

УДК 616.342-002.44:616.153.96

©Акбашева

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕОЛИЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ И ФЕНОТИПЫ α_1 -ПРОТЕИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

О.Е. Акбашева

Кафедра биохимии и молекулярной биологии Сибирского государственного
медицинского университета, 634050 г. Томск, Московский тракт, 2;
тел. (3822) 53-04-23, эл. почта: akbaseva@ssmu.net.ru

Цель исследования заключалась в изучении взаимосвязи показателей протеолиза с фенотипом α_1 -протеиназного ингибитора. Установлено, что активация кининогенеза, повышение активности пепсино- и трипсиноподобных протеиназ плазмы крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения сопровождается снижением активности α_2 -макроглобулина и возрастанием активности кислотостабильных ингибиторов. Выявлены три субтипа нормального фенотипа α_1 -протеиназного ингибитора - M_1M_3 , M_1M_1 , M_2M_2 . Активация протеолиза была более выражена при субтипе M_2M_2 . При M_2M_2 субтипе наблюдается снижение активности α_1 -ПИ в два раза, при M_1M_1 – она не отличается от контроля, а при M_1M_3 – возрастает в 1,9 раза. Низкая активность α_1 -протеиназного ингибитора при M_2M_2 субтипе сопровождается повышенной активностью кислотостабильных ингибиторов, что рассматривается как защитная, компенсаторная реакция. Определение фенотипа α_1 -ПИ может использоваться для оценки состояния протеолиза и включения в комплексное лечение язвенной болезни поливалентных ингибиторов.

Ключевые слова: протеиназы, фенотипы α_1 -протеиназного ингибитора, кислотостабильные ингибиторы, α_2 -макроглобулин, язвенная болезнь.

ВВЕДЕНИЕ. Активация протеолиза является универсальной реакцией организма при многих заболеваниях, в том числе при гастроэнтерологической патологии. Доказано увеличение активности пепсино- и трипсиноподобных протеиназ плазмы крови при гастродуоденитах, колитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1-4]. В настоящее время трипсиноподобные протеиназы рассматривают как одни из ключевых модуляторов биологических функций клетки. Роль протеиназ как сигнальных молекул заключается в специфической регуляции метаболизма клетки через активацию протеиназо-активируемых рецепторов (PARs) связанных с G-белками, передающих сигнал внутрь клетки, приводящих к быстрой транскрипции генов медиаторов воспаления [5-8].

Степень активации протеиназ зависит от полноценности функционирования ингибиторов протеолиза. В плазме присутствуют α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ), в тканях функционируют локально синтезируемые, кислотостабильные ингибиторы [9, 10]. В патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, очевидно, существенное значение имеют кислотостабильные ингибиторы (КСИ), функционирующие при понижении pH среды, что особо важно при развитии гиперацидного гастрита, эрозивного гастродуоденита. Роль КСИ при язвенной болезни не исследовалась.

* - адресат для переписки

При язвенной болезни изучена активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ [4, 11]. Установлено, что при длительно текущем, более 5 лет, заболевании происходит истощение ингибиторного звена со снижением активности α_1 -ПИ в 3 раза. Дефицит α_1 -ПИ может быть как приобретенным, так и наследственно обусловленным.

Сложность изучения наследственно обусловленного дефицита α_1 -ПИ связана с полиморфизмом его гена. Идентифицировано более 100 аллелей гена α_1 -ПИ. Наиболее часто встречается аллель М, частота распространения которого составляет 0,86-0,99, частоты дефицитных аллелей S и Z составляют соответственно 0,056-0,14 и 0,01-0,02 [12-15]. Однако клинические проявления болезни у некоторых больных с генотипом ZZ мало отличаются от таковой у больных с фенотипом MZ или даже MM [16]. В связи с этим классический дефицит α_1 -ПИ связанный с поражением бронхо-легочной системы проявляется редко - 1:1700 населения в Европе и 1:6000 в мире [17].

При изучении роли генотипа в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта установлено, что частота ZZ, MZ, MS вариантов была соответственно равна 0,4, 7,3 и 8,2% при контроле 0, 2,8 и 4,2% [18]. По данным Iezzoni, из 171 пациента с циррозом печени 15 имели дефицит α_1 -ПИ. Из них только один человек имел генотип SS, трое - ZZ, восемь - MZ, а ещё три пациента – генотип M [19]. Роль фенотипа α_1 -ПИ при заболеваниях желудочно-кишечного тракта изучена недостаточно.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании взаимосвязи активности протеолитических ферментов с дефицитом их ингибиторов и фенотипами α_1 -ПИ плазмы крови детей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

МЕТОДИКА. Обследовано 70 детей в возрасте от 7 до 14 лет (40 мальчиков и 30 девочек) больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. Диагноз устанавливали на основе клинических и лабораторно-морфологических исследований в соответствии с МКБ-10. У всех детей наблюдали болезненность при пальпации живота, диспепсический синдром. У 97% обследованных детей выявлены болевой и астеновегетативный синдромы. Единичные дефекты слизистой оболочки обнаружены у 83% детей, множественные – у 17% больных. Длительность заболевания составила у 86% детей от 1 года до 3 лет, у 13% - от 3 до 6 лет. 62% детей имели отягощенную наследственность по язвенной болезни. Контрольную группу составили 40 практически здоровых ребенка (20 мальчиков и 20 девочек), родители которых не имели в анамнезе данного заболевания. Плазму крови получали центрифугированием крови при добавлении 3,8% раствора цитрата натрия (1:9). В плазме определяли активность протеолитических ферментов (пепсино-, трипсиноподобных протеиназ, калликреина, калликреиногена) и их ингибиторов (КСИ, α_1 -ПИ и α_2 -МГ).

Активность пепсиноподобных протеиназ определяли по образованию кислоторастворимых продуктов гидролиза гемоглобина при pH 4,0 [20]. К 0,5 мл плазмы крови или желудочного сока добавляли 0,5 мл 1% раствора гемоглобина, приготовленного на 0,1 М ацетатном буфере (pH 4,0). Пробы инкубировали 30 минут при 37°C, добавляли 3 мл 3% раствора ТХУ, центрифугировали 20 мин при 4000 об/мин. Оптическую плотность надосадочной жидкости измеряли при $\lambda=280$ нм. Активность пепсиноподобных протеиназ выражали в нмоль Тир/мин•мл.

Активность трипсиноподобных протеиназ в плазме крови определяли методом Эрлангера по гидролизу N-бензоил-L-аргинин-пара-нитроанилида (БАПНА) как было нами описано ранее [21]. Активность трипсина выражали в единицах на 1 мл плазмы (Е/мл). Одна единица – количество фермента, которое катализирует расщепление 1 мкмоль субстрата за 1 мин.

Активность калликреина и калликреиногена в плазме крови определяли методом Т.С. Пасхиной [22] по скорости гидролиза N-бензол-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ). 0,25 мл сыворотки разводили в 3 раза 0,02 М фосфатным буфером (pH 7,0) и переносили на колонку заполненную ДЭАЭ-сефадексом А-50.

Белки элюировали 0,02 М раствором фосфатного буфера (рН 7,0), содержащего 0,05 М NaCl, со скоростью 1 мл/мин, собирая 5 мл элюата. Для определения активности калликреина к 1 мл фильтрата добавляли 1 мл 0,02 М раствора фосфатного буфера (рН 8,0), 1 мл 1,5 мМ раствора БАЭЭ и измеряли прирост оптической плотности при 253 нм. Для определения активности калликреиногена к 1 мл фильтрата добавляли 0,8 мл фосфатного буфера, 0,1 мл 0,1% раствора трипсина и выдерживали 2 мин при 25°C. Затем добавляли 0,1 мл 2% раствора ингибитора трипсина из сои и через 15 мин измеряли прирост оптической плотности при 253 нм. Активность калликреиногена и калликреина выражали в миллиединицах на 1 мл плазмы крови (мЕ/мл). 1 мЕ катализирует расщепление 1 ммоль субстрата за 1 мин.

Активность α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина в плазме крови определяли методом Т.Ф. Нартиковой, Т.С. Пасхиной по торможению гидролиза БАЭЭ трипсином как было описано нами ранее [21]. Для определения активности КСИ к 0,1 мл плазмы добавляли 0,3 мл 4,2% раствора HClO_4 и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут 23. Надосадок нейтрализовали 2,5 М раствором K_2CO_3 . Затем в надосадке определяли антитриптическую активность по методу Т.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной. Активность ингибиторов рассчитывали в условных ингибиторных единицах (ИЕ/мл).

Фенотипирование α_1 -ПИ проводили методом изоэлектрического фокусирования в полиакриламидных гелях в борат-полиольной системе [24]. Градиент рН в борат-полиольной системе создавали путем последовательного наслаивания фракций с убывающей плотностью и уменьшающейся кислотностью. Для этого смешивали два раствора: легкий (135 мл H_2O , 0,93 г борной кислоты, 0,37 г $\text{N,N}'$, метилен-бис-акриламид (МБА), 11,2 г акриламида, 75 мкл тетраметилэтилендиамин (ТЕМЕД), трис-оксиметиламинометан, рН 7,4-7,5) и тяжелый (140 мл H_2O , 1,96 г борной кислоты, 0,8 г МБА, 24 г акриламида, 200 мкл ТЕМЕД, 148 мл глицерина, трис, рН 4,4). Получали семь фракций с рН от 4,4 до 5,0. Фракции полимеризовали в присутствии рибофлавина (3 мг в 6 мл H_2O) под УФ-лампой в течение 30 мин. На гель наносили 20 мкл плазмы крови и проводили электрофоретическое разделение α_1 -ПИ в вертикальных камерах для диск-электрофореза в течение 18 часов при 10°C при силе тока 1 мА на трубочку. Гель фиксировали в 10% растворе ТХУ, окрашивали в 1% растворе “амидочерного 10В” и отмывали в 7% растворе уксусной кислоты. Идентификацию фенотипов α_1 -ПИ проводили с помощью компьютерной программы определения зоны рН, в которой появляются окрашенные полосы сканированных полиакриламидных гелей. При M_1M_1 фенотипе появлялись полосы в зоне рН 4,5, рН 4,6 и рН 4,7, при M_1M_2 фенотипе – выявлялись дополнительные полосы в зоне рН 4,54, рН 4,64, а при M_2M_2 - узкие полосы при рН 4,57, рН 4,67.

Полученные данные представляли в виде средней величины \pm стандартная ошибка средней. Для проверки распределения количественных показателей использовали критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий проверяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Сравнение трех групп с разным фенотипом α_1 -ПИ проводили дисперсионным методом Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования показателей протеолиза в плазме крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 1. У детей в плазме крови возрастала активность пепсиноподобных протеиназ в 16 раз, что, вероятно, связано с увеличением содержания в крови пепсиногенов при данной патологии [2]. Интересно отметить, что у большинства детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки кислотность желудка была повышена.

ФЕНОТИПЫ α_1 -ПРОТЕИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА

Таблица 1. Показатели протеолиза плазмы крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Показатели протеолиза	Контроль (n=40)	Язвенная болезнь (n=70)
Пепсиноподобные протеиназы, нмоль Тир/мин·мл	0,20±0,05	3,8±1,1*
Трипсин, Е/мл	1,2±0,6	3,9±0,3*
Калликреин, мЕ/мл	35,6±2,5	135,2±20,4*
Калликреиноген, мЕ/мл	570,8±20,0	261,5±48,7*
Кислотостабильные ингибиторы, 10 ⁻³ ИЕ/мл	207,5±55,8	662,9±67,5*
α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл	4,5±0,3	3,0±0,2*
α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	29,1±1,1	27,3±1,2

Примечание: здесь и в таблице 2 звёздочкой (*) показана достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Активность трипсиноподобных протеиназ в плазме крови также возрастала в 3,2 раза по сравнению с группой практически здоровых детей, но находилась в пределах референтных значений (0-4 Е/мл). Увеличение активности трипсиноподобных протеиназ отражает вовлечение в процесс поджелудочной железы и/или свидетельствует об активации трипсиноподобных ферментов плазмы крови. Последнее подтверждается увеличением кининогенеза, отмеченным в данном исследовании. Так, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки повышалась активность калликреина в 5,3 раза и снижалась активность его предшественника - калликреиногена в 2,2 раза, по сравнению с практически здоровыми детьми. Активация калликреин-кининовой системы плазмы крови, в свою очередь, может обуславливать нарушение микроциркуляции, формирование болевого синдрома при язвенной болезни [4].

Активация протеиназ плазмы крови сопровождалась модификацией ингибиторной активности плазмы крови. Наблюдалось повышение в 3 раза активности КСИ. Кислотостабильные ингибиторы являются продуктом деградации α_1 -ПИ, интер- α -антитрипсина, антихимотрипсина, которые образуются в большом количестве при активации протеолиза. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная зависимость между КСИ и активностью пепсиноподобных протеиназ плазмы крови ($r_{xy}=0,58$). Увеличение содержания КСИ рассматривается как благоприятная, защитная реакция организма в ответ на активацию протеолиза при пониженных значениях pH среды.

Активность α_2 -МГ плазмы крови у детей при язвенной болезни снижалась на 34%, что связано, очевидно, с выходом протеиназо-ингибиторного комплекса из кровеносного русла и как следствие дефицит этого ингибитора. Активность α_1 -ПИ существенно не изменялась. Однако при индивидуальном анализе данных было выявлено, что у 60% детей активность α_1 -ПИ возрастала в 1,5 раза, а у 33% - снижалась в 2 раза. Увеличение активности α_1 -ПИ, связанное с функционированием его как "белка острой фазы", является, очевидно, компенсаторной реакцией.

Выявлена положительная корреляционная зависимость между активностью α_1 -ПИ и активностью трипсиноподобных протеиназ, калликреина с коэффициентами корреляции, 0,5 и 0,68 соответственно. Однако у детей с долго сохраняющимся повышением активности α_1 -ПИ увеличивался срок лечения заболевания, отдалялся процесс рубцевания язвенного дефекта.

Снижение активности ингибиторов отражает истощение защитных сил организма и, вероятно, способствует более тяжелому течению болезни. У детей с низкой активностью α_1 -ПИ заболевание носило часто рецидивирующий характер, и хотя бы один из родителей имел в анамнезе язвенную болезнь.

Это позволило предположить, что течение болезни определяется дефицитом ингибиторов протеолиза, в частности, α_1 -ПИ. Методом изоэлектрического фокусирования α_1 -ПИ плазмы крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлены три субтипа нормального фенотипа α_1 -ПИ: M_1M_3 (20,5% больных), M_1M_1 (23,1%), M_2M_2 (56,4%). Результаты определения показателей протеолиза при разных субтипах α_1 -ПИ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Связь показателей протеолиза с фенотипами α_1 -протеиназного ингибитора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Фенотипы	M_1M_3 (n=8)	M_1M_1 (n=9)	M_2M_2 (n=22)
α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	54,8±7,6*	28,6±1,4*	14,6±0,9*
Кислотостабильные ингибиторы, 10^{-3} ИЕ/мл	550,5±32,7*	650,3±20,9*	720,2±27,9*
α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл	2,9±0,2	3,0±0,6	3,1±0,3
Пепсиноподобные протеиназы, нмоль Тир/мин мл	3,3±0,8	3,5±0,5	3,8±0,9
Трипсин, Е/мл	3,0±0,2	3,5±0,9*	4,2±0,5*
Калликреин, мЕ/мл	158,5±20,5*	138,2±22,5*	99,8±6,3*
Калликреиноген, мЕ/мл	470,5±50,5*	350,5±60,7*	180,9±12,9*

Активность ингибитора в плазме крови зависела от фенотипа α_1 -ПИ. При M_1M_3 фенотипе активность α_1 -ПИ была в 1,9 раза выше, при M_1M_1 - не отличалась от контроля, а при M_2M_2 - была в 2 раза ниже контрольных значений. В тоже время наиболее низкая активность КСИ была выявлена при M_1M_3 фенотипе, выше - при M_1M_1 и максимальная - при M_2M_2 , когда увеличение составило 3,5 раза. Вероятно, при дефиците α_1 -ПИ значение КСИ в контроле протеолиза возрастает.

Активность α_2 -МГ плазмы существенно не отличалась у детей с разными фенотипами α_1 -ПИ. Аналогичное выявлено для пепсиноподобных протеиназ. При проведении корреляционного анализа обнаружена высокая корреляционная связь, $r_{xy}=0,8$, между пепсиноподобными протеиназами и активностью α_1 -МГ. Очевидно, эти показатели в большей степени связаны между собой, чем с активностью α_1 -ПИ.

Также выявлена взаимосвязь между фенотипами α_1 -ПИ и активностью протеиназ плазмы крови. Наиболее выраженная активация протеолиза плазмы крови наблюдалась при M_2M_2 фенотипе - увеличение активности трипсиноподобных протеиназ составило 3,5 раза, при M_1M_3 - в 2,5 раза, при M_1M_1 - в 2,9 раза. Активность калликреина возрастала в 4,5, 3,9 и 2,8 раза, при M_1M_3 , M_1M_1 и M_2M_2 фенотипах, соответственно. Активность калликреиногена, напротив, снижалась на 18%, 39% и 69%, при M_1M_3 , M_1M_1 и M_2M_2 субтипах соответственно.

Таким образом, при M_2M_2 наблюдается выраженная активация протеолиза плазмы крови, проявляющаяся в увеличение активности пепсино-, трипсиноподобных протеиназ, калликреина и снижение калликреиногена на фоне дефицита α_1 -ПИ. Следует отметить, что у двоих детей из 22 человек с дефицитом α_1 -ПИ и его фенотипом M_2M_2 через 12 месяцев после лечения зарегистрирован рецидив заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей сопровождается дисбалансом системы “протеиназы-ингибиторы”, активацией кининогенеза, увеличением активности трипсиноподобных протеиназ, кислых протеиназ плазмы крови на фоне дефицита защитных факторов, таких как α_2 -МГ и α_1 -ПИ. Определение активности и фенотипа α_1 -ПИ может использоваться как критерий включения в комплексное лечение язвенной болезни поливалентных ингибиторов протеолиза и своевременного назначения противорецидивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen A., Flemstrom G. (2005) Am. J. Physiol. Cell Physiol., **288**, 1-19.
2. Амиров Н.Ш., Белостоцкий Н.И. (1984) Патол. физиол. экспер. тер., №2, 75-79.
3. Довгун О.Б., Теблосева Л.Т., Шумейко Н.К. и др. (1998) Вопр. мед. химии, **44**, 282-287.
4. Пехтерева-Донченко Е.В. (2000) Состояние кининогенеза у детей при язвенной болезни и хроническом гастродуодените. Автореф. дисс. канд. наук. Сибирский государственный медицинский университет, Томск.
5. Ossovskaya V.S., Bunnet N.W. (2004) Physiol. Rev., **84**, 579-621.
6. Steinhoff M., Buddenkotte J., Shpacovitch V.A. et al. (2005) Endocr. Rev., **26**(1), 1-43.
7. Oikonomopoulou K., Hansen K. K., Saifeddine M. et al. (2006) J. Biol. Chem., **281**, 32095-32112.
8. Cederqvist K., Janer J., Tervahartiala T. et al. (2006) Pediatr. Res., **60**, 395-400.
9. Веремеенко К.Н. (1994) Врачебное дело, №1, 8-13.
10. Доценко В.Л., Спирина А.И., Макинский А.И. и др. (2000) Вопр. мед. химии, **46**(2), 176-183.
11. Акбашева О.Е., Суханова Г.А., Пехтерева-Донченко Е.В. (2002) Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии, №14-15, 56-57.
12. Пузырев В.П., Савюк В.Я. (2002) Мед. генетика, №5, 202-209.
13. DeMeo D.L., Silverman E.K. (2004) Thorax, **59**, 259-264.
14. Luisetti M., Seersholm N. (2004) Thorax, **59**, 164-169.
15. Parfrey H., Mahadeva R., Lomas D.A. (2003) Int. J. Biochem. Cell Biol., **35**, 1009-1014.
16. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. (1990) Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. Медицина, М.
17. Khan H., Salman K.A., Ahmed S. (2002) J. Assoc. Physicians India, **50**, 579-582.
18. Eigenbrodt M.L., McCashland T.M., Dy R.M. et al. (1997) Am. J. Gastroenterol., **92**, 602-207.
19. Iezzoni J.C., Gaffey M.J., Stacy E.K. et al. (1997) Am. J. Clin. Patol., **107**, 692-697.
20. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. (1976) Биохимические исследования в клинике. Медицина, Л.
21. Акбашева О.Е., Суханова Г.А. (1999) Бюлл. экспер. биол. мед., **128**(7), 69-72.

22. Пасхина Т.С., Кринская А.В. (1977) в: Современные методы в биохимии (ред. В.Н. Орехович). Медицина, М. с.70-72.
23. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. (1984) Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека. Методические рекомендации. МЗ СССР, М.
24. Король Л.Е., Черненко В.Ю., Одынец К.А. (1986) в: Методы молекулярной биологии (ред. Г.Х. Мацука). Наукова думка, Киев, с.36-40.

Поступила: 10. 07. 2006.

**PARAMETERS OF PLASMA BLOOD PROTEOLYSIS AND PHENOTYPES
OF α_1 -PROTEINASE INHIBITOR IN CHILDREN WITH DUODENAL ULCER**

O.E. Akbasheva

Departments of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University,
Moskovskiy tract, 2, Tomsk, 634050 Russia; tel.: (3822) 53-04-23, e-mail: akbaseva@ssmu.net.ru

The aim of this study was to determine correlation between proteolysis parameters and phenotypes of α_1 -proteinase inhibitor in blood plasma in children with duodenal ulcer. Activation of pepsin- and trypsin like proteinases was accompanied by the decrease in activity of α_2 -macroglobulin and the increase in activity of acid stable inhibitors. The phenotypes M_1M_3 , M_1M_1 , M_2M_2 of α_1 -proteinase inhibitor were determined. Activation of proteolysis was more pronounced in individuals with subtype M_2M_2 . Activity of α_1 -proteinase inhibitor decreased by 2-fold in M_2M_2 , insignificantly differed from the control group in M_1M_1 , and increased by 1,9-fold in M_1M_3 subtype. Low activity of α_1 -proteinase inhibitor was accompanied by high activity of acid stable inhibitors; this may be regarded as the protective reaction of the body. Determination of α_1 -proteinase inhibitor phenotypes may be a basis for employment of polyvalent proteinase inhibitors for therapy of ulcer.

Key words: proteinases, phenotypes of α_1 -proteinase inhibitor, acid stable inhibitors, α_2 -macroglobuline, duodenal ulcer.