

Коган М.И.<sup>1</sup>, Чибичян М.Б.<sup>1</sup>, Черногубова Е.А.<sup>2</sup>, Матишов Д.Г.<sup>2</sup>

## Роль нарушений активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в развитии рака предстательной железы

1-НИИ Урологии и нефрологии, г. Ростов-на-Дону; 2-Учреждение Российской академии наук Институт аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону

*Kogan M.I., Chibichyan M.B., Chernogubova E.A., Matishov D.G.*

### Role of the disorder of activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the development of prostate cancer

#### Резюме

Выявление информативных предикторов и маркеров рака предстательной железы (РПЖ) остается центральной проблемой современной онкоурологии. Цель работы – анализ нарушений протеолитических процессов в секрете простаты при раке предстательной железы. Полученные данные свидетельствуют о нарушении баланса между протеиназами и их ингибиторами в секрете простаты при РПЖ. Определение активности калликреина и АПФ может использоваться как маркер РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, калликреин, ангиотензин-превращающий фермент

#### Summary

The identification of reliable predictors of behaviour and markers of prostate cancer (CaP) remains a key problem for oncology. The aim of this work was to analyse the disorder of proteolytic processes in prostate secretions of CaP patients. The results show the activation of proteolysis and a dysbalance between proteinases and their inhibitors in Prostate Secretions of CaP patients. The determination of levels kallikrein and angiotensin-converting enzyme in prostration secretions can be employed as a marker in the diagnosis of CaP.

**Keywords:** prostate cancer, kallikrein, angiotensin-converting enzyme

#### Введение

Выявление информативных маркеров рака предстательной железы (РПЖ) остается одной из центральных проблем онкоурологии. Канцерогенез - многоступенчатый процесс накопления в клетке генетических дефектов, обуславливающих ее постоянную митогенную стимуляцию, нечувствительность к антиростовым и проапоптотическим сигналам, инвазию и метастазирование [1].

Интерес к изучению протеолитических ферментов при неопластических процессах объясняется их участием в защитных реакциях организма, процессах роста и деления клеток, ангиогенезе, деградации соединительнотканых структур при инвазии опухолевых клеток и метастазировании [2, 3, 4, 5, 6]. Протеиназы клеток, ассоциированных с опухолями, принимают участие в процессах онкогенной трансформации и развитии злокачественных опухолей [6]. Таким образом, исследование регуляторных функций протеиназ и их ингибиторов в канцерогенезе представляется в настоящее время перспективным с точки зрения создания методов ранней диагностики раковых заболеваний и выбора «мишеней» антираковой терапии.

Широкое внедрение в клиническую практику определения простатоспецифического антигена (ПСА) – представителя семейства тканевых калликреинов (hK3), в крови привело к увеличению выявляемости как локализованного, так и местно-распространенного РПЖ. Однако ПСА является органоспецифичным, а не канцероспецифичным маркером, что часто обуславливает одинаковые параметры ПСА у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и начальными формами рака [7]. Так, по данным J. Stephen Jones (2009) [8] 30% пациентов страдающих раком простаты, имеют уровень ПСА от 2 до 4-х нг/мл, а у 50% из них определялся агрессивный рак с индексом Глиссона 7 и выше. Доля выявления РПЖ составляет 27–45% при первичной биопсии предстательной железы, выполненной в связи с повышением уровня ПСА [9].

**Цель** настоящего исследования – анализ нарушений протеолитических процессов в секрете простаты при раке предстательной железы на основе определения ключевых показателей калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем и активности лейкоцитарной эластазы в секрете простаты.

**Материалы и методы**

I группу (клиническая) составили 20 мужчин с раком предстательной железы. У 10 пациентов был органоограниченный РПЖ (средний возраст 62,7±2,3 года). У всех пациентов рак предстательной железы обнаружен при биопсии простаты, выполненной у 5 больных по поводу повышения ПСА (Т1с), у 4 пациентов обнаруживались клинические признаки опухоли при пальцевом ректальном исследовании (Т2). У одного пациента опухоль обнаружена при ТУР простаты (Т1в). 3 пациента получили лечение методом радикальной простатэктомии (pT2a, pT2b, pT2c). Средний уровень ПСА в сыворотке крови составил 14,23 нг/мл (4-37 нг/мл). Сумма Глисона варьировала от 4 до 7 баллов. У 10 мужчин рак простаты был местно-распространённым (средний возраст 64,7±2,4 года). У 7 пациентов стадия рака была Т3а, у одного пациента - Т3б и у двух -Т4. Средний уровень ПСА в сыворотке крови составил 43,7±14,2 нг/мл (3,0-100 нг/мл), причём у 3-х пациентов содержание ПСА превышало 100 нг/мл. Во всех случаях рак верифицировался путём выполнения биопсии предстательной железы и гистологически представлял аденокарциному. Объём поражения опухолью биоптата - 70-100%. Сумма Глисона варьировала от 6 до 10 баллов.

II группу (группа сравнения) составили 20 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (средний возраст 62,2±1,4 года). Средний уровень ПСА в сыворотке крови составил 3,8±0,5 нг/мл (0,7 - 7,0 нг/мл). У 7 пациентов уровень ПСА был ниже 4 нг/мл, что соответствовало возрастной норме и эти пациенты не имели каких-либо показаний к биопсии простаты, у остальных 13 пациентов - уровень ПСА был выше скорректированных по возрасту нормативных показателей и диагноз ДГПЖ железы был установлен на основании клинических данных и морфологических результатов пункционной биопсии простаты. Объём предстательной железы оценивался методом чрескожной ультразвукографии. Средний объём предстательной железы в группе с АПЖ составил 68,5±6,3см3 (40-114 см3). Контрольную группу (III группу) составили 20 практически здоровых мужчин (средний возраст 40,3±1,3 года) (Таблица 1).

В секрете предстательной железы определяли следующие показатели протеолитических систем организма: активность калликрейна (КФ 3.4.21.8) (К) и содержание прекаликрейна (ПК) после отделения от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе А-50 по скорости гидролиза

N-бензоил-L-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) [10], ингибиторную активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) и α2-макроглобулина (α2-МГ) унифицированным энзиматическим методом [11], активность кининазы II (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата фурилакрилоилфенилаланилглицилглицина (ФАПГГ) [12], общую аргинин-эстеразную активность (ОАЭА) по отношению к БАЭЭ [13], активность эластазы и эластазоподобную активность по скорости гидролиза N-третбутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира (ВОС-Ala-ONp) [14,15].

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена, дискриминантного анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1 [16]. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Результатами исследования установлено, что в секрете простаты у больных II группы отмечается интенсификация протеолиза, которая подтверждается увеличением калликрейноподобной, общей аргинин-эстеразной (трипсиноподобной) активности и активности АПФ на 233,6% (p<0,001), 132,2% (p<0,001) и 267,0% (p<0,001) соответственно, по сравнению с аналогичными показателями в группе III (Таблица 2). Эластазоподобная активность и активность лейкоцитарной эластазы в секрете простаты больных II группы не отличались от таковых в сравнении с контрольной. О контроле кининогенеза со стороны пула ингибиторов свидетельствует увеличение ингибиторной активности α1-ПИ на 421,4% (p<0,001) и сохранение активности α2-МГ на уровне контрольных величин.

Обращает на себя внимание отсутствие сильных корреляционных связей между изученными показателями протеолитических систем в простате при ДГПЖ.

В секрете простаты при РПЖ отмечена активация протеолиза, что документировано увеличением активности калликрейна и общей аргинин-эстеразной активности на 486,6% (p<0,001) и 78,9% (p<0,001), соответственно, по сравнению с таковыми в III группе. Содержание неактивного предшественника калликрейна – прекаликрейна не отличается от контроля. Активность лейкоцитарной эластазы в секрете простаты оценивали при помо-

**Таблица 1. Характеристика клинического материала**

Диагноз	Возраст, лет	ПСА, нг/мл				Объём простаты, см <sup>3</sup>		Сумма Глисона		
		<2,5	2,5-4	4-10	>10	<60	>60	≤5	5-6	≥7
ДГПЖ, n=20	62,2±1,4	3	2	10	5	10	10			
РПЖ (Т1с), n=10	62,7±2,3	0	1	2	7	4	6	1	6	3
РПЖ (Т1в), n=10	64,7±2,4	0	1	2	7	3	7	0	1	9

Таблица 2. Активности протеолитических ферментов и их ингибиторов  
в секрете предстательной железы при РПЖ, (M±m)

Исследуемые показатели	Контрольная группа, n=20	Группа сравнения (ДГПЖ), n=20	Клиническая группа (РПЖ), n=10
Активность калликреина, Мед/мл	5,62±1,49	18,75±2,94 <sup>a</sup>	32,97±4,85 <sup>ab</sup>
Содержание прекалликреина, Мед/мл	273,52±12,29	264,99±12,20	231,92±18,28
Общая аргинин-эстеразная активность, Мед/мл	18,96±3,68	44,02±11,90 <sup>a</sup>	33,93±8,77 <sup>a</sup>
Активность α <sub>1</sub> -макробулина, ИЕ/мл	0,16±0,05	0,221±0,046	0,523±0,168 <sup>ab</sup>
Активность α <sub>1</sub> -протениназного ингибитора, ИЕ/мл	2,29±0,61	11,94±0,78 <sup>a</sup>	20,72±5,60 <sup>ab</sup>
Активность ангиотензин-превращающего фермента, мкМ/мл/л	18,89±4,03	50,43±6,30 <sup>a</sup>	28,47±5,01 <sup>ab</sup>
Эластазоподобная активность, нМ/мин/мл	61,33±7,99	70,66±8,12	92,45±6,19 <sup>a</sup>
Активность лейкоцитарной эластазы, нМ/мин/мл	0,412±0,056	0,493±0,060	0,517±0,039 <sup>a</sup>

Примечание: *a* - достоверность отличий изучаемых показателей от таковых в контрольной группе,  $p < 0,05$ ;  
*b* - достоверность отличий изучаемых показателей от таковых в группе сравнения (ДГПЖ),  $p < 0,05$ ;  
*c* - достоверность отличий изучаемых показателей при ДГПЖ (группа сравнения) и РПЖ (клиническая группа),  $p < 0,05$ ;

щи двух методов, позволяющих осуществить частичный или полный доступ синтетического субстрата Boc-Ala-ONp к активному центру фермента, находящегося в комплексе с α1-ПИ. Так, общая эластазоподобная активность секрета простаты и активность ЛЭ у больных I группы на 50,7% ( $p < 0,001$ ) и 25,5% ( $p < 0,001$ ), соответственно, выше чем в контрольной группе, что свидетельствует о преобладании комплекса лейкоцитарной эластазы с α1-ПИ. Обращает на себя внимание увеличение активности АПФ в секрете простаты больных с аденокарциномой простаты на 50,7% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковой в контрольной группе, что, по-видимому, могло значительно снизить реальную концентрацию брадикинина секрете предстательной железы и повысить содержание ангиотензина II. Активность поливалентного ингибитора сериновых протеиназ - α1-ПИ и α2-МГ в секрете простаты на 804,8% ( $p < 0,001$ ) и 226,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно, выше, чем в III группе.

Анализ особенностей нарушения протеолитических процессов при доброкачественных и злокачественных новообразованиях в простате показал, что при РПЖ в секрете простаты активность калликреина на 73,5% ( $p < 0,001$ ) выше, а активность АПФ на 43,5% ( $p < 0,001$ ) ниже, чем при ДГПЖ, что проводит, по-видимому к накоплению брадикинина и снижению содержания ангиотензина II в секрете простаты. Характерным для РПЖ, является резкое увеличение ингибиторного потенциала, так активность α1-ПИ и α2-МГ в секрете простаты на 136,6% ( $p < 0,001$ ) и 71,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно, выше, чем при ДГПЖ.

Дискриминантный анализ позволил выделить два наиболее статистически значимых критерия диагностики РПЖ: активность калликреина и АПФ. Одновременное определение активности калликреина и АПФ в секрете простаты при РПЖ обладает специфичностью и чувствительностью 75,0% и 66,7%, соответственно [17].

Степень инвазивного роста и метастазирование

опухолевых клеток определяются их способностью расщеплять компоненты экстраклеточного матрикса – базальные мембраны и межклеточную строму, состоящую из различных структурных белков: коллагенов, эластинов, ламининов и т.д. Преодоление базальной мембраны и продвижение по внеклеточному матриксу обеспечиваются секреторной протеаз [18, 19]. Известно, что прорастание опухоли в окружающие ткани сопровождается локальной секрецией опухолевыми клетками протеолитических ферментов, расщепляющих белки межклеточного матрикса; тем самым создаются более благоприятные условия для инвазии и неоангиогенеза [4].

В связи с этим, особого внимания заслуживает обнаруженное увеличение эластазоподобной активности секрета простаты у больных РПЖ. Эластин не единственный белковый субстрат эластазы, она способна также, гидролизировать коллагены III, VI и VIII генетических типов, интегрин, протеогликины, гистоны, основной белок миеллина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и комплемента [20, 21, 22, 23]. Лейкоцитарная эластаза участвует также в активации матричных протеиназ (ММР-2), катепсина G, протеиназы-3, участвующих в клеточной инвазии и метастазировании [24]. Таким образом, увеличение эластолитического потенциала секрета простаты вносит вклад в протеолитическую деградацию компонентов экстраклеточного матрикса, нарушение базальной мембраны, и, как следствие, в процессы клеточной инвазии и метастазирования при РПЖ. Эластаза также расщепляет плазминоген с образованием ангиостатина - мощного ингибитора ангиогенеза и метастазов. Взаимодействие между ангиостатином, плазминогеном, активатором плазминогена, эластазой и ангиогенином, очевидно, представляет собой регуляторную систему, способную обеспечить равновесие между ангиогенезом и анти-ангиогенезом [25, 26]. Рост и регресс микрососудистого русла в предста-

тельной железе является результатом баланса позитивных и негативных регуляторов ангиогенеза, так же как это происходит в опухоли. Одной из причин накопления ангиостатина в ткани простаты при РПЖ, возможно, является отмеченное увеличение активности лейкоцитарной эластазы в секрете простаты при РПЖ.

Активность протеолиза лимитируется специфическими ингибиторами протеиназ:  $\alpha 1$ —протеиназным ингибитором и  $\alpha 2$ -макроглобулином. Нами показано, что у больных РПЖ резко увеличивается ингибиторный потенциал секрета простаты. Так, активность  $\alpha 1$ -ПИ и  $\alpha 2$ -МГ в секрете простаты в 9,0 и 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), соответственно выше, чем в контрольной группе и в 1,7 и 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) выше аналогичных показателей при ДГПЖ.  $\alpha 1$ -Протеиназный ингибитор – белок острой фазы воспаления, является основным эндогенным регулятором эластазоподобной активности секрета простаты и обуславливает его основной антипротеолитический ингибиторный потенциал. По мере развития опухолевого процесса изменяется и активность  $\alpha 2$ -МГ. Кроме контроля протеолиза,  $\alpha 2$ -МГ выполняет функции сигнальной молекулы, запуская множество путей внутриклеточной трансдукции. Связываясь с сигнальными рецепторами MGSR ( $\alpha 2$ -Macroglobulin signalling receptor),  $\alpha 2$ -МГ опосредует фосфорилирование митогенактивируемого протеина (MAP) и транскрипционного фактора CREB, увеличивает содержание цАМФ, инозитолтрифосфата (PI3), кальция, активирует белки Ras и PI3-киназа-зависимые пути пролиферации клеток [27,28], участвует в регуляции апоптоза ингибируя каспазы [29].

Особое внимание в последние годы привлечено к ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в развитии неопластической трансформации [30, 31, 32]. Обсуждаются данные о низкой распространенности рака предстательной железы среди пациентов с гипертензией, принимавших блокаторы АПФ и рецепторов ангиотензина II (АТ1), что свидетельствует об участии ренин-ангиотензиновой системы в развитии РПЖ [33, 34]. АПФ – это Zn-зависимая протеиназа, участвующая в метаболизме важнейших вазоактивных пептидов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем – ангиотензина II и брадикинина. Ангиотензин II не только играет ведущую роль в регуляции кровяного давления и поддержании водно-электролитного гомеостаза, но и является физиологическим фактором роста клеток, обладает митогенными свойствами и, тем самым, стимулирует гиперплазию и пролиферацию клеток [35]. Выявленное нами увеличение активности АПФ в секрете простаты как при РПЖ, так и при ДГПЖ свидетельствует о накоплении ангиотензина II в простате и при неопластиче-

ской трансформации и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Калликреин-кининовая система, являясь антагонистом ренин-ангиотензиновой, системы контролирует множество различных биологических процессов, в том числе, связанных с развитием острого и хронического воспаления, неопластических процессов [3, 36]. Особое внимание уделяется участию плазменных и, особенно, тканевых калликреинов в регуляции пролиферации клеток и развитии опухолевых процессов, так как, они активируя другие протеазы, а также ростовые, ангиогенные и антиангиогенные факторы, способны как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию малигнизированных клеток, клеточную инвазию, метастазирование, ангиогенез и протеолитическую деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса в зоне локализации опухоли [37, 38]. Обнаруженное при РПЖ резкое увеличение калликреиноподобной активности в секрете простаты как по сравнению с таковой в контрольной группе, так и при ДГПЖ, свидетельствует о накоплении брадикинина, который во многих физиологических и патофизиологических процессах, особенно в развитии воспаления, стимулирует ангиогенез [38].

## Выводы

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, о нарушении баланса между протеиназами и их ингибиторами в простате, что является метаболической основой формирования «биохимической индивидуальности» процессов онкогенной трансформации при развитии рака предстательной железы. Анализ молекулярных механизмов регуляции протеолитических систем организма при РПЖ позволит уточнить роль протеиназ и их ингибиторов в развитии неопластических процессов в простате и, на этой основе, выявить информативные предикторы и маркеры рака простаты, что позволит улучшить диагностику злокачественных опухолей простаты, более точно оценивать распространенность процесса, и производить более тщательный мониторинг течения заболевания и эффективности лечения. Также можем ожидать появления новых, более эффективных противоопухолевых препаратов, синтезированных на основе знаний канцерогенеза и осуществляющих “таргетное” воздействие на отдельные звенья патогенеза РПЖ ■

*Коган М.И., Чибичян М.Б., НИИ Урологии и нефрологии, г. Ростов-на-Дону; Чернозубова Е.А., Матишов Д.Г., Учреждение Российской академии наук Институт аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону*

## Литература:

1. Лихтенштейн, А.В. Рак как программируемая гибель организма. Биохимия 2005. 70(9):1277–1288.
2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.Л., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья; 1988. 200.
3. Яровая Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Лабораторная медицина 2003. 6:48–54.
4. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитиче-

- ской системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. Вестник Южного Научного Центра РАН. 2007. 3(3):93-98.
5. Overall C.M., Dean R.A. Degradomics: systems biology of the protease web. *Pleiotropic roles of MMPs in cancer. Cancer Metastasis Rev.* 2006. 25(1): 69-75.
6. Sloane B.F., et al. Functional imaging of tumor proteolysis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006. 46: 301-315.
7. Parekh D.J., Ankerst D.P., Troyer D., Srivastava S., Thompson I.M. Biomarkers for prostate cancer detection. *J. Urol.* 2007. 178(6):2252-2259.
8. Jones J.S. *Prostate Biopsy. USA: Humana Press; 2009: 325.*
9. Веллев Е.И., Богданов А.Б. Формирование показаний к первичной и повторной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы и вероятные осложнения. *Урология сегодня.* 2010.1(5):4.
10. 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
11. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности  $\alpha 1$ -антитрипсина и  $\alpha 2$ -макробулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии.* 1979. 25(4):494-502
12. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс – метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке кров. *Клин. Лаб. Диагностика.* 1998.1:11-13.
13. Пасхина Т.С., Яровая Г.А., Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения. *Биохимия.* 1970. 35(5): 1055-1058
14. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии.* 1994.40(3):25-31
15. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В., Лившиц М.Б., Пасхина Т.С. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхиальном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии. *Вопросы медицинской химии.* 1980. 3(26):387-392.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002:312.
17. Коган М.И., Чибичян М.Б., Черногутова Е.А. Способ определения показания для биопсии предстательной железы // 20.12.2010 Бюл. БИПМ  $\alpha 25$  Патент на изобретение  $\alpha 2406446$ .
18. Коган М.И., Чибичян М.Б., Черногутова Е.А. Способ определения показания для биопсии предстательной железы // 20.12.2010 Бюл. БИПМ  $\alpha 25$  Патент на изобретение  $\alpha 2406446$ .
19. DeVries T.J., vanMuijen G.N., Ruitter D.J. The plasminogen activation system in tumour invasion and metastasis. *Pathol. Res. Pract.* 1996. 192: 718-733.
20. Mignatti P., Rifkin D.B. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme Protein.* 1996. 49: 117-137.
21. Chua F., Laurent G. J. Neutrophil Elastase Mediator of Extracellular Matrix Destruction and Accumulation. *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2006. 3:424-427.
22. Sato T., Takahashi S., Mizumoto T., Harao M, Akizuki M., Takasugi M., Fukutomi T., Yamashita J. Neutrophil elastase and cancer. *Surgical Oncology.* 2007. 15(4): 217-222.
23. Mydel P., Shipley J. M., Adair-Kirk T. L., Kelley D. G., Broekelmann T. J., Mecham R. P., Senior R. M. Neutrophil Elastase Cleaves Laminin-332 (Laminin-5) Generating Peptides That Are Chemotactic for Neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2008. 283(15): 9513-9522.
24. Sato T, Yoshida, M, T. Satoshi, F. Takashi, Y. Jun-Ichi. Neutrophil Elastase Inhibition: A New Cancer Therapy. *Current Enzyme Inhibition.* 2008. 4(2):82-85.
25. Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, Monea S, Whiting D, Marcus SG, Mignatti P. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol.* 2001. 189(2):197-206.
26. Спирина Л.В. Ангиостатин как маркер неоангиогенеза при злокачественных новообразованиях. *Сибирский онкологический журнал.* 2007. 2:102-103.
27. Perri S, Martineau D, Francois M., et al. Plasminogen kringle 5 blocks tumor regression by antiangiogenic and proinflammatory pathways. *Mol. Cancer Ther.* 2007. 2(6): 441-449.
28. Lin V.K., Wang S-Y, Boetticher N.C., Vazquez D.V., Saboorian H., McConnell J.D., Roehrborn C.G. Alpha(2) macroglobulin, a PSA-binding protein, is expressed in human prostate stroma. *Prostate.* 2005. 63:299-308.
29. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина П.М. Роль белков семейства мак-роглобулинов в регуляции опухолевого роста. *Онтогенез.* 2006. 1(37):12-19.
30. Pott G. B., Chan E.D., Dinarello C. A., Shapiro L.  $\alpha 1$ -Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *Journal of Leukocyte Biology.* 2009. 85:886-895.
31. Egami K, Murohara T, Shimada T, Sasaki K, Shintani S, Sugaya T, et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest* 2003. 112: 67-75.
32. Lindberg H, Nielsen D, Jensen BV, Eriksen J, Skovsgaard T. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment? *Acta Oncol.* 2004. 43(2):142-152.
33. Domińska K, Lachowicz-Ochedalska A. The involvement of the renin-angiotensin system (RAS) in cancerogenesis. *Postepy Biochem.* 2008. 54(3):294-300.
34. Ronquist G, Rodriguez LA, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Frithz G, Svrdrsudd K. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate.* 2004. 58(1):50-56
35. Uemura H, Kubota Y. Role of renin-angiotensin system in prostate cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009. 36(8):1228-1233.
36. Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in vivo pathophysiology. *Thromb Haemost.* 2007. 98(1):77-83.
37. Colman RW. Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. *Curr Pharm Des.* 2006. 12(21):2599-2607
38. Clements J, Mukhtar A. Tissue kallikrein and the bradykinin B2 receptor are expressed in endometrial and prostate cancers. *Immunopharmacology.* 1997. 36(2-3):217-220.