

Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании рака предстательной железы

Е.А. Черногубова¹, М.И. Коган^{1, 2}

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»;
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Елена Александровна Черногубова eachernogubova@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению РПЖ является приоритетной задачей онкоурологии.

Ренин-ангиотензиновый каскад имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний в организме человека: тонуса сосудов, уровня артериального давления, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ключевых метаболических процессов. «Классическая» ось регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)/ангиотензин II/рецепторы ангиотензина II – хорошо известна. В последние годы были изучены и описаны новые элементы РАС: гомолог АПФ – АПФ2, изоформы ангиотензина I–7, аламандин и т. д. В связи с этим описано множество новых «альтернативных» осей регуляции РАС: АПФ2/ангиотензин I–7/MAS-рецептор, проренин/(про)рецептор ренина/MAP-киназа, ангиотензин A/аламандин/рецептор D (MrgD). Предстательная железа имеет локальную РАС, в тканях предстательной железы экспрессированы все основные компоненты РАС.

В обзоре проанализированы молекулярные механизмы проонкогенного влияния РАС, «классические» и «альтернативные» пути регуляции РАС при РПЖ. Приведены результаты исследования отдельных показателей РАС при РПЖ, которые подтверждают существование сложной сети между различными элементами локальной РАС и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы. Доказано, что РАС играет важную роль в процессах инициации и развития РПЖ.

Рассмотрены новые терапевтические мишени для лечения РПЖ, предполагаемые механизмы действия и перспективы применения ингибиторов РАС при терапии РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ренин-ангиотензиновая система, «классическая» ось регуляции, «альтернативная» ось регуляции, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин II, рецепторы ангиотензина II, ангиотензин I–7, MAS-рецептор, ангиотензин A, аламандин, рецептор D (MrgD)

Для цитирования: Черногубова Е.А., Коган М.И. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):181–90.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-181-190



Renin-angiotensin system: role in the development and progression of prostate cancer

E.A. Chernogubova¹, M.I. Kogan^{1, 2}

¹Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences;
41 Prospekt Chehova, Rostov-on-Don 344006, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia;
29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Being the most common malignancy in men, prostate cancer (PCa) is a significant social and medical problem. The development of new approaches to the diagnosis, prognosis, and treatment of PCa is one of the most important tasks of current urological oncology.

The renin-angiotensin cascade plays a crucial role in the regulation of most physiological and pathophysiological conditions in the human organism, including vascular tone, blood pressure, development and progression of atherosclerosis, and key metabolic processes. The classical regulation axis of the renin-angiotensin system (RAS) is well known and includes angiotensin converting enzyme (ACE)/angiotensin II/angiotensin II receptors. Recently, new RAS elements have been found and described, such as ACE2 (homologue of ACE), angiotensin isoforms I–7, alamandin, etc. This resulted in the discovery of many new alternative axes of RAS regulation, including ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS receptor, prorenin/(pro)renin receptor/MAP kinase, and angiotensin A/alamandin/receptor D (MrgD). The prostate gland has a local RAS; all main components of RAS are expressed in prostate tissues.

This review analyzes molecular mechanisms underlying carcinogenic effects of RAS, as well as classical and alternative pathways of RAS regulation in PCa. We have described the results of studies evaluating individual RAS parameters in PCa, which confirm the existence of a complex network between various elements of local RAS and molecular and cellular mechanisms of prostate carcinogenesis. RAS has been proved to play an important role in PCa development and progression.

We have also covered new therapeutic targets for PCa treatment, presumable mechanisms of action, and prospects of using RAS inhibitors for PCa.

Key words: prostate cancer, renin-angiotensin system, classical regulation axis, alternative regulation axis, angiotensin converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptors, angiotensin-(1–7), MAS receptor, angiotensin A, alamandin, D receptor (MrgD)

For citation: Chernogubova E.A., Kogan M.I. Renin-angiotensin system: role in the development and progression of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):181–90. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему [1, 2]. Приоритетной задачей является разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению РПЖ.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — одна из наиболее сложноорганизованных гормональных, полипептидных систем организма человека. Ренин-ангиотензиновый каскад имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний в организме человека: тонуса сосудов, уровня артериального давления, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ключевых метаболических процессов [3, 4]. В последнее десятилетие получены принципиально новые знания о строении и функционировании РАС как в норме, так и при патологии. РАС привлекает внимание не только как система, выполняющая «классические» функции регуляции артериального давления, водно-солевого обмена, но и в связи с ее ролью в развитии неопластической трансформации и опухолевой прогрессии.

В настоящее время РАС рассматривается как двухступенчатая система, действующая не только эндокринным (на системном уровне), но и аутокринно-паракринным (на тканевом или локальном уровне) путем, в том числе при канцерогенезе [4, 5].

Ренин, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (АнгII) образуют РАС крови и тканей. На протяжении многих лет существовало классическое представление о РАС как об исключительно эндокринной системе, проявляющей свои эффекты через гормон АнгII, прогормон (предшественник) которого — ангиотензиноген — вырабатывается в клетках печени. Ангиотензиноген расщепляется почечным ренином с образованием неактивного декапептида ангиотензина I (АнгI), который в свою очередь в результате ферментативного воздействия АПФ теряет 2 аминокислоты и превращается в активный пептид АнгII, являющийся одним из самых мощных вазоконстрикторов. В последующем АнгII метаболизируется в ангиотензин III и ряд других

малоактивных пептидов ангиотензины 1–9 (Анг1–9) [6]. АПФ расщепляет Анг1–9 до ангиотензина 1–7 (Анг1–7), который является депрессором, вазодилататором, обладает апоптозной и антипролиферативной активностью [7]. Классические субстраты АПФ — АнгI и брадикинин, однако в последнее время были обнаружены новые субстраты АПФ, что открывает потенциальную его роль в ряде других физиологических и патофизиологических процессов.

«Классическая» ось регуляции РАС — АПФ/АнгII/рецепторы АнгII 1-го и 2-го типов (AT1-R и AT2-R) — хорошо известна. Однако в последние годы были изучены и описаны новые компоненты РАС: гомолог АПФ — ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), изоформы ангиотензина — Анг1–7 и Анг1–9, аламандин и т.д. В связи с этим идентифицированы новые «альтернативные» оси регуляции РАС: АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор, проренин/(про)рецептор ренина/MAP-киназа, ангиотензин A/аламандин/рецептор D (MrgD) [8].

Ангиотензинпревращающий фермент (КФ:3.4.15.1) — цинкзависимая С-концевая карбоксидипептидаза, участвующая в метаболизме ключевых вазоактивных пептидов РАС и калликреин-кининовой системы — АнгII и брадикинина. Помимо регуляции артериального давления АПФ вовлечен в обмен нейропептидов, репродуктивные процессы, защитные и иммунные реакции организма [9, 10]. АПФ является физиологическим регулятором гематопоезического пептида N-AcSer-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), влияющего на пролиферацию клеток [9, 11].

Идентифицированы 2 изоформы АПФ — соматическая и тестикулярная. Соматическая изоформа АПФ представляет собой одну полипептидную цепь с молекулярной массой 170 кДа и содержит 2 высокомолекулярных домена (N- и С-домены). Тестикулярная изоформа идентична С-домену соматической изоформы АПФ [9]. Соматическая изоформа АПФ встречается практически во всех органах организма. АПФ конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, эпителиальных и нейроэпителиальных клеток и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки) [12]. Тестикулярная изоформа АПФ продуцируется в семенниках, и ее физиологическая

роль недостаточно ясна. Известно лишь, что тестикулярная изоформа АПФ отвечает за процессинг пептидных гормонов, участвующих в оплодотворении, процессах сперматогенеза и овуляции [13, 14].

В организме АПФ представлен преимущественно в мембранно-ассоциированных формах. Растворимые формы соматического и тестикулярного АПФ освобождаются под действием протеолитического фермента секретазы (который не идентифицирован) в результате отщепления С-концевого якорного фрагмента или синтезируются внутри клетки [3, 15]. АПФ содержится в растворимой форме в биологических жидкостях, среди которых семенная жидкость является самой богатой по содержанию АПФ [16].

Ангиотензин II как биологически активный пептид РАС участвует в контроле артериального давления, ремоделировании тканей и ангиогенезе, а также в сосудистых и воспалительных реакциях. Необходимо отметить, что основные функции АнгII (воспаление, ангиогенез и миграция) связаны также с прогрессированием рака [17]. АнгII – противовоспалительный фактор, способен увеличивать проницаемость сосудов, активировать фактор транскрипции NF-κB (nuclear factor κB), запускающий синтез противовоспалительных веществ, образовывать активные формы кислорода [18]. Таким образом, совершенно очевидно многофакторное участие РАС в развитии воспалительных процессов.

Ангиотензин II оказывает непосредственное воздействие на раковые клетки, способствуя росту опухоли, за счет влияния на адгезию, миграцию и подвижность клеток, ускоряя прогрессирование метастазирования [19]. Действие АнгII осуществляется по меньшей мере через 2 высокоаффинных рецептора – AT1-R и AT2-R [20]. Большинство эффектов АнгII реализуется через активацию AT1-R, тогда как AT2-R являются отрицательными регуляторами сигнальных путей, зависимых от AT1-R. Установлено, что AT2-R выполняют «полезные» функции, такие как вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей. Количество AT1-R в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов [21, 22]. В отличие от AT1-R внутриклеточные сигнальные каскады, активируемые AT2-R, мало изучены. Оказалось, что АнгI и АнгII могут подвергаться дальнейшему расщеплению с образованием таких биологически активных пептидов, как Анг1–7 и аламандин, которые взаимодействуют со своими специфическими рецепторами MAS и MrgD. Согласно данным нескольких исследовательских групп активация AT2-R, а также MAS и MrgD вызывает эффекты, противоположные тем, к которым приводит взаимодействие АнгII с AT1-R [23].

Ангиотензин II и его рецепторы влияют на уровень клеточной пролиферации, адгезии, неоваскуляризации и дегенерации соединительно-тканых структур при метастазировании опухолей [24, 25].

В различных злокачественных опухолях человека экспрессированы основные компоненты РАС – АПФ, АнгII и его рецепторы [10, 25–30].

В последнее время появились доказательства того, что компоненты РАС участвуют в развитии различных видов рака: гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, рака эндометрия, миеломы, рака легкого, РПЖ, меланомы, рака поджелудочной железы, миеломы, рака почки, лейомиомы, рака полости рта [31]. АПФ участвует в процессах клеточной пролиферации, миграции опухолевых клеток, ангиогенезе, метастазировании. AT1-R и Анг II оказывают провоспалительное, проангиогенное, пролиферативное, антиапоптозное, метастатическое и митогенное действие. AT2-R и Анг1–7 являются отрицательными регуляторами роста, индуцируют апоптоз, ослабление роста опухоли, коррелируют с безрецидивной выживаемостью [31].

Ренин-ангиотензиновая система представляет собой физиологический путь, способствующий пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезу и воспалительной реакции в опухолевой ткани. АнгII – ключевой пептид этого пути, индуцирует пролиферацию клеток за счет активации MAPK (mitogen-activated protein kinases) и PI3K (phosphoinositide 3 kinases) протеинкиназных сигнальных каскадов. AT1-R увеличивает ангиогенез за счет повышения экспрессии ангиогенных факторов – фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и матриксных металлопептидаз. Локальная активация РАС увеличивает экспрессию генов *ICAM-1* (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), *VCAM-1* (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) и матриксных металлопептидаз, которые участвуют в поздних стадиях процесса метастазирования. Компоненты РАС экспрессируются в метастатических опухолях, в связи с чем полагают, что ингибиторы РАС могут использоваться для уменьшения метастазирования рака [32].

Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются приоритетными [10].

Далее нами анализируются молекулярные механизмы проонкогенного влияния РАС, «классические» и «альтернативные» пути регуляции РАС при РПЖ.

При РПЖ наиболее исследована «классическая» ось регуляции РАС – АПФ/АнгII/AT1-R. Предстательная железа имеет локальную РАС, в тканях предстательной железы экспрессированы все основные компоненты РАС. В предстательной железе экспрессируется значительное количество АПФ, в семенной жидкости содержится в 50 раз больше АПФ, чем в плазме

крови [16]. Замена высокоспециализированных эпителиальных клеток предстательной железы опухолевыми клетками при развитии РПЖ приводит к резкому снижению продукции АПФ в тканях предстательной железы [33].

Концепция конформационного фингерпринтинга АПФ позволила доказать тканевую специфичность АПФ и идентифицировать АПФ предстательной железы [34]. АПФ-фенотипирование биопсий предстательной железы может стать эффективным подходом для ранней диагностики РПЖ [34]. Активность АПФ, кинетические свойства и конформация молекул АПФ при РПЖ достоверно отличаются от таковых в здоровой ткани предстательной железы. В норме АПФ предстательной железы не попадает в кровь и определяется в эякуляте [34]. Конформационные перестройки в молекуле АПФ происходят под влиянием конкретного патологического процесса в предстательной железе, что позволяет при проведении биохимического анализа образцов ткани предстательной железы и плазмы крови пациентов идентифицировать различные специфические и патогномичные формы соответствующего АПФ [34, 35]. Полученные данные дают основание предположить, что определение АПФ предстательной железы с использованием моноклональных антител может быть использовано в качестве потенциального маркера скрининга и прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ [35].

Результаты исследования активности АПФ в секрете предстательной железы показали, что при ДГПЖ и РПЖ отмечается активация фермента по сравнению с таковой у здоровых мужчин [36]. Установлено, что активность АПФ в секрете предстательной железы при ДГПЖ значительно выше, чем при РПЖ, что позволило использовать определение активности АПФ как дополнительный показатель для выполнения биопсии предстательной железы в целях дифференциальной диагностики [37].

В процессе онкогенной трансформации предстательной железы резко увеличивается экспрессия VEGF, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и, как следствие, к появлению АПФ предстательной железы в крови пациента. Этот факт объясняет возможные причины увеличения активности АПФ в крови при РПЖ [36].

Исследования взаимосвязи между полиморфизмом гена (I/D) и риском развития РПЖ дали противоречивые результаты. В метаанализе установлена связь полиморфизма гена АПФ I/D с риском развития РПЖ только для азиатов и латиноамериканцев [38].

В нормальной предстательной железе иммунореактивность АнгII локализована в базальном слое эпителия, а иммуноокрашивание AT1-R обнаружено преимущественно в гладких мышцах стромы, а также

в гладких мышцах простатических кровеносных сосудов. Предполагается, что АнгII может опосредовать паракринные функции в отношении роста клеток и тонуса гладких мышц в предстательной железе человека [12, 39]. При ДГПЖ иммунореактивность АнгII заметно увеличена в гиперпластических ацинусах по сравнению с ацинусами нормальной предстательной железы, а иммунореактивность AT1-R, напротив, значительно снижена. Подавление AT1-R при ДГПЖ возможно связано с гиперстимуляцией рецептора повышенными локальными уровнями АнгII [12, 39]. Действие АнгII осуществляется через соответствующие рецепторы, а при их отсутствии на поверхности клеток – через АПФ [40].

Необходимо отметить, что уровень АнгII существенно выше у пациентов с гормонорезистентным РПЖ по сравнению с гормончувствительным [41].

Проонкогенное влияние PAC связано также со стимуляцией ангиогенеза, который опосредуется преимущественно через АнгII-AT1-R-зависимый сигналинг: АнгII активирует AT1-R, которые стимулируют экспрессию проангиогенных факторов и факторов роста, включая VEGF [10, 42]. VEGF-сигналинг, индуцируемый AT1-R, является одним из ключевых регуляторов роста опухоли и опухолевого ангиогенеза при РПЖ [43]. Таким образом, в опухолевых и окружающих опухоль клетках АнгII-AT1-R-сигналинг направлен на ускорение процесса пролиферации и перехода к злокачественности, а также вовлечен в модулирование ангиогенеза, который рассматривается в качестве одного из основных механизмов проопухолевого влияния PAC.

В противоположность этому селективная стимуляция AT2-R вызывает торможение ангиогенеза [28]. Предполагается, что противоопухолевое действие ингибиторов АПФ связано не только с торможением АнгII-AT1-R-зависимого ангиогенеза, но и с блокированием АнгII-независимого действия АПФ в качестве трансмембранной протеазы, участвующей в деградации внеклеточного матрикса [44].

Ангиотензин II является цитокином, действующим как фактор роста. В ряде исследований показано, что АнгII способствует развитию окислительного стресса в клетках сосудов, в связи с чем была выдвинута гипотеза, что АнгII, генерируемый в предстательной железе, может быть причиной окислительного стресса, связанного с канцерогенезом предстательной железы [45].

Помимо синтеза и регуляторного воздействия на АнгII АПФ влияет на функциональную активность калликреин-кининовой системы. Основные компоненты калликреин-кининовой системы – калликреины, кининогены, киназазы, брадикинин и специфические рецепторы для брадикинина на клеточных мембранах. Биологическое действие брадикинина

и остальных кининов в ткани предстательной железы заключается в стимуляции ангиогенеза путем усиления экспрессии основного фактора роста фибробластов и VEGF [46]. АПФ расщепляет брадикинин и другие кинины до неактивных пептидов. В экспериментах *in vitro* ингибирование активности АПФ приводило к подавлению опухолевого роста и неоваскуляризации, что только подтверждает роль данного белка как ключевого регулятора РАС и калликреин-кининовой системы [47]. Следует отметить, что АПФ – не единственное связующее звено между этими протеолитическими системами: α_1 -протеиназный ингибитор и α_2 -макроглобулин также вносят свой вклад в антагонистические взаимодействия этих 2 мультиферментных систем. Существование многоступенчатой и взаимосвязанной регуляции РАС и калликреин-кининовой системы косвенно подтверждает их вовлеченность в патофизиологию опухолевого роста [36].

Нарушение протеиназно-ингибиторного баланса калликреин-кининовой системы и РАС играет значительную роль в процессах онкогенной трансформации при РПЖ [36, 48]. Увеличение активности АПФ и калликреина в крови и секрете предстательной железы при РПЖ приводит к накоплению пептидных регуляторов клеточной пролиферации и ангиогенеза – АнгII и брадикинина [48]. В связи с этим сделан вывод о возможном использовании ангиотензиновых и брадикининовых рецепторов как мишеней для таргетной терапии РПЖ [49]. Этот вывод подтверждается данными об экспрессии AT2-R в ядрах эпителиальных клеток при ДППЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии и в опухолевых клетках при РПЖ. Отмечена обратная пропорциональная зависимость между суммой баллов по шкале Глисона и уровнем экспрессии AT2-R [50].

Накапливаются данные, подтверждающие теорию последовательного канцерогенеза в ткани предстательной железы. При утяжелении степени хронического воспаления и фиброза нарастает степень дисплазии в ткани предстательной железы [51].

Все эти данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между различными компонентами РАС и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы.

Обратная взаимосвязь между использованием ингибиторов РАС и риском РПЖ является биологически вероятной. Обсуждаются данные о низкой распространенности РПЖ среди пациентов с гипертонзией, принимавших блокаторы АПФ и рецепторы АнгII, что подтверждает участие РАС в развитии РПЖ [41, 52].

Ангиотензин II активирует пролиферацию клеток стромы предстательной железы и раковых клеток. АнгII оказывает как прямое митогенное действие на клетки эндотелия, стромы и эпителия предстательной железы, так и опосредованное действие путем стимуляции синтеза или потенцирования действия факторов

роста и цитокинов, в частности интерлейкина 6 и интерлейкина 8 [41]. Предполагаемый механизм действия блокаторов рецепторов АнгII при РПЖ связан со способностью блокаторов рецепторов АнгII тормозить пролиферацию стромы, индуцированную АнгII, фактором некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α) или эпидермальным фактором роста (epidermal growth factor, EGF) в предстательной железе. Блокаторы рецепторов АнгII подавляют фосфорилирование MAPK. Кроме этого, они ингибируют секрецию стромальными клетками факторов роста или цитокинов. В целом блокаторы рецепторов АнгII, как предполагается, влияют на несколько сайтов в стромальных и раковых клетках предстательной железы, что приводит к модуляции роста опухоли [41]. Таким образом, молекулярные механизмы подавления пролиферации клеток РПЖ блокаторами рецепторов АнгII связаны с действием на внутриклеточные сигнальные пути MAPK. Сигнальные пути MAPK – группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митогенактивируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Блокаторы рецепторов АнгII снижают активность митогенактивируемой протеинкиназы MAPK или сигнального белка – активатора транскрипции из семейства белков STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) – либо блокируют рецептор EGF (EGFR), а также связывание АнгII с AT1-R [41].

Блокаторы рецепторов АнгII ингибируют клеточную пролиферацию эндотелиальных, стромальных и раковых клеток предстательной железы, индуцированную АнгII, подавляя фосфорилирование MAPK и STAT3. Кроме этого, блокаторы рецепторов АнгII, вероятно, подавляют васкуляризацию путем ингибирования образования VEGF в клетках РПЖ. Таким образом, ингибиторы рецепторов АнгII действуют на несколько сайтов в опухолевой ткани предстательной железы, что приводит к модуляции роста опухоли [41].

Блокада AT1-R при гормонорезистентном РПЖ приводит к ингибированию фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α), и Ets-1 (protein C-ets-1) и, как следствие, к подавлению ангиогенеза, что подтверждает целесообразность использования блокаторов рецепторов АнгII как ингибиторов ангиогенеза [53].

Экспрессия AT2R снижается при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 6 и выше. Уменьшение количества неопухолевых клеток предстательной железы при селективном ингибировании AT2-R свидетельствует о том, что AT2-R может играть защитную роль в развитии РПЖ. Лечение селективным агонистом AT2-R может представлять собой новый подход к профилактике РПЖ или для пациентов, находящихся под активным наблюдением [32, 54].

Развитие рецидива РПЖ после хирургического лечения и гормонотерапии ассоциировано с активацией АПФ в крови, причем его активность начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива по данным мониторинга простатического специфического антигена. Увеличение активности АПФ на ранних этапах развития рецидива РПЖ приводит к накоплению АнгII, при этом наличие AT2-R, по-видимому, является лимитирующим фактором развития агрессивных форм РПЖ [49, 55]. Снижение экспрессии AT2-R в ткани предстательной железы до начала гормонотерапии отмечается у пациентов с последующим развитием биохимического рецидива, следовательно, дефицит AT2-R ассоциирован с клинически агрессивными формами РПЖ. Это факт позволяет предполагать, что AT2-R обладают протективными свойствами при рецидиве РПЖ [49, 55]. Анализ частоты и риска развития биохимического рецидива у мужчин, принимавших ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов АнгII после гормонотерапии, показал, что прием ингибиторов РАС связан со снижением риска развития биохимического рецидива и метастатического потенциала опухоли [56, 57].

Концепция раковых стволовых клеток (cancer stem cell, CSC) объясняет многие молекулярные характеристики онкологических заболеваний – тенденцию к рецидиву, метастазированию и развитию устойчивости к традиционным методам лечения. Существование CSC дает теоретическое объяснение многих неопределенностей в отношении РПЖ: устойчивости к лечению, прогрессирования заболевания после достижения клинического излечения. Терапия, нацеленная на CSC, может быть более эффективным методом лечения рака [58]. Компоненты РАС выделяют CSC, поддерживая гипотезу о роли «паракринной» РАС в регулировании CSC [32]. Таким образом, CSC могут стать новой терапевтической мишенью при лечении РПЖ путем модуляции РАС.

«Альтернативные» оси регуляции РАС – АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор и ангиотензин А/аламандин/MrgD – менее исследованы при РПЖ.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (КФ:3.4.17.23) – мембранный белок, карбоксипептидаза, гомолог АПФ [58]. Активность АПФ2 не подавляется ингибиторами АПФ [59, 60]. Основным субстратом для АПФ2, по-видимому, является АнгII, хотя другие пептиды с более низким сродством также могут расщепляться. АПФ2 катализирует превращение АнгI в Анг1–9 и АнгII в Анг1–7 [61, 62]. В 2020 г. к АПФ2 привлечено особое внимание исследователей, так как он является рецептором и точкой входа в клетку некоторых коронавирусов, в том числе SARS-CoV и SARS-CoV-2 [63]. АПФ2 обнаружен как в растворимых, так и в мембранно-ассоциированных формах в ряде тканей, включая почку, сердце, мозг, легкое и яички [64]. АПФ2 высокоэкспрессируется в органах

мужской мочеполовой системы, включая предстательную железу, что, возможно, является причиной того, что пациенты с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [65]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что действительно существует перекрестное взаимодействие между COVID-19 и РПЖ на субклеточном генетическом уровне. Высокая экспрессия TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) и его роль в патогенезе обоих заболеваний открывают путь для выявления новых терапевтических подходов к лечению COVID-19, основанных на подавлении андрогенов и ингибировании TMPRSS2 [66].

Ангиотензин 1–7 – эндогенный биоактивный компонент РАС. Анг1–7 образуется из Анг I под действием АПФ, пролилэндопептидазы и нейтральной эндопептидазы или из АнгII под действием АПФ2, пролилэндопептидазы и нейтральной эндопептидазы. Необходимо отметить, что Анг1–7 проявляет слабое сродство к классическим рецепторам ангиотензина AT1-R и AT2-R [67]. Анг1–7 и аламандин имеют свои специфические рецепторы MAS и MrgD соответственно. Эти рецепторы оказывают эффекты, аналогичные эффектам АнгII через AT2-R. Поэтому взаимосвязи Анг1–7/MAS и аламандин/MrgD также называют защитными ветвями РАС [23].

Таким образом, ось регуляции РАС АПФ2/Анг1–7/MAS-рецептор противодействует оси АПФ/АнгII/AT1-R. Таким образом, РАС представляет собой систему с двойной функцией, в которой сосудосуживающее/пролиферативное и сосудорасширяющее/антипролиферативное действия обусловлены балансом между Анг II и Анг1–7 соответственно [68].

Ангиотензин II – вазоконстриктор, митоген и ангиогенный фактор, тогда как Анг1–7 обладает сосудорасширяющими, антипролиферативными и антиангиогенными свойствами. Анг1–7 модулирует молекулярные и клеточные процессы, являющиеся центральными при РПЖ [69]. В эксперименте на клеточных линиях РПЖ показано, что Анг1–7 эффективно снижает пролиферацию клеток андрогеннезависимой линии DU-145 и вызывает значительное снижение экспрессии клеточного маркера пролиферации MKI-67 (marker of proliferation Ki-67) в андрогенчувствительной линии клеток РПЖ LNCaP [69]. Таким образом, Анг1–7 модулирует молекулярные и клеточные процессы, лежащие в основе патогенеза РПЖ.

Противоположное влияние на биологические свойства клеток предстательной железы *in vitro* оказывают Анг1–9 и Анг3–7. По-видимому, Анг1–9 стимулирует канцерогенез благодаря способности вызывать деление клеток, улучшать их подвижность, стимулируя экспрессию VEGF, факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1 α , виментин), и c-REL-протоонкоген, субъединицу транскрипционного фактора NF- κ B. Напротив,

Анг3–7 не проявляет никакой митогенной активности. Кроме того, данный пептидный гормон ограничивает миграцию эпителиальных клеток предстательной железы человека PNT1A, вероятно, путем подавления экспрессии VEGF и виментина. Наконец, стоит отметить, что оба ангиотензина обладают способностью модулировать экспрессию генов рецепторов ангиотензина. К сожалению, не удалось однозначно определить тип рецептора ангиотензина, ответственного за путь передачи сигнала, участвующего в выживании и пролиферации клеток PNT1A [70].

Каскад ангиотензин А/аламандин/MrgD связывает патологические и защитные ветви PAC [71]. Открытие этого пути позволило по-новому взглянуть на роль PAC в канцерогенезе. Ангиотензин А – октапептид, производный от АнгII, отличающийся от него только одной аминокислотой – аланином [72]. Ангиотензин А находится на «перекрестке» в этой системе, так как он либо вызывает прямое сосудосуживающее и пролиферативное действие, либо далее метаболизируется до аламандина, вызывая противоположные эффекты. Таким образом, аламандин является одним из защитных звеньев PAC. Аламандин – центральная молекула этого каскада, может генерироваться как из «вредного» ангиотензина А, так и из «защитного» АнгI–7. Аламандин – эндогенный лиганд рецептора MrgD, сопряженного с G-белком. Необходимо отметить, что этот рецептор до последнего времени изучался на нейронах, идентификация экспрессии рецептора MrgD в ненейрональной ткани позволила

выявить неизвестные до сих пор эффекты, опосредованные MrgD [73]. Рецепторы MrgD были идентифицированы в артериях, матке, коже, мозжечке, трахее, тимусе, сердце, легком, скелетных мышцах, яичках, мочевом пузыре, предстательной железе, семенных пузырьках, а также в белой и бурой жировой ткани [71].

Данные об участии оси регуляции PAC ангиотензин А/аламандин/MrgD в развитии РПЖ немногочисленны. Показано, что аламандин не оказывал заметного пролиферативного или антипролиферативного действия на линии опухолевых клеток человека DU-145 [74]. Однако, учитывая биологическую роль этой оси регуляции PAC, аламандин и MrgD являются, по видимому, многообещающими новыми лекарственными мишенями при РПЖ.

Таким образом, PAC играет важную роль в процессах инициации и развития РПЖ. Анализ результатов исследования отдельных показателей PAC при РПЖ подтверждает существование сложной сети между различными элементами локальной PAC и молекулярными и клеточными механизмами канцерогенеза предстательной железы.

Определение ключевых факторов PAC в целях поиска маркеров ранней диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в предстательной железе представляется своевременным, оправданным и перспективным. Также можно ожидать появления новых эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели PAC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Междисциплинарные проблемы в онкоурологии. Урология 2019;4(прил.):19–24. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Urologiya = Urology 2019;4(Suppl.):19–24. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.4(Suppl.).19-24.
- Елисеева Ю.Е. Ангиотензинпревращающий фермент, его физиологическая роль. Вопросы медицинской химии 2001;1:43–54. [Eliseeva Yu.E. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role. Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of Medical Chemistry 2001;1:43–54. (In Russ.)].
- Lavoie J.L., Sigmund C.D., Minireview: overview of the renin-angiotensin system – an endocrine and paracrine system. Endocrinology 2003;144(6):2179–83. DOI: 10.1210/en.2003-0150.
- Paul M., Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev 2006;86:747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
- Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция). Сахарный диабет 2010;3:14–9. [Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. Sakharnyy diabet = Diabetes 2010;3:14–9. (In Russ.)].
- Ager E.I., Neo J., Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. Carcinogenesis 2008;29:1675–84. DOI: 10.1093/carcin/bgn171.
- Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T. et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2019;316(5):H958–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
- Кугаевская Е.В. Ангиотензинпревращающий фермент. Доменная структура и свойства. Биомедицинская химия 2005;51(6):567–80. [Kugaevskaya E.V. Angiotensin converting enzyme. Domain structure and properties. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2005;51(6):567–80. (In Russ.)].
- Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Ангиотензинпревращающий фермент: антигенные свойства доменов, роль в метаболизме пептида бета-амилоида и опухолевой прогрессии. Биомедицинская химия 2015;61(3):301–11. [Kugaevskaya E.V., Timoshenko O.S., Solovyeva N.I. Angiotensin converting enzyme: the antigenic properties of the domain, role in alzheimer's disease and tumor progression. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2015;61(3):301–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20156103301.

11. Rieger K.J., Saez-Servent N., Papet M.P. et al. Involvement of human plasma angiotensin I-converting enzyme in the degradation of the haemoregulatory peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysylproline. *Biochem J* 1993;296:373–8. DOI: 10.1042/bj2960373.
12. Dinh D.T., Frauman A.G., Somers G.R. et al. Evidence for activation of the renin-angiotensin system in the human prostate: increased angiotensin II and reduced AT(1) receptor expression in benign prostatic hyperplasia. *J Pathol* 2002;196(2):213–9. DOI: 10.1002/path.1021.
13. Isaac R.E., Williams T.A., Sajid M. et al. Cleavage of arginyl-arginine and lysyl-arginine from the C-terminus of pro-hormone peptides by human germinal angiotensin I-converting enzyme (ACE) and the C-domain of human somatic ACE. *Biochem J* 1997;328:587–91. DOI: 10.1042/bj3280587.
14. Ehlers M.R., Fox E.A., Strydom D.J., Riordan J.F. Molecular cloning of human testicular angiotensin-converting enzyme: the testis isozyme is identical to the C-terminal half of endothelial angiotensin-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7741–5. DOI: 10.1073/pnas.86.20.7741.
15. Sugimura K., Tian X.L., Hoffmann S. et al. Alternative splicing of the mRNA coding for the human endothelial angiotensin-converting enzyme: a new mechanism for solubilization. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;47:466–72. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8813.
16. Kryukova O.V., Tikhomirova V.E., Golukhova E.Z. et al. Tissue specificity of human angiotensin I-converting enzyme. *PLoS One* 2015;10(11):e0143455. DOI: 10.1371/journal.pone.0143455.
17. Deshayes F., Nahmias C. Angiotensin II receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metabol* 2005;16(7):293–9. DOI: 10.1016/j.tem.2005.07.009.
18. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):881–900. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00271-6.
19. Rodrigues-Ferreira S., Abdelkarim M., Dillenburg-Pilla P. et al. Angiotensin II facilitates breast cancer cell migration and metastasis. *PLoS One* 2012;7(4):e35667. DOI: 10.1371/journal.pone.0035667.
20. Kaschin E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood* 2003;12(2):70–88. DOI: 10.1080/08037050310001057.
21. AbdAlla S., Lothar H., Abdel-tawab A.M., Quitterer U. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001;276(43):39721–6. DOI: 10.1074/jbc.M105253200.
22. Singh K.D., Karnik S. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *J Cell Signal* 2016;1(2):111. DOI: 10.4172/jcs.1000111.
23. Carey R.M. Newly discovered components and actions of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2013;62(5):818–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01111.
24. Puddefoot J.R., Udeozo U.K., Barker S., Vinson G.P. The role of angiotensin II in the regulation of breast cancer cell adhesion and invasion. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:895–903. DOI: 10.1677/erc.1.01136.
25. Munro M.J., Wickremesekera A., Davis P. et al. Renin-angiotensin system and cancer: a review. *Integr Cancer Sci Ther* 2017;4(2):1–6. DOI: 10.15761/ICST.1000231.
26. Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А. и др. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология* 2019;15(3):143–9. [Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A. et al. The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):143–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
27. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10:745–59. DOI: 10.1038/nrc2945.
28. Carbajo-Lozoya J., Lutz S., Feng Y. et al. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal* 2012;24(6):1261–9. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.02.005.
29. Wégman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Coron J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;6(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
30. Delforce S.J., Lumbers E.R., de Meaultsart C.C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. *Endocrine Connect* 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
31. Wolgast M.D.C.G.M., Correa S.A.A., Breuel P.A.F. et al. Renin angiotensin system components and cancer: reports of association. *JBM* 2016;4:65–75. DOI: 10.4236/jbm.2016.45007.
32. Hashemzehia M., Beheshtibc F., Hassaniand S.M. et al. Therapeutic potential of renin angiotensin system inhibitors in cancer cells metastasis. *Pathol Res Pract* 2020;216(7):153010. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153010.
33. Danilov S.M., Kadrev A.V., Kurilova O.V. et al. Tissue ACE phenotyping in prostate cancer. *Oncotarget* 2019;10(59):6349–61. DOI: 10.18632/oncotarget.27276.
34. Данилов С.М. Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител (на примере ангиотензин-превращающего фермента – АПФ). *Молекулярная биология* 2017;51(6):1046–61. [Danilov S.M. Conformational fingerprinting using monoclonal antibodies (on the example of Angiotensin I-Converting Enzyme-ACE). *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2017;51(6):1046–61. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898417060155.
35. Камалов А.А., Самоходская Л.М., Карпов В.К. и др. Маркеры рака предстательной железы и потенциал использования АПФ, вырабатываемого простатой, в диагностике рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2019;2:73–81. [Kamalov A.A., Samokhodskaya L.M., Karpov V.K. et al. Biomarkers of prostate cancer and potential for using ace produced in prostate gland for diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urology* 2019;2:73–81. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.2.73-81.
36. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Матишов Д.Г. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в секрете простаты при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы. *Онкоурология* 2011;7(2):46–51. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B., Matishov D.G. The activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the secretion of the prostate in its benign hyperplasia and cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;7(2):46–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-2-46-51.
37. Коган М.И., Чибичян М.Б., Черногубова Е.А. Способ определения показателя для биопсии предстательной железы. Патент на изобретение № 2406446. 20.12.2010. БИПМ № 35. [Kogan M.I., Chibichyan M.B., Chernogubova E.A. Method for establishing indications for prostate biopsy. Patent for invention No. 2406446. 20.12.2010 BIUM. 35. (In Russ.)].
38. Wang Z.Y., Li H.Y., Jiang Z.P., Zhou T.B. Relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and prostate cancer susceptibility. *J Can Res Ther* 2018;14(S2):375–80. DOI: 10.4103/0973-1482.171366.
39. Chowa L., Rezmanna L., Catt K.J. et al. Role of the renin-angiotensin system in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302(2):219–29. DOI: 10.1016/j.mce.2008.08.032.
40. Guimarães P.B., Alvarenga E.C., Siqueira P.D. et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling. *Hypertension* 2011;57(5):965–72. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171.
41. Uemura H., Kubota Y. Application of angiotensin II receptor blocker in prostate cancer. *Nippon Rinsho* 2009;67(4):807–11.

42. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20:953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536.
43. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest* 2007;87:189–98. DOI: 10.1038/labinvest.3700504.
44. Bauvois B. Transmembrane proteases in cell growth and invasion: new contributors to angiogenesis? *Oncogene* 2004;23(2):317–29. DOI: 10.1038/sj.onc.1207124.
45. Uemura H., Ishiguro H., Ishiguro Y. et al. Angiotensin II induces oxidative stress in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2008;6(2):250–8. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0289.
46. Colman R.W. Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. *Curr Pharm Des* 2006;12(21):2599–607. DOI: 10.2174/138161206777698710.
47. Fujita M., Hayashi I., Yamashina S. et al. Blockade of angiotensin AT1 receptor signaling reduces tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:441–7. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00496-5.
48. Kogan M., Chibichyan M., Ilyash A. et al. Angiotensin-converting enzyme and kallikrein as a new concept in the study of prostate cancer. *Urology* 2012;80 (Suppl 3A):S81–2.
49. Чибичян М.Б., Коган М.И., Черногубова Е.А. и др. Роль рецепторов ангиотензина II второго типа в прогнозировании биохимического рецидива при терапии рака предстательной железы. *Урология* 2016;6:89–94. [Chibichyan M.B., Kogan M.I., Chernogubova E.A. et al. Role of angiotensin II receptor type 2 in predicting biochemical recurrence in the treatment of prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2016;6:89–94. (In Russ.)].
50. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. *Урология* 2015;(3):50–4. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B. et al. The role of kallikrein-kinin and angiotensin systems in the pathogenesis of prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
51. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. Современные технологии в медицине 2011;(1):79–83. [Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors of the prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2011;(1):79–83. (In Russ.)].
52. Mao Y., Xu X., Wang X. et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget* 2016;7:6765–73. DOI: 10.18632/oncotarget.6837.
53. Kosaka T., Miyajima A., Shirotake S. et al. Phosphorylated Akt up-regulates angiotensin II type-1 receptor expression in castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2011;71(14):1510–7. DOI: 10.1002/pros.21367.
54. Dolomatov S., Zukow W., Novikov N. et al. Expression of the renin-angiotensin system components in oncologic diseases. *Acta Clin Croat* 2019;58(2):354–64. DOI: 10.20471/acc.2019.58.02.21.
55. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Матишов Д.Г. Ангиотензинпревращающий фермент – новый прогностический маркер рецидива при терапии рака предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(4):87–93. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B., Matishov D.G. Angiotensin converting enzyme – a new prognostic marker of recurrence in the treatment of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):87–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93.
56. Alashkham A., Paterson C., Windsor P. et al. The incidence and risk of biochemical recurrence following radical radiotherapy for prostate cancer in men on angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs). *Clin Genitour Cancer* 2016;14(5):398–405. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.03.009.
57. Ishikane S., Takahashi-Yanaga F. The role of angiotensin II in cancer metastasis: potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis. *Biochem Pharmacol* 2018;151:96–103. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.008.
58. Leão R., Domingos C., Figueiredo A. et al. Cancer Stem cells in prostate cancer: implications for targeted therapy. *Urol Int* 2017;99(2):125–36. DOI: 10.1159/000455160.
59. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012;2012:256294. DOI: 10.1155/2012/256294.
60. Singh Y., Gupta G., Sharma R. et al. Embarking effect of ACE2-angiotensin 1-7/Mas receptor axis in benign prostate hyperplasia. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2018;28(2):115–24. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018021364.
61. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
62. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovasc Res* 2007;73(3):463–9. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
63. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562–9. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
64. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z. et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006;168:1808–20. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051091.
65. Wu Z.S., Zhang Z.Q., Wu S. Focus on the crosstalk between COVID-19 and urogenital systems. *J Urol* 2020;204:7–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068.
66. Bahmad H.F., Abou-Kheir W. Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(4):561–3. DOI: 10.1038/s41391-020-0262-y. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41391-020-0262-y.pdf>.
67. Cambados N., Walthert T., Nahmod K. et al. Angiotensin-(1–7) counteracts the transforming effects triggered by angiotensin II in breast cancer cells. *Oncotarget* 2017;8(51):88475–87. DOI: 10.18632/oncotarget.19290.
68. Gonzaga A.L.A.C.P., Palmeira V.A., Ribeiro T.F.S. et al. ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis in human cancer: potential role for pediatric tumors. *Curr Drug Targets* 2020;21(9):892–901. DOI: 10.2174/1389450121666200210124217.
69. Domińska K., Okla P., Kowalska K. et al. Angiotensin 1–7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):15772. DOI: 10.1038/s41598-018-34049-8.
70. Domińska K., Kowalska K., Habrowska-Górczyńska D.E. et al. The opposite effects of angiotensin 1–9 and angiotensin 3–7 in prostate epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;519(4):868–73. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.079.
71. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
72. Jankowski V., Vanholder R., van der Giet M. et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f.

73. Schleifenbaum J. Alamandine and its receptor MrgD pair up to join the protective arm of the renin-angiotensin system. *Front Med* 2019;6:107. DOI: 10.3389/fmed.2019.00107.
74. Lautner R.Q., Villela D.C., Fraga-Silva R.A. et al. Discovery and characterization of alamandine A novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2013;112(8):1104–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077.

Вклад авторов

Е.А. Черногубова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
М.И. Коган: разработка концепции обзора, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.A. Chernogubova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
M.I. Kogan: concept development review, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Черногубова / E.A. Chernogubova: <https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>
М.И. Коган / M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального исследовательского центра Южный научный центр Российской академии наук (номер государственной регистрации 01201363192).

Financing. The work was performed as part of the State assignment of the Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number 01201363192).

Статья поступила: 03.09.2020. **Принята к публикации:** 24.10.2020.

Article submitted: 03.09.2020. **Accepted for publication:** 24.10.2020.