

## Ангиотензинпревращающий фермент – новый прогностический маркер рецидива при терапии рака предстательной железы

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

<sup>1</sup>ФГБУН Институт аридных зон Южного научного центра Российской академии наук;  
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

<sup>2</sup>кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29

**Контакты:** Микаел Бедрович Чибичян [michel\\_dept@mail.ru](mailto:michel_dept@mail.ru)

**Введение.** Применение в реальной клинической практике новых критериев диагностики и мониторинга неопластических процессов в предстательной железе на основе выявления информативных предикторов и маркеров рака предстательной железы (РПЖ), особенно его агрессивных форм, является одним из приоритетных направлений научных разработок в онкоурологии.

**Цель исследования** – идентифицировать маркеры для прогнозирования агрессивных форм РПЖ.

**Материалы и методы.** Для идентификации ассоциированных с прогрессированием РПЖ показателей – потенциальных маркеров клинически агрессивных форм РПЖ – определяли активность кининазы II (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата N-[3-(2-фурил)-акрилоил]-L-фенилаланил-глицил-глицин (FAPGG) в сыворотке крови. Ретроспективно оценивали активность АПФ у пациентов с наличием и отсутствием биохимического рецидива после гормонотерапии.

**Результаты.** Показано, что развитие рецидива РПЖ ассоциировано с увеличением активности АПФ, причем она начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Совместное определение простатического специфического антигена и активности АПФ через 1 мес после лечения позволяет выделить группу больных с высоким риском развития биохимического рецидива с чувствительностью 78,6 % ( $p < 0,001$ ) и специфичностью 94,6 % ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Есть все основания полагать, что АПФ является перспективным прогностическим маркером клинически агрессивных форм РПЖ. Ренин-ангиотензиновая система организма при РПЖ может рассматриваться как новая терапевтическая мишень для таргетной терапии.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биохимический рецидив, гормонотерапия, ангиотензинпревращающий фермент, прогностические маркеры

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93

### Angiotensin converting enzyme – a new prognostic marker of recurrence in the treatment of prostate cancer

M.I. Kogan<sup>1, 2</sup>, E.A. Chernogubova<sup>1, 2</sup>, M.B. Chibichyan<sup>1, 2</sup>, D.G. Matishov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Arid Zones of Southern Scientific Centre of Russian Academy of Sciences; 41 Chehova St., Rostov-on-Don 344006, Russia;

<sup>2</sup>Department of Urology and Human Reproductive Health with Course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

**Background.** Introduction to the clinical practice of new criteria for the diagnosis and monitoring of neoplastic processes in the prostate based on the identification of informative predictors and markers of prostate cancer (PC), especially its aggressive forms, is one of the priority directions of scientific research in oncological urology. The goal – the search of new markers of aggressive forms of PC.

**Materials and methods.** For identification associated with PC progression indicators – potential markers clinically aggressive forms of PC was determined activity kininase II (angiotensin-converting enzyme (ACE), EC 3.4.15.1) in serum of blood with using as substrate N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenylalanyl-glycyl-glycine (FAPGG). Retrospectively evaluated ACE activity in patients with the development of biochemical recurrence and without after hormone-radiation therapy.

**Results.** It has been shown that the development of PC recurrence is associated with an increase in ACE activity, and the ACE activity starts to grow sooner than noted the development of biochemical recurrence. Joint determination of prostate-specific antigen and the activity of the enzyme after a month of treatment allows to select a group of patients with high risk of biochemical recurrence with sensitivity, specificity of 78.6 % ( $p < 0.001$ ), respectively 94.6 % ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** There is every reason to believe that ACE is a promising predictive marker of clinically aggressive forms of PC. The renin-angiotensin system in PC can be considered as a new therapeutic target for targeted therapy.

**Key words:** prostate cancer, biochemical recurrence, hormone-radiation therapy, angiotensin-converting enzyme, prognostic markers

## Введение

В развитых странах среди онкологических заболеваний у мужчин рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным новообразованием и занимает 2-е место среди причин смерти [1, 2]. Введение в реальную клиническую практику новых критериев диагностики и мониторинга неопластических процессов в предстательной железе на основе выявления информативных предикторов и маркеров РПЖ, особенно его агрессивных форм, — одно из приоритетных направлений научных разработок в области биомедицины.

Уровень простатического специфического антигена (ПСА) и динамика его изменений на сегодняшний день считаются основными предикторами прогнозирования благоприятных или неблагоприятных событий при различных стратегиях лечения РПЖ. В течение 10 лет у трети больных РПЖ независимо от лечения развивается биохимический рецидив, однако молекулярные механизмы, лежащие в его основе, не установлены. ПСА синтезируется всеми эпителиальными клетками предстательной железы (нормальными, гиперпластическими или опухолевыми), что, несомненно, снижает его специфичность как биомаркера РПЖ. Поэтому корректно рассматривать его как органоспецифичный маркер. В связи с этим идентификация новых биомаркеров РПЖ продолжает оставаться важной проблемой.

На наш взгляд, перспективное направление в оценке течения РПЖ — получение объективной информации о состоянии процессов пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза в развитии опухоли. Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволит получить новые знания о молекулярных механизмах канцерогенеза на разных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии и использовать их при выборе рационального метода лечения.

В последние годы особое внимание исследователей было привлечено к ренин-ангиотензиновой системе (РАС) и ее роли в развитии неопластической трансформации и опухолевой прогрессии [3–7]. РАС, помимо регуляции артериального давления, принимает участие в процессах иммунного ответа, репродукции, воспаления, апоптоза, фиброза, ремоделирования, развития эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Ключевые компоненты РАС — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и рецепторы ангиотензина II — экспрессированы в различных злокачественных опухолях человека [10]. На клеточном уровне РАС участвует в процессах дифференцировки, пролиферации, программирования стволовых и гематopoэтических клеток [8, 9].

Ангиотензин II как биологически активный пептид РАС участвует в контроле артериального давления,

ремоделировании тканей и ангиогенезе, а также в сосудистых и воспалительных процессах. Основные функции ангиотензина II (воспаление, ангиогенез и миграция) связаны с прогрессированием рака [3–5]. Ангиотензин II оказывает непосредственное воздействие на раковые клетки, способствуя росту опухоли за счет влияния на адгезию, миграцию и подвижность клеток, ускоряя прогрессирование метастазирования [5].

Таким образом, не вызывает сомнений, что РАС относится к числу систем организма, вовлеченных в сложные пути канцерогенеза [11].

**Цель исследования** — идентифицировать маркеры для прогнозирования агрессивных форм РПЖ.

## Материалы и методы

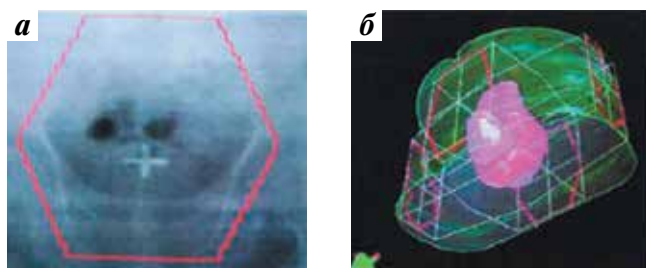
Работы с биологическими материалами, полученными у пациентов, были проведены в соответствии с Национальным стандартом России «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379–2005) [12].

Для выполнения исследования получено разрешение Локального независимого этического комитета Ростовского ГМУ. Биологический материал собран с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности после получения информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

На первом этапе пациенты, участвующие в исследовании, были обследованы с использованием клинических и инструментальных методов с обязательной морфологической верификацией опухоли предстательной железы, включая определение степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глиссона). Для гистологической верификации диагноза под контролем трансректальной ультрасонографии выполняли трансректальную мультифокальную пункционную биопсию, которая обеспечивала получение от одного пациента до 18 образцов тканей из различных зон предстательной железы. Гистологически все случаи РПЖ были верифицированы как аденокарцинома.

Выбор метода лучевой терапии и ее сочетания с антиандрогенными стратегиями осуществляли с учетом данных обследования. При локализованном РПЖ с низкой вероятностью поражения лимфатических узлов, высокой степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА  $\leq 20$  нг/мл лучевую терапию проводили в режиме монотерапии. В зону облучения входили предстательная железа, парапростатическая клетчатка, семенные пузырьки и шейка мочевого пузыря.

Была использована «бокс-методика» облучения с 4 фигурных полей с переднезадних и перпендикулярных боковых направлений. Размер полей не превышал 6–7 на 8–10 см. С помощью многосекторного коллиматора формировали фигурные поля в соответствии с данными компьютерной томографии на протяжении всего объема облучаемой мишени. Разовая доза



**Рис. 1.** Фигурное поле при облучении малого таза: а — вид на рентгенограмме; б — трехмерное изображение мишени облучения  
**Fig. 1.** Shaped field for radiation therapy of the pelvis: a — as seen on the X-ray; b — 3D view of the radiation therapy target

составила 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза — 72–74 Гр.

При признаках опухолевой экстензии, увеличенных лимфатических узлах в малом тазу и низкой степени дифференцировки опухоли лучевому воздействию подвергались также регионарные лимфатические узлы. При этом зона облучения простиралась от уровня V поясничного позвонка до нижнего края седалищных костей. В поперечном направлении она ограничивалась боковыми стенками таза.

Планирование объема облучения осуществляли индивидуально с учетом взаиморасположения опухоли и нормальных тканей на сканах компьютерной томографии. Обязательное условие — использование фигурных полей, формируемых с помощью многолепесткового коллиматора (рис. 1).

Пациенты с местно-распространенным РПЖ, подвергнутые наружной лучевой терапии, получали непрерывную адъювантную антиандрогенную депривационную терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В качестве его агониста применяли гозерелин в дозе 3,6 мг с режимом введения в переднюю брюшную стенку каждые 4 нед. подкожно. Гормональную терапию проводили в течение всего периода мониторинга и далее на протяжении не менее 24 мес после начала наружной лучевой терапии. Билатеральной орхидэктомии были подвергнуты 20 % больных.

Через 1, 6, 12 и 18 мес после завершения неoadъювантной таргетной терапии выполняли мониторинг уровня ПСА в сыворотке крови. Согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) критерием биохимической прогрессии после наружной лучевой терапии являются 3 последовательных повышения уровня ПСА (ПСА  $\geq 2$  нг/мл относительно надира уровня ПСА), независимо от его значения [13, 14].

На основе ПСА-мониторинга ретроспективно стратифицировали группы пациентов: с развитием биохимического рецидива и клиническими признаками рецидива и с безрецидивным течением.

**Таблица 1.** Распределение пациентов по стадиям рака предстательной железы

**Table 1.** Distribution of patients by stage of prostate cancer

Стадия заболевания Disease stage	Число пациентов Number of patients	
	n	%
T2a	4	7,8
T2b	4	7,8
T2c	4	7,8
T3a	26	51,0
T3b	6	11,8
T4	7	13,7
Всего Total	51	100

Для идентификации ассоциированных с прогрессированием РПЖ показателей — потенциальных маркеров клинически агрессивных форм РПЖ — определяли активность кининазы II (АПФ, КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата N-[3-(2-фурил)-акрилоил]-L-фенилаланил-глицил-глицин (FAPGG) [15] в сыворотке крови.

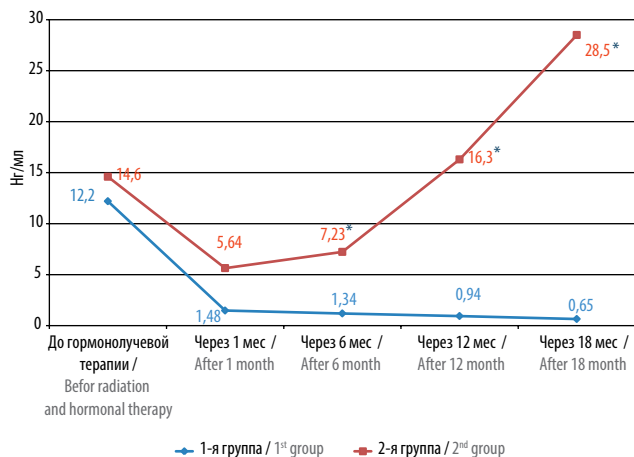
В исследование включен 51 пациент с РПЖ, которому была проведена наружная лучевая или гормонолучевая терапия (ГЛТ). У 39 (76,5 %) больных диагностировали местно-распространенный РПЖ (табл. 1). Средний возраст пациентов в группе с выполненной ГЛТ составил  $65,56 \pm 2,84$  года, уровень ПСА —  $16,04 \pm 5,28$  нг/мл, объем предстательной железы —  $55,48 \pm 5,42$  см<sup>3</sup>, сумма баллов по шкале Глисона при биопсии —  $6,84 \pm 1,26$ .

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием общепринятых методов вариационной статистики и стандартного пакета прикладных программ Statistica с применением методов линейной регрессии, построения «классификационного дерева», пошаговой регрессии и нестандартизированного дискриминантного анализа (для оценки значимости изучаемых факторов в прогнозе пациента) [16].

### Результаты

По результатам мониторинга ПСА в течение 18 мес все пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу ( $n = 36$ ) вошли пациенты, у которых за весь период наблюдения не зарегистрировано увеличения уровня ПСА относительно надира и клинических признаков развития рецидива, во 2-ю группу ( $n = 15$ ) — больные, у которых были отмечены

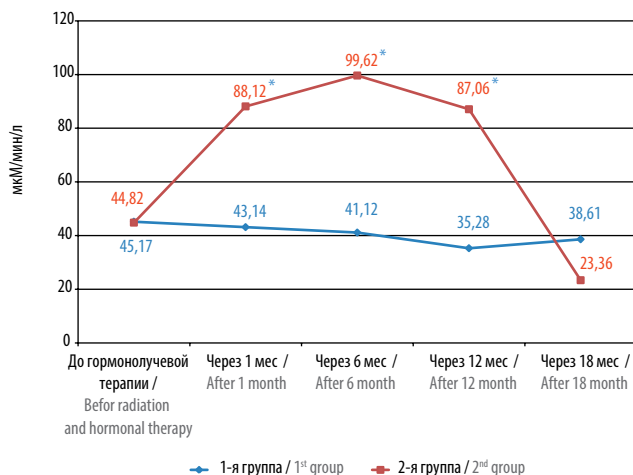


**Рис. 2.** Изменение уровня простатического специфического антигена через 1, 6, 12 и 18 мес после гормонотерапии

\*Здесь и на рис. 3: значимость отличий изучаемых показателей между 1-й и 2-й группой  $p < 0,05$ .

Fig. 2. Changes in the level of prostate-specific antigen after 1, 6, 12 and 18 months of radiation and hormonal therapy

\*Here and on Fig. 3: significance of the difference between examined values  $p < 0.05$ .



**Рис. 3.** Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента через 1, 6, 12 и 18 мес после гормонотерапии

Fig. 3. Changes in angiotensin transforming enzyme activity after 1, 6, 12 and 18 months of radiation and hormonal therapy

биохимический рецидив и клинические признаки рецидива заболевания (рис. 2).

Через 1 и 6 мес после начала наблюдения во 2-й группе зарегистрировано увеличение активности АПФ на 104,3 ( $p < 0,001$ ) и 142,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с показателями 1-й группы (рис. 3).

Через 12 мес ПСА-мониторинга после ГЛТ о накоплении ангиотензина II в сыворотке крови при развитии рецидива РПЖ свидетельствовало увеличение активности АПФ у больных 2-й группы на 146,8 % ( $p < 0,001$ ).

Через 18 мес наблюдения отличий в активности АПФ не выявлено.

На ранних стадиях развития рецидива РПЖ после ГЛТ увеличение активности АПФ и, как следствие, накопление ангиотензина II, связано, по-видимому, с активацией ангиогенеза и стимуляцией метастазирования.

Дискриминантный анализ дал возможность определить показатели, позволяющие выделить группу риска развития биохимического рецидива при ГЛТ, и на их основе построить модель вероятности развития рецидива заболевания у конкретного больного. Для каждого диагностического критерия определены стандартизированные коэффициенты, которые показывают относительное влияние и направленность действия на вероятность отношения пациента к той или иной группе. Такими показателями через 1 мес ГЛТ явились активность АПФ (стандартизированный коэффициент  $-0,79$ ) и содержание ПСА (стандартизированный коэффициент  $-0,67$ ) в сыворотке крови больных РПЖ.

Для прогноза заболевания и определения того, к какой группе (с высоким или низким риском развития рецидива РПЖ) может быть отнесен каждый пациент, использовали функции классификации (табл. 2). Функция классификации 1 рассчитывается для больных РПЖ с низким риском развития рецидива заболевания, функция классификации 2 — для пациентов с высоким риском развития биохимического рецидива при ГЛТ.

Для конкретного больного и для каждой группы вычисляли вес классификации по формуле:

$$S_i = c_i + w_{i1} \times x_1 + w_{i2} \times x_2 + \dots + w_{im} \times x_m,$$

где индекс  $i$  — соответствующая совокупность; индексы 1, 2, ...,  $m$  обозначают  $m$  переменных;  $c_i$  — константы для  $i$ -й совокупности;  $w_{ij}$  — веса для  $j$ -й переменной при вычислении показателя классификации для  $i$ -й совокупности;  $x_j$  — наблюдаемое значение для соответствующего образца  $j$ -й переменной.

Величина  $S_i$  является результатом показателя классификации. После расчета показателей классификации ( $S$ ) для каждой совокупности полученные значения сравниваются и пациента относят к той совокупности, численное значение которой преобладает.

Необходимо отметить, что только на основании определения уровня ПСА через 1 мес после ГЛТ невозможно выделить группу больных РПЖ с высоким риском развития рецидива заболевания. Однако совместное определение уровня ПСА и активности АПФ на этом этапе лечения позволяет с высокой чувствительностью (78,6 %,  $p < 0,001$ ) и специфичностью (94,6 %,  $p < 0,001$ ) выделить группу пациентов с высоким риском развития биохимического рецидива.



**Таблица 2.** Коэффициенты функций классификации для пациентов с раком предстательной железы через 1 мес после гормонотерапии  
**Table 2.** Coefficients of the classification functions for patients with prostate cancer after 1 month of radiation and hormonal therapy

Биохимический показатель Biochemical measure	Коэффициент к функции класси- фикации 1 Coefficient of the classification function 1	Численное значение коэффициентов 1 Numerical value of the coefficient in 1	Коэффициент к функции класси- фикации 2 Coefficient of the classification function 2	Численное значение коэффициентов 2 Numerical value of the coefficient in 2
Ангиотензинпревращающий фермент Angiotensin converting enzyme	w11	0,09716	w21	0,18156
Простатический специфический антиген Prostate-specific antigen	w12	0,20625	w22	0,62030
Константа Constant	c1	-2,18625	c2	-10,25912

### Обсуждение

Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволяет получить новые данные о молекулярных механизмах канцерогенеза на различных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия сопровождается повышенной экспрессией таких компонентов РАС, как ангиотензиноген, ренин, АПФ, рецепторы ангиотензина II AT1-R (angiotensin II type 1 receptor) и AT2-R. АПФ и другие компоненты РАС экспрессируются всеми типами клеток, находящимися в микроокружении опухоли, в том числе эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, фибробластами и Т-клетками [17]. Ангиотензин II активирует рецепторы AT1-R, которые стимулируют в клетках экспрессию нескольких проангиогенных веществ и факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — важный регулятор ангиогенеза, который стимулирует в клетках процессы пролиферации и дифференцировки, — ангиопоэтин II, FGF-а и PDGF (platelet-derived growth factor) [18]. VEGF-сигналинг, индуцируемый AT1-R, является одним из ключевых регуляторов роста опухоли и опухолевого ангиогенеза при РПЖ [19]. Таким образом, в опухолевых и окружающих опухоль клетках сигналинг ангиотензин II — AT1-R 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 РАС.

Обсуждается вопрос о применении препаратов, тормозящих РАС, для терапии рака. Ретроспективные клинические исследования показывают, что долгосрочное использование ингибиторов АПФ и блокаторов AT1-R может замедлять опухолевую прогрессию.

Мы показали, что развитие рецидива РПЖ ассоциировано с увеличением активности АПФ, причем активность начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Рост активности АПФ на ранних этапах развития рецидива РПЖ приводит к накоплению пептидного регулятора канцерогенеза — ангиотензина II. Ранее мы продемонстрировали, что в ткани предстательной железы эффекторное действие РАС и калликреин-кининовой системы при злокачественной и доброкачественной трансформациях предстательной железы оказывается через различные типы рецепторов [6, 7]. Действие ангиотензина II осуществляется по меньшей мере через 2 типа рецепторов AT1-R и AT2-R. Показана также экспрессия рецепторов AT2-R в ядрах эпителиальных клеток при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатической интраэпителиальной неоплазии и опухолевых клеток при РПЖ [6, 7]. При этом отмечена обратная пропорциональная зависимость между суммой баллов по шкале Глисона и уровнем экспрессии AT2-R: в низкодифференцированном РПЖ экспрессия AT2-R, как правило, снижается [6]. В связи с этим исследование антагонистов рецепторов ангиотензина II в качестве целевых кандидатов для разработки альтернативных подходов к терапии РПЖ является перспективным.

Анализ отдельных показателей РАС, в частности активности АПФ, позволяет на ранних этапах терапии выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания и выбрать в отношении их оптимальную терапевтическую стратегию.

Так, определение ключевых показателей РАС позволяет с 78,6 % чувствительностью ( $p < 0,001$ ) и 94,6 % специфичностью ( $p < 0,001$ ) выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива после ГЛТ.

**Заключение**

Накопление данных, подтверждающих участие РАС в развитии и прогрессировании РПЖ, продолжается. Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволит получить новые знания о молекулярных механизмах канцерогенеза на различных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. Есть все основания полагать, что активность АПФ в крови является перспективным прогностическим маркером клинически агрессивных форм РПЖ.

Использование идентифицированных прогностических маркеров рецидива РПЖ после ГЛТ и наруж-

ной лучевой терапии позволяет на ранних этапах лечения выделить пациентов с высоким риском развития рецидива. РАС организма при РПЖ может рассматриваться как новая терапевтическая мишень для таргетной терапии.

Полученные результаты могут быть применены для разработки диагностических тест-систем для решения задач клинической онкологии, что должно способствовать оптимизации ранней диагностики РПЖ, совершенствованию способов прогнозирования течения и мониторинга РПЖ, что в конечном итоге приведет к снижению уровня смертности при данном заболевании.

*В статье представлены результаты работ, выполненных при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках Соглашения о предоставлении субсидии № 14.607.21.0099, уникальный идентификатор прикладных научных исследований и экспериментальных разработок (проекта) RFMEFI60714X0099, Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.».*

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Siegel R., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU “Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena” – filial FGBU “Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskiy tsentr” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
3. Deshayes F., Nahmias C. Angiotensin II receptors: a new role in cancer? Trends Endocrinol Metab 2005;16(7):293–9. DOI:10.1016/j.tem.2005.07.009. PMID: 16061390.
4. 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. PMID: 20966920.
5. Rodrigues-Ferreira S., Abdelkarim M., Dillenburg-Pilla P. et al. Angiotensin II Facilitates Breast Cancer Cell Migration and Metastasis. PLoS ONE 2012;7(4):1–8. DOI:10.1371/journal.pone.0035667. PMID: 22536420.
6. Коган М.И., Черногубова Е.А. Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ренин-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 renin-angiotensin systems in prostate cancer pathogenesis. Urologiya = Urology 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
7. Чибичян М.Б., Мационис А.Э., Повилайтис П.Э., Коган М.И. Роль рецепторного аппарата калликреин-кининовой системы в пролиферативных процессах предстательной железы. Онкоурология 2013;(1):43–9. [Chibichyan M.B., Matsionis A.E., Povilaitis P.E., Kogan M.I. Role of the kallikrein-kinin receptor system in prostatic proliferative processes. Onkourologiya = Oncourology 2013;(1):43–9. (In Russ.)].
8. Bernstein K.E., Ong F.S., Blackwell W.L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. Pharmacol Rev 2012; 65(1):1–46. DOI: 10.1124/pr.112.006809. PMID: 23257181.
9. Shen X.Z., Ong F.S., Bernstein E.A. et al. Nontraditional roles of angiotensin-converting enzyme. Hypertension 2012;59(4):763–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188342. PMID: 22353608.
10. 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., Solov'eva N.I. Angiotensin transforming enzyme: antigen properties of the domains, role in metabolism of beta-amyloid peptide and tumor progression. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2015;61(3):301–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20156103301.
11. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858. PMID: 23934336.
12. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP) (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст). [GOST R 52379-2005. Russian National Standard Good Clinical Practice (GCP) (approved by Order No 232-st of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology from September 27<sup>th</sup>, 2005). (In Russ.)].
13. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. ASTRO American society for therapeutic radiology and oncology consensus panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(5):1035–41. PMID: 9169810.
14. Roach M. 3<sup>rd</sup>, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal thera-

py in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 2006;65:965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.

15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 1998;(1):11–3. [Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Express method for determination of angiotensin

transforming enzyme activity in serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 1998;(1):11–3. (In Russ.)].

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. 305 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Moscow: Media Sfera, 2002. 305 p. (In Russ.)].

17. Okwan-Duodu D., Landry J., Shen X.Z., Diaz R. Angiotensin-converting enzyme and the tumor microenvironment: mechanisms beyond angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305(3):R205–15.

DOI: 10.1152/ajpregu.00544.2012.

PMID: 23739345.

18. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20(5):953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536. PMID: 16141358.

19. 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(2):189–98. DOI: 10.1038/labinvest.3700504. PMID: 17318197.