

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРОСТАТЫ

**В. М. Попков** — ректор ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук; **Н. Б. Захарова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **А. Н. Понукалин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, заведующий отделением реконструктивной уронефрологии научно-исследовательского института клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **А. Н. Тонкошкур** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, соискатель кафедры урологии.

## THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF BIOMARKERS OF ANGIOGENESIS AND INFLAMMATION AT PATIENTS WITH PROSTATE DISEASES

**V.M. Popkov** — Rektor of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Professor, Doctor of Medical Science; **N.B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A.N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Urology, Head of Department of Reconstructive Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.N. Tonkoschkur** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology.

Дата поступления — 21.10.2016 г.

Дата принятия в печать — 30.11.2016 г.

**Попков В. М., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Тонкошкур А. Н.** Диагностическая значимость биомаркеров ангиогенеза и воспаления у пациентов с заболеваниями простаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (4): 593–598.

**Цель:** установить характер изменения содержания PSA, маркеров ангиогенеза и воспаления в сыворотке крови больных с заболеваниями простаты. **Материал и методы.** Обследовано 72 пациента с уровнем общего PSA более 4 нг/мл. Первую группу составили пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ с гистологическим заключением) и с ДГПЖ и простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) низкой степени (29 больных); вторую — с ПИН высокой степени (9); третью — с локализованным раком простаты (РПЖ) (5); четвертую — с местнораспространенным РПЖ (25); пятую — с метастатическим РПЖ (6). **Результаты.** У больных с заболеваниями простаты подъем уровня VEGF в сыворотке крови происходит одновременно с нарастанием содержания PSA уже на этапе развития предраковых состояний (ПИН высокой степени) и на фоне высоких концентраций биомаркеров воспаления. Определение концентрации в сыворотке крови VEGF у пациентов с «серой зоной» PSA может иметь клиническое значение при персонализированном ведении пациентов с РПЖ на этапе добиопсийной диагностики. **Заключение.** Одновременное повышение содержания в сыворотке крови VEGF и общего PSA у пациентов с РПЖ является одной из характеристик прогрессии опухолевого роста.

**Ключевые слова:** заболевания простаты, биомаркеры, простатспецифический антиген, ангиогенез, воспаление.

**Popkov VM, Zakharova NB, Ponukalin AN, Tonkoschkur AN.** The diagnostic importance of biomarkers of angiogenesis and inflammation at patients with prostate diseases. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (4): 593–598.

**Purpose:** to establish the nature of change of the maintenance of PSA and markers of angiogenesis and inflammation in blood serum at patients with prostate diseases. **Material and Methods.** 72 patients with the level of the general PSA more than 4  $\mu\text{g/ml}$  were examined. The first group of patients with *benign prostatic hyperplasia* with histology conclusion and with *benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia* of low degree included 29 patients, the second group consisted of 9 patients with *prostatic intraepithelial neoplasia* of high degree, the third group included 5 patients with the localized prostate cancer, the fourth group consisted of 25 patients with locally advanced prostate cancer, and the fifth group with 6 metastatic prostate cancer patients. **Results.** At patients with prostate diseases the rise of VEGF level in blood serum occurs with increase of the maintenance of PSA and develops at the precancer stage (the *prostatic intraepithelial neoplasia* of high degree) and against high concentration of biomarkers of inflammation. Determination of VEGF concentration in blood serum at patients with “a gray zone” of PSA may have clinical value at the personified maintaining of patients with prostate cancer at the stage of pre-biopsy diagnostics. **Conclusion.** The simultaneous increase of the VEGF content in blood serum and the general PSA at prostate cancer patients is one of characteristics of a progression of tumoral growth.

**Key words:** prostate gland diseases, biomarkers, prostate-specific antigen (PSA), inflammation.

**Введение.** Одним из отражений процессов, происходящих в организме больных с заболеваниями простаты (ПЖ), в настоящее время считается изменение концентрации ряда специфических молекул — биомаркеров крови. Учитывая установленную зависимость развития заболеваний простаты от андрогенного статуса, возрастного системного низкоградуированного воспаления, заболеваний сердечно-сосудистой системы и разной степени выраженности влияния данных факторов у каждого пациента, в целом ряде исследований начата разработка панелей биомаркеров для прогнозирования, диагностики, оценки риска развития осложнений у больных с заболеваниями простаты.

Так, результаты исследования уровня простатспецифического антигена (PSA) в сыворотке крови, используемые для раннего выявления рака простаты (РПЖ), стадирования заболевания, контроля отрицательной биопсии, мониторинга и прогноза, привели к существенному увеличению количества впервые выявленных случаев РПЖ [1–3]. Однако низкая специфичность и высокое число ложнопозитивных результатов исследования уровня PSA в сыворотке крови диктуют необходимость поиска новых биомаркеров, позволяющих улучшить клинические результаты ведения пациентов с РПЖ [4].

Прогностическое значение у больных с заболеваниями ПЖ имеют биомаркеры неоангиогенеза и воспаления. Считается, что исследование уровней VEGF (Vascular endothelial growth factor), одного из основных факторов ангиогенеза, в различных физиологических жидкостях организма больных РПЖ позволит установить диагностическое значение данного цитокина в мониторинге, прогнозе заболевания, выборе тактики лечения [5]. По мнению большинства авторов, опухоли, интенсивно экспрессирующие VEGF, обладают большей злокачественностью и метастатическим потенциалом, что, как следствие, ведет к ухудшению прогноза [6].

Доказано также, что нарастание уровня VEGF в сыворотке крови может являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений [7, 8]. С одной стороны, VEGF является сосудистым протектором для сердечно-сосудистой системы, действующим через стимуляцию продукции оксида азота, опосредующим антиапоптотический эффект, способствующим выживанию эндотелия и увеличивающим его антитромботические и противовоспалительные свойства [9]. С другой стороны, подъем содержания VEGF увеличивает неоваскуляризацию бляшки, приводя к ее нестабильности. Направление действия VEGF зависит от многих факторов, в частности от места действия, специфики заболевания или особенностей терапевтических вмешательств, а также от уровня экспрессии других цитокинов в ответ на патологический процесс. На уровень фактора оказывают влияние возраст, наличие факторов риска, какими являются сахарный диабет, гиперхолестеринемия, триглицеридемия, гипертоническая болезнь и др. [10].

Особого внимания заслуживают такие биомаркеры воспаления, как MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1) и СРБ (С-реактивный белок). Воспаление является важным звеном в патогенезе многих заболеваний. Доказано наличие системного

низкоградуированного воспаления у пожилых людей, а также развитие его с возрастом [11]. Хроническое воспаление, не связанное с инфицированием организма, также может быть причиной развития опухолевых заболеваний различных органов и тканей, в частности желудочно-кишечного тракта [12], носоглотки, поджелудочной железы, желчного пузыря [13, 14], печени [15], мочевого пузыря [16], кожи [17], легких [18], головы и шеи [19], молочной железы [20], яичников [21], полового члена [22], рака простаты [23, 24].

Высокий уровень в сыворотке крови MCP-1, а также СРБ свидетельствует об активации клеточных механизмов иммунного ответа, опосредованного в первую очередь фагоцитами. Увеличение продукции MCP-1 вполне закономерно, поскольку именно этот хемокин играет ведущую роль в формировании воспалительного инфильтрата. MCP-1 продуцируют эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, лимфоциты, моноциты/макрофаги и др. в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин- $1\beta$  и др. Диффундируя через поверхность эпителиальных клеток в интерстиций, MCP-1 привлекает на борьбу с патогеном огромное количество моноцитов/макрофагов и лимфоцитов. Образующиеся при этом воспалительные инфильтраты приводят к последующему ремоделированию кровотока и развитию выраженной тканевой гипоксии, которая является основным индуктором усиленной выработки VEGF.

С-реактивный белок — это белок острой фазы, который образуется в печени. Неоднократно в крупных проспективных исследованиях было показано, что высокочувствительный СРБ является фактором, интегрирующим множество метаболических и менее значимых воспалительных факторов, включая экспрессию молекул адгезии, индукцию секреции оксида азота, нарушение функции комплемента и подавление фибринолиза [25].

Особое значение применение представленного комплекса биомаркеров приобретает для оценки эффективности лечения больных с РПЖ.

Сегодня андрогенная блокада, наряду с лучевой терапией, является основным методом лечения пациентов с местнораспространенными формами РПЖ. В условиях андрогенного дефицита наблюдается довольно быстрая апоптотическая гибель клеток эндотелия зрелых кровеносных сосудов, питающих опухоль [26]. Однако наряду с этим теряются другие функции тестостерона, например его кардиопротективное действие. В большинстве исследований доказывается отрицательная корреляционная связь между содержанием тестостерона и кардиоваскулярной патологией [27–30]. Следовательно, при выполнении андрогенной блокады можно значительно увеличить кардиологические риски. Это в конечном итоге может привести к увеличению летальности от сосудистых катастроф. Так, в ряде исследований указывается, что ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с РПЖ [31, 32].

Клиническое значение изменений уровня PSA в сыворотке крови и биомаркеров неоангиогенеза и воспаления, в особенности сравнительная характеристика их диагностической и прогностической значимости прежде всего у больных РПЖ, на основании которой можно сделать заключение о целесообразности их использования по отдельности или в

Ответственный автор — Тонкошкур Александр Николаевич  
Тел.: 89616452629  
E-mail: samxx@rambler.ru

Таблица 1

**Содержание маркеров ангиогенеза и воспаления сыворотки крови в группах относительно здоровых лиц разных возрастных категорий**

Группы обследуемых	N	PSA, нг/мл	VEGF, пг/мл	MCP, пг/мл	СРБ, мг/мл
		Медиана (25%–75%)	Медиана (25%–75%)	Медиана (25%–75%)	Медиана (25%–75%)
Практически здоровые лица 20–30 лет	20	0,2 (0,1–0,3)	157,2 (122,0–171,7)	32,3 (18,8–43)	0,5 (0,4–0,7)
Практически здоровые лица в возрасте 50–70 лет	24	2,2* (1,7–3,35)	341,2* (244,5–402,7)	218,8* (176,3–273,7)	3,9* (3,3–5,3)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой практически здоровых мужчин в возрасте 20–30 лет.

составе комплексного анализа, не изучены. Мультимаркерность анализа позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики и является одним из перспективных подходов к персонализации наблюдения и лечения пациентов с заболеваниями ПЖ, прежде всего у больных с РПЖ.

**Цель:** установить характер изменения содержания PSA и маркеров ангиогенеза и воспаления в сыворотке крови у больных с заболеваниями ПЖ.

**Материал и методы.** Всего обследовано 74 пациента с уровнем общего PSA более 4 нг/мл, прошедших лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России за период с сентября 2015 г. по март 2016 г.

**Критерии включения.** Первую группу составили пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ с гистологическим заключением) и с ДГПЖ и простатической интрозепитиальной неоплазией (ПИН) низкой степени (29 больных); вторую — с ПИН высокой степени (9); третью — с локализованным РПЖ (Т1-2N0M0) (5); четвертую — с местнораспространенным РПЖ (Т3N0M0) (25); пятую — с метастатическим РПЖ (Т3-4NxM1) (6). Средний возраст обследованных больных составил 66,6 года (от 50 до 70 лет). Сформированы также две возрастные группы практически здоровых лиц для выявления зависимости исследуемых показателей от возраста: мужчины от 20 до 30 лет (20 человек); мужчины от 50 до 70 лет (24 человека). Проводилось комплексное общеклиническое обследование, включающее в себя: изучение жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование пациента; общий и биохимический анализ крови; общий анализ мочи, пальцевое ректальное исследование; трансректальное ультразвуковое исследование простаты. После этого с целью верификации диагноза пациентам выполнялась трансректальная биопсия простаты из 10 точек под ультразвуковым наведением с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag I2.5. На основании результатов гистологического исследования проводилось разделение обследованных больных на указанные группы.

**Критерии исключения.** В исследование не включались пациенты, имеющие онкологические заболевания в анамнезе, обострения хронических заболеваний, сахарный диабет, камни простаты и мочевого пузыря.

Кроме того, всем пациентам до выполнения описанных процедур выполнялся забор крови для определения PSA и VEGF, MCP-1, СРБ.

Концентрацию биомаркеров в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна — Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что величины каждого из исследованных показателей связаны с возрастом обследуемых мужчин. Установлено, что концентрации PSA, VEGF, MCP-1, СРБ в сыворотке крови у практически здоровых мужчин старшей возрастной группы значительно превышают уровень данных биомаркеров ( $p < 0,05$ ) у практически здоровых лиц в возрасте 20–30 лет (табл. 1). Нарастание концентрации исследуемых биомаркеров у практически здоровых лиц старшей возрастной группы, по-видимому, можно отнести к интегральным показателям иммунного воспаления с точки зрения общей реакции нейроиммуноэндокринной системы организма.

Возникающая одновременно с процессами повреждения эндотелиальной выстилки репарация поврежденного эндотелия сопровождается активацией каскада молекулярно-генетических процессов, главным результатом которых становится нарастание синтеза VEGF.

В связи с изложенным при анализе изменения содержания биомаркеров в сыворотке крови у больных с заболеваниями ПЖ использовали результаты исследования биомаркеров у практически здоровых мужчин в возрасте от 50 до 70 лет.

В группе больных с ДГПЖ увеличение уровней PSA, VEGF, MCP-1, СРБ в сыворотке крови становилось в 4,2 ( $p < 0,05$ ); 1,03; 1,3; 2,03 ( $p < 0,05$ ) раза больше, чем в контрольной группе (табл. 2). Это дает основание считать, что у больных с ДГПЖ в развитии заболевания значимую роль играет хронический воспалительный процесс. Нарастание уровня PSA в этой группе связано с гипертрофическими изменениями простаты, что доказывает положительная корреляция между объемом простаты по данным УЗИ и PSA ( $r = 0,3142$ ,  $p < 0,05$ ), отсутствующая в других группах. Статистически незначимый подъем уровня VEGF в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ можно считать одним из показателей доброкачественной гиперплазии ткани ПЖ.

В группе больных с ПИН высокой степени (2-я группа) и локализованного РПЖ (3-я группа) уровни PSA в сыворотке крови увеличивались в 4,5 и 5,2 раза ( $p < 0,05$ ). Содержание VEGF, MCP-1 и СРБ в сыворотке крови превышало величины данных показателей у практически здоровых лиц в 1,1–1,2; 1,4–1,5; 1,8–1,7 раза соответственно. Практически у всех больных с местнораспространенным и метаста-



Содержание маркеров ангиогенеза и воспаления сыворотки крови в группах обследуемых

Группы обследуемых	N	PSA, нг/мл	VEGF, пг/мл	MCP-1, пг/мл	СРБ, мг/мл
		Медиана (25–75%)	Медиана (25–75%)	Медиана (25–75%)	Медиана (25–75%)
Практически здоровые лица 50–70 лет	24	2,2 (1,7–3,4)	341,2 (244,5–402,7)	218,8 (176,3–273,7)	3,9 (3,3–5,3)
1-я группа	29	9,3* (7,0–12,8)	350,6* (221,1–414,5)	293,9* (227,1–333,8)	7,9* (5,2–9,4)
2-я группа	9	9,8* (6,4–12,5)	399,4* (289,2–656,1)	309,5* (262,5–351,2)	7,3* (6,7–9,6)
3-я группа	5	11,4* (10,9–13,6)	416,7* (367,7–469,2)	333,6* (269,2–355,7)	6,8* (4,0–9,4)
4-я группа	25	14,0* (9,4–35,7)	574,0* (439,8–863,2)	310,4* (274,1–434,5)	8,8* (6–10,8)
5-я группа	6	52,7* (39,0–73,5)	735,0* (497,3–829,3)	354,8* (285,2–422,9)	7,4* (5,5–9,2)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой практически здоровых мужчин в возрасте 50–70 лет.

тическим РПЖ выявлено высокое содержание PSA и VEGF в сыворотке крови. У больных с местнораспространенным РПЖ уровни PSA и VEGF в сыворотке крови превышали величину практически здоровых лиц в 6,4 и 1,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов с метастатическим РПЖ содержание PSA в сыворотке крови возрастало в 24 раза, VEGF — в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). У данных групп больных с РПЖ содержание MCP-1 и СРБ превышало величины у практически здоровых мужчин в 1,4–1,6; 1,7–2,2 раза соответственно. Следовательно, повышенные уровни MCP-1 и СРБ в сыворотке крови не были связаны со стадией заболевания и степенью распространенности онкопроцесса. Полученные данные позволяют считать, что дальнейшее увеличение VEGF в группах с местнораспространенным и метастатическим РПЖ обусловлено повышенной экспрессией биомаркера опухолевой тканью, в результате которого происходит подъем показателя в сыворотке крови.

Кроме того, у пациентов 2, 3, 4, 5-й групп общий PSA сыворотки крови коррелирует с VEGF ( $r = 0,7312$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1) в значительно большей степени, чем у пациентов 1-й группы ( $r = 0,304$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2), что подтверждает связь PSA и VEGF в развитии канцерогенеза.

Необходимо отметить, что из 72 обследованных пациентов у 33 больных PSA находился на уровне от 4 до 10 нг/мл. В число указанных больных вошли 22 пациента из 1-й и 2-й групп; 11 пациентов из 3-й и 4-й групп.

В «серых значениях» PSA, 4–10 нг/мл, значимого различия между содержанием показателя PSA у пациентов 1–2-й и 3–4-й групп не выявлено. Однако уровни VEGF у пациентов, составивших данные группы, имели значимые различия. Содержание VEGF у пациентов из 3-й, 4-й групп (487,6; 392,3–560,7 пг/мл) превышало уровень показателя у больных из 1-й, 2-й групп (331,2; 226,1–398,0 пг/мл) в 1,45 раза ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает возможность использования исследования уровня VEGF сыворотки крови для повышения эффективности диагностики РПЖ на добиопсийном этапе.

**Обсуждение.** Как видно из полученных данных, концентрации всех исследуемых маркеров увеличиваются с возрастом, что подтверждает наличие хронического иммунного воспаления, связанного с эндотелиальной дисфункцией у лиц старшей возрастной группы. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным работам по выявлению зависимости исследуемых биомаркеров от возраста [33, 34].

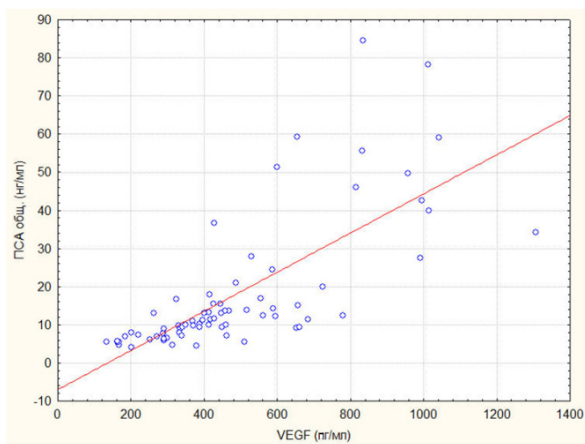


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня PSA и VEGF сыворотки крови во 2, 3, 4, 5-й группах

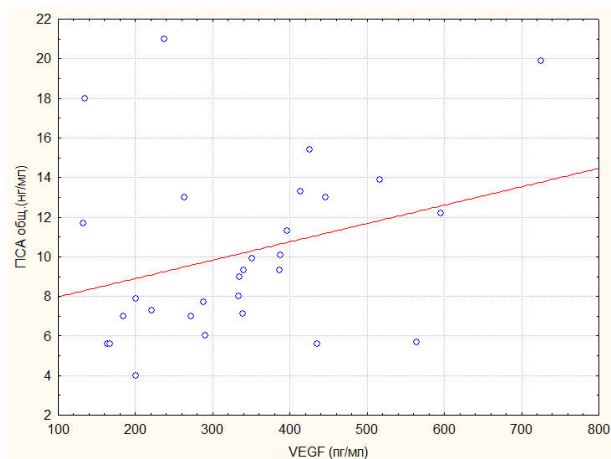


Рис. 2. Корреляционная зависимость уровня PSA и VEGF сыворотки крови в 1-й группе

У обследуемых нами пациентов подъем уровня VEGF в сыворотке крови происходит одновременно с нарастанием содержания PSA уже на этапе развития предраковых состояний (ПИН высокой степени) и на фоне высоких концентраций биомаркеров воспаления. Это дает основание предполагать, что у пациентов с заболеваниями ПЖ хронический воспалительный процесс становится индуктором и нарастания эндотелиальной дисфункции, и канцерогенеза. Повышение уровня VEGF сыворотки крови у больных с заболеваниями простаты коррелирует с нарастанием содержания PSA, а также увеличивается по мере прогрессии опухоли. Таким образом, ангиогенез играет важную роль в прогрессии РПЖ. Повышение содержания VEGF в сыворотке крови ассоциируется с распространением онкопроцесса и метастазированием.

Этим еще раз подтверждается значимая роль VEGF в биологии опухоли трансформированных тканей. Поскольку VEGF сыворотки крови является эндотелиальным клеточно-специфичным фактором ангиогенеза, увеличение его содержания имеет диагностическое значение при злокачественной трансформации опухолевых клеток ПЖ и росте опухолевой ткани. Таким образом, более точная интерпретация и диагностическая специфичность повышенных значений PSA в так называемой «серой» зоне может быть достигнута путем одновременного определения уровня VEGF в сыворотке крови.

Полученные результаты, с одной стороны, показывают перспективность исследования комплекса общего PSA и VEGF сыворотки крови как возможных предикторов и индикаторов риска прогрессии опухолевого роста, а с другой — демонстрируют индивидуальный характер выявляемых изменений, что может иметь клиническое значение при персонализированном ведении пациентов, прежде всего на этапах добиопсийной диагностики.

#### Выводы:

1. У больных с заболеваниями ПЖ подъем уровня VEGF в сыворотке крови происходит одновременно с нарастанием содержания PSA уже на этапе развития предраковых состояний (ПИН высокой степени) и на фоне высоких концентраций биомаркеров воспаления.

2. Одновременное повышение содержания в сыворотке крови VEGF и общего PSA у пациентов с РПЖ является одной из характеристик прогрессии опухолевого роста.

3. Определение концентрации в сыворотке крови VEGF у пациентов с «серой зоной» PSA может иметь клиническое значение при персонализированном ведении пациентов с ДГПЖ с подозрением на РПЖ на этапе добиопсийной диагностики.

#### Конфликт интересов отсутствует.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — В. М. Попков, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин; получение и обработка данных — А. Н. Тонкошкур, Н. Б. Захарова; анализ и интерпретация результатов — А. Н. Тонкошкур, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин; написание статьи — А. Н. Тонкошкур; утверждение рукописи для публикации — В. М. Попков, Н. Б. Захарова.

#### References (Литература)

1. Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Strogova EV, Gorilovsky LM, Lahno IG. Clinical significance of total and free prostate specific antigen in prostate cancer. *Clinical laboratory diagnostics* 1998; (2): 6–9. Russian (Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Строгова Э.В., Гориловский Л.М., Лахно И.Г. Клиническое

значение общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы. *Клиническая лабораторная диагностика* 1998; (2): 6–9).

2. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncologica* 2011; (50): 61–75.

3. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *Journal of Urology* 2003; (169): 89–91.

4. Hoffman RM, Gilliland FD, Adams-Cameron M, Hunt WC, Key CR. Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC Family Practice* 2002; 24 (3): 19.

5. Bessede T, Malavaud B. The new biomarkers of prostate cancer. *Prog Urol* 2011; (21): 3–7.

6. Pallares J, Rojo F, Iriarte J, Morote J, Armadans LI, et al. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues. *Histol Histopathol* 2006; 21 (8): 57–65.

7. Kubisz P, Chud P, Stasko J. et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Act Diabetol* 2010; 47 (2): 19–24.

8. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, et al. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; (20): 12–20.

9. Gavrilenko TS, Ryzhkov NA, Parkhomenko AN. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal disease and its pathogenetic significance. *Ukrainian cardiology journal* 2011; (4): 87–95. Russian (Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011; (4): 87–95).

10. Lebedev SV, Karasev AV, et al. Cell therapy of critical limb ischemia (problems and prospects). *Vestnik of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013; (3): 34–44. Russian (Лебедев С. В., Карасев А. В. и др. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы). *Вестник РАМН* 2013; (3): 34–44).

11. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13 (4): 389–391.

12. Mann JR, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and gastrointestinal cancer. *Cancer J* 2004; (10): 145–152.

13. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer. II: Role of chronic inflammation and cytokine polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology* 2004; (286): 515–520.

14. Whitcomb DC. Inflammation and cancer. V: chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; (287): 315–319.

15. Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; (160): 1668–1672.

16. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, et al. Celecoxib inhibits N-butyl-N- (4-hydroxybutyl) — nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; (60): 55–56.

17. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996; (16): 46–46.

18. Mao JT, Cui X, Reckamp K, et al. Chemoprevention strategies with cyclooxygenase-2 inhibitors for lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; (7): 30–39.

19. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, et al. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; (24): 792–799.

20. Lin EY, Pollard JW. Macrophages: modulators of breast cancer progression. *Novartis Found Symp* 2004; (256): 158–168.

21. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; (4): 447–451.

22. Perky L. Epidemiology of cancer of the penis. *Recent Results Cancer Res* 1977; (60): 97–109.

23. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004; (172): 6–11.
24. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2004; (26): 1170–1181.
25. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169–1177.
26. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 2000; (21): 505–515.
27. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (12): 565–573.
28. Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): 61–68.
29. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, et al. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol* 2014; 81 (5): 746–753.
30. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (4): 403–414.
31. Blankfield RP. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. *JAMA* 2012; (307): 1252–1253.
32. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92–02. *Eur Urol* 2008; (54): 816–823.
33. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993; (270): 860–864.
34. Zakharova NB, Varaksin NA, Tereshkina NE, et al. Concentration of growth factor vascular endothelium in the blood of healthy individuals varies with age. *News Vector Best* 2014; 71 (1): 11–15. Russian (Захарова Н. Б., Вараксин Н. А., Терешкина Н. Е. и др. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста. *Новости Вектор Бест* 2014; 71 (1): 11–15).