

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Воротникова С.Ю.<sup>1</sup>, Дзеранова Л.К.<sup>1</sup>, Федорова Н.С.<sup>1</sup>, Пигарова Е.А.<sup>1</sup>, Вершинина М.Г.<sup>2</sup>, Ильин А.В.<sup>1</sup>

### ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МОНОМЕРНОГО ПРОЛАКТИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ПРЕЦИПИТАЦИИ С ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ И ТЕХНОЛОГИИ TRACE

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ, 117036, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА», 121359, Москва, Россия

*Пролактин существует в различных формах, включая мономерную биологически активную фракцию (23 кДа) и высокомолекулярную – макропролактин (>100кДа). Макропролактин не обладает биологической активностью, но может являться причиной ложноположительных результатов. В Российской Федерации наиболее распространенным методом определения макропролактина является иммуноферментный метод с проведением ПЭГ-преципитации.*

*В исследование включены пациенты с предварительным диагнозом «гиперпролактинемия» старше 18 лет. Определение уровня общего пролактина проводилось с помощью иммуноферментного метода (ИФМ). Исследование уровня мономерного пролактина выполнялось двумя способами: ИФМ после ПЭГ-преципитации (ИФМ+ПЭГ) и с применением TRACE технологии.*

*В исследование включено 37 пациентов (34 женщины и 3 мужчин). Медиана возраста составила 30 [25;35] лет. Медиана уровня мономерного пролактина при анализе ИФМ+ПЭГ составила 461,6 [375,0;821,2] мЕд/л, при анализе с использованием технологии TRACE – 449,9 [357,2;749,2] мЕд/л (p=0,689). Совпадение результатов лабораторного исследования мономерного пролактина двумя методами отмечено у 28 пациентов, из них гиперпролактинемия диагностирована у 46% (17 человек), нормопролактинемия – у 30% (11 пациентов). При этом частота клинических признаков избыточной секреции пролактина (вторичная аменорея, олиго-опсоменорея, бесплодие, галакторея) по группам не различалась (p>0,05). Феномен макропролактинемии (ИФМ+ПЭГ) верифицировался у 12 пациентов (32%), из них у 8 по данным TRACE в уровень мономерного пролактина соответствовал нормопролактинемическому референсному интервалу, а у 4 – превосходил данный диапазон. Измерение уровня пролактина методом TRACE целесообразно для постановки правильного диагноза у пациентов с несоответствием клинической симптоматики результатам исследования пролактина стандартными методами.*

**Ключевые слова:** пролактин; биопролактин; гиперпролактинемия; феномен макропролактинемии.

**Для цитирования:** Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Пигарова Е.А., Вершинина М.Г., Ильин А.В. Исследование уровня мономерного пролактина с использованием методики преципитации с полиэтиленгликолем и технологии TRACE. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (2): 69-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-69-74>

Vorotnikova S.Yu.<sup>1</sup>, Dzeranova L.K.<sup>1</sup>, Fedorova N.S.<sup>1</sup>, Pigarova E.A.<sup>1</sup>, Sukhanova O.V.<sup>1</sup>, Vershinina M.G.<sup>2</sup>, Il'in A.V.<sup>1</sup>

#### EVALUATION OF MONOMERIC PROLACTIN LEVEL BY TRACE METHOD AND PRECIPITATION WITH POLYETHYLENE GLYCOL

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, 117036, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Central state medical academy of department of presidential affairs, 121359, Moscow, Russian Federation

*Prolactin exists in various forms including the monomeric biologically active form (23kDa) and a higher molecular weight form, bound most commonly to IgG, known as macroprolactin (>100kDa). Macroprolactin lacks biological activity and is one of the causes of false-positive results. In Russian Federation the most common method for macroprolactin determination is PEG precipitation test. We had conducted a retrospective analysis of 37 samples of patients with hyperprolactinemia (3 of them were males). The mean age was 30 [25;35] years. Prolactin level was measured by the immunoenzyme method with manual PEG precipitation and TRACE. The mean values found by the immunoenzyme method with manual PEG precipitation were 461,6 [375,0;821,2] mU/l, by TRACE – 449,9 [357,2;749,2] mU/l. The number of patients with normal prolactin levels was 30% (11) confirmed by two methods, high prolactin level at 46% (17). The prevalence of clinical symptoms of hyperprolactinemia was not differ depend the groups. The phenomenon of macroprolactinemia was registered in 32% (12) of patients. In 8 persons of this group normal prolactin level was revealed and in 4 patients hyperprolactinemia was found by TRACE. Measurements of prolactin levels by the TRACE method is useful for correct diagnosis in patients with equivocal results received by traditional method with PEG precipitation.*

**Key words:** prolactin; bioprolactin; hyperprolactinemia; phenomenon of macroprolactinemia.

**For citation:** Vorotnikova S.Yu., Dzeranova L.K., Fedorova N.S., Pigarova E.A., Sukhanova O.V., Vershinina M.G., Il'in A.V. Evaluation of monomeric prolactin level by TRACE method and precipitation with polyethylene glycol. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (2): 69-74 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-69-74>

**For correspondence:** Vorotnikova S.Yu., Postgraduate student, Endocrinology Research Centre; e-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

**Information about authors:**

Vorotnikova S. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-9816-5043>;

Dzeranova L.K., <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>;

Pigarova E.A., <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>;

Fedorova N.S., <http://orcid.org/0000-0001-7470-167>;

Vershinina M.G. <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>;

Пин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0514-7111>.

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

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

Received 08.06.2020

Accepted 22.06.2020

**Введение.** В настоящее время под феноменом макропролактинемии принято понимать наличие макропролактина в сыворотке крови в концентрации более 60% [1,3,4]. Макропролактин представляет собой комплекс антиген-антитело, состоящий из молекулы мономерного пролактина и иммуноглобулина G. Молекулярный вес данной фракции составляет более 150 кДа, в связи с чем макропролактин также называют «big-big» пролактин [1]. Впервые понятие макропролактинемии ввел R.D.Jackson и соавт. [2] при описании пациента без аденомы гипофиза с преобладанием высокомолекулярной фракции пролактина.

Механизм формирования антител к пролактину до конца не ясен. Согласно одной из гипотез стимулирование антигенной активности связано с неадекватным фосфорилированием молекулы. В норме в гипофизе присоединение фосфорной кислоты происходит к 163 и 195 сериновым остаткам пролактина, в то время как циркулирующая в кровотоке молекула фосфорилируется только по 195 серину. У ряда пациентов с макропролактинемией наблюдается преобладание в кровотоке пролактина с остатком фосфорной кислоты в положении серин 163, что, вероятно, рассматривается иммунной системой как аутоантиген [5]. Данный механизм формирования макропролактина подтверждается успешными экспериментальными демонстрациями на мышиных моделях. Пусковой фактор, приводящий к чрезмерной миграции неадекватно фосфорилированных молекул пролактина из гипофиза в общий кровоток дискутабелен, ряд исследователей предполагают иницирующую роль воспалительным процессам, в частности, гипофизиту [6]. В другом исследовании продемонстрирована прямая ассоциативная связь макропролактинемии и активности матричной металлопротеиназы-3 (ММР-3) у пациентов с ревматоидным артритом. В ходе дальнейших экспериментов показано, что ММР-3 участвует в рестрикции молекулы пролактина до низкомолекулярных вазоингибинов, вовлеченных в регуляцию эндотелиальной клеточной пролиферации и ангиогенеза [7].

Частота макропролактинемии в популяции составляет 3,7% без значимых гендерных различий. При этом среди пациентов с гиперпролактинемией встречаемость данного феномена составляет около 25% (5-35%) [9,10].

Отсутствие явной клинической симптоматики у пациентов с макропролактинемией свидетельствует об аморфности высокомолекулярного пролактина в отношении биологического действия. По одной из версий причиной данного факта служит невозможность проникновения большой молекулы через стенку капилляров. При этом в ходе проведения экспериментов с клеточной линией лимфомы Nb2, экспрессирующей крыси-

ные рецепторы к пролактину, показан пролиферативный эффект макромолекулы гормона, что, по мнению авторов, обусловлено непосредственным взаимодействием с клеточной поверхностью и повышенной диссоциацией [8]. О стабильности молекулы макропролактина в условиях *in vivo* судить не представляется возможным.

Проблема диагностики истинной гиперпролактинемии в условиях присутствия значимого количества макропролактина остается актуальной. Многие исследователи признают гель-фильтрационную хроматографию в качестве «золотого стандарта» для сепарации и количественного учета различных форм пролактина [3,11]. Однако, данный метод требует значительных материальных, технических и временных вложений, в связи с чем не получил широкого распространения в клинической практике. На этом фоне более приемлемым для скрининговой диагностики макропролактинемии оказалось использование метода преципитации с полиэтиленгликолем (ПЭГ), базирующегося на иммуноопосредованной дифференцировке высокомолекулярных форм пролактина. Недостатком методики следует считать значимые потери мономерной фракции в преципитате, достигающие 25% за счет так называемого «матричного» эффекта сыворотки крови [12]. Принимая во внимание, что в ряде коммерческих наборов не производится учет такой потери, сомнительными представляются пост-ПЭГ референсные показатели мономерной фракции пролактина. Вторым немаловажным аспектом ПЭГ методики, как не автоматизированного способа лабораторной диагностики, является неизбежность влияния человеческого фактора. В редких случаях повышенный уровень гаммаглобулина в сыворотке или связь молекулы пролактина с иммуноглобулином А приводят соответственно к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [13]. Исследователями неоднократно предпринимались попытки усовершенствовать методику определения макропролактина. Так, Y. Chen и соавт. [14] отметили необходимость пятикратного разведения образцов сыворотки перед ПЭГ для снижения концентрации высокомолекулярной фракции, что приводило к уменьшению ПЭГ-потерь мономерного пролактина. J. Schiettecatte и соавт. [15] отметили эффективность применения иммунопреципитации с антителами к человеческим IgG.

В настоящее время разработана новая методика количественного определения мономерного пролактина, основанная на технологии TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission, усиленное разрешение криптата с временным разрешением). Данная методика базируется на слиянии моноклонального антитела, конъюгированного с криптатом европия (клеткообразная структура с ионом европия в центре), с мономерной

молекулой пролактина и измерении флуоресценции иммунокомплекса после воздействия азотным лазером. Физико-технологическую уникальность TRACE составляет безызлучательная передача энергии от донора (криптата) к акцептору, который является частью химически модифицированного светособирающего водородоселевого белка (XL 665). Близость криптата и акцептора, когда они являются частью иммунного комплекса, и перекрывание спектра эмиссии донора и спектра абсорбции акцептора, усиливают флуоресцентный сигнал криптата и увеличивают продолжительность сигнала акцептора, позволяя тем самым измерить флуоресценцию с временной задержкой.

Таким образом, исследование биологически активной фракции пролактина производится напрямую, а не после сепарирования других форм с большим молекулярным весом, что позволяет минимизировать неточности результатов лабораторного анализа, обусловленные неполным разделением фракций и присутствием человеческого фактора [16].

Целью настоящего исследования являлась оценка клинических проявлений избыточной секреции пролактина у пациентов с гиперпролактинемией различного генеза и сравнение показателей мономерной фракции пролактина, полученных с использованием двух методов: на основе технологии TRACE (анализатор Brahms Kryptor compact plus) (TRACE) и иммуноферментного (анализатор Cobas 6000) с предварительным этапом ПЭГ-преципитации (ИФМ+ПЭГ).

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие пациенты, проконсультированные в поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января по июнь 2017 г. с предварительным диагнозом «гиперпролактинемия» и направленные на проведение повторного лабораторного исследования уровня пролактина и биопролактина. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, гиперпролактинемия (уровень общей фракции пролактина более 540 мЕд/л по данным лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Критерии исключения: беременность, лактация. Все пациенты прошли клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общеклинический осмотр, антропометрическое исследование. Для уточнения генеза гиперпролактинемии всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга.

Определение уровня общего пролактина проводилось с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Исследование уровня мономерной фракции пролактина выполнялось двумя способами: ИФМ на анализаторе Cobas 6000 после предварительного этапа преципитации макромолекулярной фракции в 25% растворе полиэтиленгликоля и с применением TRACE технологии на анализаторе BRAMS Kryptor compact plus (BRAHMS GmbH, Германия).

Статистические расчеты производили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft inc.). Количественные данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки значимости различий в зависимых группах применялся критерий Вилкоксона для количественных данных и двусторонний тест Фишера для качественных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 37 пациентов (34 женщины и 3 мужчин). Медиана возраста составила 30 [25;35] лет. Причины гиперпролактинемии верифицировали у 9 пациентов: 4 имели пролактинсекретирующую аденому гипофиза (2 макроаденомы, 2 микроаденомы), у 2-х женщин повышение уровня пролактина ассоциировалось с генитальным эндометриозом, у 3-х – с синдромом поликистозных яичников. У 25 пациентов диагностирована идиопатическая гиперпролактинемия. Основными клиническими проявлениями гиперпролактинемии у пациенток являлись: вторичная аменорея (11%), галакторея (13,5%), бесплодие (35%). Мужчины предъявляли жалобы на немотивированную слабость, утомляемость и снижение зрения. По результатам проведенной МРТ головного мозга патология гипоталамо-гипофизарной области диагностирована в 46%, из них аденомы гипофиза в 30 % случаев (рис. 1).

Около трети пациентов (35%) в период исследования получали терапию агонистами дофамина (от 1 до 36 мес, в среднем – 3,8 мес). Доза каберголина варьировала от 0,5 до 3,5 мг в неделю, доза бромокриптина – от 0,625 до 2,5 мг.

Медиана уровня общего пролактина при исследовании крови ИФМ составила 854,5 [727,4; 1498,0] мЕд/л.

Медиана уровня мономерного пролактина при анализе, проведенном посредством ИФМ с предварительным этапом ПЭГ-преципитации, составила 461,6 [375,0;821,2] мЕд/л, при анализе с использованием технологии TRACE – 449,9 [357,2;749,2] мЕд/л. Статистически значимой разницы в показателях не выявлено (критерий Вилкоксона,  $p=0,689$ ) (рис. 2).

При попытке выделения из общей группы пациентов с клинической гиперпролактинемией (на основании особенностей дебюта заболевания, подтвержденного диагноза макро- или микропролактиномы, эффективности проводимого лечения агонистами дофамина) и сравнения показателей мономерной фракции пролактина, полученными разными лабораторными способами, статистически значимых различий между двумя методиками не выявлено (критерий Вилкоксона,  $p=0,783$ ). Аналогичные результаты получены и в группе «клинической нормопролактинемии», в которую включены пациенты без клинических проявлений гиперпролактинемии.

Среди обследованных пациентов у 28 отмечено совпадение результатов лабораторного исследования мономерного пролактина двумя методами. Из них гиперпролактинемия диагностирована у 17 человек, нормопролактинемия – у 11 пациентов. При этом, согласно статистическому анализу, частота наиболее распространенных клинических признаков избыточной секреции пролактина (вторичная аменорея, олиго-опсоменорея, бесплодие, галакторея) по группам не различалась (двусторонний точный критерий Фишера,  $p>0,05$ ) (рис.3). Хотя обращает на себя внимание, что в группе нормопролактинемии ни у одной пациентки не было вторичной аменореи, тогда как в группе гиперпролактинемии вторичная аменорея выявлена в 17,6% случаев. Наиболее вероятно, статистической разницы в данном случае не выявлено из-за небольшого числа наблюдений.

Ввиду того, что методом TRACE определяется сразу мономерная фракция пролактина, исследование общего пролактина и диагностика феномена макропролактинемии (ФМ) может быть проведена только с помощью ИФМ+ПЭГ. В настоящем исследовании ФМ верифици-

ровали у 12 пациентов (32%). Структура клинических проявлений у данной категории пациентов в большей степени складывалась из жалоб на олиго-опсоменорею (50%), бесплодие (46%), астенический синдром (33%), галакторею (17%). МР-признаки патологии гипоталамо-гипофизарной области верифицировали у 3 пациентов (25%), при этом у двух из них диагностирована киста кармана Ратке, формирование которой обусловлено некорректным развитием долей гипофиза и достаточно часто сопровождается умеренной гиперпролактинемией. У третьего пациента выявлена макроаденома гипофиза.

Согласно российским и зарубежным исследованиям у пациентов с ФМ клиническая картина гиперпролактинемии

не выражена, частота патологии гипоталамо-гипофизарной области достаточно низкая [9,10]. По данным разных авторов наличие галактореи варьирует в пределах от 2% до 10%, частота олигоменореи – в 10%-14% [3, 4, 9, 10]. В проведенном исследовании полученная частота галактореи сопоставима с ранее известными данными, при этом жалобы на нарушение менструальной функции регистрировались значительно чаще, что, вероятно, обусловлено особенностями дизайна исследования и набора пациентов.

По данным TRACE из 12 пациентов с ФМ у 8-ми уровень мономерного пролактина соответствовал нормопролактинемическому референсному интервалу, а у 4-х – превосходил данный диапазон (рис. 4).



Рис. 1. Структура патологии турецкого седла по данным МР-томографии у пациентов с гиперпролактинемией.

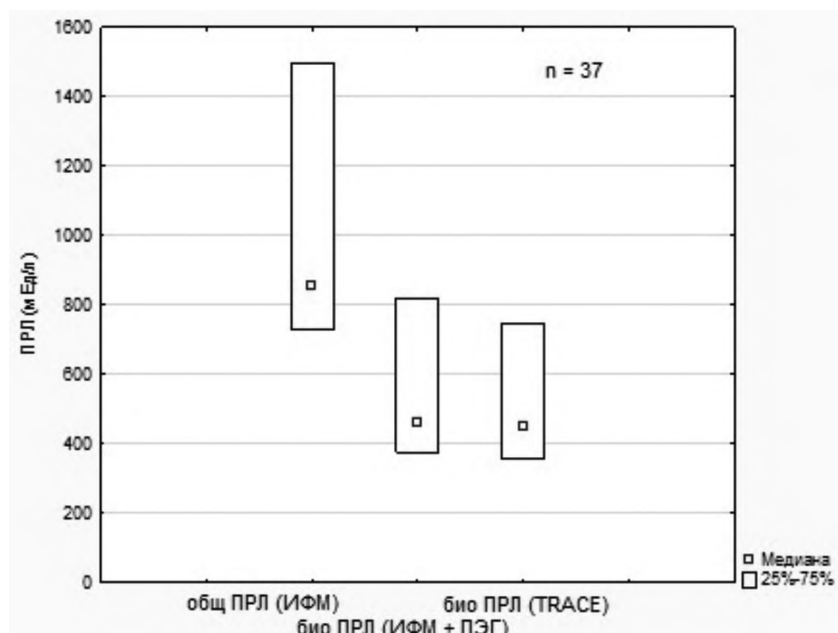


Рис. 2. Уровень общего и мономерного пролактина в группе при применении двух лабораторных методов.



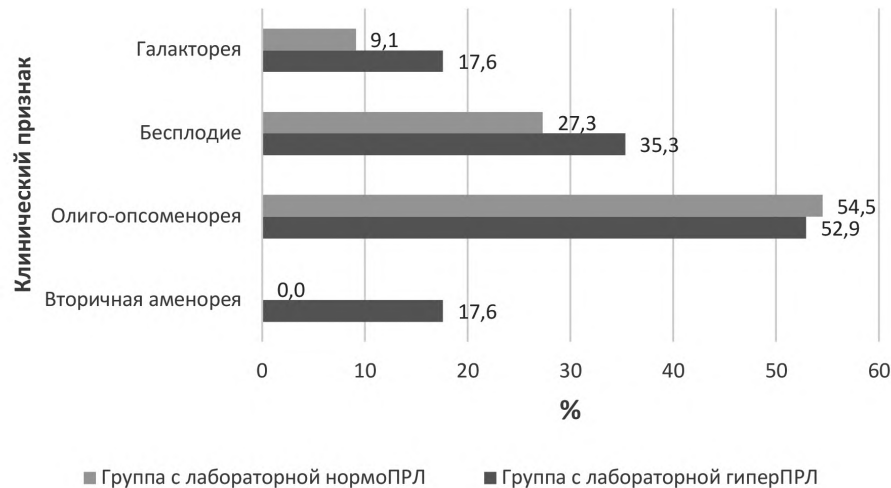


Рис. 3. Клинические симптомы у пациентов с лабораторной гипер- и нормопролактинемией.



Рис. 4. Преобладание макромолекулярной фракции пролактина после проведения ПЭГ-преципитации в сыворотках пациентов (ГиперпроЛ – гиперпролактинемия, феномен макропроЛ – феномен макропролактинемии).

Особый интерес представляла группа пациентов из 4 человек с наличием феномена макропролактинемии в сочетании с повышенным уровнем мономерной фракции после ПЭГ, у 2-х из них по результатам TRACE наблюдалась гиперпролактинемия, а у 2-х – нормопролактинемия. У одной из пациенток с ФМ без повышения уровня мономерного пролактина отмечалось наличие клинических признаков гиперпролактинемии в виде галактореи и нарушения менструального цикла. Наличие симптоматики гиперсекреции пролактина в совокупности с результатами лабораторного исследования по методике TRACE (повышенный уровень мономерного пролактина) определило целесообразность назначения терапии агонистами дофамина. Через 2 месяца лечения пациентка отметила прекращение выделений из молочных желез, что свидетельствовало в пользу истинной гиперпролактинемии.

По результатам исследования среди 8 пациенток без ФМ с повышенным уровнем пролактина по данным ИФА+ПЭГ при использовании TRACE верифицировалась нормопролактинемия. Две пациентки из представленной группы предъявляли жалобы на олигоменорею, две – на бесплодие, при этом ни у одной не отмечено галактореи. МР-признаки микроаденомы выявлены у 3-х женщин, у одной – гетерогенность аденогипофиза и четверо не имели патологии гипоталамо-гипофизарной области.

**Заключение.** Таким образом, очевидно, что пациенты с умеренной гиперпролактинемией и феноменом макропролактинемии, имеющие неспецифические жалобы, а также женщины с повышенным уровнем пролактина и бесплодием, представляют значимые сложности для диагностики и верификации диагноза, в постановке которого врач-эндокринолог в ряде случаев опирается только на

лабораторные показатели. В то же время стоит отметить несовершенство ИФА, который в настоящее время применяется как рутинный метод исследования пролактина, ввиду невозможности исключения человеческого фактора и отсутствия четких референсных параметров для мономерной фракции пролактина. Технология TRACE позволяет минимизировать процент лабораторных ошибок и, как следствие, некорректного лечения. Тем не менее, для более активного внедрения метода в практику, необходимо проведение дальнейших исследований и сопоставление результатов метода с показателями, полученными в ходе гель-фильтрационной хроматографии как «золотого стандарта» исследования уровня мономерной фракции пролактина.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА (пп.1-3, 5-15 см. REFERENCES)

- Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Клинические и лабораторные аспекты феномена макропролактинемии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2007; 3: 52-4.

#### REFERENCES

- Fahie-Wilson M.N., John R., Ellis A.R. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann. Clin. Biochem.* 2005;42(3):175-92. <http://dx.doi.org/10.1258/0004563053857969>.
- Jackson R.D., Wortsman J., Malarkey W.B. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am. J. Med.* 1985;78:346-350. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90448-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(85)90448-6).

## BIOCHEMISTRY

3. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. . Metabol.* 2011; 96: 273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
4. Mel'nichenko G.A., Goncharov N.P., Dzeranova L.K., Barmina I.I. Clinical and laboratory aspects of the phenomenon of macroprolactinemia. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2007; 3: 52-4. (in Russian)
5. Hattori N., Ikekubo K., Nakaya Y., Kitagawa K., Inagaki C. Immunoglobulin G subclasses and prolactin (PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL autoantibodies. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:3036-44. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1600>.
6. Hattori N., Nakayama Y., Kitagawa K., Li T., Inagaki C. Development of anti-PRL (prolactin) autoantibodies by homologous PRL in rats: a model for macroprolactinemia. *Endocrinology.* 2007;148:2465-70. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1208>.
7. Adachi T., Hattori N., Ishihara T., Iida H., Saito T., Miyashima S. et al. Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of macroprolactinaemia in some patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169:203-9. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0170>.
8. Kavanagh L., Smith T.P., McKenna T.J. Bioactivity of macroprolactin in the Nb2 bioassay may be explained by dissociation yielding bioactive monomeric prolactin. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007;67:954. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02980.x>.
9. Hattori N., Ishihara T., Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin. Endocrinol.* 2009;71:702-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03570.x>.
10. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin. Endocrinol.* 2005;62:633-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x>.
11. Samson S.L., Hamrahian A.H., Ezzat S. Clinical relevance of macroprolactin in the absent of presence of true hyperprolactinemia. *Endocr. Pract.* 2015;21(12):1427-35. doi: 10.4158/EP15938.DSC.
12. Kavanagh L., McKenna T.J., Fahie-Wilson M.N., Gibney J., Smith T.P. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin. Chem.* 2006;52:1366-72. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.065854>.
13. Fahie-Wilson M., Smith T.P. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;27:725-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.002>.
14. Chen Y.J., Song G.Z., Wang Z.N. A new criteria for screening macroprolactinemia using polyethylene glycol treatment combined with different assays for prolactin. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2016; 20(9): 1788-94.
15. Schiettecatte J., Van Opendenbosch A., Anckaert E., De Schepper J., Poppe K., Velkeniers B., Smits J. Immunoprecipitation for rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin complexes. *Clin. Chem.* 2005 Sep;51(9):1746-8. Epub 2005 Jul 7. DOI:10.1373/clinchem.2005.048504.
16. Lopez E., Chypre C., Alpha B., Mathis G. Europium (III) trisbipyridine cryptate label for time-resolved fluorescence detection of polymerase chain reaction products fixed on a solid support. *Clin. Chem.* 1993;39(2):196-201.

Поступила 08.06.20

Принята к печати 22.06.20