Шолзен Т., Гердес Д. (Scholzen T, Gerdes J). "Белок Ki-67 из известного и неизвестного". "Журнал клеточной физиологии", 182(3):311-22, 2000.
6. Шихэнн Д.К., Хрэпчэк Б.Б. (Sheehan DC, Hrapchak BB). "Теория и практика гистотехнологии", 2-е издание. Изд-во "Си.Ви. Мосби Кампони" (The C.V. Mosby Company), Сент-Луис, 1980.
7. "Программа аккредитации лабораторий Коллегии американских патологов", "Перечень патологической анатомии", 2001.
8. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS). "Обеспечение качества для иммуноцитохимии: Утвержденное руководство". Документ NCCLS H4-A- (ISBN 1-56238-396-5). NCCLS, 940 Вест Веллей Роуд, Сьют 1400, Вейн, Пенсильвания 19087-1898 США (940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA), 1999.
9. Хермэн Д.Е., Элфонт Е.А. (Herman GE, Elfont EA). "Укрощение иммуногистохимии: новая эра контроля качества". Журнал "Биотехника и гистохимия" 66(4):194-199, 1991.
10. Омата М., Лиев К.Т., Ашкаваи М., Петерс Р.Л. (Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL). "Неиммунологическое связывание с пероксидазы хрена с поверхностным антигеном гепатита В. Возможный источник ошибок в иммуногистохимии". "Американский журнал клинической патологии" 73(5):626-32, 1980.
11. Нейджи М., Моралес А.Р. (Nadji M, Morales AR). "Иммунпероксидаза": часть 1. "Техника и подводные камни". Журнал "Лабораторная Медицина" 14:767, 1983.
12. Рош П.К., Хси Е.Д. (Roche PC, Hsi ED). "Иммуногистохимия - принципы и преимущества". "Руководство по клинической лабораторной иммунологии", 6-е издание. (Н.Р. Роуз (NR Rose) ред.) Изд-во "ЭСМ пресс" (ASM Press), 2002.

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич




Российская Федерация

Город Москва

Пятнадцатого января две тысячи двадцатого года

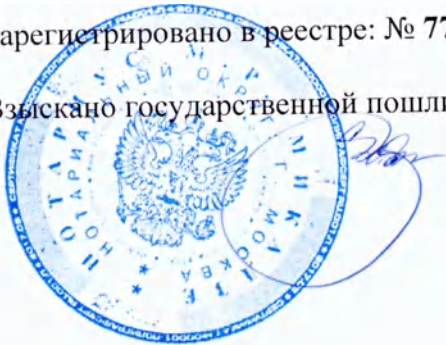
Я, Микадзе Манана Рамазовна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/823-п/77-2020- *д. 87*

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.



М.Р. Микадзе



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 11 (одиннадцать) листов.

Нотариус *М.Р. Микадзе*

