

13. Fischer H.P., Ortiz-Pallardo M.E., Ko Y., Esch C., Zhou H. Chronic liver disease in heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency PiZ. *J. Hepatol.* 2000; 33(6): 883–92.
14. Goltz D., Hittetiya K., Vossing L.M., Kirfel J., Spengler U., Fischer H.P. alpha-Antitrypsin PiMz heterozygosity has an independent aggravating effect on liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Virchows Arch.* 2014.
15. Gomez F.P., Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8(2): 81–6.

Поступила 27.05.15  
Received 27.05.15

## ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.11-006.04-074

Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Бутов А.А., Корчагина И.А., Тузеева А.Ю., Фомина А.В.

### СПОСОБ УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 432017, г. Ульяновск

*Рак яичников – наиболее частая причина смерти от злокачественных новообразований у женщин. При этом не существует патогномичных симптомов, позволяющих с достаточной степенью достоверности диагностировать стадию процесса. Последнее же является определяющим не только при выборе схемы лечения, но и для соотношения предполагаемых результатов лечения с экономическими факторами в целях оценки эффективности затрат при ведении таких больных. Целью исследования была разработка способа уточняющей диагностики прогрессирующих форм рака яичников на основе оценки окислительной модификации белков в плазме крови. У 100 пациенток с первичным раком яичников (III и IV стадии по FIGO) в плазме крови по стандартизированным методикам определен 21 показатель: абсолютное количество лейкоцитов, абсолютное и относительное количество нейтрофилов, продукты окислительной модификации белков основного и кетонного характера (при длинах волн 356, 370, 430, 530 нм), Her-2/neu, СА-125, матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в сыворотке крови и нейтрофилах, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, ИЛ-1β, интерферон-γ, фактор некроза опухоли α, малоновый диальдегид, каталаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза. Для каждого параметра с помощью метода наименьших квадратов проведена аппроксимация относительных частот плотностью распределения Рэя. Построены функции отношения правдоподобия и определены для каждого показателя интервалы на каждой стадии. Достоверность аппроксимации подтверждена при проверке гипотезы соответствия практических значений параметров теоретическому закону плотности распределения критерием Пирсона. Полученные результаты позволяют утверждать, что уровень окислительной модификации белков может служить достоверным показателем для дифференциальной диагностики III и IV стадий рака яичников.*

**Ключевые слова:** рак яичников; диагностика; окислительная модификация белков.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 32–36.

Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Antonееva I.I., Butov A.A., Korchagina I.A., Tuzeeva A.Yu., Fomina A.V.

THE MODE OF CLARIFYING DIAGNOSTIC OF PROGRESSING FORMS OF OVARIAN CARCINOMA

The Ulyanovsk state university, 432017 Ulyanovsk, Russia

*The ovarian carcinoma is the most frequent cause of death because of malignant neoplasms in women. At that, there is no pathognomonic symptoms permitting diagnosing stage of process with sufficient degree of confidence. This is a determinative not only for choosing treatment regimen but also for correlation of expected results of treatments with economic factors with purpose to evaluate cost effectiveness under monitoring of these patients. The study was carried out to develop mode of clarifying diagnostic of progressing forms of ovarian carcinoma on the basis of evaluation of oxidative modification of proteins in blood plasma. In 100 female patients with primary ovarian carcinoma (stage III and IV according FIGO) in blood plasma 21 indicators were determined in blood plasma using standardized techniques: absolute number of leukocytes, absolute and relative number of neutrophils, products of oxidative modification of proteins of basic and ketonic character (under wavelength of 356, 370, 430, 530 nm), Her-2/neu, CA-125, matrix metalloproteinase 2 and 9 in blood serum and neutrophils, interleukin-6, interleukin-10, interleukin-1β, interferon-γ, tumor necrosis factor-α, malonic dialdehyde, catalase, glutathione transferase, glutathione reductase. The least squares method was applied to every parameter to approximate relative rates by density of Rayleigh distribution. For*

Для корреспонденции: Генинг Татьяна Петровна, Naum-53@yandex.ru  
For correspondence: Gening T.P., Naum-53@yandex.ru

every indicator likelihood ratio functions of likelihood ratio were constructed and intervals at every stage were determined. The reliability of approximation was proved under testing with Pearson criterion hypothesis of compliance of practical values of parameters to theoretical law of density of distribution. The results permit to assert that level of oxidative modification of proteins can be used as a reliable indicator for differentiated diagnostic of stage III and IV of ovarian carcinoma.

Key words: ovarian carcinoma; diagnostic; oxidative modification

The study was organized and carried out with support of public task by Minobrnauka of Russia

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (10): 32–36. (in Russ.)

**Введение.** Наиболее частая причина смерти от злокачественных новообразований у женщин – рак яичников (РЯ) [1]. Согласно данным EuroCare-5 Study, пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 30% [2]. Ежегодно в России регистрируется 11,7 тыс. злокачественных новообразований яичников и 7,3 тыс. летальных исходов от них [3]. Низкая выживаемость при РЯ – следствие поздней диагностики. На сегодня в 70% случаев диагностируется распространенная стадия заболевания [4]. Увеличение за последнее десятилетие пятилетней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников в Европе на 3%, а в США – на 4% объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм РЯ и герминогенных опухолей.

Экономический ущерб, связанный с последствиями заболеваемости населения злокачественными опухолями, составляет в настоящее время порядка 90 млрд руб. в год и, по мнению ряда авторов, будет и дальше увеличиваться [5]. Поэтому необходимо соотносить результаты лечения с экономическими факторами для определения эффективности затрат при ведении больных РЯ. Сегодня существует точка зрения о нецелесообразности химиотерапии раковых больных на терминальной стадии заболевания [6–9]. В связи с этим возрастает актуальность уточняющей диагностики распространенной (III–IV стадии) формы рака.

Злокачественные опухоли яичников характеризуются бессимптомностью течения процесса. Не существует патогномичных симптомов для неоплазий гонад. Диагностика РЯ, согласно рекомендациям Национального руководства [10], включает, помимо прецизионного сбора анамнеза, полного физикального, бимануального, ректовагинального обследования, абдоминальную и трансвагинальную ультразвуграфию и компьютерную томографию, а также развернутые биохимические и общеклинические анализы крови и исследование уровня опухолевых маркеров. Для постановки окончательного диагноза проводится адекватное хирургическое стадирование. Нами был проведен анализ биохимических и гематологических показателей крови 404 больных РЯ и установлено отсутствие статистически значимой разницы между этими показателями на различных клинических стадиях заболевания, а также отсутствие значимых корреляционных связей между вышеуказанными показателями и стадией РЯ [11]. Мы также не выявили корреляции между уровнем онкомаркера СА-125 и стадией злокачественного процесса у первичных больных РЯ. Согласно данным литературы, изменение метаболизма кислорода играет значительную роль в канцерогенезе [12]. Показано, что переключение метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз связано с усилением образования активных форм кислорода [13]. При этом усиливается перенос электронов через пентозомонофосфатный путь на НАДФН и GSH. В итоге в неоплазме изменяется редокс-гомеостаз [14]. Существует точка зрения, согласно которой высокая пролиферативная активность, лекарственная резистентность, снижение апоптоза и иммортализация опухолевых клеток могут быть опосредованы повышением уровня активных форм кислорода, приводящим к изменению экспрессии генов [15]. Окислительная модификация белков (ОМБ) считается одним из ранних и надежных инди-

каторов нарушения редокс-гомеостаза [16]. Продукты ОМБ – карбонильные производные белков – имеют длительный период полураспада; их количество возрастает не только в результате посттрансляционной окислительной модификации, но и вследствие протеолитической деструкции. Целью нашего исследования была разработка способа уточняющей диагностики прогрессирующих форм РЯ на основе определения уровня ОМБ в плазме крови.

**Материалы и методы.** Обследованию подверглись 100 пациенток с диагнозом первичный РЯ III–IV стадии по FIGO, впервые лечившихся в период с 01.2010 г. по 08.2013 г. в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. У каждой пациентки в плазме крови по стандартизированным методикам был определен 21 показатель: количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровни металлопротеиназ (ММП) 2 и 9 в нейтрофилах и в сыворотке крови, уровни цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), уровни Her-2/neu и СА-125, четыре показателя ОМБ, а также уровень малонового диальдегида, активность глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и каталазы.

Для каждого показателя здоровья  $x_p$ ,  $i = 1, \dots, N$ ,  $i \in \mathbb{N}$ , были построены функции  $\{p_1^i(x)\}_{i=1, \dots, N}$  и  $\{p_2^i(x)\}_{i=1, \dots, N}$ , каждая из которых описывает плотности вероятностей каждой стадии заболевания из двух исследуемых. На основании этих функций для каждого показателя было построено отношение правдоподобия [3]

$$\{z^i(x) = p_2^i(x)/p_1^i(x)\}, i = 1, \dots, N. \quad (1)$$

Таким образом, для каждого показателя  $x_p$ ,  $i = 1, \dots, N$ ,  $i \in \mathbb{N}$ , были определены интервалы  $(a_i; b_i)$  и  $(c_i; d_i)$ ,  $k \geq 1$ , где  $z_i \geq D$  и  $z_i \leq 1/D$  соответственно ( $D$  – пороговое значение). Объединим интервалы  $(a_i; b_i)$ ,  $k \geq 1$  во множество  $K_2^i = \{U_{k \geq 1} (a_i; b_i)\}$  и  $(c_i; d_i)$ , во множество  $K_1^i = \{U_{k \geq 1} (c_i; d_i)\}$  соответственно.

Для каждого показателя здоровья  $x_p$ ,  $i = 1, \dots, 21$ , на каждой стадии заболевания значения признаков были упорядочены путем уменьшения в 10–100 раз.

**Результаты и обсуждение.** Рассмотрим три ситуации:

1) если  $\exists i_0$  такое, что  $y_{j_0} \in K_j^0$ ,  $j = 1, 2$ , то требуется проверить, чтобы  $\forall i \neq i_0, y_i \in K_j^i$ . Если нет противоречия, можно диагностировать  $j$  стадию заболевания;

2) если  $\exists i_0$  такое, что  $y_{j_0} \in K_j^0$ ,  $j = 1, 2$ , то требуется проверить, чтобы  $\forall i \neq i_0, y_i \in K_j^i$ . Если есть противоречие, то увеличиваем  $D$  на 3–10%;

3) нет ни одного такого  $i_0$ , что  $y_{j_0} \in K_j^0$ , то рассчитываем значение

$$\bar{z} = \prod_{i=1}^N z^i. \quad (2)$$

Если  $\bar{z} \leq 1/\bar{D}$  или  $\bar{z} \geq \bar{D}$ , то можно однозначно диагностировать соответствующую стадию заболевания, если же  $1/\bar{D} < \bar{z} < \bar{D}$ , то нельзя однозначно судить о том, какая стадия заболевания у пациента.

В соответствии со статистикой каждый параметр был поделен на 5 групп. Была проведена аппроксимация статистики плотностью распределения  $p(x) = x/\sigma^2 \exp(-x^2/2\sigma^2)$  методом наименьших квадратов [4]. Оптимальные значения  $\sigma$  представлены в табл. 1–3.

П р и м е р. Пусть пороговое значение  $D=1$ , тогда интервалы показателей определены следующим образом (табл. 4–6).

Таблица 1

**Оптимальные значения  $\sigma$  (лейкоциты, нейтрофилы, Her-2/neu, CA-125, ММП-2, ММП-9 в нейтрофилах) для III и IV стадий РЯ**

Стадия	Лейкоциты	Нейтрофилы	Her-2/neu	CA-125	ММП-2	ММП-9
III	0,79675	0,596502	1,96315	1,20299	0,650714	1,380432
IV	1,86213	0,8433268	1,94747	1,18701	0,63294	2,034398

Рассмотрим пациентку с III стадией заболевания (табл. 7). В результате анализа по тринадцати параметрам (№№ 1, 2, 4–6, 8, 10, 12–14, 18, 20 и 21) можно диагностировать III стадию, по остальным восьми (№№ 3, 7, 9, 11, 15–17 и 19) – IV стадию заболевания. Так как в данном случае невозможно однозначно диагностировать стадию, то, используя формулу (2), получим  $\bar{z} = 2,74796E-13$ . Пусть пороговое значение  $\bar{D}=1$ , тогда  $\bar{z} < \bar{D}$ , следовательно, у пациентки можно диагностировать III стадию РЯ.

Рассмотрим пациентку с IV стадией заболевания (табл. 8). По трем параметрам можно диагностировать III стадию, по остальным восемнадцати – IV стадию заболевания. Так как в данном случае невозможно однозначно определить стадию, то, используя формулу (2), получим  $\bar{z} = 28089,27$ . Пусть пороговое значение  $\bar{D}=1$ , тогда  $\bar{z} > \bar{D}$ , следовательно, у пациентки можно диагностировать IV стадию заболевания.

*Достоверность аппроксимации.* Достоверность аппроксимации была подтверждена при проверке гипотезы соответ-

ствия практических значений параметров теоретическому закону плотности распределения критерием Пирсона [3]. Для проверки вводится статистика

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N (f^{теор} - f^{факт})^2 / N f^{теор}, \quad (3)$$

где  $N$  – количество групп показателей,  $N = 5$ . Гипотеза принимается, когда  $\chi^2 < \chi^2_{\alpha, N}$ , где  $\alpha$  – уровень значимости. Достоверность аппроксимации рассчитывается как  $\gamma = 1 - \alpha$ .

С использованием предполагаемых параметров дообследования было проведено уточнение стадии у 100 пациенток с первичным РЯ, получавших лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. У 21 из них стадия злокачественного процесса была изменена: у 9 больных – с IV на III и у 12 пациенток – с III на IV.

С учетом полученных данных у больных с уточненной III стадией процесса было увеличено количество курсов полихимиотерапии с 4 до 6; пациенткам с уточненной IV стадией была назначена иммунотерапия.

*Выводы.* Полученные результаты позволяют утверждать,

Таблица 2

**Оптимальные значения  $\sigma$  (ОМБ, малоновый диальдегид, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, каталаза) для III и IV стадий РЯ**

Стадия	ОМБ при длине волны, нм				Малоновый диальдегид	Каталаза	Глутатион-трансфераза	Глутатион-редуктаза
	356	370	430	530				
III	5,25719	6,46599	3,93999	2,17439	0,996194	3,54199	1,89599	1,57761
IV	2,29001	2,63601	1,53241	0,53801	0,617518	0,28201	4,01999	0,67055

Таблица 3

**Оптимальные значения  $\sigma$  (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ММП-2, ММП-9 в сыворотке) для III и IV стадий РЯ**

Стадия	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ИФН- $\gamma$	ФНО- $\alpha$	ММП-2	ММП-9
III	3,69995	0,88705	2,4446012	1,237234	1,044316	2,0501928	3,932618
IV	1,35715	1,25999	2,304716	1,155144	0,9374848	1,780624	3,879402

Таблица 4

**Интервалы показателей на III и IV стадиях РЯ (лейкоциты, нейтрофилы, Her-2/neu, CA-125, ММП-2, ММП-9 в нейтрофилах)**

Стадия	Лейкоциты	Нейтрофилы	Her-2/neu	CA-125	ММП-2	ММП-9
III	[0; 1,278]	[0; 0,993]	[2,765; + $\infty$ ]	[1,690; + $\infty$ ]	[0,907; + $\infty$ ]	[0; 2,341]
IV	[1,278; + $\infty$ ]	[0,993; + $\infty$ ]	[0; 2,765]	[0; 1,690]	[0; 0,907]	[2,341; + $\infty$ ]

Таблица 5

**Интервалы показателей на III и IV стадиях РЯ (ОМБ, малоновый диальдегид, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, каталаза)**

Стадия	ОМБ при длине волны, нм				Малоновый диальдегид	Каталаза	Глутатион-трансфераза	Глутатион-редуктаза
	356	370	430	530				
III	[4,638; + $\infty$ ]	[5,469; + $\infty$ ]	[3,232; + $\infty$ ]	[1,312; + $\infty$ ]	[1,088; + $\infty$ ]	[0,900; + $\infty$ ]	[0; 3,728]	(1,370; + $\infty$ )
IV	[0; 4,638]	[0; 5,469]	[0; 3,232]	[0; 1,312]	[0; 1,088]	[0; 0,900]	[3,728; + $\infty$ ]	[0; 1,370]

Таблица 6

**Интервалы показателей на III и IV стадиях РЯ (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ММП-2, ММП-9 в сыворотке)**

Стадия	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ИФН- $\gamma$	ФНО- $\alpha$	ММП-2	ММП-9
III	[2,922; + $\infty$ ]	[0; 1,480]	[3,355; + $\infty$ ]	[1,690; + $\infty$ ]	[1,398; + $\infty$ ]	[2,697; + $\infty$ ]	[5,523; + $\infty$ ]
IV	[0; 2,922]	[(1,480; + $\infty$ )]	[0; 3,355]	[0; 1,690]	[0; 1,398]	[0; 2,697]	[0; 5,523]

Таблица 7

Значение функции правдоподобия  $Z_1$  для параметров диагностики РЯ у пациентки с III стадией заболевания

№ п/п	Показатель	Стадия	Значение функции правдоподобия $z_1$
1	Лейкоциты	III	0,678
2	Нейтрофилы	III	0,588
3	ОМБ, 356 нм	IV	2,04
4	ОМБ, 370 нм	III	0,292
5	ОМБ, 430 нм	III	0,027
6	ОМБ, 530 нм	III	1,179E-07
7	Her-2/neu	IV	1,007
8	СА-125	III	0,938
9	ММП-2 в сыворотке	IV	0,0007
10	ММП-9 в сыворотке	III	1
11	ММП-2 в нейтрофилах	IV	1,06
12	ММП-9 в нейтрофилах	III	0,992
13	ИЛ-6	III	1,045
14	ИЛ-10	III	0,665
15	ИЛ-1 $\beta$	IV	1,079
16	ИФН- $\gamma$	IV	1,094
17	ФНО- $\alpha$	IV	1,144
18	Малоновый диальдегид	III	1,083
19	Каталаза	IV	1
20	Глутатионтрансфераза	III	1,1111
21	Глутатионредуктаза	III	0,463

Таблица 8

Значение функции правдоподобия  $Z_1$  для параметров диагностики РЯ у пациентки с IV стадией заболевания

№ п/п	Показатель	Стадия	Значение функции правдоподобия $z_1$
1	Лейкоциты	IV	1,001
2	Нейтрофилы	IV	1,1051
3	ОМБ, 356 нм	IV	4,7999
4	ОМБ, 370 нм	IV	3,632
5	ОМБ, 430 нм	IV	3,442
6	ОМБ, 530 нм	IV	3,227
7	Her-2/neu	IV	1,015
8	СА-125	IV	1,017
9	ММП-2 в сыворотке	IV	1,093
10	ММП-9 в сыворотке	III	0,989
11	ММП-2 в нейтрофилах	IV	1,048
12	ММП-9 в нейтрофилах	III	0,859
13	ИЛ-6	IV	2,689
14	ИЛ-10	III	1
15	ИЛ-1 $\beta$	IV	1,055
16	ИФН- $\gamma$	IV	1,062
17	ФНО- $\alpha$	IV	1,1184
18	Малоновый диальдегид	IV	2,099
19	Каталаза	IV	157,65
20	Глутатионтрансфераза	IV	0,2478
21	Глутатионредуктаза	IV	4,713

что уровень ОМБ может служить достоверным показателем для дифференциальной диагностики III и IV стадий РЯ.

Получено положительное решение на выдачу патента на данный способ дифференциальной диагностики РЯ.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Минобрнауки России.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бахидзе Е.В., Малек А.В. Значение методов исследования генома для диагностики и терапии рака яичника. *Вопросы онкологии*. 2005. 51(1): 50–1.
- Roberta De Agelis et al. Eurocare-5. *The Lancet oncology*. 2014. 15(1): 23–4.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2006. 17(3), прил.1: 97.
- Charles N., Zanden Jr., Michal J. Birher, Anil K. Sood. Ранние этапы патогенеза рака яичников. *J. of clinical oncology*. (Русское издание). 2008. 2 (2): 149–60.
- Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. *Диагностика и лечение опухолей яичников*: С.-Пб.; 2001.
- Wright A.A., Zhang B., Keating N.L., Weeks J.C., Prigerson H.G. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ*. 2014. 348: 1219.
- Näppä U., Lindqvist O., Rasmussen B.H., Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann. Oncol*. 2011. 22(11): 2375–80.
- Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014. 13: 26.
- Mehta D.A., Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2014. 132(3): 677–83.
- Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. *Онкология. Национальное руководство*. Москва, 2008.
- Антонеева И.И., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Арсланова Д.Р., Генинг С.О. Алгоритм диагностики прогрессирующих форм рака яичников. *Медицинский альманах*. 2012. 4 (23): 29–31.
- Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and c-Jun NH2-terminal kinase (JNK). *Cancer Res*. 2004. 64: 1902–5.
- Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. *Mol Med*. 2010. 16(3-4): 144–53.
- Lopez-Lazaro M. Excessive superoxide anion generation plays a key role in carcinogenesis. *Int. J. Cancer*. 2007. 120 (6): 3075–83.
- Martinovich G.G., Golubeva E.N., Cherenkevich S.N., et al. Redox-biotechnologii as a basis for new strategy in antineoplastic Therapies. Messenger of national academy of Sciences of Belarus. *Series of medical sciences*. 2012. 2: 85–103.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev*. 2002. 82(1): 47–95.

Поступила 15.02.15

## REFERENCES

- Bahidze E.V., Malek A.V. The value of genome research methods for diagnosis and therapy of ovarian cancer. *Voprosy onkologii*. 2005. 51 (1): 50–1. (in Russian)
- Roberta De Agelis et al. Eurocare-5. *The Lancet oncology*. 2014. 15 (1): 23–4.
- Davydov M.I., Axel E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS countries in 2004. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2006. 17 (3), pril. 1: 97. (in Russian)
- Charles N., Zanden Jr., Michal J. Birher, Anil K. Sood. The early stages of the pathogenesis of ovarian cancer. *J. of clinical oncology*. 2008. 2 (2): 149–60. (in Russian)
- Uрманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. *Diagnosis and treatment of ovarian tumors [Диагностика и лечение опухолей яичников]*. St.-Pb.; 2001. (in Russian)
- Wright A.A., Zhang B., Keating N.L., Weeks J.C., Prigerson H.G.

- Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ*. 2014. 348: 1219.
7. Näppä U., Lindqvist O., Rasmussen B.H., Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann. Oncol.* 2011. 22 (11): 2375–80.
  8. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014 13: 26.
  9. Mehta D.A., Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014. 132 (3): 677–83.
  10. Chissov V.I., Davydova M.I., ed. *Oncology. National leadership*. Moscow, 2008. (in Russian)
  11. Antoneeva I.I., Gening T.P., Abakumova T.V., Arslanova D.R., Gening S.O. Algorithm for the diagnosis of progressive forms of ovarian cancer. *Meditinsky al'manakh*. 2012. 4 (23): 29–31. (in Russian)
  12. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-B (NF-B) and c-Jun NH2-terminal kinase (JNK). *Cancer Res*. 2004. 64: 1902–5.
  13. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. *Mol. Med.* 2010. 16 (3–4): 144–53.
  14. Lopez-Lazaro M. Excessive superoxide anion generation plays a key role in carcinogenesis. *Int. J. Cancer*. 2007. 120 (6): 3075–83.
  15. Martinovich G.G., Golubeva E.N., Cherenkevich S.N., et al. Redoks-biotekhnologii as a basis for new strategy in antineoplastic Therapies. *Messenger of national academy of Sciences of Belarus. Series of medical sciences*. 2012. 2: 85–103.
  16. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev*. 2002. 82 (1): 47–95.

Received 15.02.15

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.825.12]-07:616.153.962.4-78.33

Никитина А.В.<sup>1</sup>, Помелова В.Г.<sup>1</sup>, Соколова М.В.<sup>2</sup>, Осин Н.С.<sup>3</sup>, Марданлы С.Г.<sup>4</sup>

### ВЫБОР АНТИГЕНОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА G К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ФОСФАН™

<sup>1</sup>ФГУП «ГосНИИ биологического приборостроения» ФМБА России, 125424, г. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», 125367, г. Москв; <sup>3</sup>ЗАО «Иммюноскрин», Москва, 125424, г. Москва; <sup>4</sup>ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., г. Электрогорск

*Представлены результаты выбора композиции антигенов цитомегаловируса в составе мультиплексного теста на основе технологии ФОСФАН™. При определении иммуноглобулина G (IgG) к этому вирусу лучшие показатели чувствительности зарегистрированы с мозаичным антигеном, содержащим иммунодоминантные последовательности белков pp150, gB, pp28 и pp52; достоверно ниже – с фосфопротееином pp150; самые низкие – с белками gB и pp65. Специфичность составила от 93,5 до 96,8% независимо от вида антигена. Мозаичный антиген обеспечил лучшее соотношение между чувствительностью и специфичностью иммуноанализа и рассматривается в качестве основного компонента иммуночипа для определения IgG к цитомегаловирусу.*

**Ключевые слова:** цитомегаловирус; мультиплексный иммуночиповый анализ на основе технологии ФОСФАН™; мозаичный антиген; рекомбинантные белки pp150, gB, pp65, pp28, pp52.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 36–39.

*Nikitina A.V.<sup>1</sup>, Pomelova V.G.<sup>1</sup>, Sokolova M.V.<sup>2</sup>, Osin N.S.<sup>3</sup>, Mardarly S.G.<sup>4</sup>*

THE SELECTION OF ANTIGENS FOR DETECTING OF IMMUNOGLOBULIN G TO CYTOMEGALOVIRUS ON THE BASIS OF FOSFAN TECHNOLOGY

<sup>1</sup>The state research institute of biological instrument engineering of the Federal medical biological agency of Russia, 125424 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The infectious clinical hospital № 1 of the health department of Moscow, 125367 Moscow, Russia; <sup>3</sup>"Immunoscreen", 125424 Moscow, Russia; <sup>4</sup>"ECOLab", 142530 Elektrogorsk, Moscovskaia oblast, Russia

*The results of selection of composition of antigens to cytomegalovirus in the structure of multiplex test on the basis of FOSFAN™ technique are presented. In the process of detection of immunoglobulin G (IgG) to this virus the best indicators of sensitivity were registered with mosaic antigen containing immunodominant sequences of proteins pp150, gB, pp28 and pp52; reliably lower indicators of sensitivity were registered with phosphoprotein pp150; the lowest indicators of sensitivity were registered with proteins gB and pp65. The specificity made up from 93.5% to 96.8% independently of type of antigen. The mosaic antigen ensured the best ratio between sensitivity and specificity of immunoassay and is considered as the main component of immuno chip for detecting IgG to cytomegalovirus.*

**Keywords:** cytomegalovirus; multiplex immuno chip analysis on the basis of FOSFAN™; mosaic antigen; recombinant proteins pp150, gB, pp65, pp28, pp52.

**Citation:** *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (10): 36–39. (in Russ.)

Для корреспонденции: Никитина Анна Викторовна, [an-na-nikitina@ya.ru](mailto:an-na-nikitina@ya.ru)

For correspondence: *Nikitina A.V.*, [an-na-nikitina@ya.ru](mailto:an-na-nikitina@ya.ru)