

## ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ ТЕСТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СКРЫТОЙ КРОВИ В КАЛЕ

<sup>1</sup>ЗАО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск Московской обл., Россия;

<sup>2</sup>Государственный гуманитарно-технологический университет «ГГТУ» ГОУВО Московской обл., 142611, г. Орехово-Зуево Московской обл., Россия;

*В работе представлены результаты создания и оценки диагностических характеристик иммунохроматографической тест-системы для выявления скрытой крови (гемоглобина) в кале. Тест был апробирован на образцах, не содержащих гемоглобин, и на модельных пробах, сенсибилизированных стандартизированным препаратом гемоглобина в различных концентрациях. Разработанная тест-система обеспечила выявление гемоглобина в концентрации выше 5 мкг/г кала в 97,6% случаев, специфичность анализа составила 100%. Иммунохроматографический FOB-тест может быть использован для экспрессного исследования при первичном скрининге колоректального рака.*

**Ключевые слова:** иммунохроматографический анализ; скрытая кровь; FOB-тест; скрининг.

**Для цитирования:** Никитина А.В., Акиншина Ю.А., Нищакова Н.Е., Амелина Е.А., Марданлы С.Г. Иммунохроматографический тест для выявления скрытой крови в кале. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (9): 536-540. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-536-540>

Nikitina A.V.<sup>1</sup>, Akinshina Y.A.<sup>1</sup>, Nishchakova N.E.<sup>1</sup>, Amelina E.A.<sup>1</sup>, Mardanly S.G.<sup>1,2</sup>

### IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TEST FOR DETECTION OF FECAL OCCULT BLOOD

<sup>1</sup>CJSC "EKOLab", 142530, Elektrogorsk, Moscow region;

<sup>2</sup>State educational institution of higher education of the Moscow region; State Humanitarian University of Technology "GGTU", 142611, Orekhovo-Zuyevo, Moscow region

*The developing and evaluating results of the diagnostic characteristics of an immunochromatographic test for the detection of fecal occult blood (hemoglobin) were presents in the article. The test was approved samples without hemoglobin and model samples containing of standardized preparation of hemoglobin in various concentrations. The developed test system identified hemoglobin in concentrations higher 5 µg / g feces in 97.6% cases, the specificity of the analysis was 100%. The immunochromatographic FOB-test can be used for rapid analysis in the primary screening of colorectal cancer.*

**Key words:** immunochromatographic analysis; fecal occult blood; FOB-test; screening.

**For citation:** Nikitina A.V., Akinshina Y.A., Nishchakova N.E., Amelina E.A., Mardanly S.G. Immunochromatographic test for detection of fecal occult blood. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (9): 536-540. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-536-540>

**For correspondence:** Nikitina Anna Viktorovna – a head of the Express diagnostic Departments, EKOLab, e-mail: [ekolab-nikitina@mail.ru](mailto:ekolab-nikitina@mail.ru).

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 26.08.2019  
Accepted 02.09.2019

**Введение.** Лабораторные исследования являются неотъемлемой частью диагностики физиологических и патологических состояний организма человека, методы лабораторной диагностики позволяют поставить диагноз на ранней стадии заболевания и объективно оценить эффективность проводимого лечения [1-6].

Ежегодное возрастание числа случаев онкозаболеваний регистрируется как в России, так и во всём мире [7, 8]. По последним данным Росстата в перечне диагностированных видов злокачественных опухолей колоректальный тип рака (КРР) занимает третье место по распространённости после новообразований кожи (кроме меланомы) и молочной железы [8]. Аналогичная ситуация по заболеваемости КРР наблюдается во всём мире [9]. В ряде стран в последние десятилетия отмечается сокращение числа случаев КРР (США, Новая Зеландия, Франция), в других – сохранение неизменных показате-

лей заболеваемости (Канада, Австралия) или же возрастание случаев КРР (страны Латинской Америки, Азии, Восточной Европы) [7, 10-12]. Существующие различия в тенденции заболеваемости КРР у населения разных стран связывают с влиянием факторов риска (пассивный образ жизни, курение, чрезмерное употребление животного жира). Несмотря на увеличение числа пациентов с диагнозом КРР в некоторых странах, в мире регистрируется снижение показателей смертности от данной патологии (прежде всего, от рака прямой кишки) [10, 13], что объясняется введением скрининговых программ обследования [14-16] и, как следствие, успешным диагностированием КРР на ранних стадиях и своевременностью удаления новообразований. Скрининг КРР проводится во многих странах, однако рекомендации, связанные с частотой и алгоритмом обследования, а также возрастом пациентов, подлежащих скринингу, значительно варьируют [17-19].

В последние годы отмечается увеличение числа случаев КРР среди лиц моложе 50 лет [20,21], для которых массовые обследования в настоящее время не проводят-

**Для корреспонденции:** Никитина Анна Викторовна нач. отд-ния экспресс-диагностики ЗАО «ЭКОлаб» e-mail: [ekolab-nikitina@mail.ru](mailto:ekolab-nikitina@mail.ru)

ся. В связи с этим, Американское онкологическое общество и ряд европейских специалистов вносят изменения в руководства по скринингу КРР. Предусматривается организация обследований для лиц со средним уровнем риска, начиная с 45 лет в США [22] и с 50 лет – в Англии и Уэльсе [23,24].

Несмотря на несомненную успешность применения скрининговых программ для снижения смертности от ККР, используемые методы для выделения группы риска и подтверждения первичного диагноза не являются универсальными. Наиболее распространено выявление скрытой крови (FOB) на первом этапе скрининга и инструментальное обследование – при положительном ответе FOB-теста [25,26]. Определение скрытой крови основано на способности тонких капилляров полипозных новообразований повреждаться и кровоточить при прохождении каловых масс через просвет кишки. В тонком и толстом отделах кишечника кровь подвергается воздействию ферментов и теряет окраску, вследствие чего она может быть визуально незаметна в составе фекальных масс. Определение гемоглобина в кале не является специфичным маркером для КРР, поскольку выделение крови может наблюдаться при наличии воспалительных заболеваний ЖКТ. В то же время FOB-тест обладает высоким прогностическим значением при патологиях нижних отделов ЖКТ: у 20-40% лиц с положительным результатом анализа на скрытую кровь обнаруживаются аденоматозные полипы, у 0,5-5% – КРР [27]. Своевременное выявление аденом по результатам скрининга обеспечивает их удаление до начала процесса малигнизации.

Определение скрытой крови проводится биохимическими (гваяковая, бензидиновая проба) и иммунохимическими методами (агглютинация латекса, иммунохроматографический (ИХА) и иммуноферментный анализ). Чувствительность биохимических методов на основе пероксидазной активности гема в составе гемоглобина не превышает 70%, а при ранних формах КРР – 5-10% [1, 28]. Возможные неспецифические реакции связаны с несоблюдением диеты, исключающей приём препаратов с железом или аскорбиновой кислотой, а также употребление продуктов, содержащих пероксидазные ферменты [29]. Иммунохимические тесты, основанные на использовании антител к гемоглобину человека, широко применяются в скрининговых программах и анонимных обследованиях (ИХА) за рубежом [17, 19, 24]. В РФ скрининг на КРР проводится в рамках диспансеризации населения и утверждён приказом №869н, предусматривающим регулярное обследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом для граждан в возрасте от 49 до 73 лет один раз в 2 года<sup>1</sup>. Применение иммунохимических тестов в скрининге КРР связано с их высокой чувствительностью (79%) и специфичностью (94%), показанной во многих исследованиях [30]. Необходимо отметить, что разные авторы приводят различные диагностические показатели для FOB-теста. Это связано с кратностью процедур анализа и пороговым уровнем, установленным для конкретного набора реагентов (от 2 до 200 мкг гемоглобина на г пробы) [31].

Обследование больших групп населения, расширение скрининговых программ и экономическая состав-

ляющая их осуществления диктуют необходимость использования доступных, неинвазивных и экспрессных методов анализа. Данным требованиям в полной мере отвечают иммунохроматографические тесты, позволяющие проводить исследование как в лаборатории, так и в домашних условиях. Основное их назначение – выделение группы риска с положительным результатом FOB-теста для дальнейшего обследования инструментальными методами.

В связи с вышесказанным целью нашей работы являлась разработка высокочувствительной иммунохроматографической тест-системы для выявления гемоглобина в образцах кала.

**Материал и методы.** В работе использовались мышиные моноклональные антитела к гемоглобину человека (Medix, Финляндия), иммуноглобулины класса G кролика, козы антитела к иммуноглобулинам кролика (ООО «Имтек», Россия). В качестве контрольного материала для оценки аналитической чувствительности теста применяли лиофилизированный гемоглобин человека (Level 1 ClinChek, Recipe, Германия).

Коллоидное золото готовили из 1% раствора золотохлористоводородной кислоты (Sigma-Aldrich, США) с добавлением 2% раствора цитрата натрия при кипячении и постоянном перемешивании. Получение частиц коллоидного золота (НЧ-КЗ) размером 20нм контролировали с помощью спектрофотометра ( $D_{520}=1$ ).

Приготовление конъюгатов коллоидного золота с антивидовыми иммуноглобулинами и антителами к гемоглобину человека включало проведение диализа антител, определение оптимальных условий для иммобилизации специфических реагентов на НЧ-КЗ, инкубацию компонентов, блокировку 10% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА), очистку конъюгатов от несвязавшегося белка и измерение оптической плотности готовых конъюгатов на спектрофотометре.

Смесь конъюгатов наносили на предварительно подготовленную стекловолоконную мембрану (PT-R7 AMD, Индия) в объёме 27 мкл на 1 см мембраны. Аналитическую зону формировали путём нанесения контрольной (1 мг/мл козых антител к IgG кролика в 0,02М PBS, pH-7,4) и тестовой (1 мг/мл мышиных антител к гемоглобину человека в 0,02М PBS, pH-7,4) линий. Антитела наносили в виде линий на нитроцеллюлозную мембрану CN140 (Sartorius, Германия) с помощью диспенсера HGS-510 (Autokun, Китай) в объёме 2 мкл/см. Мембраны с иммунореагентами сушили при комнатной температуре и влажности не более 30% в течение 24 часов, после чего их последовательно наклеивали на подложку из поливинилхлорида. Готовый композит нарезали на полоски шириной 4 мм, упаковывали каждую полоску (тест) в пластиковый катридж (тест-кассету) с двумя отверстиями: для внесения исследуемой пробы и окошком с аналитической зоной. Готовые тесты хранили в запаянных фольгированных пакетах с влагопоглотителем при комнатной температуре.

С помощью иммунохроматографических тестов, полученных нами, оценивали качественную реакцию на наличие гемоглобина человека в образцах кала, собранных с согласия обследуемых ( $n=50$ ). Исходя из данных анамнеза и возраста лиц, предоставивших образцы для исследования (25-40 лет), предполагалось отсутствие патологий нижних отделов ЖКТ у обследуемых, в связи с чем из данных проб была сформирована контрольная группа.

<sup>1</sup>Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н “Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения”.

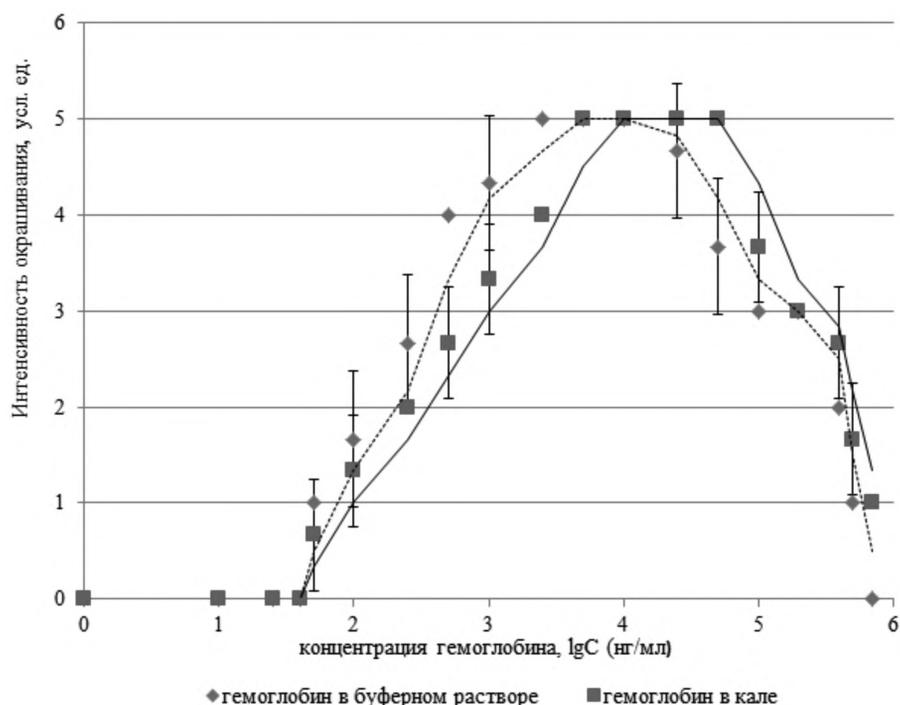


Рис. 2. Результаты определения гемоглобина в различных концентрациях в модельных пробах на основе буферного раствора или кала (указано стандартное отклонение).

В качестве положительного контроля для оценки динамического диапазона выявляемых концентраций гемоглобина и чувствительности теста использовали стандартизированный гемоглобин человека (ClinChek, Resire, Германия). Препарат разводили в буферном растворе (0,05М трис-буфер, рН-7,2 с 0,1% БСА и 0,1% азида натрия) от 700.000 до 10 нг/мл.

Образцы кала собирали в чистый сухой контейнер, не содержащий консервантов. С помощью аппликатора с резьбой забирали 20-30 мг кала из трёх разных локаций образца. Аппликатор погружали в одноразовый флакон-капельницу с 2 мл буферного раствора (0,05М трис-буфер, рН-7,2) и встряхивали до растворения материала. Аналогично готовили образцы положительного контроля, содержащие гемоглобин в выбранных концентрациях. Положительный контроль исследовали в буферном растворе, а также в составе проб кала, не содержащих нативный гемоглобин и предварительно искусственно контаминированных стандартизированным препаратом. Каждую пробу исследовали как минимум в двух повторях. Подготовленные для анализа образцы хранили во флаконах-капельницах при 2-8°C не более суток.

Иммунохроматографический анализ проводили при комнатной температуре. Отломив кончик колпачка флакона-капельницы, вносили в отверстие тест-кассеты, предназначенное для образца, 2 капли (80 мкл) пробы, приготовленной описанным выше способом. Для каждого образца использовали отдельную тест-кассету. Результат анализа визуально контролировали через 5-10 мин и не позднее 15 мин после внесения пробы. Положительным считался результат исследования с образованием двух различимых полос розового или красного цвета в контрольной и тестовой зонах. Отрицательный результат анализа фиксировали при появлении одной

окрашенной полосы в области контрольной зоны. В случае отсутствия окрашивания полосы в зоне контроля результат анализа считался недействительным, и требовалось повторное исследование пробы. При положительном результате анализа образцу присваивали значения от 1 до 5 условных единиц в зависимости от степени интенсивности окрашивания (рис. 1, см.обложку).

**Результаты.** В процессе создания иммунохроматографической тест-системы для выявления скрытой крови в кале были подобраны оптимальные условия для получения конъюгатов антител с коллоидным золотом, состав буферных растворов и концентрации иммунореагентов для достижения необходимых характеристик тест-системы. Наиболее значимыми показателями представляются экспрессность анализа, специфичность и аналитическая чувствительность (порог детекции) теста. Время исследования зависит от быстроты прохождения латерального потока и скорости образования иммунных комплексов в аналитических зонах. В свою очередь время протекания жидкости напрямую связано с размером и количеством пор в нитроцеллюлозной мембране и составом раствором, обеспечивающих смачиваемость мембран, растворение конъюгата и блокировку неспецифических взаимодействий. За счёт сочетания компонентов тест-системы (тип мембраны, буферные растворы, концентрация антител в аналитических зонах и оптическая плотность конъюгатов), подобранных в серии предварительных опытов, удалось достичь получения результатов анализа через 5-10 минут после внесения пробы.

Аналитическая чувствительность прежде всего связана с качеством специфических компонентов теста, в данном случае – с выбором моноклональных антител к гемоглобину, а также созданием оптимальных условий

**Характеристики иммунохроматографической тест-системы «ИХА-Скрытая кровь»**

Показатели	Значения показателей
Время анализа, мин	5-10
Порог детекции (нг/мл) гемоглобина: в буферном растворе	50
в образцах кала	50
Динамический диапазон, мкг/мл	0,05 - 500
Чувствительность (%) выявления гемоглобина*:	97,8
в буферном растворе	97,6
в образцах кала	
Специфичность (%)	100

Примечание: \* - на модельных образцах.

для формирования «сэндвич»-комплекса в тестовой зоне. Специфичность анализа обеспечивалась использованием антител, специфичных к гемоглобину человека.

Результаты исследования образцов, содержащих гемоглобин в различных концентрациях ( $n=108$ ), представлены на рис. 2. Продемонстрирована типичная зависимость изменения степени окрашивания от концентрации гемоглобина в образце с выходом на «плато» при 5000–50 000 нг/мл и дальнейшим снижением яркости тестовой линии.

Половина исследуемых проб была приготовлена на основе буферного раствора для разведения образцов, вторая часть – из искусственно контаминированных гемоглобином проб кала. В первой группе положительный результат анализа получили в 97,8% ( $n=44$ ) случаев для проб, содержащих гемоглобин в концентрации 0,05–700 мкг/мл; во второй группе – в 93,3% ( $n=42$ ) для тех же образцов. В первой группе отрицательный результат был получен для одной пробы с концентрацией гемоглобина 50 нг/мл, во второй группе – для трёх проб с концентрацией гемоглобина 700 мкг/мл. При снижении верхней границы до 500 000 нг/мл чувствительность анализа для проб второй группы составила 97,6%. На основании полученных результатов был определён динамический диапазон выявляемых значений гемоглобина с помощью иммунохроматографического теста в пределах 50–500 000 нг/мл.

Все пробы, содержащие гемоглобин в концентрации ниже 50 нг/мл ( $n=18$ ) в обеих группах, были определены как отрицательные. Интерферирующие вещества в составе кала не оказывали влияния на чувствительность анализа. Таким образом, аналитическая чувствительность выявления гемоглобина составила 50 нг/мл.

При исследовании образцов контрольной группы ( $n=50$ ) положительных результатов анализа зафиксировано не было.

**Обсуждение.** Скрининг ранних форм КРР и сопряженных с высоким риском малигнизации ворсинчатых аденоматозных полипов широко распространен в мировой практике. Первичное обследование может осуществляться различными способами, включая как инструментальные методы, так и определение маркёров опухоли [32]. При этом наилучшие результаты продемонстрировал подход, сочетающий применение нескольких методов [1,33]. Среди быстрых и неинвазивных способов обследования на КРР ведущим является анализ, направленный на выявление скрытой крови в кале. Использование FOB-теста обеспечивает проведение экономически эффективного скрининга, охватывающего широкий

круг обследуемых. Недостатки тестов, основанных на псевдопероксидазной активности гема (низкая чувствительность, ложноположительные результаты анализа, канцерогенные свойства компонентов и пр.), приводят к необходимости использования альтернативных иммунохимических методов скрининга.

Имунохроматографический FOB-тест продемонстрировал соответствие требованиям, предъявляемым к первичному звену скрининга (см. таблицу), обеспечивая экспрессное выявление гемоглобина в образцах кала от 50 нг/мл (5-6 мкг гемоглобина в 1 г кала).

Высокая специфичность теста предполагает отсутствие гипердиагностики и, соответственно, сокращение количества подтверждающих обследований. Возможность бесприборного учёта результатов анализа позволяет проводить исследование вне специализированной лаборатории.

**Заключение.** Разработанная тест-система «ИХА-Скрытая кровь» может применяться в целях первичного скрининга КРР при соблюдении рекомендаций производителя по процедуре забора материала для исследования, проведению и регистрации результатов анализа, а также при обязательном учёте ограничений метода.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 8-33 см. REFERENCES)

- Краевский Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов, ред. Д.С. Т.2. М.: Медицина; 1993.
- Куляш Г.Ю., Сабаев М.И., Ермо Л.В., Марданлы С.Г., Бахилина Н.В. Об эффективности и перспективе применения теста исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) для диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 3: 30-3.
- Марданлы С.Г. Проблемы обращения медицинских изделий для *in vitro*-диагностики. *Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации*. 2014: 27.
- Марданлы С.Г. Состояние и перспективы развития отечественного рынка медицинских изделий для диагностики *in vitro* в сегменте диагностических реагентов и их наборов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 443-8.
- Марданлы С.Г., Долгов В.В. О роли клинической лабораторной диагностики внутриутробных инфекций. *Компетентность*. 2013; 7 (108): 50-3.
- Никитина А.В., Помелова В.Г., Соколова М.В., Осин Н.С., Марданлы С.Г. Детекция иммуноглобулинов g к возбудителям TORCH-инфекций методом мультиплексного иммуноанализа на основе технологии фосфан™. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (5): 289-92.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Г.В. Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.

REFERENCES

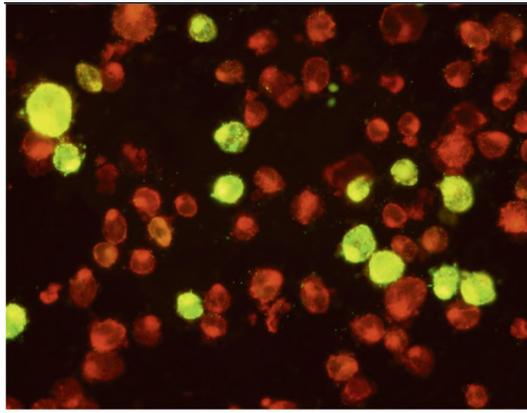
- Kraevskij N.A. Pathological diagnosis of human tumors. [Patologoanatomicheskaya diagnostika opuholej cheloveka] Kraevskij N.A., Smol'yannikov A.V., Sarkisov D.S., eds. T.2. Moscow: Meditsina; 1993. (in Russian)
- Kulyash G.Yu., Sabaev M.I., Erko L.V., Mardanly S.G., Bakhilina N.V. On the effectiveness and prospects of using the test of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) for the diagnosis of neurosyphilis in the Russian Federation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 3: 30-3. (in Russian)

3. Mardanly S.G. Problems of circulation of medical devices for in vitro diagnostics. *Perspektivy vnedreniya innovatsionnykh tekhnologiy v farmatsii*. 2014; 27. (in Russian)
4. Mardanly S.G. The state and development prospects of the domestic market for in vitro diagnostic medical products in the segment of diagnostic reagents and their kits. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (7): 443-8. (in Russian)
5. Mardanly S.G., Dolgov V.V. On the role of clinical laboratory diagnosis of intrauterine infections. *Kompetentnost'*. 2013; 7 (108): 50-3. (in Russian)
6. Nikitina A.V., Pomelova V.G., Sokolova M.V., Osin N.S., Mardanly S.G. Detection of immunoglobulins g to causative agents of TORCH infections by multiplex immunoassay based on phosphan™ technology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61. (5): 289-92. (in Russian)
7. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova, eds. The status of cancer care for the population of Russia in 2017 [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu] . Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (in Russian)
8. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: *IARC Cancer Base*. 2015; 11.
9. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(4): 683-91.
10. Bosetti C., Bertuccio P., Malvezzi M., Levi F., Chatenoud L., Negri E., et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2657–71.
11. Chatenoud L., Bertuccio P., Bosetti C., Malvezzi M., Levi F., Negri E., et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1843–53.
12. Zhang J., Dhakal I.B., Zhao Z., Li L. Trends in mortality from cancers of the breast, colon, prostate, esophagus, and stomach in East Asia: role of nutrition transition. *Eur. J. Cancer Prev.* 2012; 21: 480–9.
13. Bosetti C., Levi F., Rosato V., Bertuccio P., Lucchini F., Negri E., et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *In. J. Cancer*. 2011; 129: 180–91.
14. Faivre J., Dancourt V., Lejeune C., Tazi M.A., Lamour J., Gerard D., et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1674–80.
15. Kronborg O., Jørgensen O.D., Fenger C., Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a fecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39: 846–51.
16. Lindholm E., Brevinge H., Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2008; 95: 1029–36.
17. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L., et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013; 45: 51–9.
18. Rex D.K., Boland C.R., Dominitz J.A., Giardiello F.M., Johnson D.A., Kaltenbach T., et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112: 1016–30.
19. Von Karsa L., Patrick J., Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Executive summary. *Endoscopy*. 2012; 44 (3): 1–8.
20. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal Cancer Statistics, 2017. *Cancer J. Clin.* 2017; 67: 177–93.
21. Young J.P., Win A.K., Rosty C., Flight I., Roder D., Young G.P., et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: report and review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30: 6–13.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colorectal Cancer Screening. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington: NCCN, 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf).
23. [http://www.pharmatimes.com/news/bowel\\_cancer\\_screening\\_to\\_start\\_10\\_years\\_earlier\\_1248694](http://www.pharmatimes.com/news/bowel_cancer_screening_to_start_10_years_earlier_1248694).
24. Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., Flowers C.R., Guerra C.E., LaMonte S.J., et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: Guideline Update From the American Cancer Society, 2018. *Cancer J. Clin.* 2018; 68: 250–81.
25. German Cancer Society. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer, long version 1.0. *Berlin: GGPO*; 2014. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/L Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-\\_und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-007\\_S3\\_Colorectal\\_Cancer\\_2015\\_03-extended.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/L Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-007_S3_Colorectal_Cancer_2015_03-extended.pdf).
26. Lee B.I., Hong S.P., Kim S.E., Kim S.H., Kim H.S., Hong S.N., et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Clin. Endosc.* 2012; 45: 25–43.
27. Crotta S., Segnan N., Paganin S., Dagnes B., Rosset R., Senore C. High Rate of Advanced Adenoma Detection in 4 Rounds of Colorectal Cancer Screening With the Fecal Immunochemical Test. *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* 2012; 10:633-8.
28. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgenson OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996; 348: 1467–71.
29. Lieberman D.A., Weiss D.G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 555–60.
30. Lee J.K., Liles E.G., Bent S., Levin T.R., Corley D.A. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 171.
31. Robertson D.J., Lee J.K., Boland C.R., Dominitz J.A., Giardiello F.M., Johnson D.A., et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 37-53.
32. Carroll M.R., Seaman H.E., Halloran S.P. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin. Biochem.* 2014; 47: 921-39.
33. Issa I.A., Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (28): 5086-96.

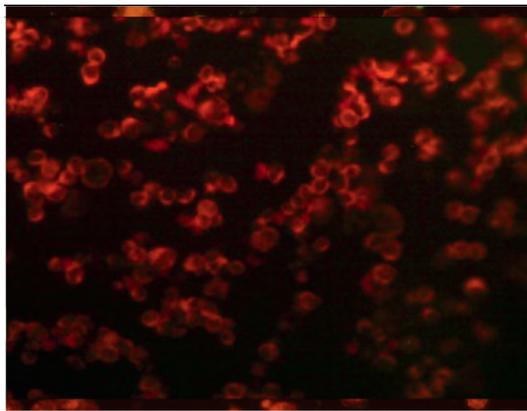
Поступила 26.08.19

Принята к печати 02.09.19

К ст. Марданлы С.Г. и соавт.



Положительный результат РИФ



Отрицательный результат РИФ

Рис. 2. Результаты исследования образцов в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РИФ).

К ст. Никитиной А.В и соавт.

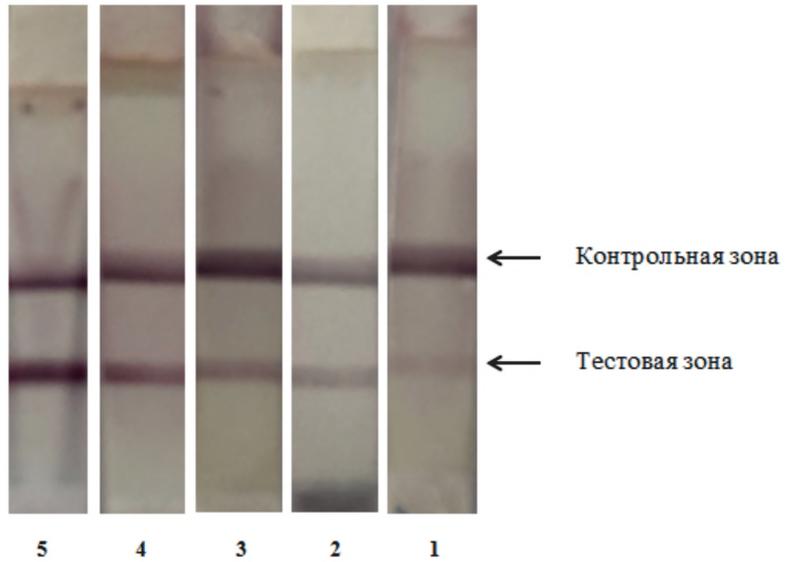


Рис. 1. Интенсивность окрашивания образцов, содержащих гемоглобин (от 5 до 1 усл.ед.).

К ст. Кукиной И.В. и соавт.

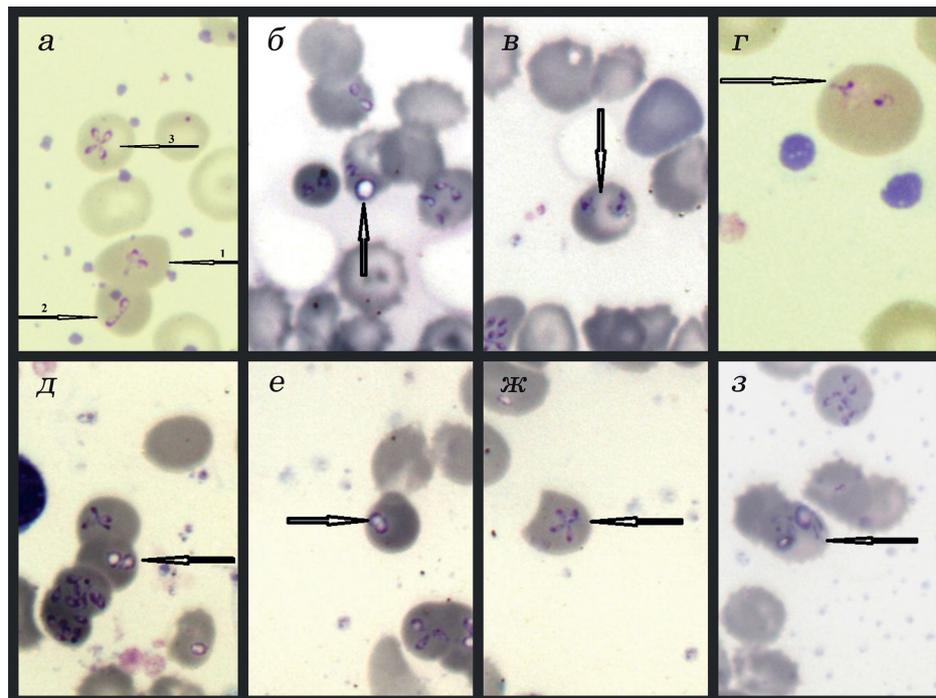


Рис. 1. *Babesia divergens*. Полиморфизм паразитов. Тонкий мазок крови, окрашенный по методу Романовского (x1000): а – 1-трофозиты грушевидной формы (пириформы); 2- делящиеся трофозиты «фигура 8»; 3 – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; б – одиночные и парные формы паразитов; мелкие кольцевидные формы; крупная кольцевидная форма с прозрачной вакуолью; в – безвакуольные формы; г – амёбовидные трофозиты; д – делящиеся трофозиты, образующие тетраду; множественная инвазия в 2-х эритроцитах по 8 трофозитов с хаотичным расположением; 2 кольцевидных трофозита; е – делящиеся кольцевидные трофозиты; ж – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; з – 8 трофозитов, расположенных хаотично, 2 кольцевидных трофозита.