

ванной фиброзной крышкой менее склонны к разрыву, чем АСБ с высоким содержанием липидов и тонкой крышкой. Сниженная степень сердечно-сосудистых событий у людей с высоким уровнем Zn может объясняться накоплением кальция и фиброза и, следовательно, уменьшением склонности к разрыву поражения.

Заключение. Таким образом, с увеличением ТКМ ОСА снижается уровень Zn в сыворотке. Это ассоциируется с уменьшением уровня Zn в АСБ. Снижение концентрации Zn в волосах сопровождается снижением уровня Zn в биоптатах АСБ. Увеличению концентрации ММП-9 в сыворотке сопутствует снижение содержания Zn в АСБ. С ростом СССА повышаются уровни ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Romero J.R., Vasan R.S., Beiser A.S., Polak J.F., Benjamin E.J., Wolf P.A. et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study. *J. Stroke.Cerebrovasc. Dis.* 2008; 17 (6): 412–7.
- Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M. et al. Matrix Metalloproteinases. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 (31): 3751–68.
- Gaubatz J.W., Ballantyne C.M., Wasserman B.A., He M., Chambless L.E., Boerwinkle E. et al. Association of Circulating Matrix Metalloproteinases with Carotid Artery Characteristics: The ARIC Carotid MRI Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (5): 1034–42.
- Stadler N., Stanley N., Heeneman S., Vacata V., Daemen M.J., Bannon P.G. et al. Accumulation of Zinc in Human Atherosclerotic Lesions Correlates With Calcium Levels But Does Not Protect Against Protein Oxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (5): 1024–30.
- Alvarez B., Ruiz C., Chacón P., Alvarez-Sabin J., Matas M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40 (3): 469–5.
- Cheng M., Hashmi S., Mao X., Zeng Q.T. Relationships of adiponectin and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24 (5): 385–90.
- Ari E., Kaya Y., Demir H., Ascioglu E., Keskin S. The Correlation of Serum Trace Elements and Heavy Metals with Carotid Artery Atherosclerosis in Maintenance Hemodialysis Patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 144 (1–3): 351–9.
- Beattie J.H., Kwun I.S. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? *Br. J. Nutr.* 2004; 91 (2): 177–81.
- Hughes S., Samman S. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25 (4): 285–91.
- Vasto S., Mocchegiani E., Candore G., Listi F., Colonna-Romano G., Lio D. et al. Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases. *Biogerontology.* 2006; 7 (5–6): 315–27.

Поступила 09.04.15
Received 09.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.154:577.152.344:008.64-055.5/7-07

Первакова М.Ю.¹, Эмануэль В.Л.¹, Суркова Е.А.¹, Мазинг А.В.¹, Лапин С.В.¹, Ковалева И.С.², Сысоева С.Н.²

СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА, ИММУНОТУРБИДИМЕТРИЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ И ФЕНОТИПИРОВАНИЯ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург; ²ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», 125047, г. Москва

Качественный и количественный дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) является врожденным фактором предрасположенности к ряду состояний, включая хроническую обструктивную болезнь легких и первичную эмфизему, а также поражение печени. В данном исследовании проведена оценка анализа альфа-1-фракции (А1Ф) методом зонального электрофореза для выявления больных с альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью (ААТН). Обследованы пациенты с пониженной (1-я группа) и нормальной (2-я группа) А1Ф на протеинограмме. Для проведения электрофореза использовалась система капиллярного электрофореза Capillary-2 Flex Piercing (Sebia, Франция), а также система для электрофореза в агарозном геле SAS-1/SAS-2 (Helena Biosciences, Великобритания). Для количественного определения А1АТ были использованы коммерческий набор Sentinel Diagnostics (Италия) и биохимический анализатор А15 (Biosystems, Испания). Результаты исследования показали, что снижение А1Ф на протеинограмме коррелировало с уменьшением концентрации А1АТ в сыворотке крови и с наличием его патологического фенотипа. Средние значения концентрации А1АТ в 1-й и 2-й группах составили 1148 и 1738 мг/л соответственно. Общая частота патологических фенотипов в 1-й группе составила 76,0% (19/25), что достоверно отличалось от показателей 2-й – 7,1% (2/28). Таким образом, электрофорез протеинов сыворотки крови может быть достаточно информативен для первичного отбора больных, которым требуется обследование на наличие ААТН.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин; альфа-1-антитрипсиновая недостаточность; фенотипирование; альфа-1-фракция; зональный электрофорез.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 28–32.

Pervakova M.Yu.¹, Emanuel V.L.¹, Surkova E.A.¹, Mazing A.V.¹, Lapin S.V.¹, Kovaleva I.S.², Sysoeva S.N.²

THE COMPARISON OF TECHNIQUES OF ELECTROPHORESIS, IMMUNE TURBIDYNAMIC MEASUREMENT AND PHENOTYPING OF ALPHA-1-ANTITRYPSIN FOR DIAGNOSTIC OF ALPHA-1-ANTITRYPSIN INSUFFICIENCY

¹The I.P. Pavlov first St. Petersburg state medical university, 197022 St. Petersburg, Russia²The independent laboratory INVITRO, 125047 Moscow, Russia

Для корреспонденции: Первакова Маргарита Юрьевна, margaritalerner@gmail.com
For correspondence: Pervakova M.Yu., gelmargaritalerner@mail.com

The qualitative and quantitative deficiency of alpha-1-antitrypsin (A1AT) is an inherited factor of susceptibility to a number of conditions including chronic obstructive disease of lungs and primary emphysema and liver affection. The study was carried out to evaluate analysis of alpha-1-fraction (A1F) using zonal electrophoresis technique for detecting patients with alpha-1-antitrypsin insufficiency (A1ATI). The patients with decreased (group I) and normal (group II) A1F on proteinogram. The electrophoresis was applied using the system of capillary electrophoresis Capillaris-2 Flex Piercing (Sebia, France) and also system for electrophoresis in agarose gel SAS-1/SAS-2 (Helena Biosciences, Great Britain). The commercial kit Sentinel diagnostics (Italy) and biochemical analyzer A15 (Biosystems, Spain) were used for quantitative detecting of A1AT. The study results demonstrated that decreasing of A1F on proteinogram correlated with lessening of concentration of A1AT in blood serum and with presence of its pathological phenotype. The average values of concentration of A1AT in group I and group II made up to 1148 and 1738 mg/l correspondingly. The total rate of pathological phenotypes made up to 76% (19/25) in group I that reliably differed from indicators in group II - 7.1% (2/28). Thereby, electrophoresis of proteins of blood serum can be sufficiently informative for primary selection of patients requiring examination for presence of A1ATI.

Key words: alpha-1-antitrypsin; alpha-1-antitrypsin insufficiency; phenotyping; alpha-1-fraction; zonal electrophoresis

We are much obliged to the laboratory "The independent laboratory INVITRO" for presented samples and support of the actual study

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10): 28–32. (in Russ.)*

Введение. Распространенное наследственное заболевание, обусловленное пониженной сывороточной концентрацией альфа-1-антитрипсина (A1AT) вследствие различных мутаций в гене *Pi* (Protease inhibitor), называют альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью (ААТН). Клинически ААТН чаще всего проявляется в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражения печени и сосудов [1]. Первое упоминание об этом заболевании (дефицит A1AT, или дефицит альфа-1-ингибитора) датируется 1963 г., когда С. Laurell и S. Eriksson обнаружили взаимосвязь между снижением альфа-1-фракции (A1Ф) на протеинограмме и клинической картиной легочной эмфиземы [2].

Альфа-1-ингибитор, или A1AT, является основным компонентом A1Ф и представляет собой гликопротеин массой 52 кДа, который принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеиназ и синтезируется преимущественно клетками печени. Наиболее значимой мишенью A1AT является нейтрофильная эластаза. Кроме того, A1AT препятствует апоптозу, обладает антиоксидантным и антимикробным действием, является сигнальной молекулой, модулирующей локальный иммунный ответ [3, 4]. Структура молекулы A1AT закодирована в гене *SERPINA*, или *Pi* (14q31–32.3), с аллелями которого осуществляется кодоминантная экспрессия. Нормальной аллельной формой является PiM, а генотип A1AT здорового человека обозначается как PiMM. Существует до 100 редких аллелей A1AT; наиболее часто среди обуславливающих дефицитные состояния аллелей A1AT, выявление которых имеет клиническое значение, встречаются PiZ и PiS [5, 6].

Средний возраст дебюта хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у курящих пациентов с ААТН составляет 32–41 год [7]. Ведущей причиной смерти больных с ААТН является панацинарная эмфизема. Поражение печени характерно для носителей PiZ-аллеля и обусловлено нарушением секреции избыточно полимеризующихся молекул A1AT внутри гепатоцитов. У носителей PiZ ААТН проявляется холестатическим синдромом в детском и молодом возрасте, у лиц старше 50 лет существует риск развития цирроза и гепатокарциномы. Более редкими клиническими проявлениями ААТН являются некротический паникулит, системный гранулематозный васкулит, поражение поджелудочной железы и целиакия [5, 8].

Существуют качественные и количественные методы лабораторной оценки A1AT. Для количественного определения концентрации A1AT в сыворотке крови применяются нефелометрические и турбидиметрические тесты. К качественным методам определения A1AT относят генотипирование с помощью молекулярно-биологических технологий и молекулярное фенотипирование. Для анализа фенотипов A1AT широкое распространение получил метод изоэлектрофокусирования (ИЭФ), который позволяет определять более 100 различных фенотипических вариантов A1AT, не прибегая к дорогостоящему секвенированию полной последовательности гена *Pi* (14q31–32.3).

На основе вышеперечисленных методов неоднократно

предпринимались попытки создания оптимального алгоритма скрининга ААТН [9]. При этом данные исследований, в которых пациенты с ХОБЛ подвергались целенаправленному скринингу (т.е. учитывались такие факторы, как быстрое появление эмфиземы при отсутствии значительного воздействия факторов риска, пневмоторакс), существенно отличались от данных исследований, в которых когорта пациентов с ХОБЛ для скрининга ААТН подбирались случайно. Таким образом, число лиц с дефицитными аллелями гена *Pi* при целенаправленном скрининге достигло 40% [10]. В то же время рутинный электрофорез может представлять собой сравнительно дешевый метод для скрининга ААТН. Нами была исследована применимость оценки A1Ф на протеинограмме при проведении электрофореза сывороточных белков для скрининга наличия дефектных форм A1AT.

Материалы и методы. Из поступивших в лабораторию образцов сыворотки крови были отобраны две группы. Первую группу составили 25 образцов со снижением A1Ф < 2 г/л на протеинограмме при нормальном уровне альбумина и альфа-2-макроглобулина, что позволяло исключить другие причины снижения A1Ф.

Вторая группа состояла из 28 контрольных образцов сыворотки крови здоровых доноров с величиной A1Ф ≥ 2 г/л и уровнями других белковых фракций, не выходящими за границы референсных значений.

Для зонального электрофореза использовали систему капиллярного электрофореза Capillaris-2 Flex Piercing (Sebia, Франция) и автоматизированную систему для агарозного электрофореза белков SAS1/SAS2 (Helena Biosciences, Великобритания).

В качестве методов сравнения проводили количественное измерение содержания A1AT на биохимическом анализаторе A15 (Biosystems, Испания) методом иммунотурбидиметрии (Sentinel Diagnostics, Италия) и ИЭФ с иммунофиксацией с помощью оборудования для горизонтального электрофореза (Pharmacia, Швеция). После 10-минутной абсорбции образцов на поверхности агарозного геля в камере для электрофореза проводили ИЭФ при следующих параметрах: напряжение – 500 В, время – 30 мин, ток – 35 мА. Следующим этапом гели инкубировали во влажной камере с моноклональной антисывороткой к A1AT. Завершающими этапами обработки геля являлись отмывка, блоттинг, окрашивание и высушивание в системе для обработки гелей SAS2 (Helena Biosciences, Великобритания).

Селективное окрашивание зон миграции A1AT достигается с помощью иммунофиксации со специфической моноклональной антисывороткой к A1AT. В основе интерпретации результатов метода лежит сопоставление с контрольными образцами миграции различных аллельных форм A1AT.

Примеры результатов ИЭФ и иммунофиксации A1AT представлены на рис. 1.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6.0. Данные проходили анализ на нормальность с помощью стандартных

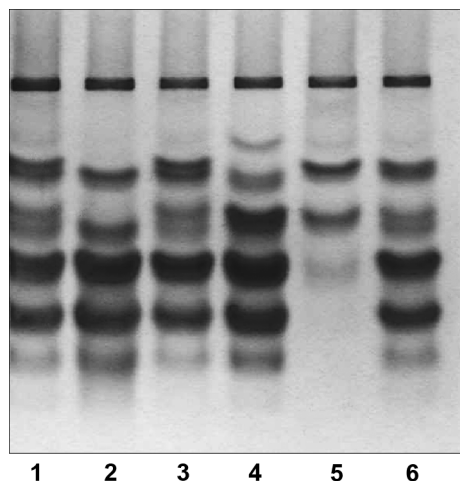


Рис. 1. ИЭФ с иммунофиксацией. На дорожках отмечаются следующие фенотипы: 1 – PiMZ (нормальный M-аллель и мутантный Z-аллель, гетерозигота); 2 – PiMM (нормальный фенотип, гомозигота); 3 – PiMZ; 4 – PiMS (нормальный M-аллель и мутантный S-аллель, гетерозигота); 5 – PiZZ (мутантный Z-аллель, гомозигота); 6 – PiMZ.

статистических методов, в зависимости от формы распределения использовались подходящие параметрические и непараметрические методы обсчета данных. Для сравнения данных между собой использовался ROC-анализ (receiver-operator curve), который позволил проанализировать зависимость чувствительности и специфичности при различных значениях референсной границы. Данные в статье представлены как среднее значение выборки и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение. Мы сравнили уровни А1АТ в двух группах. Концентрация А1АТ в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й (1148 ± 321 и $1738 \pm 291,2$ мг/л соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 2).

Проведен анализ частоты нормальных и патологических фенотипов А1АТ в исследуемых группах с помощью метода ИЭФ с иммунофиксацией (таблица). Общая частота патологических фенотипов в 1-й группе (со снижением А1Ф) составила 76,0% (19/25), что достоверно отличалось (χ^2 , $p < 0,0001$) от показателей 2-й группы – 7,1% (2/28).

Для определения диагностической ценности измерения А1Ф и оценки концентрации А1АТ мы использовали ROC-анализ. Его результаты представлены на рис. 3.

Площадь под кривой для количественного измерения А1АТ составила 0,9375 и была практически одинакова с площадью под кривой при измерении А1Ф (0,9256). В то же время при заявленной производителем нижней границе референсных значений (900 мг/л) турбидиметрический тест А1АТ имеет чувствительность для выявления ААТН 23%. Количественная оценка по данным ROC-анализа А1Ф при нижней референсной границе 2 г/л обеспечивает чувствительность 95%.

При количественном определении А1АТ с использованием значения 1339 мг/л в качестве нижней референсной границы чувствительность метода составляет 80,95% при 100% специфичности.

Распределение нормальных и патологических фенотипов А1АТ у пациентов исследованных групп

Группа	PiMM	PiMZ	PiMS	PiZZ	PiMF	Всего патологических фенотипов
1-я	6	14	3	1	1	19/25
2-я	26	2	0	0	0	2/28

Результаты корреляционного анализа результатов количественного анализа А1АТ и А1Ф представлены на рис. 4. Результаты обоих методов достоверно положительно коррелировали между собой ($r = 0,7873$; $p < 0,0001$).

Рутинный электрофорез белков сыворотки зарекомендовал себя как надежный и дешевый метод лабораторной диагностики различных состояний организма, в том числе и ААТН. В данной работе была проведена оценка электрофореза как метода первичного отбора пациентов с подозрением на дефицит А1АТ.

Для этого мы обследовали группу пациентов со снижением А1Ф на протеинограмме при нормальном уровне альбумина и альфа-2-макроглобулина и сравнили результаты с контрольной группой, где величина А1Ф находилась в референсном диапазоне и отсутствовали другие изменения протеинограммы. Мы обнаружили достоверную положительную корреляцию ($r = 0,7873$) между снижением А1Ф на протеинограмме и уменьшением концентрации А1АТ, полученной при турбидиметрическом измерении, что делает электрофорез белков сыворотки крови приемлемым методом для скрининга ААТН.

Несмотря на то что данные, полученные при турбидиметрическом измерении концентрации А1АТ, коррелировали с результатами фенотипирования и протеинограммы, сам по себе этот метод не является достаточным для скрининга больных с мутантными формами А1АТ. Полученные значения у большинства лиц с мутациями были в пределах установленных производителем референсных значений, поэтому лабораториям, использующим количественные методы оценки А1АТ, следует самостоятельно рассчитывать референсный интервал. Кроме того, не следует забывать, что А1АТ является реактантом острой фазы и склонен повышаться в несколько раз при системном воспалении [6]. И наоборот, возможно снижение концентрации А1АТ, связанное с общей потерей белка или нарушением его синтеза при печеночной недостаточности, поэтому определение концентрации А1АТ с помощью турбидиметрии требует проведения дополнительных тестов. Несомненным преимуществом электрофореза является возможность комплексной оценки всех фракций протеинограммы, что позволяет учесть эти состояния. При ААТН уровень А1АТ в сыворотке крови может быть в пределах референсного диапазона. Возможны такие мутации гена *Pi*, которые существенно не влияют на количество самого белка, однако ведут к выраженному изменению его функциональной активности [11].

Анализ фенотипов А1АТ в 1-й и 2-й группах позволил обнаружить, что определенное снижение концентрации А1АТ, не связанное с общей потерей белка или снижением его синтеза в печени, часто сочетается с патологическим фенотипом молекулы.

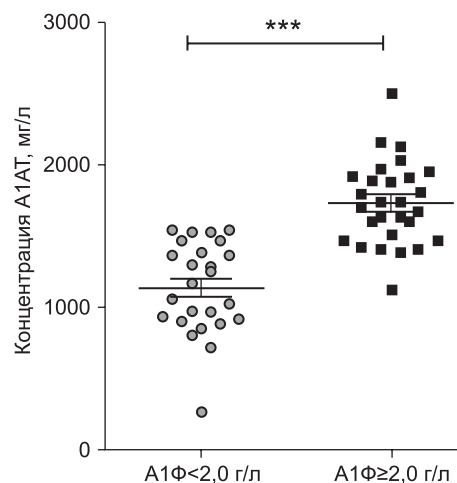


Рис. 2. Результаты количественного определения А1АТ в 1-й и 2-й группах. Достоверные различия * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

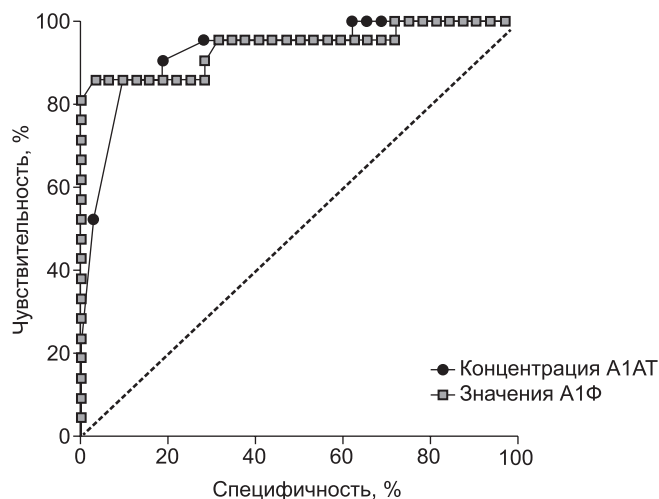


Рис. 3. Анализ ROC-кривых измерения концентрации А1АТ и оценки величины А1Ф на протеинограмме.

Результаты исследования указывают на то, что фенотипирование следует проводить всем пациентам, у которых выявлено снижение А1Ф на протеинограмме. Нами впервые был использован метод ИЭФ и иммунофиксации для оценки распределения фенотипов А1АТ в отечественной популяции. Среди обследованных пациентов удалось определить основные патологические фенотипы А1АТ, включая те из них, которые обуславливают предрасположенность к ХОБЛ при наличии дополнительных факторов внешней среды (PiMZ), и фенотипы, ассоциированные с высоким риском развития клинической картины тяжелой ААТН (PiZZ).

При оценке результатов обращает на себя внимание высокая встречаемость MZ-фенотипа в обследованной группе. У лиц с MZ-фенотипом экспрессия А1АТ с М-аллеля частично компенсирует Z-мутацию другого аллеля. Однако последние исследования по уточнению прогностической значимости PiMZ-фенотипа, опубликованные в 2014 г., показывают, что, среди больных ХОБЛ у лиц с гетерозиготным PiMZ-фенотипом интенсивность обструкции дыхательных путей и чувствительность к факторам риска (сигаретному дыму) значительно выше [12]. Не менее важной является предрасположенность

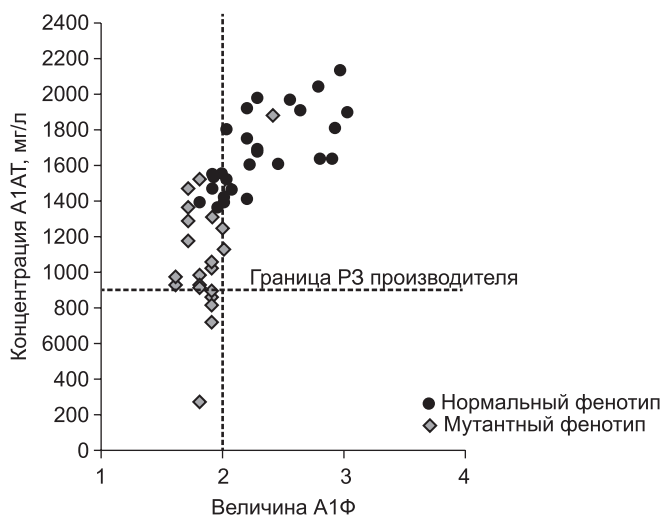


Рис. 4. Взаимосвязь турбидиметрического определения концентрации А1АТ и оценки величины А1Ф методом электрофореза ($r = 0,7873$; $p < 0,0001$). РЗ – референсные значения.

всех носителей Z-аллеля к патологии печени. Доказано, что у носителей PiMZ-фенотипа существует склонность к образованию включений Z-форм А1АТ в гепатоцитах с последующим фиброзированием, причем интенсивность патологических изменений нарастает с возрастом [13]. Широкомасштабное исследование лиц с PiMZ-фенотипом, злоупотребляющих алкоголем, показало, что наличие данного фенотипа значительно усугубляет течение алкогольного поражения печени, пусть и по независимому патофизиологическому механизму [14]. Эти данные указывают на клиническую значимость идентификации фенотипа А1АТ у всех пациентов с ХОБЛ. Кроме того, накопление таких фенотипов в популяции увеличивает вероятность появления гомозигот и может учитываться при генетическом консультировании [15].

Выводы. Очевидно, что многие лица с заболеваниями легких являются недообследованными на предмет носительства мутантных фенотипов А1АТ. В условиях распространения курения в популяции Российской Федерации получение информации о фенотипе А1АТ может иметь не только диагностическое, но и превентивное значение.

Электрофорез белков сыворотки крови оказался достаточно информативным методом выявления больных с ААТН и может использоваться для выявления лиц с выраженным дефицитом А1АТ. Несмотря на потенциальные преимущества иммунотурбидиметрического измерения концентрации А1АТ, необходимо уточнить референсные границы данного метода для диагностики ААТН. Наконец, для подтверждения диагноза ААТН при выявлении патологических результатов количественных методов следует использовать метод ИЭФ А1АТ.

Благодарим лабораторию ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» за предоставленные образцы и поддержку данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Буйкин С.В. Пузырев В.П. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2004; 1: 92–97.
2. Fregonese L., Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2008; 3: 16.
3. Lockett A.D., Van Demark M., Gu Y., Schweitzer K.S., Sigua N., Kamocki K. et al. Effect of cigarette smoke exposure and structural modifications on the alpha-1 Antitrypsin interaction with caspases. *Mol. Med.* 2012; 18: 445–54.
4. Carroll T.P., O'Connor C.A., Reeves E.P., McElvaney N.G. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency – A Genetic Risk Factor for COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Current Concepts and Practice.* 2012.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(7): 818–900.
6. de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.* 2014.
7. Brantly M.L., Paul L.D., Miller B.H., Falk R.T., Wu M., Crystal R.G. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. 138(2): 327–36.
8. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull. World Health. Organ.* 1997; 75(5): 397–415.
9. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I., Jardi R., Rodriguez-Frias F., Luisetti M., Bals R. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010. 35(5): 960–8.
10. Beletic A., Dudvarski-Ilic A., Milenkovic B., Nagorni-Obradovic L., Ljujic M., Djordjevic V., Mirkovic D., Radojkovic D., Majkic-Singh N. Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with premature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach? *Biochem. Med. (Zagreb).* 2014; 24(2): 293–8.
11. London A., ed. Keren D.F. *Protein electrophoresis in clinical diagnosis.* 2003: 71–7.
12. Molloy K., Hersh C.P., Morris V.B., Carroll T.P., O'Connor C.A., Lasky-Su J.A., Greene C.M., O'Neill S.J., Silverman E.K., McElvaney N.G. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(4): 419–27.

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, CA-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