

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 618.1-006.04-07:616.153.1

Гашенко Е.А.¹, Лебедева В.А.², Русских Г.С.³, Цикаленко Е.А.², Пупышев А.Б.¹, Брак И.В.¹, Короленко Т.А.¹

ПРОКАТЕПСИН В И ИНГИБИТОРЫ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕАЗ ПРИ ОПУХОЛЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», 630117, г. Новосибирск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биохимии», 630117, г. Новосибирск, Россия

Исследовали содержание прокатепсина В, эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз цистатина В и цистатина С в биологических жидкостях (сыворотке крови, асцитической жидкости) у женщин со злокачественными новообразованиями половых органов. Методами иммуноферментного анализа проведено сравнительное исследование концентрации прокатепсина В, цистатина В и С в сыворотке крови у практически здоровых женщин и женщин с опухолями репродуктивной системы. Показано, что высокое содержание прокатепсина В обнаружено у больных в исследуемых группах. Концентрация цистатина В находилась в пределах значимости и цистатина С – без изменений у тех же больных в исследуемых группах в сравнении с контролем. Обнаружено, что уровень цистатина С в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием заболевания. В асцитической жидкости (по сравнению с сывороткой крови) выявлено резкое увеличение концентрации прокатепсина В, отражающее его повышенную внеклеточную секрецию клетками опухоли.

Ключевые слова: репродуктивная система; маркеры опухолей; прокатепсин В; цистатины В и С; сыворотка крови; асцитическая жидкость.

Для цитирования: Гашенко Е.А., Лебедева В.А., Русских Г.С., Цикаленко Е.А., Пупышев А.Б., Брак И.В., Короленко Т.А. Прокатепсин В и ингибиторы цистеиновых протеаз при опухолях репродуктивной системы. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 261–265. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-261-265>

Для корреспонденции: Гашенко Елена Андреевна, научный сотрудник лаборатории экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4. E-mail: elena.gashenko@gmail.com.

Gashenko E.A.¹, Lebedeva V.A.², Russkikh G.S.³, Tsykalenko E.A.², Pupyshv A.B.¹, Brak I.V.¹, Korolenko T.A.¹

PROCATHEPSIN B AND ENDOGENOUS INHIBITORS OF CYSTEINE PROTEASES IN TUMORS OF REPRODUCTIVE SYSTEM

¹Scientific Research Institute of Physiology & Basic Medicine, Novosibirsk, 630117, Russian Federation;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³Scientific Research Institute of Biochemistry, Novosibirsk, 630117, Russian Federation

Cysteine proteases are regulated by the rate of the conversion of their inactive proforms into active forms and by specific endogenous inhibitors (cystatins), playing the important role in their regulation, especially in tumor growth and metastasis process.

The content of procathepsin B, endogenous inhibitors of cysteine proteases cystatin B and cystatin C in biological fluids (blood serum, ascites fluid) in women with malignant neoplasms of the genital organs was studied. The comparative study of the concentration of procathepsin B, cystatin B and C in blood serum in practically healthy women and women with tumors of the reproductive system was carried out with the use of the enzyme immunoassay method. A high content of procathepsin B was shown to be found in all the study groups. The concentration of cystatin B was within the limits of significance and concentration of cystatin C was not changed in same patients in the study groups as compared with the control. The level of cystatin C in the serum was found to be correlated with the progression of the disease. In ascitic fluid (in comparison with blood serum), a sharp increase in the concentration of procathepsin B was revealed, reflecting its elevated extracellular secretion by tumor cells.

Key words: reproductive system; markers of tumors; procathepsin B; cystatin B and C; blood serum; ascitic fluid.

For citation: Gashenko E.A., Lebedeva V.A., Russkikh G.S., Tsykalenko E.A., Pupyshv A.B., Brak I.V., Korolenko T.A. Procathepsin B and endogenous inhibitors of cysteine proteases in tumors of reproductive system. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (5): 261–265. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-261-265>

For correspondence: Elena A. Gashenko, MD, Researcher of the Laboratory of Experimental Models of Neuron Degenerative Processes. Novosibirsk, 630117, Russian Federation. E-mail: elena.gashenko@gmail.com.

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

Acknowledgment. The work has no sponsorship.

Received 17 May 2017
Accepted 26 May 2017

Неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения России является глобальной проблемой социальной значимости, которая диктует условия для её решения на всех этапах, как в медицинской индустрии, так и в науке. Только за 2015 г. прирост общей заболеваемости составил 4,0% по сравнению с показателем 2014 г., а за период с 2005 г. прирост составил 20,35%. Наибольший удельный вес в структуре общей онкологической заболеваемости женщин составили злокачественные новообразования органов репродуктивной системы – 38,9% (в 2014 г. 37,6%). Среди злокачественных новообразований у женщин в 2015 г. опухоли половых органов составили 18,0% (в 2014 г. 17,1%). Ведущими локализациями в структуре онкологической патологии у женщин остаются рак молочной железы (20,9%), рак тела матки (7,7%), рак яичников (4,4%) [1].

Поиск новых биологических маркеров в диагностике рака остаётся по-прежнему перспективным направлением в онкологии. Очевидно, что рак органов репродуктивной системы представляет глобальную и актуальную проблему в онкологии, причём многие факторы, которые вовлечены в процесс развития опухолей, до настоящего времени остаются невыясненными.

Исследования на моделях опухолей у экспериментальных животных и при различных типах рака у людей показали, что общей особенностью является увеличение экспрессии и активности протеаз в опухолевых и/или стромальных клетках опухоли при прогрессировании рака. Цистеиновые, аспартильные, сериновые и другие протеазы универсально вовлечены в развитие и метастазирование опухолей человека и млекопитающих [2, 3].

Опухолевые клетки способны секретировать как зрелые, так незрелые проформы протеаз различных классов и их эндогенные ингибиторы, чтобы защитить опухолевые клетки от протеолиза и разрушения [3–5]. Проформы и эндогенные ингибиторы цистеиновых протеаз (цистатины) играют определяющую роль как регуляторы внутрилизосомного и внутриклеточного протеолиза [5, 6]. Показано, что катепсин В наряду с катепсином D участвует в апоптозе опухолевых клеток [7, 8] и процессинге прокаспаз и активных каспаз [8, 9], секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов [5, 6, 10]. Высказана гипотеза, что при повышенной экспрессии протеаз в опухолях человека и животных прокатепсин В и активная зрелая форма катепсина В могут быть маркерами инвазии опухолей, например при раке молочной железы, прямой кишки, предстательной железы [11–13], их также рассматривают как возможный новый опухолевый биомаркер при раке яичников [14–19].

Цистатины образуют прочные обратимые комплексы с мишенями – цистеиновыми протеазами и являются эффективными эндогенными ингибиторами катепсинов В, L, H, S [2, 3, 16, 20, 21]. Суперсемейство цистатинов первой (цистатины А, В) и второй группы (цистатины С, S, SN, D) привлекают всё большее внимание исследователей в связи с перспективой использования ингибиторов цистеиновых протеаз в терапии опухолей человека.

Эндогенные ингибиторы цистеиновых протеаз – цистатин С и цистатин В – возможно, также вовлечены в развитие опухолей, пролиферацию и миграцию клеток [2, 5–7]. Полагают, что цистатин В играет защитную роль против повреждающего дей-

ствия цистеиновых протеаз, что выявлено при колоректальном раке и других опухолях [12, 14, 18]. До настоящего времени роль цистатинов В и С в онкологии исследована недостаточно. Поиск новых биомаркеров опухолей среди ингибиторов протеаз и неактивных проформ ферментов представляет определённый интерес при раке лёгкого, раке молочной железы [8] и других опухолях [12, 13, 15, 20–22].

Цель исследования – оценка роли прокатепсина В и ингибиторов цистеиновых протеиназ (цистатинов В и С) в биологических жидкостях у человека как возможных маркеров злокачественных опухолей репродуктивной системы.

Материал и методы

Объект исследования: биологические жидкости женщин 18–80 лет, больных опухолями органов репродуктивной системы ($n = 172$). Забор патологического материала (сыворотка крови, асцит) производили на базе Областного онкологического диспансера г. Новосибирска, в отделениях онкологии, гинекологии и маммологии. В качестве контроля использовали сыворотку крови 72 здоровых женщин в возрасте 18–65 лет (Областной диагностический центр, $n = 32$; ГБУЗ Новосибирской области «Городская больница № 3», $n = 40$).

Биохимические исследования проводили на базе НИИ физиологии и фундаментальной медицины и НИИ биохимии г. Новосибирска. Исследованию подлежал выборочный патологический материал женщин с новообразованиями и различной локализацией процесса, у которых не наблюдалось межгрупповых отличий по возрасту (в ранее опубликованных результатах). Проведено сравнительное исследование концентрации прокатепсина В, эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз В и С в сыворотке крови. Рассматривались группы больных с II–IV стадиями рака, пациенток с пограничными образованиями яичников ($n = 9$) и злокачественными опухолями яичников ($n = 30$, из них 14 до лечения); раком эндометрия ($n = 29$, из них до лечения 16); раком молочной железы ($n = 29$, из них 18 до лечения). Асцитическую жидкость исследовали у пациенток с опухолями яичников, продуцирующими асцит.

Биологический материал подлежал исследованию как до оперативного вмешательства и назначения терапии (оперативной, полихимиотерапии (ПХТ), лучевой), так и после лечения. Забор асцитической жидкости производили после диагностической абдоминальной пункции (парацентеза), а также после экстирпации матки с придатками в операционной. Забор крови осуществляли натошак из локтевой вены вакутейнером; сыворотку и асцитическую жидкость для исследования получали при центрифугировании образцов крови при 3000 об/мин и $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин («Eppendorf 5415 R», Германия). Пробы хранили при -70°C не более одного мес и исследовали после однократного размораживания.

Концентрацию прокатепсина В оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора R&D Human Pro-Cathepsin B («Quantikine ELISA Kit», США); содержание цистатина С оценивали с помощью наборов ИФА BioVendor (Чехия), КРКА («Ново-Место», Словения) и набора ИФА R&D Human Cystatin C ELISA (США) для человека. Концентрацию цистатина В измеряли

Таблица 1

Концентрация прокатепсина В, цистатина В и цистатина С в сыворотке крови при опухолях репродуктивной системы ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Опухоли репродуктивной системы			
		предраковые опухоли яичников	рак яичников	рак эндометрия	рак молочной железы
Прокатепсин В, нг/мл	56,1 ± 3,3	103,2 ± 22,4*	185,5 ± 21,2 [#]	144,4 ± 16,4 [#]	135,7 ± 16,9 [#]
Цистатин В, нг/мл	70,00 ± 8,14	66,3 ± 5,6*	90,1 ± 3,6**	97,1 ± 3,0 [#]	95,7 ± 4,6**
Цистатин С, нг/мл	1378 ± 141	1135,0 ± 300,5*	1275,0 ± 295,3*	1996,7 ± 273,0*	1920,0 ± 357,2*
СА-125, Ед/л	8,4 ± 1,3	45,7 ± 21,2**	464,2 ± 119,1 [#]		

Примечание. * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; [#] – $p < 0,001$ (тест Kruskal–Wallis).

с помощью коммерческого набора для ИФА «USCN Life Science, Inc.» («Wuhan», Китай). Для определения стандартного биомаркера рака яичников СА-125 использовали метод ИФА с применением коммерческого набора ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл., пос. Кольцово).

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов выполнен методом параллельных рядов вариационной статистики в среде приложения ANOVA, программа SPSS Statistica 12.0. Результаты выражали в виде средних арифметических величин и стандартных ошибок средних, $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова–Смирнова, достоверность оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. В ряде случаев ввиду наличия выборок переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали непараметрические методы статистической обработки с помощью теста Kruskal–Wallis. Взаимосвязь между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа, определяли коэффициент корреляции r . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В сыворотке крови у больных по сравнению с контрольной группой здоровых женщин отмечено высокое содержание прокатепсина В при раке яичников ($p < 0,001$), раке эндометрия ($p < 0,001$), раке молочной железы ($p < 0,001$); концентрация цистатина В увеличена при раке яичников ($p < 0,05$), раке эндометрия ($p < 0,001$), раке молочной железы ($p < 0,05$); при раке яичников повышен также уровень СА-125 (более 400 Ед/л; $p < 0,001$) (табл. 1). При доброкачественных опухолях яичников повышен уровень прокатепсина В ($p < 0,05$) и СА-125 (более 35–45 Ед/л; $p < 0,01$). Однако при доброкачественных и пограничных опухолях яичников содержание в сыворотке крови цистатинов В и С достоверно не отличалось от контроля. Концентрация цистатина С не была изменена в сыворотке крови во всех группах со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов (см. табл. 1).

Прокатепсин В

При исследовании содержания прокатеп-

сина В в различных биологических жидкостях больных с новообразованиями репродуктивных органов отмечены его высокие показатели при раке яичников как в сыворотке крови, так и в асцитической жидкости, что даёт основание рассматривать его в перспективе как возможный новый биомаркер опухолей яичников [14–18].

Нами отмечены достоверные различия между показателями групп больных с опухолями яичников в сыворотке крови ($p < 0,05$) и асцитической жидкости ($p < 0,01$) (табл. 2). Выявлено достоверное увеличение концентрации прокатепсина В в сыворотке крови ($p < 0,001$) и асцитической жидкости ($p < 0,001$), а также концентрации СА-125 при раке яичников ($p < 0,001$). СА-125 – единственный маркер, который показывал достоверные изменения в сыворотке крови у больных с доброкачественными опухолями яичников ($p < 0,01$ по сравнению с контролем) в отличие от прокатепсина В, цистатина В и цистатина С (см. табл. 1).

Уровни прокатепсина В и цистатина С в сыворотке крови коррелировали в группе контроля ($r = 0,47$; $p = 0,04$); концентрации прокатепсина В коррелировали с содержанием цистатина В в сыворотке крови после лечения при раке яичников ($r = 0,89$; $p = 0,04$). В асцитиче-

Таблица 2

Концентрация прокатепсина В, цистатина В и цистатина С в сыворотке крови и асцитической жидкости у больных с опухолями яичников ($M \pm m$)*

Показатель	Опухоли репродуктивной системы		
	предраковые опухоли яичников	рак яичников	p
Прокатепсин В, нг/мл			
сыворотка крови	103,2 ± 22,4	185,5 ± 21,2	< 0,05
асцитическая жидкость	272,20 ± 106,46	864,7 ± 110,8	< 0,05
Цистатин В, нг/мл			
сыворотка крови	66,3 ± 5,6	90,1 ± 3,6	< 0,05
асцитическая жидкость	96,3 ± 11,31	95,5 ± 5,29	> 0,05
Цистатин С, нг/мл			
сыворотка крови	1135,0 ± 300,5	1275,0 ± 295,8	> 0,05
асцитическая жидкость	1907,7 ± 563,6	3050,0 ± 279,8	< 0,05
СА-125, Ед/л			
сыворотка крови	45,7 ± 21,2	464,2 ± 119,1	< 0,001
асцитическая жидкость	1428,6 ± 410,3	1780 ± 167,6	> 0,05

Примечание. * – данные сравнения показателей больных с предраковыми опухолями яичников и раком яичников (тест Kruskal–Wallis).

Сравнение показателей прокатепсина В, цистатина В, цистатина С и СА-125 в сыворотке крови до и после лечения при злокачественных новообразованиях репродуктивных органов ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Злокачественные опухоли репродуктивной системы		
		рак яичников	рак эндометрия	рак молочной железы
Прокатепсин В, нг/мл	56,1 ± 3,3			
до лечения		185,5 ± 21,17	144,36 ± 16,40	115,6 ± 18,7
после лечения		103,68 ± 16,60**	75,84 ± 7,30 [#]	84,5 ± 17,3**
Цистатин В, нг/мл	70,00 ± 8,14			
до лечения		90,10 ± 3,64	97,1 ± 3,0	95,7 ± 4,6
после лечения		72,00 ± 1,56**	87,5 ± 0,7*	87,0 ± 0,35*
Цистатин С, нг/мл	1378 ± 141			
до лечения		1275,00 ± 295,36	1996,70 ± 273,15	1920,0 ± 357,2
после лечения		861,6 ± 105,17*	1533,2 ± 153,9*	1073,3 ± 233,3*
СА-125, Ед/л	8,4 ± 1,3			
до лечения		464,20 ± 119,33		
после лечения		177,86 ± 58,03**		

Примечание. * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; [#] – $p < 0,001$ (тест Kruskal–Wallis).

ской жидкости уровень прокатепсина В коррелировал с уровнем цистатина В в сыворотке крови до лечения ($r = 0,81$; $p = 0,02$). Наши результаты согласуются с литературными данными, подтверждающими, что цистатин С и прокатепсин В в сыворотке крови коррелируют с прогрессированием заболевания [12, 21, 22].

Прокатепсин В является наиболее важным маркером при опухолях яичников, продуцирующих асцит, что важно в дифференциальной диагностике рака и выявлено как в сыворотке крови, так и асцитической жидкости (см. табл. 1, 2), что говорит о повышенной внеклеточной секреции его клетками опухоли (наиболее важный результат).

Цистатин В

По сравнению с показателями контрольной группы концентрация цистатина В достоверно увеличена в сыворотке крови при раке яичников ($p < 0,05$), раке эндометрия ($p < 0,001$), раке молочной железы ($p < 0,05$) (см. табл. 1). При сравнении уровня цистатина В в сыворотке крови и асцитической жидкости у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников достоверные различия выявлены только в сыворотке крови ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Как показано ранее в литературе, самые высокие уровни цистатина В, которые коррелировали с благоприятным прогнозом у больных раком, наблюдали в тканях опухоли [12, 22]. Повышение уровня цистатина В уменьшает связанную с опухолью протеолитическую активность, и есть доказательства подавляющей роли цистатина В при различных типах рака [21, 22].

Цистатин С

Концентрация цистатина С в асцитической жидкости при раке яичников значительно повышена ($p < 0,05$) по сравнению с его уровнем при доброкачественных опухолях, что может быть важным в дифференциальной диагностике рака яичников (см. табл. 2).

Стандартный маркер СА-125

Мы показали, что этот маркер в сыворотке крови достоверно повышен и при доброкачественных опухолях яичников ($p < 0,01$), и при раке яичников ($p < 0,001$) (см. табл. 1). При сравнении концентраций СА-125 у больных со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников отмечены достоверные различия только в сыворотке крови ($p < 0,001$) (см. табл. 2). Можно полагать, что СА-125 является лучшим сывороточным маркером при любых опухолях яичников. Концентрация СА-125 коррелировала с уровнем цистатина С в сыворотке крови перед лечением ($p < 0,05$; $r = 0,61$) и содержанием цистатина С в асцитической жидкости ($p < 0,03$; $r = -0,81$).

Показатели прокатепсина В и ингибиторов цистеиновых протеаз в сыворотке крови после противоопухолевой терапии

При сравнении всех исследуемых показателей до и после проводимой терапии достоверное снижение уровня прокатепсина В отмечено во всех группах больных с новообразованиями репродуктивной системы (табл. 3); концентрации цистатина В и СА-125 снижены при раке яичников (см. табл. 3).

Таким образом, определение в сыворотке крови содержания прокатепсина В и в меньшей степени цистатина В может быть важным в оценке толерантности к терапии и в дифференциальной диагностике опухолей яичников наряду с определением СА-125, а также как возможных маркеров рака репродуктивных органов.

Заключение

Прокатепсин В в сыворотке крови является наиболее вероятным биомаркером опухоли при раке яичников, что важно для детального изучения особенностей заболевания при различных вариантах опухолей яичников.

Обнаружение различных профилей содержания прокатепсина В и цистатина В в сыворотке крови и асцитической жидкости у пациенток, страдающих

раком яичников, а также изменение их уровня при раке молочной железы и раке эндометрия требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
- Joyce J.A., Baruch A., Chehade K., Meyer-Morse N., Giraudo E., Tsai F.Y. et al. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2004; 5(5): 443–53.
- Elliott E., Sloane B.F. The procathepsin B in cancer. *Perspect. Drug Des.* 1996; (6): 12–32.
- Tan G.J., Peng Z.K., Lu J.P., Tang F.Q. Cathepsins mediate tumor metastasis. *World J. Biol. Chem.* 2013; 26; 4(4): 91–101.
- Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1824(1): 68–88.
- Короленко Т.А. Цистатины – биологическая роль и нарушения в патологии. *Вестник Российской АМН*. 2008; (4): 43–7.
- Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front. Biosci.* 2008, 13, 5406–20.
- Levičar N., Kos J., Blejec A., Golouh R., Vrhovec I., Frković-Grazio S., Lah T. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients. *Cancer Det. Prev.* 2002; 26: 42–9.
- Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль специфического внутриклеточного протеолиза в онкогенезе. *Вопр. онкол.* 2008; 54(6): 690–4.
- Korolenko T.A., Kisarova Y.A., Filjushina E.E., Machova E. In: *Macrophages: Life Cycle, Functions and Diseases* (Takahashi R., Kai H. Eds.). New York: Nova Science Publishers; 2012: 249–76.
- Гашенко Е.А., Лебедева В.А., Короленко Т.А., Гаврилова Н.И., Филатова Т.Г., Цикаленко Е.А. и др. Концентрация прокатепсина В и ингибитора цистеиновых протеаз в биологических жидкостях при развитии опухолей. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30(4):110–5.
- Kos J., Krasovec M., Cimerman N., Nielsen H.J., Christensen I.J., Brünner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6(2): 505–11.
- Wegiel B., Jiborn T., Abrahamson M., Helczynski L., Otterbein L., Persson J.L., Bjartell A. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cell via MAPK/Erk and androgen receptor pathways. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7953.
- Gashenko E.A., Lebedeva V.A., Brak I.V., Tsykalenko E.A., Vinokurova G.V., Korolenko T.A. Evaluation of serum procathepsin B, cystatin B and cystatin C as possible biomarkers of ovarian cancer». *Int. J. Circumpolar Health*. 2013, 72: 21215.
- Kolwijck E., Kos J., Obermajer N., Span P.N., Thomas C.M., Massuger L.F. et al. The balance between extracellular cathepsins and cystatin C is of importance for ovarian cancer. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 591–9.
- Lah T.T., Kokalj-Kunovar M., Kastelic L., Babnik J., Stolf A., Rainer S. et al. Cystatins and stefins in ascites fluid from ovarian carcinoma. *Cancer Lett.* 1992; 61: 243–53.
- Nishikawa H., Ozaki Y., Nakanishi T., Blomgren K., Tada T., Arakawa A. et al. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(3): 881–6.
- Takaya A., Peng W.-X., Ishino K., Kudo M., Yamamoto T., Wada R. et al. Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2015; 46(4): 1573–81. doi: 10.3892/ijo.2015.2858
- Kolwijck E., Massuger L.F., Thomas C.M., Span P.N., Krasovec M., Kos J. et al. Cathepsins B, L and cystatin C in cyst fluid of ovarian tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136: 771–8.
- Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2004; 41(5–6): 467–550.
- Kos J., Lah T.T. Cysteine proteases and their endogenous inhibitors:

- target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review). *Oncol. Rep.* 1998; 5(6): 1349–61.
- Berdowska I. Cysteine proteases as disease markers. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 342(1–2): 41–69.

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2017. (in Russian)
- Joyce J.A., Baruch A., Chehade K., Meyer-Morse N., Giraudo E., Tsai F.Y. et al. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2004; 5(5): 443–53.
- Elliott E., Sloane B.F. The procathepsin B in cancer. *Perspect. Drug Des.* 1996; (6): 12–32.
- Tan G.J., Peng Z.K., Lu J.P., Tang F.Q. Cathepsins mediate tumor metastasis. *World J. Biol. Chem.* 2013; 26; 4(4): 91–101.
- Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1824(1): 68–88.
- Korolenko T.A. Cystatin – biological role and disorders in pathology. *Vestnik Rossiyskoy AMN*. 2008; (4): 43–7. (in Russian)
- Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front. Biosci.* 2008, 13, 5406–20.
- Levičar N., Kos J., Blejec A., Golouh R., Vrhovec I., Frković-Grazio S., Lah T. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients. *Cancer Det. Prev.* 2002; 26: 42–9.
- Spirina L.V., Kondakova I.V. The role of specific intracellular proteolysis in oncogenesis. *Voprosy onkologii*. 2008; 54(6): 690–4. (in Russian)
- Korolenko T.A., Kisarova Y.A., Filjushina E.E., Machova E. In: *Macrophages: Life Cycle, Functions and Diseases* (Takahashi R., Kai H. Eds.). New York: Nova Science Publishers; 2012: 249–76.
- Gashenko E.A., Lebedeva V.A., Korolenko T.A., GavriloVA N.I., Filatova T.G., Tsikalenko E.A. et al. The concentration of procathepsin B in the inhibitor and cysteine proteases in biological fluids during the development of tumors. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30(4): 110–5. (in Russian)
- Kos J., Krasovec M., Cimerman N., Nielsen H.J., Christensen I.J., Brünner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6(2): 505–11.
- Wegiel B., Jiborn T., Abrahamson M., Helczynski L., Otterbein L., Persson J.L., Bjartell A. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cell via MAPK/Erk and androgen receptor pathways. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7953.
- Gashenko E.A., Lebedeva V.A., Brak I.V., Tsykalenko E.A., Vinokurova G.V., Korolenko T.A. Evaluation of serum procathepsin B, cystatin B and cystatin C as possible biomarkers of ovarian cancer». *Int. J. Circumpolar Health*. 2013, 72: 21215.
- Kolwijck E., Kos J., Obermajer N., Span P.N., Thomas C.M., Massuger L.F. et al. The balance between extracellular cathepsins and cystatin C is of importance for ovarian cancer. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 591–9.
- Lah T.T., Kokalj-Kunovar M., Kastelic L., Babnik J., Stolf A., Rainer S. et al. Cystatins and stefins in ascites fluid from ovarian carcinoma. *Cancer Lett.* 1992; 61: 243–53.
- Nishikawa H., Ozaki Y., Nakanishi T., Blomgren K., Tada T., Arakawa A. et al. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(3): 881–6.
- Takaya A., Peng W.-X., Ishino K., Kudo M., Yamamoto T., Wada R. et al. Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2015; 46(4): 1573–81. doi: 10.3892/ijo.2015.2858
- Kolwijck E., Massuger L.F., Thomas C.M., Span P.N., Krasovec M., Kos J. et al. Cathepsins B, L and cystatin C in cyst fluid of ovarian tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136: 771–8.
- Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2004; 41(5–6): 467–550.
- Kos J., Lah T.T. Cysteine proteases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review). *Oncol. Rep.* 1998; 5(6): 1349–61.
- Berdowska I. Cysteine proteases as disease markers. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 342(1–2): 41–69.

Поступила 17.05.17
Принята к печати 26.05.17