

© М.Б. Чибичян, Е.А. Черногубова, А.В. Аветян, 2019

УДК 612.015:616.65-002-07

DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-2-66-73

ISSN 2308-6424

Ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы простаты: роль в патогенезе гиперплазии простаты

М.Б. Чибичян¹, Е.А. Черногубова², А.В. Аветян¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр
Российской академии наук»; Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространённой болезнью у мужчин пожилого возраста. Патофизиология ДГПЖ плохо изучена, хотя известно, что в ней задействованы передача андрогенэргических сигналов, реактивность стромы железы и фактор воспаления. В связи этим, представляет интерес исследование активности ферментов и их ингибиторов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем при ДГПЖ.

Цель исследования. Исследовать новые молекулярные механизмы патогенеза ДГПЖ.

Материалы и методы. Клиническую группу составили 32 пациента с ДГПЖ (средний возраст – 66,7±8,53 лет, средний объем простаты – 68,67±16,9см³, средний уровень ПСА – 4,38±2,1 нг/мл). Симптомы нижних мочевыводящих путей, которые длились от нескольких месяцев до 10 и более лет, имели 70% пациентов. В секрете простаты определяли активность ангиотензинпревращающего фермента, калликреиноподобную активность и содержание прекалликреина, общую аргинин-эстеразную активность, ингибиторную активность α1-протеиназного ингибитора и α2-макроглобулина.

Результаты. При ДГПЖ отмечено резкое увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента, калликреиноподобной и общей аргинин-эстеразной активности в секрете простаты, что приводит к накоплению ангиотензина II и брадикинина. Интенсификация протеолиза в секрете простаты при ДГПЖ компенсируется увеличением его антипротеолитического потенциала за счёт повышения ингибиторной активности α1-протеиназного ингибитора и α2-макроглобулина.

Выводы. Нарушение активности ферментных систем участвующих в метаболизме ангиотензина II и брадикинина в простате играет важную роль в патогенезе ДГПЖ. Полученные данные расширяют представления о роли ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в патофизиологии ДГПЖ, отдельные показатели которых могут рассматриваться как новые терапевтические мишени при ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; протеолитические ферменты и их ингибиторы; калликреин-кининовая система; ренин-ангиотензиновая система; секрет простаты

Раскрытие информации: Публикация подготовлена в рамках реализации Государственного Задания ЮНЦ РАН. Номер государственной регистрации проекта – №01201363192. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.04.19. **Принята к публикации:** 13.05.19.

Автор для связи: Чибичян Микаел Бедросович; тел.: +7 (928) 226-78-69; e-mail: michel_dept@mail.ru

Для цитирования: Чибичян М.Б., Черногубова А.Е., Аветян А.В. Ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы простаты: роль в патогенезе гиперплазии простаты. *Вестник урологии*. 2019;7(2):66-73. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-66-73

Renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems: a significance in the benign prostatic hyperplasia pathogenesis

М.Б. Chibichyan¹, Е.А. Chernogubova², А.В. Avetyan¹

¹Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation

²Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; Rostov-on-Don,
Russian Federation

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common disease in older men. BPH pathophysiology is poorly understood. Although, it is known that the transmission of androgenic signals and the reactivity of prostate's stroma as well as inflammatory factors are known to be the main pathophysiological mechanisms. In this regard, it is of interest to study the activity of enzymes and their inhibitors of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems in BPH.

Objectives. The study of new molecular mechanisms of the BPH pathogenesis.

Materials and methods. The activity of the angiotensin-converting enzyme (ACE), the kallikrein-like activity and the prekallikrein content were determined. The total arginine-esterase activity was the inhibitory activity of the α 1-proteinase inhibitor and α 2-macroglobulin in the prostate secretion in men with BPH.

A sharp increase of ACE activity in BPH leads to the accumulation of angiotensin II in the prostate secretion. A consequence of the activation of ACE in prostate secretion is a decrease in the content of bradykinin. An increase of the α 1-proteinase inhibitor suppressing activity in prostate secretion at BPH indicates an increase in leukocyte degranulation activity during the development of the inflammatory process.

Results. A sharp increase of ACE activity in BPH leads to the accumulation of angiotensin II in the prostate secretion. A consequence of the activation of ACE in prostate secretion is a decrease in the content of bradykinin. An increase of the α 1-proteinase inhibitor suppressing activity in prostate secretion at BPH indicates an increase in leukocyte degranulation activity during the development of the inflammatory process.

Conclusion. Metabolic basis for the BPH development can be mediated by impaired metabolism of angiotensin II and bradykinin in the prostate.

Key words: benign prostatic hyperplasia; proteolytic enzymes and their inhibitors; kallikrein-kinin system; renin-angiotensin system; prostate secret

Disclosure: The publication was prepared within the framework of the implementation of the State Task of the SSC RAS. The state registration of the project № 01201363192. The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 09.04.19. **Accepted:** 13.05.19.

For correspondence: Mikael B. Chibichyan; tel.: +7 (928) 226-78-69; e-mail: michel_dept@mail.ru

For citation: Chibichyan M.B., Chernogubova E.A., Avetyan A.V. Renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems: a significance in the benign prostatic hyperplasia pathogenesis. *Urology Herald*. 2019;7(2):66-73. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-66-73

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространённой болезнью у мужчин пожилого возраста и причиной симптомов нижних мочевых путей (СНМП) вследствие обструкции выходного отверстия мочевого пузыря [1]. Симптомы варьируют от ургентного недержания до острой задержки мочи. Также известно, что значимые СНМП встречаются у 10-20% мужчин в возрасте 50-59 лет и увеличиваются до 1/3 мужчин в возрасте 70-79 лет. В Канаде СНМП (от выраженных до умеренных проявлений) обнаружили у 23% обследованных. В Германии приблизительно у 30% мужчин от 50 до 80 лет есть проявления этих симптомов. Параллельно увеличивается объём простаты в возрасте от 40 до 79 лет, причём наибольшее увеличение наблюдается на 6-м и 7-м десятилетиях жизни. ДГПЖ также связана с серьёзными осложнениями, включающими мочевую инфекцию, камни мочевого пузыря и почечную недостаточность. Гистологически ДГПЖ встречается приблизительно у 50% мужчин в

возрасте 50 лет, и её распространённость увеличивается на 10% каждое последующее десятилетие жизни. ДГПЖ развивается в переходной зоне предстательной железы и в периуретральных железах. ДГПЖ представляет собой доброкачественный пролиферативный процесс и не считается предшественником рака простаты. При ДГПЖ увеличивается число клеток как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах, но, как правило, больше в строме [2].

Патофизиология ДГПЖ плохо изучена, хотя известно, что в ней задействованы передача андрогенэргических сигналов, реактивность стромы железы и фактор воспаления. Во время развития гиперплазии простаты андрогены, по видимому, действуют главным образом через строму предстательной железы, вызывая пролиферацию и дифференцировку эпителия [3]. Генные технологии привели к более глубокому пониманию рака человека, и более 15 лет назад исследователи использовали ДНК-микрочипы, чтобы начать исследовать ДГПЖ. Middleton L.W. et al. проводили генетические исследования, которые обнаружили новые сигнальные гены,

такие как BMP5 (костный морфогенетический белок, известен своей способностью индуцировать развитие костной и хрящевой ткани, а также, может играть определенную роль в некоторых видах опухолей) и CXCL13 (группа антиапоптозных генов Bcl2), экспрессия которых оказалась повышенной в ткани ДГПЖ, а точнее в строме, и уровень данной экспрессии коррелировал с симптомами ДГПЖ [4].

Наряду с вышеизложенным, нашими исследованиями было показано, что нарушение баланса между протеиназами и ингибиторами калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в секрете простаты при доброкачественных и злокачественных новообразованиях в предстательной железе является основой «биохимической индивидуальности» процессов онкотрансформации простаты [5, 6]. На основе этих исследований идентифицированы новые диагностические маркеры клинически агрессивных форм рака предстательной железы [7, 8]

Накапливаются данные, подтверждают теорию последовательного канцерогенеза в ткани предстательной железы. При утяжелении степени хронического воспаления и фиброза нарастает степень дисплазии в ткани простаты [9].

В связи этим, представляет интерес исследование активности ферментов и ингибиторов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем при ДГПЖ.

Целью исследования является исследование новых молекулярных механизмов патогенеза ДГПЖ.

Материалы и методы

Клиническую группу составили 32 пациента с ДГПЖ (средний возраст – $66,7 \pm 8,53$ лет, средний объем простаты – $68,67 \pm 16,9 \text{ см}^3$ (табл.1), средний уровень ПСА – $4,38 \pm 2,1 \text{ нг/мл}$). 70% пациентов имели симптомы нижних мочевыводящих путей, которые длились от нескольких месяцев до 10 и более лет (рис.1). СНМП характеризовались следующими нарушениями мочеиспускания: ноктурия, учащённое мочеиспускание малыми порциями, затруднённое мочеиспускание, увеличение времени мочеиспускания, необходимость напрягать брюшную стенку, императивные позывы к мочеиспусканию. У более половины пациентов преобладала ирритативная симптоматика. IPSS варьировал от 12 до 22 баллов. Объём остаточной мочи колебался от 0 до 90 мл. Пациенты с СНМП находились на терапии препаратами группы α -адреноблокаторов и ингибиторов м-холинорецепторов.

Таблица 1. Распределение пациентов по объёму простаты

Table 1. The distribution of patients according to prostate volume

Объём простаты Prostate volume	Пациенты, n Patients, n	%
21-40	5	15,6
41-60	9	28,3
61-80	11	34,3
81-100	7	21,8

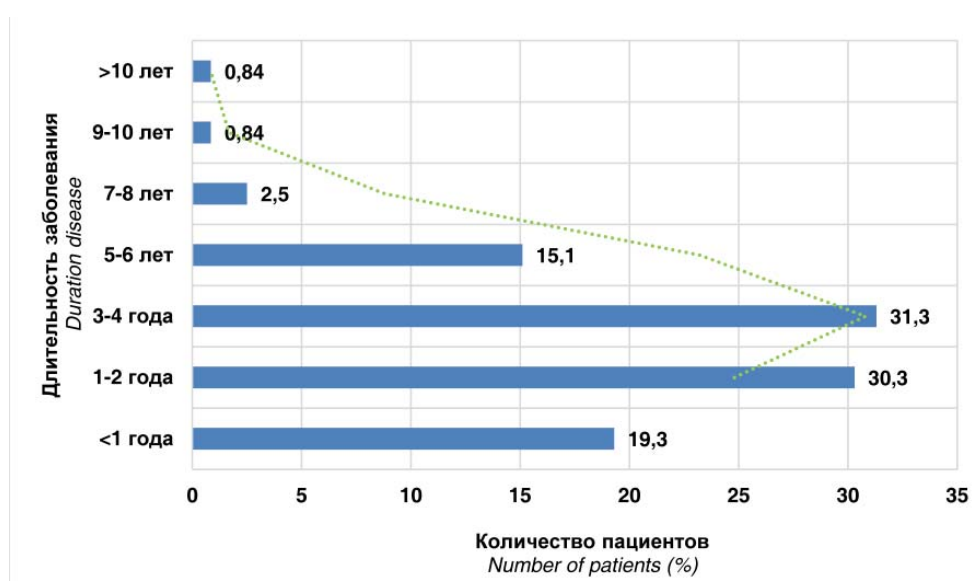


Рисунок 1. Длительность СНМП
Figure 1. LUTS duration

Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин сопоставимых по возрасту с пациентами клинической группы. Работы с биологическими материалами, полученными у пациентов, были проведены в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP) [10].

Определяли активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата фурилакрилоилфенилаланил-глицилглицина [11], калликреиноподобную активность (КФ 3.4.21.8) и содержание прекалликреина после отделения от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе А-50 по скорости гидролиза N-бензоил-1-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) [12], общую аргинин-эстеразную активность по отношению к БАЭЭ, характеризующую активность трипсиноподобных протеиназ [13], ингибиторную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) унифицированным энзиматическим методом в секрете простаты (после его разведения в соотношении 1:9 физиологическим раствором [14, 15, 16].

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ Statistica*. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [LQ–UQ]. Статистически достоверными считали отличия на уровне $p < 0,05$ [17].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что при ДГПЖ в секрете простаты отмечена резкая активация протеолиза, о чём свидетельствует увеличение калликреиноподобной ($p < 0,001$) и общей аргинин-эстеразной ($p < 0,001$) активности по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе (табл. 2).

Увеличение калликреиноподобной активности ($p < 0,001$) на фоне снижения содержания прекалликреина в секрете простаты свидетельствует об интенсификации калликреинообразования, что приводит к накоплению ключевого эффекторного пептида калликреин-кининовой системы – брадикинина.

Плейотропные функции брадикинина реализуются при взаимодействии с двумя брадикининовыми рецепторами – В1 и В2. Ранее нами показано, что у пациентов с ДГПЖ экспрессия В1 полностью отсутствует, а экспрессия В2 отмечается в стромах как при ДГПЖ, так и при раке простаты [18]. Необходимо отметить, что В2 присутствует конститутивно во многих органах и тканях, тогда как экспрессия В1 индуцируется при стрессе, травмах и воспалении [19]. Таким образом, фактором, лимитирующим развитие гиперплазии простаты, является отсутствие брадикиновых рецепторов В1 в ткани предстательной железы.

На первичных культурах нормальных стромальных клеток простаты человека показано, что брадикинин активирует рецепторы брадикини-

Таблица 2. Параметры протеолитических факторов в секрете предстательной железы при ДГПЖ, Me [LQ; UQ]
Table 2. Parameters of proteolytic factors in the prostate secretion with benign prostatic hyperplasia (BPH), Me [LQ; UQ]

Исследуемые показатели <i>The studied parameters</i>	Контроль (n=34) <i>Control (n=34)</i> Me [LQ; UQ]	ДГПЖ (n=36) <i>BPH (n=36)</i> Me [LQ; UQ]	P
Активность ангиотензинпревращающего фермента, мкМ/мин/л <i>Angiotensin-converting enzyme activity, μM/min/l</i>	19,24 [13,79; 20,32]	54,17 [50,30; 59,94]	<0,001
Калликреинподобная активность, нмоль/мин/мл <i>Kallikrein-like activity, MEU/ml</i>	5,62 [4,88; 6,22]	20,24 [15,18; 22,64]	<0,001
Содержание прекалликреина, нмоль/мин/мл <i>Level of prekallikrein, MEU/ml</i>	273,52 [264,00; 281,12]	194,7 [177,7; 393,2]	<0,05
Общая аргинин-эстеразная активность, Мед/мл <i>Total arginine-esterase activity, MEU/ml</i>	18,96 [16,02; 24,12]	45,62 [31,22; 57,37]	<0,001
Ингибиторная активность α_2 -макроглобулина, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of α_2-macroglobulin, IU/ml</i>	0,160 [0,102; 0,190]	0,23 [0,172; 0,350]	<0,001
Ингибиторная активность α_1 -протеиназного ингибитора, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of α_1-proteinase inhibitor, IU/ml</i>	2,29 [1,52; 3,08]	12,22 [10,90; 14,94]	<0,001

на В2, которые могут играть существенную роль в пролиферации посредством активации путей внеклеточных сигнальных киназ ERK-1/2 [20].

Особого внимания заслуживает резкое увеличение при ДГПЖ активности АПФ ($p < 0,001$), что приводит к накоплению ключевого эффекторного пептида ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензина II (Анг II) в секрете простаты. Субстратом АПФ является не только ангиотензин I, но и брадикинин. Следствием активации АПФ в секрете простаты может быть некоторое снижение содержания брадикинина.

АПФ играет ключевую роль в регуляции артериального давления и ремоделировании сосудов, а также в репродуктивных функциях организма. Ангиотензинпревращающий фермент конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, эпителиальных и нейроэпителиальных клеток и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки) [21]. АПФ также представлен в растворимой форме в биологических жидкостях, среди которых семенная жидкость является самой богатой по содержанию АПФ - в 50 раз больше, чем в крови. [22]

В нормальной предстательной железе иммунореактивность Анг II локализована в базальном слое эпителия, а иммуноокрашивание рецептора Анг II первого типа (AT1R) обнаружено преимущественно на гладких мышцах стромы, а также на гладких мышцах простатических кровеносных сосудов. Предполагают, что Анг II может опосредовать паракринные функции в отношении роста клеток и тонуса гладких мышц в предстательной железе человека. При ДГПЖ иммунореактивность Анг II заметно увеличена в гиперпластических ацинусах по сравнению с ацинусами в нормальной простате, а иммунореактивность рецептора AT1R, напротив, значительно снижена. Подавление рецептора AT1R при ДГПЖ может быть связано с гиперстимуляцией рецептора повышенными локальными уровнями Анг II [23].

Активация ренин-ангиотензиновой системы при ДГПЖ, возможно, способствует патофизиологии этого расстройства путем усиления местного симпатического тонуса и роста клеток [24].

Эти данные подтверждают концепцию, что активация ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем может быть вовлечена в патофизиологию ДГПЖ

Интенсификация протеолиза в секрете простаты при ДГПЖ компенсируется увеличением его антипротеолитического потенциала. Так, ингибиторная активность α_1 -протеиназного ингибитора ($p < 0,001$ и α_2 -макроглобулина ($p < 0,001$) в секрете превышает аналогичные показатели в контрольной группе.

α_1 -протеиназный ингибитор – белок острой фазы воспаления, является основным эндогенным регулятором эластазолитической активности и секретируется во время воспаления, снижая тем самым протеолитическую активность лейкоцитарной эластазы в месте воспаления. Резкое увеличение ингибиторной активности α_1 -протеиназного ингибитора в секрете простаты при ДГПЖ свидетельствует о росте дегрануляционной активности лейкоцитов на фоне развития воспалительного процесса. Этот факт заслуживает особого внимания в связи с тем, что в настоящее время вопрос о провоцирующей роли хронического воспаления в пролиферативных заболеваниях простаты активно обсуждается.

О повышении уровня α_1 -протеиназного ингибитора в сыворотке крови, как маркера воспаления, у онкологических больных хорошо известно. Роль α_1 -протеиназного ингибитора в канцерогенезе и метастазировании признана, но недостаточно выяснена. Установлено, что статус экспрессии α_1 -протеиназного ингибитора в опухолевых клетках может представлять собой прогностический биомаркер роста и прогрессирования опухоли [25]. Повышение уровня α_1 -протеиназного ингибитора в плазме крови признано потенциальным диагностическим и прогностическим маркером опухоли [26].

Отмечена корреляция между уровнем ПСА и α_1 -протеинасным ингибитором в сыворотке крови у мужчин без и с раком простаты. У мужчин с ПСА > 2 нг/мл содержание α_1 -протеиназного ингибитора было значительно выше, чем у мужчин с ПСА < 2 нг/мл [27] Обнаружено, что α_1 -протеиназный ингибитор связывает ПСА в сыворотке крови. Комплекс ПСА- α_1 -протеиназный ингибитор в сыворотке крови составляет 1,0-7,9% от общего ПСА (tPSA) при раке предстательной железы и 1,3 - 12,2% у пациентов с ДГПЖ [28].

α_2 -Макроглобулин играет важную роль в регуляции процессов воспаления, так как ограничивает субстратную специфичность большинства протеолитических ферментов, превращая протеазы в пептидазы, которые гидролизуют низкомолекулярные пептиды, являющиеся медиаторами воспалительных процессов. Наряду с другими протеазами α_2 -макроглобулин связывает и ПСА. Комплекс ПСА с α_2 -макроглобулином не способен расщеплять белки, но сохраняет способность расщеплять небольшие пептидные субстраты. При распространенном раке предстательной железы в обращении может находиться достаточное количество комплекса ПСА с α_2 -макроглобулином, чтобы влиять на общие

уровни α_2 -макроглобулина, уровни цитокинов, связанных с α_2 -макроглобулином, и гидролизовать небольшие циркулирующие пептидные гормоны [29]. Изменения в уровнях цитокинов и протеолитическая деградация малых пептидных гормонов могут оказывать глубокое влияние на взаимодействие между хозяином и опухолью. Кроме того, α_2 -макроглобулин является основным транспортером регуляторных цитокинов к клеткам, участвует в процессинге и презентации антигенов, в передаче сигнала к клетке и в запуске каскада внутриклеточных реакций, влияет на антителогенез [30].

До недавнего времени мы полагали, что обнаруженная в секрете простаты при ДГПЖ высокая ингибиторная активность α_2 -макроглобулина, свидетельствует о повреждении гематопростатического барьера и развитии мембранопатии. Однако, α_2 -макроглобулина экспрессируется в строме предстательной железы человека [31]. Учитывая уникальные свойства α_2 -макроглобулина, его высокая экспрессия в предстательной железе, может играть важную роль в

регуляции доброкачественного и злокачественного роста предстательной железы.

Заключение

При ДГПЖ отмечено резкое увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента, калликреиноподобной и общей аргининэстеразной активности в секрете простаты, что приводит к накоплению ангиотензина II и брадикинина. Интенсификация протеолиза в секрете простаты при ДГПЖ компенсируется увеличением его антипротеолитического потенциала за счёт повышения ингибиторной активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина.

Нарушение активности ферментных систем участвующих в метаболизме ангиотензина II и брадикинина в простате играет важную роль в патогенезе ДГПЖ. Полученные данные расширяют представления о роли ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в патофизиологии ДГПЖ, отдельные показатели которых могут рассматриваться как новые терапевтические мишени при ДГПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.109
- Gharaee-Kermani M, Kasina S, Moore BB, Thomas D, Mehra R, Macoska JA. CXC-type chemokines promote myofibroblast phenocconversion and prostatic fibrosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49278.23. DOI: 10.1371/journal.pone.0049278
- Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, Rastrelli G, Comeglio P, Sebastianelli A, Maneschi E, Nesi G, De Nunzio C, Tubaro A, Mannucci E, Carini M, Maggi M. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostatic inflammation. *Prostate*. 2013;73(8):789-800. DOI: 10.1002/pros.22623
- Middleton LW, Shen Z, Varma S, Pollack AS, Gong X, Zhu S, Zhu C, Foley JW, Vennam S, Sweeney RT, Tu K, Biscocho J, Eminaga O, Nolley R, Tibshirani R, Brooks JD, West RB, Pollack JR. Genomic analysis of benign prostatic hyperplasia implicates cellular re-landscaping in disease pathogenesis. *JCI Insight*. 2019;4(12):e129749. DOI: 10.1172/jci.insight.129749
- 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. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-2-46-51
- Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Мационис А.Э., Повилайтите П.Э., Матишов Д.Г. Роль калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. *Урология*. 2015;3:50-54.
- Чибичян М.Б., Коган М.И., Черногубова Е.А., Павленко И.А., Матишов Д.Г. Роль рецепторов ангиотензина II второго типа в прогнозировании биохимического рецидива при терапии рака предстательной железы. *Урология*. 2016; 3:89-94.

REFERENCES

- Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.109
- Gharaee-Kermani M, Kasina S, Moore BB, Thomas D, Mehra R, Macoska JA. CXC-type chemokines promote myofibroblast phenocconversion and prostatic fibrosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49278.23. DOI: 10.1371/journal.pone.0049278
- Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, Rastrelli G, Comeglio P, Sebastianelli A, Maneschi E, Nesi G, De Nunzio C, Tubaro A, Mannucci E, Carini M, Maggi M. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostatic inflammation. *Prostate*. 2013;73(8):789-800. DOI: 10.1002/pros.22623
- Middleton LW, Shen Z, Varma S, Pollack AS, Gong X, Zhu S, Zhu C, Foley JW, Vennam S, Sweeney RT, Tu K, Biscocho J, Eminaga O, Nolley R, Tibshirani R, Brooks JD, West RB, Pollack JR. Genomic analysis of benign prostatic hyperplasia implicates cellular re-landscaping in disease pathogenesis. *JCI Insight*. 2019;4(12):e129749. DOI: 10.1172/jci.insight.129749
- Kogan MI, Chernogubova EA, Chibichyan MB, Matishov DG. The activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the secretion of the prostate in its benign hyperplasia and cancer. *Oncourology*. 2011;7(2):46-51. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-2-46-51
- Kogan MI, Chernogubova EA, Chibichyan MB, Macionis AJE, Povilaitite PJe, Matishov D.G. The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin system in the pathogenesis of prostate cancer. *Urologii*. 2015;3:50-54. (In Russ.)
- Chibichyan MB, Kogan MI, Chernogubova EA, Pavlenko IA, Matishov DG. Role of angiotensin ii receptor type 2 in predicting biochemical recurrence in the treatment of prostate cancer. *Urologii*. 2016; 3:89-94. (In Russ.)
- Kogan MI Chernogubova EA, Chibichyan MB, Matishov DG. Angiotensin converting enzyme – a new prognostic marker

8. 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(2):46-51. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93
9. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Соврем технол мед*. 2011;(1):79-83.
10. ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP), (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. N 232-ст). Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Ссылка активна на 25.06.2018.
11. Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015; 41(3): 275–291. DOI: 10.7868/S0132342315030112
12. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях. *Вопросы медицинской химии*. 1974; 20(6): 660-663
13. Пасхина Т.С., Яровая Г.А. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения. *Биохимия*. 1970;35(5):1055-1058.
14. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979; 25(4):494-502.
15. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20-25.
16. Парфенкова Г.А., Оглоблина О.Г., Домба Г.Ю. Клиническое значение определения активности эластазо- и химитрипсиноподобных протеиназ в плазме крови больных неспецифическим аортоартериитом и атеросклерозом. *Кардиология*. 1989;9:94-96.
17. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002.
18. Чибичян М.Б., Мационис А.Э., Повилайтите П.Э., Коган М.И. Роль рецепторного аппарата калликреин-кининовой системы в пролиферативных процессах предстательной железы. *Онкоурология*. 2013;(1):43-50.
19. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev*. 2005;57:27-77. DOI: 10.1124/pr.57.1.2
20. Srinivasan D, Kosaka AH, Daniels DV, Ford AP, Bhattacharya A. Pharmacological and functional characterization of bradykinin B2 receptor in human prostate. *Eur J Pharmacol*. 2004;504(3):155-67. PMID: 15541417
21. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Fuchs S, Touyz RM. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of Angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev*. 2013;65: 1-46. DOI: 10.1124/pr.112.006809
22. Kryukova OV, Tikhomirova VE, Golukhova EZ, Evdokimov VV, Kalantarov GF, Trakht IN, Schwartz DE, Dull RO, Gusakov AV, Uporov IV, Kost OA, Danilov SM. Tissue Specificity of Human Angiotensin I-Converting Enzyme. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143455. DOI: 10.1371/journal.pone.0143455
23. Dinth DT, Frauman AG, Somers GR, Ohishi M, Zhou J, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. Evidence for activation of the renin-angiotensin system in the human prostate: increased of recurrence in the treatment of prostate cancer. *Oncology*. 2016;12(2):46-51. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93
9. Gorbunova EN, Davydova DA, Krupin VN. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors for prostatic intraepithelial neoplasms and prostate cancer. *Sovrem tehnol med*. 2011;(1):79-83. (In Russ.)
10. GOST R 52379-2005 The national standard of the Russian Federation “Good Clinical Practice” (GCP), (approved by the order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005 N 232-st. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Accessed July 06, 2018 (In Russ.)
11. Yarovaya GA, Neshkova AE. Kallikrein-kinin system. Past and present. (to the 90th anniversary of the opening of the system) *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015; 41(3): 275–291. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0132342315030112
12. Pashkina TS, Krinskaya AV. A simplified method for determining kallikreinogen and kallikrein in the serum (plasma) of human blood in normal and under certain pathological conditions. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1974; 20(6): 660-663 (In Russ.)
13. Pashkina, TS, Yarovaya GA. Kallikrein of human blood serum. Enzyme activity and chromatographic method of determination. *Biokhimiya*. 1970;35(5): 1055-1058. (In Russ.)
14. Nartikova VF, Pashkina TS. A method for estimation of α_1 -antitrypsin and of α_2 -macroglobulin in human blood serum (plasma) in normal state and under some pathological conditions. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1979; 25(4):494–499 (In Russ.)
15. Dotsenko VL, Neshkova EA, Iarovaia GA. Detection of human leukocyte elastase from a plasma α_1 -proteinase inhibitor complex by its enzymatic activity with synthetic substrate. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1994;40(3):20-25 (In Russ.)
16. Parfenkova GA, Ogloblina OG, Domba GYu. The clinical significance of determining the activity of elastase and chymotrypsin-like proteinases in plasma of patients with nonspecific aortoarteritis and atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1989;9:94-96. (In Russ.)
17. Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA applied programs package*. Moscow: MediaSphera Press; 2002.
18. Chibichyan MB, Matsionis AE, Povilaitite PE, Kogan MI. Role of the kallikrein-kinin receptor system in prostatic proliferative processes. *Oncology*. 2013;(1):43-50. (in Russ.)
19. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev*. 2005;57:27-77. DOI: 10.1124/pr.57.1.2
20. Srinivasan D, Kosaka AH, Daniels DV, Ford AP, Bhattacharya A. Pharmacological and functional characterization of bradykinin B2 receptor in human prostate. *Eur J Pharmacol*. 2004;504(3):155-67. PMID: 15541417
21. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Fuchs S, Touyz RM. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of Angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev*. 2013;65: 1-46. DOI: 10.1124/pr.112.006809
22. Kryukova OV, Tikhomirova VE, Golukhova EZ, Evdokimov VV, Kalantarov GF, Trakht IN, Schwartz DE, Dull RO, Gusakov AV, Uporov IV, Kost OA, Danilov SM. Tissue Specificity of Human Angiotensin I-Converting Enzyme. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143455. DOI: 10.1371/journal.pone.0143455
23. Dinth DT, Frauman AG, Somers GR, Ohishi M, Zhou J, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. Evidence for activation of the renin-angiotensin system in the human prostate: increased

23. Dinh DT, Frauman AG, Somers GR, Ohishi M, Zhou J, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. 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
24. Fabiani ME, Sourial M, Thomas WG, Johnston CI, Johnston CI, Frauman AG. Angiotensin II enhances noradrenaline release from sympathetic nerves of the rat prostate via a novel angiotensin receptor: implications for the pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Endocrinol.* 2001;171(1):97-108. PMID: 11572794
25. Kwon CH, Park HJ, Lee JR, Kim HK, Jeon TY, Jo HJ, Kim DH, Kim GH, Park DY. Serpin peptidase inhibitor clade a member 1 is a biomarker of poor prognosis in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:1993–2002. DOI: 10.1038/bjc.2014.490
26. Zhao W, Yang Z, Liu X, Tian Q, Lv Y, Liang Y, Li C, Gao X, Chen L. Identification of α 1-antitrypsin as a potential prognostic biomarker for advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors by proteomic analysis. *J Int Med Res.* 2013;41:573–583. DOI: 10.1177/0300060513476582
27. Kuvibidila S, Rayford W. Correlation between serum prostate-specific antigen and alpha-1-antitrypsin in men without and with prostate cancer. *J Lab Clin Med.* 2006;147(4):174-81. PMID: 16581345
28. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Stenman UH. Characterization and determination of the complex between prostate-specific antigen and α 1-protease inhibitor in benign and malignant prostatic diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2000;60(233):51-58. DOI: 10.1080/clb.60.233.51.58
29. Kostova MB, Brennen WN, Lopez D, Anthony L, Wang H, Platz E, Denmeade SR. PSA-alpha-2-macroglobulin complex is enzymatically active in the serum of patients with advanced prostate cancer and can degrade circulating peptide hormones. *Prostate.* 2018;78(11):819-829. DOI: 10.1002/pros.23539
30. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов α ₂-макроглобулин. *Иммунология.* 2004; 25(5): 302-304.
31. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev.* 2002;102(12):4751–4804. DOI: 10.1021/cr010170

Сведения об авторах

Чибичян Микаел Бедросович – д.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0003-2765-7910

e-mail: michel_dept@mail.ru

Черногубова Елена Александровна – к.б.н, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»

ORCID iD 0000-0001-5128-4910

e-mail: eachernogubova@mail.ru

Аветян Андрей Владимирович – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; врач-уролог отделения РХМДил ГБУЗ «Областной клинико-диагностический центр» г. Ростова-на-Дону

ORCID iD 0000-0001-7748-0039

e-mail: arsenalfvo@yandex.ru

Information about the authors

Mikael B. Chibichyan – M.D., Ph.D. (M), D.M.S.; Associate Professor, Department of Urology and Reproductive Human Health with Pediatric Urology and Andrology Courses, Advanced Training and Specialists Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0003-2765-7910

e-mail: michel_dept@mail.ru

Elena A. Chernogubova – Ph.D. (B), Leading Researcher, Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

ORCID iD 0000-0001-5128-4910

e-mail: eachernogubova@mail.ru

Andrey V. Avetyan – M. D., Postgraduate Student, Department of Urology and Reproductive Human Health with Pediatric Urology and Andrology Courses, Advanced Training and Specialists Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University; Urologist, X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods Division, Regional Clinical and Diagnostic Center, Rostov-on-Don

ORCID iD 0000-0001-7748-0039

e-mail: arsenalfvo@yandex.ru