



SEELER & DR. FELLMETH  
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit  
beglaubigt.

Mannheim, den 30.06.2021

Claudia Seeler  
Notarin in Mannheim

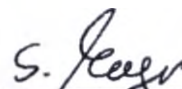


**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови  
иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys  
S100 cobas e analyzers)  
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

**РАЗРАБОТЧИК:**

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.  
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

**Approved by****Roche Diagnostics GmbH****Date: 29 June 2021****I.V.**

**Dr. Susanne Meyer**  
**Referee Regulatory Affairs**

**Stamp Roche Diagnostics GmbH**  
Sandhofer Straße 116  
D-68305 Mannheim

**2021**

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz -  
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

|             |             |          |             |
|-------------|-------------|----------|-------------|
| REF         |             | $\Sigma$ | SYSTEM      |
| 08817324190 | 08817324500 | 100      | cobas e 801 |

## Русский

## Системная информация

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| Краткое название | ACN (номер теста) |
| S100             | 10118             |

## Обратите внимание

Значение S100, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. По этой причине в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать метод, используемый для определения S100. Показатели S100, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня S100 был изменен, то значения S100, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

## Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения S100 (S100 A1B и S100 BB) в сыворотке крови человека. Это тест можно использовать:

- в качестве вспомогательного метода при ведении пациентов со злокачественной меланомой (тест Elecsys S100 не подходит для диагностики злокачественной меланомы);
- в качестве вспомогательного метода при ведении пациентов с вероятной черепно-мозговой травмой (в комплексе с клиническими данными и результатами обследования с использованием методов визуализации).

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801.

## Теоретическое обоснование

S100 представляет собой небольшой димерный белок с молекулярной массой около 10,5 кДа и принадлежит к мультигенному семейству кальций-связывающих белков.<sup>1,2</sup>

Первыми представителями этого семейства, описанными в литературе, стали белки S100 A1 ( $\alpha$ ) и S100 B ( $\beta$ ). Впервые их выделил Moore<sup>3</sup> из головного мозга быка в виде нефракционированной смеси и дал им название S100 из-за их способности полностью растворяться в 100 % насыщенном растворе сульфата аммония. На сегодняшний день идентифицирован по меньшей мере 21 представитель семейства S100.<sup>4</sup>

Белки S100 A1 и S100 B преимущественно экспрессируются клетками центральной нервной системы, главным образом астроцитами, но также могут экспрессироваться клетками меланомы и в небольших количествах в других тканях. Этот функциональный белок, который состоит из гетеро- или гомодимеров A1 и B, участвует во многих внутри- и внеклеточных регуляторных процессах.<sup>1,5,6</sup>

У пациентов, страдающих злокачественной меланомой, особенно II, III и IV стадии, повышенные уровни S100 в сыворотке крови могут указывать на прогрессирование заболевания. У таких пациентов серийные измерения можно применять для динамического наблюдения и контроля эффективности терапии.<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup>

Кроме того, уровни S100 в спинномозговой жидкости (СМЖ) и периферической крови повышаются при различных поражениях головного мозга.

Белок S100 может быть обнаружен у пациентов с повреждением мозга, обусловленным рядом факторов, например при черепно-мозговой травме<sup>14,15,16,17,18,19,20,21</sup> или инсульте.<sup>22,23,24</sup>

## Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 12 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к S100 B, и специфичное к S100 B моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом<sup>a)</sup>, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как S100.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5,8 мл:  
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл;  
консервант.
- R1 Анти-S100 B-Ат-биотин, 1 флакон, 9,9 мл:  
Биотинилированное моноклональное антитело к S100 (мышинное)  
1,0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7,2; консервант.
- R2 Анти-S100 B-Ат-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 флакон, 9,9 мл:  
Моноклональное антитело к S100 (мышинное), меченное  
рутениевым комплексом, 1,0 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л,  
pH 7,2; консервант.

## Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.  
Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.  
Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.  
Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

## Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

## Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

# Elecsys S100

**cobas®**

|                                   |                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------|
| Стабильность:                     |                                        |
| в нескрытом виде при 2-8 °C       | до истечения указанного срока годности |
| На анализаторе <b>cobas e 801</b> | 16 недель                              |

## Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования был признан подходящим указанный ниже вид материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Не используйте плазму крови.

Стабильность: 8 часов при 20-25 °C, 2 дня при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C ( $\pm 5$  °C). Образцы можно замораживать не более 5 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

## Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

## Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 03289834190, S100 CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e 801**
- Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 801**:
  - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
  - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
  - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 чашек для ProCell II M и CleanCell M
  - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
  - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
  - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 адаптера для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока (Liquid Flow Cleaning Detection Unit)
  - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 адаптер для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки (Liquid Flow Cleaning PreWash Unit)
  - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

## Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому

анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

## Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно стандартных образцов, приготовленных с использованием точных навесок белка S100 B.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

**Частота калибровки:** Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты **cobas e** на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

## Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Universal.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

## Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в мкг/л, нг/мл или пг/мл).

## Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

## Эндогенные вещества

| Вещество             | Испытанная концентрация                    |
|----------------------|--------------------------------------------|
| Билирубин            | $\leq 1130$ мкмоль/л или $\leq 66$ мг/дл   |
| Гемоглобин           | $\leq 0.621$ ммоль/л или $\leq 1000$ мг/дл |
| Интралипид           | $\leq 2000$ мг/дл                          |
| Биотин               | $\leq 4912$ нмоль/л или $\leq 1200$ нг/мл  |
| Ревматоидные факторы | $\leq 1200$ МЕ/мл                          |
| IgG                  | $\leq 5.0$ г/дл                            |

| Вещество | Испытанная концентрация |
|----------|-------------------------|
| IgA      | ≤ 1.6 г/дл              |
| IgM      | ≤ 1.0 г/дл              |

Критерий: для концентраций ≤ 0.05 мкг/л отклонение составляет ≤ 0.005 мкг/л. Для концентраций > 0.05 мкг/л отклонение составляет ≤ 10 %.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях S100 до 10 мкг/мл.

#### Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны перечисленные ниже отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии. Влияния на результаты теста не обнаружено.

#### Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

| Лекарственное вещество | Испытанная концентрация |
|------------------------|-------------------------|
| Цисплатин              | 50 мг/л                 |
| Доксорубин             | 200 мг/л                |
| Дакарбазин             | 5000 мг/л               |
| Интерферон α           | 15 млн МЕ/л             |

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

#### Пределы и диапазоны измерений

##### Диапазон измерений

0.015-30 мкг/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.015 мкг/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 30 мкг/л.

##### Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.005 мкг/л

Предел обнаружения = 0.015 мкг/л

Предел количественного определения = 0.02 мкг/л

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95<sup>го</sup> перцентиля при n ≥ 60 измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

#### Разведение

Образцы с концентрациями S100 выше диапазона измерений могут быть разведены с помощью Elecsys S100 Cal1 или сыворотки крови человека, отрицательной по S100. Использование Diluent Universal не рекомендуется. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет

1:5 (разведение вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 1.0 мкг/л.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

#### Ожидаемые значения

- Клинически здоровые взрослые люди и пациенты со злокачественной меланомой

При проведении измерений с использованием теста Elecsys S100 в образцах, отобранных у клинически здоровых людей и пациентов, страдающих злокачественной меланомой на разных стадиях, которые проходили обследование в рамках диспансерного наблюдения, были получены следующие значения:

| Группа                                                                                             | Подгруппа                                      | Количество образцов (пациентов) | Медиана мкг/л | 95-й перцентиль | Количество образцов выше порогового значения (> 0.105 мкг/л) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| Клинически здоровые взрослые люди                                                                  |                                                | 206 (206)                       | 0.046         | 0.105           | 10 из 206 (4.9 %)                                            |
| Пациенты со злокачественной меланомой (все стадии, обследование в рамках диспансерного наблюдения) | БПЗс                                           | 821 (408)                       | 0.044         | 0.109           | 45 из 821 (5.5 %)                                            |
|                                                                                                    | Метастазы в регионарные лимфатические узлы     | 32 (24)                         | 0.047         | 0.120           | 4 из 32 (12.5 %)                                             |
|                                                                                                    | Метастазы в кожу/отдаленные лимфатические узлы | 21 (15)                         | 0.093         | 0.511           | 10 из 21 (47.6 %)                                            |
|                                                                                                    | Отдаленные/висцеральные метастазы              | 70 (48)                         | 0.077         | 0.759           | 30 из 70 (42.9 %)                                            |

- b) Количество образцов > 95-го перцентиля значений в группе здоровых взрослых людей  
c) Без признаков заболевания, без опухолей

- Взрослые пациенты с вероятной черепно-мозговой травмой

У пациентов с черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести (13-15 по шкале комы Глазго — ШКГ) и хотя бы одним симптомом оценивали значения, полученные с помощью теста Elecsys S100 в течение 3 часов после травмы. В течение 6 часов после получения травмы проводили компьютерную томографию (КТ) головы. При использовании значения 95-го перцентиля в группе клинически здоровых лиц (0.105 мкг/л) в качестве порогового значения были получены следующие результаты для теста Elecsys S100 по сравнению с референсной КТ:

Отрицательная прогностическая значимость (NPV) 99.7 %, положительная прогностическая значимость (PPV) 11 %, чувствительность 98.8 %, специфичность 32.9 % (95 % доверительный интервал: NPV 99.1-100 %, PPV 8.7-13.3 %, чувствительность 96.4-100 %, специфичность 30-35.8 %).

|                        | КТ, положит.    | КТ, отрицат. | Всего |
|------------------------|-----------------|--------------|-------|
| Elecsys S100, положит. | 83              | 670          | 753   |
| Elecsys S100, отрицат. | 1 <sup>d)</sup> | 329          | 330   |
| Всего                  | 84              | 999          | 1083  |

d) 0.098 мкг/л

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

#### Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут различаться.

# Elecsys S100

**cobas®**

## Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

| Анализатор cobas e 801      |                        |                         |                       |                                   |                       |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                             |                        | Повторяемость           |                       | Внутрилабораторная прецизионность |                       |
| Образец                     | Среднее значение мкг/л | Станд. откл. (SD) мкг/л | Коеф. вариации (CV) % | Станд. откл. (SD) мкг/л           | Коеф. вариации (CV) % |
| Сыворотка крови человека 1  | 0.030                  | 0.001                   | 4.1                   | 0.002                             | 7.8                   |
| Сыворотка крови человека 2  | 0.035                  | 0.001                   | 3.6                   | 0.002                             | 6.9                   |
| Сыворотка крови человека 3  | 0.122                  | 0.003                   | 2.4                   | 0.005                             | 4.1                   |
| Сыворотка крови человека 4  | 16.0                   | 0.356                   | 2.2                   | 0.720                             | 4.5                   |
| Сыворотка крови человека 5  | 25.2                   | 0.502                   | 2.0                   | 1.24                              | 4.9                   |
| PC <sup>e</sup> Universal 1 | 0.198                  | 0.002                   | 1.2                   | 0.007                             | 3.4                   |
| PC Universal 2              | 2.39                   | 0.022                   | 0.9                   | 0.070                             | 2.9                   |

e) PC = контрольный материал PreciControl

## Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys S100, [REF] 07027800190 (анализатор cobas e 801, y), с тестом Elecsys S100, [REF] 03175243190 (анализатор cobas e 601, x), были получены следующие корреляции (мкг/л):

Количество исследованных образцов: 383

Регрессия Пассинга — Баблока<sup>25</sup> Линейная регрессия

$$y = 0.958x + 0.0008 \quad y = 0.952x + 0.0811$$

$$r = 0.971 \quad r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 0.0184 до 29.6 мкг/л.

При сравнении теста Elecsys S100, [REF] 08817324190 (y), с тестом Elecsys S100, [REF] 07027800190 (x), были получены следующие корреляции (мкг/л):

Количество исследованных образцов: 162

Регрессия Пассинга — Баблока<sup>25</sup> Линейная регрессия

$$y = 1.007x + 0.0011 \quad y = 0.991x + 0.0950$$

$$r = 0.979 \quad r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.0154 до 29.6 мкг/л.

## Список литературы

- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637-668.
- Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;4:417-429.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm* 1965;19:739-744.
- Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of S100 Proteins. *Microscopy Research and Technique* 2003;60:540-551.
- Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 Proteins: Structure, Function and Pathology. *Frontiers in Bioscience* 2002;7:1356-1368.

- Zimmer DB, Sadosky PW, Weber DJ. Molecular Mechanisms of S100-Target Protein Interactions. *Microscopy Research and Technique* 2003;60:552-559.
- Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, et al. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:924-928.
- Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA, et al. Serum S100β protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 2001;18:109-120.
- Krähn G, Kaskel P, Sander S, et al. S100β is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Cancer Research* 2001;21:1311-1316.
- von Schoultz E, Hansson LO, Djureen E, et al. Prognostic value of serum analysis S-100β protein in malignant melanoma. *Melanoma Research* 1996;6:133-137.
- Abraha HD, Fuller LC, Vivier AW, et al. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997;137:381-385.
- Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, et al. Diagnostic Value and Prognostic Significance of Protein S-100 β, Melanoma-Inhibitory Activity, and Tyrosinase/MART-1 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction in the Follow-Up of High-Risk Melanoma Patients. *Cancer* 2003;97(7):1737-1745.
- Hauschild A, Engel G, Brenner W, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *British Journal of Dermatology* 1999;140:1065-1071.
- de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA, et al. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients – a comparison with healthy controls. *Acta Neurol Scand* 2001;103:175-179.
- Herrmann M, Curio N, Jost S, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:95-100.
- Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Injury* 2000;14:1047-1055.
- Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 2001;25:93-97.
- Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000;17:113-121.
- Townend WJ, Guy MJ, Martin B, et al. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:542-546.
- Bouvier D, Castellani C, Fournier M, et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clin Biochem* 2011;44(10-11):927-929. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.05.004.
- Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M, et al. Reference ranges for neuroprotein S-100B: from infants to adolescents. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1296-1299. doi:10.1515/CCLM.2008.262.
- Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW, et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:366-370.
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:101-105.
- Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, et al. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:1631-1635.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

# Elecsys S100

**cobas**<sup>®</sup>

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

## Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. [dialog. Roche.com](http://dialog. Roche.com) для определения используемых символов):

|            |                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------|
| CONTENT    | Состав набора                                                        |
| SYSTEM     | Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов |
| REAGENT    | Реагент                                                              |
| CALIBRATOR | Калибратор                                                           |
| →          | Объем после восстановления или смешивания                            |
| GTIN       | Номер в системе международной торговли                               |

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм  
[www. Roche.com](http://www. Roche.com)



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

### Показания

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения S100 (S100 A1B и S100 BB) в сыворотке крови человека. Это тест можно использовать:

- в качестве вспомогательного метода при ведении пациентов со злокачественной меланомой (тест Elecsys S100 не подходит для диагностики злокачественной меланомы);
- в качестве вспомогательного метода при ведении пациентов с вероятной черепно-мозговой травмой (в комплексе с клиническими данными и результатами обследования с использованием методов визуализации).

Электрохемилуминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801.

### Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

### Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

### Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 0,05 мкг/л – 0,15 мкг/л не более 5%, в диапазоне концентраций 0,15 мкг/л – 30 мкг/л не более 7%.

### Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 0,13 мкг/л - 30 мкг/л в пределах 90-110%.

### Тест на открытие

Восстановление смешанного образца 1 Cal 1 S100 и образца 2 Cal 2 S100 в пределах 90 – 110%.

### Интерсепт

| Интерсепт | Диапазон концентраций |
|-----------|-----------------------|
|           | мкг/л                 |
| 20 %      | 1–10                  |
| 50 %      | 10–20                 |
| 80 %      | 20–27                 |

### Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,015 мкг/л.

### Аналитическая специфичность

Перекрестная реактивность димеров S100A1 ( $\alpha\alpha$ ) составляет <1%.

### pH

|                |            |
|----------------|------------|
| R1 (при 20 °C) | 7,0 – 7,4  |
| R2 (при 25 °C) | 7,1 – 7,3  |
| M              | 7,4 ± 0,05 |

### Плотность

|    |                               |
|----|-------------------------------|
| R1 | 0,911-1,113 г/см <sup>3</sup> |
| R2 | 0,911-1,113 г/см <sup>3</sup> |
| M  | 1,01 г/см <sup>3</sup> ± 5%   |

### Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C до истечения указанного срока годности (максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.).

### Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилуминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys S100 cobas e analyzers).

### Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться.

Одна кассета рассчитана на 100 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с черной крышкой - R1, объем реагента во флаконе 9,9 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 9,9 мл.

### Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 78 ±10% мм x 22 ±10% мм x 81,65 ±10% мм

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

#### Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина (всей крышки): 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки): 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки): 28,8 мм ±10%

#### Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ±10%

#### Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ±10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 97 мм ±10% x 35 мм ±10% x 115 мм ±10%.

Вес: 105 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

### Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

| Символ | Определение                            | Символ | Определение                       |
|--------|----------------------------------------|--------|-----------------------------------|
|        | Внимание, см. инструкцию по применению |        | Только для диагностики in vitro   |
|        | Номер по каталогу                      |        | Номер лота                        |
|        | Производитель                          |        | Срок годности                     |
|        | СЕ-маркировка                          |        | Содержимое                        |
|        | Глобальный номер предмета торговли     |        | Дата изготовления                 |
|        | Температурные ограничения              |        | Содержит достаточно для испытаний |
|        | QR-код                                 |        | Хранить вертикально               |

## Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Только для диагностики in vitro
8. СЕ-маркировка
9. Температурный диапазон
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата изготовления
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

## Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурный диапазон
7. Только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
11. ACN (номер теста)
12. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху

## Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys S100 cobas e analyzers)

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

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

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 08817324190

## 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 «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") 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.

## 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.

## Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys S100 cobas e analyzers) 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.

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

#### Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") 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 «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys S100 cobas e analyzers) 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 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 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.

#### Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

cobas e801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

Используются совместно с: Набор калибраторов для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических Elecsys и cobas e (S100 CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7\* 23\*68161 Маннхайм

**Удостоверение копии**

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, 30.06.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)\*№ 7, 23\*68161 Маннхайм \* Идентификационный номер  
плательщика НДС DE308834223  
Тел. +49621860862-0 \* Факс +49 621 860 862-89 \* [KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE](mailto:KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE) \* [WWW.NOTARIAT-Q7.DE](http://WWW.NOTARIAT-Q7.DE)

# Elecsys S100

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения S100 в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys S100 cobas e analyzers)**

производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

## РАЗРАБОТЧИК:

**«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.  
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия  
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 29 июня 2021 года

от имени

[подпись]

Д-р Сусанна Майер (Susanne Meyer)

Специалист отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdar); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

## Список литературы

- 1 Донато Р. (Donato R). "S100: мультигенное семейство модулированных кальцием белков типа EF-hand с внутриклеточными и внеклеточными функциональными ролями". "Международный журнал биохимии и клеточной биологии" 2001;33:637-668.
- 2 Циммер Д.Б., Корнуолл Е.Х., Ландар А. (Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A) и др. "Семейство белков S100: история, функции и экспрессия". Журнал "Бюллетень исследований мозга" 1995;4:417-429.
- 3 Мур Б.В. (Moore BW). "Растворимый белок, характерный для нервной системы". Журнал "Сообщения по биохимическим и биофизическим исследованиям" 1965;19:739-744.
- 4 Донато Р. (Donato R). "Внутриклеточные и внеклеточные роли белков S100". Журнал "Микроскопические исследования и техника" 2003;60:540-551.
- 5 Хайцманн К.В., Фритц Д., Шефер Б.В. (Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW). "Белки S100: Структура, функции и патология". Журнал "Границы в области биологических наук" 2002;7:1356-1368.
- 6 Циммер Д.Б., Садоски П.В., Вебер Д.Д. (Zimmer DB, Sadosky PW, Weber DJ). "Молекулярные механизмы взаимодействия белков-мишеней S100". Журнал "Микроскопические исследования и техника" 2003;60:552-559.
- 7 Гуо Х.Б., Штоффель-Вагнер Б., Бирвит Т. (Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T) и др. "Клиническое значение сывороточного S100 при метастатической злокачественной меланоме". "Европейский журнал рака" 1995;31A:924-928.
- 8 Мохаммед М.К., Абраха Х.Д., Шервуд Р.А. (Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA) и др. "Сывороточный белок S100β как маркер активности заболевания у пациентов со злокачественной меланомой". Журнал "Медицинская онкология" 2001;18:109-120.
- 9 Кран Д., Каскель П., Зандер С. (Krähn G, Kaskel P, Sander S) и др. "S100β является более надежным опухолевым маркером в периферической крови у пациентов с недавно возникшими метастазами меланомы по сравнению с MIA, альбумином и лактатдегидрогеназой". Журнал "Исследование рака" 2001;21:1311-1316.
- 10 фон Шульц Е., Ханссон Л.О., Джуриен Е. (von Schoultz E, Hansson LO, Djureen E) и др. "Прогностическое значение сывороточного анализа белка S-100β при злокачественной меланоме". Журнал "Исследование меланомы" 1996;6:133-137.
- 11 Абраха Х.Д., Фуллер Л.К., Вивье А.В. (Abraha HD, Fuller LC, Vivier AW) и др. "Сывороточный белок S-100: потенциально полезный прогностический маркер при меланоме кожи". "Британский журнал дерматологии" 1997;137:381-385.
- 12 Гарбе К., Лейтер У., Эллангер У. (Garbe C, Leiter U, Ellwanger U) и др. "Диагностическая ценность и прогностическая значимость белка S-100 β, ингибирующей меланому активности и обратной транскрипции полимеразной цепной реакции тирозиназы/MART-1 в последующем наблюдении за пациентами с меланомой высокого риска". Журнал "Рак" 2003;7:1737-1745.
- 13 Хошильд А., Энгел Д., Бреннер В. (Hauschild A, Engel G, Brenner W) и др. "Прогностическая ценность сыворотки S100 β для мониторинга пациентов с метастатической меланомой во время химиотерапии и/или иммунотерапии". "Британский журнал дерматологии" 1999;140:1065-1071.
- 14 де Круйк Д.Р., Лефферс П., Менхир П.П.К.А. (de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA) и др. "S-100B и нейроспецифическая енолаза в сыворотке крови пациентов с легкой черепно-мозговой травмой - сравнение со здоровой контрольной группой". "Скандинавский журнал протоколов неврологии" 2001;103:175-179.
- 15 Херрманн М., Курио Н., Джост С. (Herrmann M, Curio N, Jost S) и др. "Высвобождение биохимических маркеров повреждения нейрональной и глиальной ткани головного мозга связано с краткосрочным и долгосрочным нейropsychологическим исходом после черепно-мозговой травмы". "Журнал неврологии, нейрохирургии и психиатрии" 2001;70:95-100.
- 16 Ингебригтсен Т., Ромнер Б., Маруп-Дженсен С. (Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S) и др. "Клиническая ценность измерений сывороточного белка S-100 при незначительной травме головы: скандинавское многоцентровое исследование". Журнал "Черепно-мозговые травмы" 2000;14:1047-1055.

- 17 Бибертейлер П., Муссак Т., Видеманн Е. (Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E) и др. "Оценка S-100b как специфического маркера повреждения нейронов вследствие незначительной травмы головы". "Всемирный хирургический журнал" 2001;25:93-97.
- 18 Херрманн М., Джост С., Кутц С. (Herrmann M, Jost S, Kutz S) и др. "Временной профиль высвобождения нейробиохимических маркеров повреждения головного мозга после черепно-мозговой травмы связан с внутримозговой патологией, показанной на компьютерной томографии черепа". Журнал "Нейротравмы" 2000;17:113-121.
- 19 Тоуненд В.Д., Гай М.Д., Мартин Б. (Townend WJ, Guy MJ, Martin B) и др. "Прогнозирование исхода травмы головы в отделении неотложной помощи: роль S-100B?" "Журнал неврологии, нейрохирургии и психиатрии" 2002;73:542-546.
- 20 Бувье Д., Кастеллани К., Фурнье М. (Bouvier D, Castellani C, Fournier M) и др. "Референсные диапазоны для сывороточного белка S100B в течение первых трех лет жизни". Журнал "Клиническая биохимия" 2011;44(10-11):927-929. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.05.004.
- 21 Кастеллани К., Стоякович Т., Чичоки М. (Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M) и др. "Референсные диапазоны для нейротропина S-100B: от младенцев до подростков". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2008;46(9):1296-1299. doi:10.1515/CCLM.2008.262.
- 22 Абраха Х.Д., Баттервос Р.Д., Бэт П.М.В. (Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW) и др. "Сывороточный белок S-100, связь с клиническим исходом при остром инсульте". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1997;34:366-370.
- 23 Фассбендер К., Шмидт Р., Шрейнер А. (Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A) и др. "Утечка мозговых белков в периферическую кровь: временной профиль и диагностическая ценность при раннем ишемическом инсульте". Журнал "Неврологические науки" 1997;148:101-105.
- 24 Торнхилл С., Тисдейл Д.М., Мюррей Д.Д. (Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD) и др. "Инвалидность у молодых людей и взрослых через год после травмы головы: проспективное когортное исследование". "Британский медицинский журнал" 2000;320:1631-1635.
- 25 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)  
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик  
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать седьмого июля две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую  
подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021- 1-2211

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Т.А. Камышная

Прошнуровано, пронумеровано и  
скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

Т.А. Камышная

