

Согласование результатов определения уровня хромогранина А различными тест-системами

Comparison of chromogranin-A levels determined by different test systems in patients with prostate diseases

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev, M. P. Krivenko, G. A. Kovchenko, E. Z. Rabinovich, L. M. Nikonova, P. D. Romikh

Introduction. Chromogranin-A (CgA) is the most popular marker for neuroendocrine tumors. CgA demonstrates acceptable diagnostic value in neuroendocrine differentiation (NED) of prostate cancer (PC). At the same time there are conflicting data in the literature on NED detection frequency in PC patients, based on blood serum CgA level, which may be the result of variability of testing methods. There are two widely used blood serum CgA detection methods: DAKO (Denmark) and Euro-Diagnostica (Sweden). According to the producing companies' data, CgA reference values are: for Euro-Diagnostica (ED) - 0-3 nmol/L, for DAKO - 2-18 U/L. During our previous studies we had a problem with interpreting CgA values defined by different testing methods, which resulted in diagnostic errors. That is why the main purpose of this work is to compare CgA values, defined by using DAKO and ED testing methods in various prostate diseases.

Methods and Materials. The samples from 84 prostate disease patients and 29 healthy volunteers were analyzed. CgA level for all patients was defined using both DAKO and ED testing methods in the same blood sample.

Results. Prevalence of the number of patients (10-40%) with elevated CgA level has been found with DAKO testing method, compared to ED testing method. Linear regression analysis revealed functional link and defined equations for DAKO and ED CgA values coordination. The ED method reference value of 3.0 nmol/L corresponds to the DAKO value of 28 U/L (not to the DAKO value of 18 U/L, indicated by the producing company). Applying coordinated reference DAKO CgA values we have managed to get CgA values close to those obtained with ED testing method.

Conclusions. Officially claimed high CgA reference value for DAKO (18 U/L) is not exactly correct and leads to hyperdiagnostics in NED of prostate cancer. Mathematically corrected max CgA level according to DAKO test method data is 28 U/L.

А.В. Сивков¹, Н.Г. Кешисhev¹, М.П. Кривенко², Г.А. Ковченко¹, Э.З. Рабинович¹, Л.М. Никонова¹, Ф.Д. Ромих¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

² ФГБУ науки Институт проблем информатики Российской Академии наук (ИПИ РАН)

Хромогранин (Хг) представляет собой кислый гликопротеин, состоящий из 439 аминокислот. Данный гликопротеин присутствует в ядрах большинства нейроэндокринных клеток [1]. Семейство хромогранinov состоит из трех различных водорастворимых кислых гликопротеинов – хромогранин А (ХгА), хромогранин В (ХгВ), секретогранин II или хромогранин С (ХгС). По всей длине молекулы Хг распределены основные аминокислотные остатки, особенно ими богат С-конец молекулы. По этим аминокислотным остаткам происходит расщепление молекулы, в результате чего образуются вазостатин и хромостатин. ХгВ сходен по химической структуре с ХгА, но распространен менее широко [2, 3].

ХгА широко используется в качестве иммуногистохимического маркера нейроэндокринной дифференцировки (НЭД). При наличии стимулирующих факторов происходит высвобождение ХгА, других пептидных гормонов и нейропептидов. В панели маркеров НЭД ХгА обладает наибольшей диагностической ценностью.

ХгА экспрессируется опухолями, имеющими нейроэндокринное происхождение, из различных эмбриональных отделов первичной кишки – верхнего (foregut), из которого дифференцируются бронхи,

легкие, желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, поджелудочная железа; среднего (midgut), предшественника дистального отдела двенадцатиперстной кишки, тощей, подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, а также аппендикса; нижнего (hindgut), из которого развиваются дистальные отделы толстой кишки и прямая кишка [4, 5].

ХгА может повышаться при гастро-энтеро-панкреатических опухолях, нейроэндокринных опухолях (НЭО) поджелудочной железы, синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа, опухолях мозгового слоя надпочечников, опухоли паращитовидных желез, феохромоцитоме, нейробластомах, некоторых гипофизарных опухолях и др. [6].

Специфичность ХгА в диагностике НЭО зависит от природы и локализации образования, в некоторых случаях она достигает 100%, например, при метастатическом раке истинно нейроэндокринных опухолей [7, 8, 9, 10].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям ХгА является обязательным маркером биохимического обследования для диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [11]. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), бронхо-

легочной системы (70%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%). При этом, в различных исследованиях была выявлена зависимость ХгА от распространенности процесса [4].

Среди факторов, вызывающих ложноположительное повышение ХгА крови, можно выделить:

- нарушение функции почек [12, 13];
- болезнь Паркинсона, нелеченная гипертензия и беременность;
- лечение гормонами, в том числе глюкокортикоидами [14, 15];
- хронический атрофический гастрит типа А [16];
- лечение ингибиторами протонной помпы или блокаторами H2-рецепторов [17].

Чувствительность и специфичность определения плазматических уровней ХгА при различных нейроэндокринных заболеваниях варьирует от 70% до 95%. Наиболее высокие показатели ХгА наблюдают в случае опухолей с выраженной секреторной активностью [18].

Не существует единого международного стандартизированного подхода к определению ХгА. Коммерческие наборы для определения ХгА отличаются типом используемых антител (моноклональные и поликлональные), а также методом анализа (иммуоферментный и радиоиммунный). Подобные различия в методах неизбежно приводят к неоднородности результатов [19, 20].

В России официально зарегистрированы две тест-системы определения ХгА: тест-система компании ДАКО (Дания) и компании Euro-Diagnostica (ЕД Швеция).

Оба метода проводятся путем иммуоферментного анализа, представляют собой количественное определение ХгА крови. В наборах ДАКО и ЕД используются плазма крови (сыворотка крови), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) или гепариновая плазма. Для определения ХгА в наборах ЕД и ДАКО применяются разные единицы измерения: нмоль/л и Ед/л соответственно. Согласно

данным компаний производителей референсные значения для ЕД и ДАКО составляют 0-3 нмоль/л и 2-18 Ед/л соответственно [21, 22].

Референсные значения для ЕД рассчитывались на основе 97,5 процентиля для образцов, собранных у 120 доноров крови (60 мужчин и 60 женщин в возрасте 20-65 лет). Ожидаемый диапазон референсных значений ХгА составил 0-3 нмоль/л. Расчеты были выполнены в соответствии с правилами Consensus Standards for Medical Testing: NCCLS EP17 – А [23]. К сожалению, мы не смогли получить данные о методиках расчета референсных диапазонов для ХгА компании ДАКО.

В урологии ХгА применяется для определения НЭД, главным образом, при раке предстательной железы (РПЖ). Повышенные значения данного маркера могут свидетельствовать о присутствии нейроэндокринных клеток в ткани ПЖ [24, 25]. Обнаружение НЭД диктует необходимость назначения патогенетической терапии, включая аналоги соматостатина [26]. В ходе наших предыдущих исследований возникла проблема интерпретации (согласования) значений ХгА, определенных разными тест-системами, что вело к диагностическим ошибкам. [27]. Поэтому, целью нашей работы стало сравнение показателей ХгА, определенных тест-системами ДАКО и ЕД при различных заболеваниях предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 304 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстатель-

ственной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), хроническим простатитом, простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) низкой степени, ПИН высокой степени, локализованным РПЖ (ЛРПЖ), метастатическим РПЖ (МРРПЖ), кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). Также была набрана контрольная группа здоровых мужчин. У 113 пациентов мы смогли определить ХгА двумя тест-системами. Кроме того, всем пациентам были выполнены клинический и биохимический анализы крови для выявления сопутствующих патологических процессов, а также определен уровень простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови. С учетом анамнеза у пациентов исключали заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, онкологические процессы, неконтролируемую артериальную гипертензию, предшествующие хирургические манипуляции на органах мочевой системы. При обнаружении указанных заболеваний пациенты в исследование не включались.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования мы получили явно завышенные показатели при различных заболеваниях ПЖ при использовании тест-системы ДАКО по сравнению с ЕД (табл. 1).

В группе больных, где уровень ХгА определялся с помощью ЕД, повышенный ХгА ($X_{гА} \geq 3$ нмоль/л) 

Таблица 1. Число больных с повышенным уровнем ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica при заболеваниях предстательной железы

Заболевание	n	Превышение референсных значений	
		ЕД: >3 нмоль/л	ДАКО: >18 Ед/л
Контрольная группа	29	0	6
ДГПЖ	3	0	0
Хронический простатит	8	0	1
ПИН низкой степени	9	0	1
ПИН высокой степени	5	0	1
ЛРПЖ	24	1	9
МРРПЖ	7	0	3
КРРПЖ	28	5	13
ВСЕГО пациентов	113		

был выявлен у 5 пациентов КРПЖ и у 1 – ЛРПЖ, тогда как в группе, где использовалась тест-система ДАКО превышение верхней границы нормы (18 Ед/л) было определено 34 пациента, в том числе у 6 мужчин контрольной группы.

С чем связано такое несоответствие? Первый возможный ответ – это погрешности технологий определения ХгА. Второй причиной может быть несоответствие референсных значений той или иной тест-системы. Таким образом, мы столкнулись со сложностями интерпретации значений сывороточного ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica.

Для определения диагностической ценности двух тест-систем нами был проведен сравнительный многофакторный математический анализ показателей ХгА при различных заболеваниях ПЖ. Были приняты следующие обозначения: ХгА D – для измерений в тест-системе компании ДАКО, ХгА E – для Euro-Diagnostica. Все пациенты были разделены на следующие группы: контрольную, в которую вошли здоровые мужчины и еще 7 групп с различными заболеваниями ПЖ. Всего были проанализированы данные 113 мужчин, из которых 29 – составили контрольную группу.

С целью формирования статистических моделей для имеющихся данных был проведен их предварительный анализ. В первую очередь это касалось контрольной группы, которую можно рассматривать как однородную совокупность наблюдений. В таблице 2 представлены оценки первых моментов (среднего μ и стандарта σ) и коэффициента вариации σ/μ , а также результаты проверки гипотезы о том, что для имеющихся данных применимо нор-

мальное распределение. В последнем случае использовались критерий асимметрии (равенство нулю нормированного 3-го центрального момента) и критерий эксцесса (равенство определенному значению нормированного 4-го центрального момента) и 1% значение уровня значимости.

Из этого можно сделать вывод о том, что:

1. Измерения маркеров ХгА E и ХгА D осуществляются в пропорциональных единицах (похожие значения коэффициента вариации σ/μ), т.е. ни одно из этих измерений не имеет явных преимуществ с точки зрения точности.

2. Для измерений ХгА E и ХгА D нет предпосылок принять гипотезу о нормальном распределении, поэтому требуется осторожность при использовании методов, ориентированных на эту модель данных.

Несмотря на то, что в обеих тест-системах анализируется одна и та же характеристика, сомнения относительно согласованности формируемых измерений привели к желанию исследовать статистическую зависимость значений ХгА. В соответствии со сделанным замечанием об осторожности использования нормального распределения для исследования зависимости использовался критерий хи-квадрат для таблицы сопряженности 5x5 [26]. Получившиеся статистические значения приведены в таблице 3, где для 1% уровня значимости указан результат принятия гипотезы о независимости измерений ХгА E и ХгА D.

Из данной таблицы следует, что между маркерами ХгА E и ХгА D есть ярко выраженная связь и она не маскируется ошибками измерений. Интересно, что аналогичный анализ

для ПСА и ХгА E, а также для ПСА и ХгА D показал, что гипотеза о независимости может быть принята (табл. 3), что свидетельствует о том, что ХгА E и ХгА D являются иными, специфическими характеристиками процессов, протекающих в организме пациентов, нежели чем ПСА.

Таблица 3. Статистическая зависимость значений ХгА (ДАКО и Euro-Diagnostica) и ПСА

Пара маркеров	χ^2_{16}	Гипотеза о независимости
ХгА E, ПСА	21,90	Принимается
ХгА D, ПСА	21,30	Принимается
ХгА E, ХгА D	125,67	Отвергается

Для нашего исследования более важным, чем установление наличия зависимости, является описание закона этой зависимости. Визуальный анализ рисунка 1 позволяет выдвинуть предположение о том, что связь значений измерений маркеров, как для контрольной группы, так и в остальных случаях можно описать как линейную.



Рис. 1. Линейная зависимость значений ХгА (ДАКО и Euro-Diagnostica)

Таким образом, приходим к задаче линейного регрессионного анализа [28], решение которой дает следующую модель зависимости:

$$\text{ХгА D} = 3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА E} + \varepsilon_D \quad (\text{уравнение 1}).$$

Понятно, что совершенно аналогично можно построить регрес-

Таблица 2. Статистический анализ (μ , σ , σ/μ) значений ХгА мужчин контрольной группы

Маркер	μ	σ	σ/μ	Гипотеза о нормальности распределения	
				Критерий асимметрии	Критерий эксцесса
ХгА E	1,31	0,59	45%	Отвергается	Принимается
ХгА D	14,70	7,12	48%	Отвергается	Отвергается

сию ХгА Е по ХгА D, а именно:

$$\text{ХгА Е} = -0,25827 + 0,11287 \cdot \text{ХгА D} + \epsilon_{\text{Е}}$$

(уравнение 2).

Оценки для квадратичного отклонения ошибки ϵ принимают соответственно значения 4,66641 для ϵ_{D} и 0,55298 для $\epsilon_{\text{Е}}$. О степени адекватности построенных регрессионных моделей можно судить по значению так называемого коэффициента детерминации R^2 – доли дисперсии прогнозируемой переменной (например, в уравнении 1 – это ХгА D), объясняемой рассматриваемой моделью зависимости (в уравнении 1 – это формула $3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА Е}$). Значения R^2 обычно представляются в процентах и считается, что для подходящих, хорошо подобранных моделей $R^2 > 50\%$. Оценка R^2 строится с помощью выборочной дисперсии прогнозируемой переменной (в уравнении 1 – это ХгА D) и выборочной дисперсии ошибки представления (в уравнении 1 – это оценка диспер-

сии ϵ_{D}). При анализе зависимости результатов измерений различными тест-системами получаем значение $R^2 = 91\%$, что говорит о приемлемости выбранной модели линейной зависимости. Заметим, что для рассматриваемой линейной регрессии коэффициент детерминации равен квадрату обычного коэффициента корреляции ρ для ХгА Е и ХгА D, т.е. $\rho = \sqrt{R^2} = 0,95$.

Воспользуемся установленной связью между двумя способами измерения ХгА и согласуем результаты по референсным значениям. Имеющаяся контрольная выборка позволяет оценить процентиля распределения значений маркера. Соответствующие значения даны в таблице 4.

Строки таблицы привязаны к элементам вариационного ряда для контрольной выборки, по этой причине значения процентов не кратны 10 и имеют не совсем привычный вид. Значение ХгА Е = 2,99 для 97% (в последней строке таблицы) не противоречит референсным значе-

ниям 0-3, поэтому может быть принято за базовое.

На основании соотношений в уравнениях 1 и 2 получаем, что средние значения ХгА D и ХгА Е при заданных параметрах ХгА Е и ХгА D можно вычислить по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{ХгА D} &= 3,73243 + 8,03766 \cdot \text{ХгА Е}, \\ \text{ХгА Е} &= -0,25827 + 0,11287 \cdot \text{ХгА D}, \end{aligned}$$

из которых видно, что значению ХгА Е = 3,00 соответствует ХгА D = 27,84 ≈ 28, а не регламентированное значение 18. Обратное, если бы мы взяли ХгА D = 18, то должны были получить ХгА Е = 1,77.

При согласовании референсных значений (0-3 нмоль/л – для ХгА Е и 0-28 Ед/л – для ХгА D) получаем данные, представленные в таблице 5.

Сравнение пары столбцов (ЕD: 0-3) и (ДАКО: 2-18) с парой (ЕD: 0-3) и (ДАКО: 0-28) в этой таблице показывает, что несогласованность значений ХгА, определенных с помощью тест-систем ДАКО и Euro-Diagnostica, практически исчезла.

Таблица 4. Пороговые значения ХгА для тест-систем ДАКО и Euro-Diagnostica

Частота правильного диагностирования «здоровых»	Пороговое значение для ХгА Е	Пороговое значение для ХгА D
41%	1,03	12,60
52%	1,18	12,94
59%	1,20	13,20
69%	1,40	14,49
79%	1,86	18,20
90%	2,48	22,85
97%	2,99	44,00

Таблица 5. Число больных с повышенным уровнем ХгА, определенного тест-системами ДАКО и Euro-Diagnostica согласно регламентным и согласованным значениям

Заболевание	n	Регламентные референсные значения		Согласованные референсные значения
		ЕD: >3 нмоль/л	ДАКО: >18 Ед/л	ДАКО: >28 Ед/л
Контрольная группа	29	0	6	2
ДГПЖ	3	0	0	0
Хронический простатит	8	0	1	0
ПИН низкой степени	9	0	1	0
ПИН высокой степени	5	0	1	0
ЛРПЖ	24	1	9	3
МРРПЖ	7	0	3	0
КРРПЖ	28	5	13	5
ВСЕГО пациентов	113	6	34	10

ВЫВОДЫ

Исходя из полученных данных, следует отметить:

- Официальное референсное значение верхнего уровня ХгА, заявленное ДАКО, недостаточно точно и ведет к гипердиагностике НЭД при заболеваниях предстательной железы. Это в определенной мере объясняет противоречивость литературных данных о частоте повышения ХгА уровня крови у больных РПЖ.
- Математически-скорректированный показатель верхней границы ХгА при использовании тест-системы ДАКО равен 28 Ед/л.
- Выявленная зависимость позволяет улучшить диагностику НЭД РПЖ и скорректировать результаты исследований, полученных ранее при использовании тест-системы ДАКО. ■

Резюме:

Введение. Хромогранин-А (ХГА) - широко используемый маркер нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) опухолей. В литературе присутствуют противоречивые данные о частоте выявления НЭД у больных РПЖ на основе определения уровня ХГА сыворотки крови, что, возможно, обусловлено применением различных тест-систем. В России зарегистрированы две тест-системы для определения ХГА в сыворотке крови: DAKO (Дания) и Euro-Diagnostica (Швеция). Референсные значения ХГА для тест-систем составляют: Euro-Diagnostica (ED – 0-3 нмоль/л, DAKO – 2-18 Ед/л. В ходе наших предыдущих исследований возникла проблема интерпретации (согласования) значений ХГА, определенных разными тест-системами, что вело к диагностическим ошибкам. Поэтому, целью нашей работы стало сравнение показателей ХГА, определенных тест-системами DAKO и ED при различных заболеваниях предстательной железы.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты исследования 84 пациентов с различными заболеваниями предстательной железы и 29 здоровых мужчин контрольной группы. Всем им был определен уровень ХГА из одной и той же пробы крови с использованием тест-систем DAKO и ED.

Результаты. В ходе исследования установлено превалирование числа пациентов (на 10-40%) с повышенным уровнем ХГА, определенным при использовании тест-системы DAKO, по сравнению с ED. С помощью линейного регрессионного анализа выявлена функциональная связь и созданы уравнения для согласования значений ХГА, определенных тест-системами ED и DAKO. Установлено, что референсному показателю ED = 3,0 нг/мл соответствует показатель для DAKO ≈ 28 Ед/л (а не регламентированные производителем 18 Ед/л). При применении согласованных референсных значений ХГА DAKO, удалось достичь показателей близких таковым при определении ХГА тест-системой ED.

Выводы. Официальное референсное значение верхнего уровня ХГА, заявленное DAKO (18 Ед/л), недостаточно точно и ведет к гипердиагностике НЭД при заболеваниях предстательной железы. Математически-скорректированный показатель верхней границы ХГА при использовании тест-системы DAKO должен составлять 28 Ед/л.

Ключевые слова: хромогранин А; заболевания предстательной железы; нейроэндокринная дифференцировка.

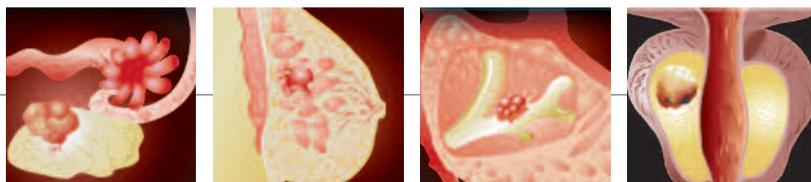
Key words: chromogranin-A, prostate disease, neuroendocrine differentiation.

ЛИТЕРАТУРА

- Defetos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. // *Endocr Rev*. 1991. Vol. 12, N 2. P. 181-187.
- Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. // *Prostate*. 1999. Vol. 39, N 2. P. 135-148.
- Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? // *Prostate*. 1997. Vol. 30, N 1. P. 1-6.
- Любимова Н.В., Костылева О.И., Маркович А.А. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей: методические и клинические аспекты. // URL: <http://www.cyto.ru/index.php/shkola-tsitologa/33-publikatsii/409-biokhimicheskie-markery-nejroendokrinykh-opukholej-metodicheskie-i-klinicheskie-aspekty>.
- Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80, Suppl. 1. P. 12-15.
- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, Corbetta S, Spada A. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. // *Eur J Endocrinol*. 2003. Vol. 148, N 1. P. 39-43.
- Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, Wilander E. A polyclonal antiserum against chromogranin A and B – a new sensitive marker for neuroendocrine tumours. // *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990. Vol. 122, N 2. P. 145-155.
- O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. // *Clin Chem*. 1989. Vol. 35, N 8. P. 1631-1637.
- Sobol RE, Memoli V, Defetos LJ. Hormonenegative, chromogranin A-positive endocrine tumors. // *N Engl J Med*. 1989. Vol. 320, N 7. P. 444-447.
- Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. // *Endocr Relat Cancer*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 473-482.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. // *Neuroendocrinology*. 2009. Vol. 90, N 2. P. 194-202.
- Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. // *Kidney Int*. 1990. Vol. 37, N 3. P. 955-964.
- Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. // *J Endocrinol*. 1995. Vol. 144, N 1. P. 49-59.
- Giovannella L, La Rosa S, Ceriani L, Uccella S, Erba P, Garancini S. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. // *Int J Biol Markers*. 1999. Vol. 14, N 3. P. 160-166.
- Rozansky DJ, Wu H, Tang K, Parmer RJ, O'Connor DT. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 94, N 6. P. 2357-2368.
- O'Toole D. Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum. // *Gastroenterol Clin Biol*. 2006. Vol. 30, N 2. P. 276-291.
- Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. // *Eur J Clin Invest*. 2001. Vol. 31, N 9. P. 802-811.
- Prestifilippo A, Giusi P, Vilate MP, Giuffrida D. Chromogranin A and Neuroendocrine Tumors // In book: *Neuroendocrine Tumor*. [Anthony Lowell eds]. 2012. P. 11-17.
- O'Connor DT, Defetos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. // *N Engl J Med*. 1986. Vol. 314, N 18. P. 1145-1151.
- Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. // *Eur J Endocrinol*. 1997. Vol. 136, N 1. P. 67-73.
- Chromogranin A reliable marker in the diagnosis and follow up of neuroendocrine tumors (NET). // RRL: http://www.daco.com/chromogranin_a_brochure-29006-01dec2011_print_highres.pdf
- Human Chromogranin A ELISA Kit. // URL: www.biochemmack.ru
- Tolen DW, Linnet K, Kondratovich M, Armbruster DA, Garrett PE, Jones RL, Kroll MH, Lequin RM, Pankratz TJ, Scassellati GA, Schimmel H, Jane Tsai J. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. EP17-A. Vol. 24, N 2. P. 137-141.
- Abrahamsson PA, Falkmer S, Fält K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". // *Pathol Res Pract*. 1989. Vol. 185, N 3. P. 373-380.
- Khan MO, Ather MH. Chromogranin A – serum marker for prostate cancer. // *J Pak Med Assoc*. 2011. Vol. 61, N 1. P. 108-111.
- Sciarra A, Innocenzi M, Ravazoli M, Minisola F, Alfàrone A, Cattarino S, Cattarino S, Monti G, Gentile V, Di Silverio F. Neuroendocrine target therapies for prostate cancer. // *Urologia*. 2011. Vol. 78, N 2. P. 137-141.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Профоров С.А., Соков Д.Г., Никонова Л.М., Кривенко М.П. Показатели хромогранина А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. N 1. С. 25-30.
- Справочник по прикладной статистике. В 2-х томах [Под ред. Ллойда Э., Ледермана У., Тюрна Ю.Н.]. М.: Финансы и статистика. – 1989.

Онкомаркеры

Более 70 опухолевых маркеров
для рутинных и научных исследований
Контрольные материалы



HE4 CA125 Ингибин В AMH/MIS	Рак яичника
SCC	Плоскоклеточные карциномы различных локализаций
UBC NMP22 BTA	Рак мочевого пузыря
HCE ProGRP Mesomark® Cyfra 21-1	Уникальная панель маркеров опухолей легких
Катехоламины и их метаболиты (метанефрин, норметанефрин)	Феохромоцитомы
TRAP5b Dkk-1	Маркеры метастазов в кости

РЭА CA19-9 CA242 CA72-4 Tu-M2 PK TIMP-1 Гемоглобин HbHr комплекс	Опухоли ЖКТ
CA15-3 TPA TPS uPA/PAI-1 sHER-2	Рак молочной железы
общий ПСА свободный ПСА IGF-I IGF-II	Рак предстательной железы
Хромогранин А, Серотонин, 5-ГИУК	Нейроэндокрин- ные опухоли
S100 sCD44	Злокачественная меланома



119991, Москва, Ленинские Горы, МГУ
тел. (495) 647 27 40, 932 92 14, факс (495) 939 09 97
e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru