## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

# ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО

На правах рукопису

# КОВТОНЮК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-006.04:615.477.2:57.042.2:615.277.3

**ЗМІНИ ПРОТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНОГО БАЛАНСУ**

**ПРИ РОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН З ІНДУКОВАНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ЦИСПЛАТИНУ**

**14.01.07 – онкологія**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня**

# кандидата біологічних наук

**Науковий керівник –**

**Чехун Василь Федорович,**

**академік НАН України,**

**доктор медичних наук,**

**професор**

**Київ – 2008**

**ЗМІСТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ВСТУП | | | 6 |
| РОЗДІЛ | 1 | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. РОЛЬ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ ТА ЇХ ІНГІБІТОРІВ У ПРОГРЕСІЇ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ |  |
|  | 1.1. | Участь протеолітичних ферментів у процесі росту злоякісних пухлин…………………………. | 11 |
|  | 1.2. | **Білкові інгібітори плазми крові – регулятори активності протеолітичних ферментів…………...** | 19 |
|  | 1.2.1. | Роль альфа-1-інгібітора протеїназ у процесах пухлинного росту…………………………………. | 20 |
|  | 1.2.2. | Роль альфа-2-макроглобуліну в процесах неопластичного росту…………………………….. | 25 |
| РОЗДІЛ | 2 | МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ |  |
|  | 2.1. | Характеристика експериментальних тварин……. | 30 |
|  | 2.2. | Характеристика експериментальних моделей пухлинного росту…………………………………. | 30 |
|  | 2.3. | Схема вироблення резистентності до цисплатину | 31 |
|  | 2.4. | Показники дії цисплатину на розвиток трансплантованих пухлин………………………... | 33 |
|  | 2.5. | Кінетичні параметри росту пухлин……………… | 34 |
|  | 2.6. | Біохімічні методи дослідження…………………... | 35 |
|  | 2.7. | Методи статистичної обробки результатів……… | 42 |
| РОЗДІЛ | 3 | ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИН |  |
|  | 3.1. | Резистентна до цисплатину карцинома Герена.... | 43 |
|  | 3.2. | Карцинома легені Льюїс з різним ступенем чутливості до цисплатину....................................... | 45 |
| РОЗДІЛ | 4 | КІНЕТИКА РОСТУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИН З ІНДУКОВАНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ЦИСПЛАТИНУ |  |
|  | 4.1. | Кінетика росту резистентної до цисплатину карциноми Герена.................................................... | 48 |
|  | 4.2. | Кінетика росту та особливості метастазування карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину........................... .. | 50 |
|  | 4.2.1. | Кінетика росту карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину........ | 50 |
|  | 4.2.2. | Особливості метастазування карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину................................................................ | 55 |
| РОЗДІЛ | 5 | ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ТА РІВЕНЬ ОСНОВНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕЇНАЗ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ РОСТІ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДО ЦИСПЛАТИНУ КАРЦИНОМИ ГЕРЕНА |  |
|  | 5.1. | Протеолітична активність………………………... | 63 |
|  | 5.2. | Вміст α1-інгібітора протеїназ…………………….. | 67 |
|  | 5.3. | Вміст альфа-2-макроглобуліну…………………... | 72 |
| РОЗДІЛ | 6 | ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ТА РІВЕНЬ ОСНОВНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕЇНАЗ У ПЛАЗМІ КРОВІ МИШЕЙ ПРИ РОСТІ КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІ ЛЬЮЇС З ІНДУКОВАНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ЦИСПЛАТИНУ | 75 |
|  | 6.1. | Протеолітична активність....................................... | 76 |
|  | 6.2. | Вміст альфа-1-інгібітора протеїназ........................ | 84 |
|  | 6.3. | Вміст альфа-2-макроглобуліну............................... | 91 |
| РОЗДІЛ | 7 | ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ВМІСТ АЛЬФА-1-ІНГІБІТОРА ПРОТЕЇНАЗ У ПУХЛИННІЙ ТКАНИНІ КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІ ЛЬЮЇС З ІНДУКОВАНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ЦИСПЛАТИНУ……… | 99 |
| РОЗДІЛ | 8 | АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………………………. | 110 |
| ВИСНОВКИ.......................................................................................... | | | 124 |
| ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ............................................................................... | | | 126 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| α1-ІП  α2М  БАПНА  ЕСМ  ЛР  ПП  ПРА  LLC  GC | α1-інгібітор протеїназ  α2-макроглобулін  N-бензоїл-DL-аргінін-п-нітроанілід  екстрацелюлярний матрикс  лікарська резистентність  протипухлинний препарат  сумарна протеолітична активність  карцинома легені Льюїс  карцинома Герена |

ВСТУП

**Актуальність теми.** Проблема формування лікарської резистентності (ЛР) до цитостатиків є, без сумніву, надзвичайно актуальною і навіть ключовою в клінічній практиці, оскільки саме цей феномен у багатьох випадках визначає неефективність хіміотерапії і ставить під загрозу життя онкологічних хворих.

На сьогодні відомо, що резистентність пухлинних клітин до цитостатиків є багатофакторним явищем і пов'язана з рядом особливостей клітин на рівні цитоплазматичної мембрани, внутрішньоклітинних систем детоксикації та систем репарації [1-8]. Однією з відомих причин виникнення ЛР може бути порушення сигнальних шляхів розвитку апоптозу [9-15]. Слід зазначити, що серед численних факторів регуляції апоптозу, викликаного дією протипухлинних препаратів (ПП), значну роль відіграють серинові протеїнази – представники окремого класу протеолітичних ферментів [16-21]. На сьогодні встановлена участь серинових протеїназ у регуляції апоптозу, індукованого дією цисплатину – цитостатику, який широко застосовується в клінічній практиці [19-26]. За цих обставин логічно припустити участь серинових протеїназ та їх інгібіторів у формуванні резистентності пухлинних клітин до цисплатину, тим більше, що дані ферменти та їх інгібітори відіграють суттєву роль у механізмах, які асоціюються зі зниженням внутрішньоклітинного накопичення цитостатику [27].

Слід зазначити, що в літературі вже є інформація про зв’язок між зміною рівня експресії серинових протеїназ та розвитком резистентності пухлинних клітин до цисплатину [25-29], хоча цей зв’язок виявлений лише в системах *іn vitro*. Що стосується ситуації *in vivo*, то тут проблема залишається відкритою і її висвітлення є, безумовно, актуальним; не менш важливим за цих умов є вивчення рівня інгібіторів протеолітичних ферментів, оскільки нормальне функціонування системи протеолізу знаходиться під контролем ендогенних інгібіторів протеолітичних ферментів.

Серед основних природних інгібіторів серинових протеїназ особливий інтерес викликають α1-інгібітор протеїназ (α1-ІП) та α2-макроглобулін (α2М), які є важливою складовою частиною антипротеолітичного потенціалу плазми крові [30-31]. Інтегральним показником, який дозволяє визначати ендогенну активність серинових протеїназ плазми крові або пухлинної тканини і дає уявлення про протеолітичний потенціал біологічного об’єкту, є рівень сумарної протеолітичної активності (ПРА) [32]. Враховуючи те, що співвідношення рівнів ПРА з рівнями α1-ІП і α2М свідчить про стан динамічної рівноваги між протеїназами та їх інгібіторами в плазмі крові чи пухлинній тканині, не виключено, що співставлення рівнів ПРА/α1-ІП і ПРА/α2М у динаміці росту пухлин із різним ступенем чутливості до цитостатику може бути важливим критерієм розвитку ЛР в умовах *іn vivo*. Саме цій проблемі – дослідженню змін протеїназно-інгібіторного балансу при рості пухлин з індукованою резистентністю до цисплатину, присвячена дана робота.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана у відділі механізмів протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України у відповідності з планом науково-дослідної роботи інституту за темами: “Вивчення біологічних особливостей пухлинного процесу при формуванні фенотипу лікарської резистентності” (2000–2004 рр., державний реєстраційний № 0101U000670), “Роль гомоцистеїну в процесах формування лікарської резистентності пухлин до дії цитотоксичних препаратів”(2004–2007 рр., державний реєстраційний № 0104U006131).

**Мета і завдання дослідження**. Дослідити зміни протеолітичної активності та вмісту основних інгібіторів протеїназ (плазма крові та пухлинна тканина) при рості експериментальних пухлин з індукованою резистентністю до цисплатину.

Відповідно до вказаної мети, були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити кінетику росту резистентної до цисплатину карциноми Герена.

2. Дослідити динаміку змін ПРА, вмісту α1-ІП та α2М у плазмі крові щурів при рості резистентної до цисплатину карциноми Герена.

3. Вивчити кінетику росту та інтенсивність метастазування карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину.

4. Дослідити динаміку змін ПРА, вмісту α1-ІП та α2М у плазмі крові мишей при рості карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину.

5. Дослідити динаміку змін ПРА та вмісту α1-ІП у тканині карциноми легені Льюїс з індукованою резистентністю до цисплатину.



7. Проаналізувати кореляційні залежності між зміною рівнів ПРА, вмісту α1-ІП і α2М та кінетикою росту експериментальних пухлин з індукованою резистентністю до цисплатину.

**Об’єкт дослідження** – миші лінії С57BL/6 із перещепленоюкарциномою легені Льюїс (вихідного штаму та резистентних до цисплатину підштамів); щури лінії Вістар із перещепленоюкарциномою Герена (вихідного штаму та резистентного до цисплатину підштамів).

**Предмет дослідження** *–* індукована резистентність до цисплатину, протеолітична активність та вміст основних інгібіторів протеїназ (α1-ІП та α2М), кінетика росту пухлин, процес метастазування.

**Методи дослідження:**використання експериментальних модельних систем пухлинного росту, біохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше експериментально доведено, що формування резистентності карциноми Герена та карциноми легені Льюїс до цисплатину супроводжується суттєвими змінами кінетики пухлинного росту: пролонгацією латентного періоду росту пухлини та підвищенням швидкості її росту в експоненційній фазі. Встановлено, що зміна кінетики росту пухлин асоціюється з підвищенням рівнів ПРА і α1-ІП та зниженням рівня α2М у плазмі крові.

Вперше виявлено пряму кореляційну залежність між об’ємом резистентної карциноми Герена та рівнями ПРА (rho=0,7; p=0,000001) і α1-ІП (rho =0,67; p=0,000002) у плазмі крові. Пряма кореляційна залежність між об’ємом пухлини та рівнями ПРА (rho=0,42; p=0,05) і α1-ІП (rho=0,65; p=0,001) у плазмі крові виявлена також при рості карциноми легені Льюїс за умов розвитку резистентності до цисплатину. Аналогічний кореляційний зв'язок між об’ємом резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс та рівнями ПРА (rho=0,5; p=0,03) і α1-ІП (rho=0,76; p=0,0001) був виявлений безпосередньо і в пухлинній тканині.

Вперше за співвідношенням рівнів ПРА/α1-ІП та ПРА/α2М у плазмі крові тварин із різними за чутливістю до цисплатину пухлинами виявлено, що розвиток резистентності карциноми Герена та карциноми легені Льюїс до цитостатику супроводжується порушенням протеїназно-інгібіторного балансу в напрямку підвищення рівня ПРА. Показано, що при рості резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс (LLC-27) у пухлинній тканині значно підвищуються рівні ПРА тазнижуються рівні α1-ІП порівняно з такими у вихідній пухлині. Виявлено асоціативний зв’язок між змінами протеїназно-інгібіторного балансу в плазмі крові та пухлинній тканині при розвитку резистентності карциноми легені Льюїс до цисплатину.

**Практичне значення отриманих результатів.** Особливості протеїназно-інгібіторного балансу, виявлені в динаміці росту пухлин з індукованою резистентністю до цисплатину в плазмі крові та пухлинній тканині, можуть бути використані для подальшої розробки методів оцінки чутливості злоякісних пухлин до дії цисплатину. Одержані дані можуть також бути підґрунтям для пошуку шляхів профілактики метастазування через вплив на систему протеолізу.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто була поставлена мета роботи, сформульовано основні завдання і налагоджені методи дослідження. Автором зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації, самостійно виконані наукові дослідження, проведено аналіз первинного матеріалу, статистичну обробку отриманих даних. Здобувачем проведено теоретичне узагальнення результатів роботи, сформульовані основні положення і висновки дисертації.

**Апробація результатів дисертації.**Основні положення дисертації були представлені та обговорені на: VI конференції молодих онкологів України (Київ, 2003); ІІ науково-практичній конференції молодих вчених та спеціалістів “Актуальні проблеми фармакології та токсикології” (Київ, 2005); ІІІ з'їзді онкологів та радіологів СНД (Мінськ, Білорусія, 2004); 18th European association for cancer research (Innsbruck, Austria, 2004); International Student Congress of Medical Sciences (Groningen, The Netherlands, 2005); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів», (Київ, 2006); International Medical Students’ Congress in Novi Sad (Serbia, 2006); 17th European Student’s Conference (Berlin, 2006); IV з’їзді онкологів та радіологів СНД (Баку, Азербайджанська Республіка, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 3 статті у виданнях, рекомендованих ВАК України та 9 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій і з’їздів. Отримано 1 патент на винахід в Україні.

**ВИСНОВКИ**

На експериментальних моделях карциноми Герена та карциноми легені Льюїс встановлено, що формування резистентності пухлин до цисплатину асоціюється зі змінами кінетики їх росту та супроводжується порушенням протеїназно-інгібіторного балансу в плазмі крові та пухлинній тканині.

1. Виявлено, що для резистентної до цисплатину карциноми Герена характерним є пролонгація латентного періоду росту пухлини (в 3,3 рази) та підвищення швидкості її росту в експоненційній фазі (в 2,0 рази) порівняно з вихідною пухлиною.
2. Встановлено, що в експоненційній фазі росту резистентної до цисплатину карциноми Герена в плазмі крові щурів зростають рівні ПРА (в 2,4 рази) і α1-ІП (на 28,5%) та дещо знижується (на 18,0%) рівні α2М порівняно з такими у тварин з вихідною пухлиною.
3. Встановлено, що кінетика росту та інтенсивність метастазування резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс визначається ступенем її резистентності: для пухлин з середнім і високим ступенем резистентності (LLC-19 та LLC-27) характерним є пролонгація латентного періоду росту пухлини (в 2,0 рази), підвищення швидкості росту в експоненційній фазі (в 3,4 і 3,7 рази, відповідно) та підвищення інтенсивності метастазування (LLC-27). Для пухлин з низьким ступенем резистентності (LLC-9) такі зміни не є характерними.
4. Встановлено, що в експоненційній фазі росту резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс зміна рівнів ПРА в плазмі крові визначається ступенем резистентності: для пухлин з низьким ступенем резистентності (LLC-9) характерним є незначне підвищення ПРА (в 1,4 рази), для пухлин з середнім (LLC-19) та високим (LLC-27) ступенем резистентності – значне підвищення ПРА (в 2,1 та 4,1 рази, відповідно). Розвиток резистентності пухлини до цитостатику супроводжується підвищенням рівня α1-ІП (на 58,5% для пухлини LLC-27) в експоненційній фазі її росту та зниженням рівня α2М в латентний період росту (на 27,2% для пухлини LLC-27).
5. Показано, що при рості резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс (LLC-27) в пухлинній тканині значно підвищується рівень ПРА (в 4,2–61,8 рази) у порівнянні з таким у вихідній пухлині, а вміст α1-ІП, навпаки, знижується (на 49,5%).
6. Встановлено, що розвиток резистентності до цисплатину карциноми Герена та карциноми легені Льюїс супроводжується порушенням протеїназно-інгібіторного балансу в плазмі крові та пухлинній тканині в бік підвищення рівня ПРА.
7. У плазмі крові щурів з резистентною до цисплатину карциномою Герена, на відміну від вихідної пухлини, виявлено пряму кореляційну залежність між об’ємом пухлини та рівнями ПРА (rho=0,7) і α1-ІП (rho=0,67). Визначено також пряму кореляційну залежність між об’ємом пухлини та рівнями ПРА (rho=0,42) і α1-ІП (rho=0,65) у плазмі крові мишей з резистентною до цисплатину карциномою легені Льюїс (LLC-27). Аналогічний кореляційний зв'язок між об’ємом резистентної до цисплатину карциноми легені Льюїс та рівнями ПРА (rho=0,5) і α1-ІП (rho=0,76) був виявлений безпосередньо в пухлинній тканині.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ

1. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей // Онкология: Прил. к журн. Эксперим. онкология. – 2000. – Т. 2, № 1 – 2. – С. 11–15.
2. Hour T.C., Chen J., Huang C.Y. et al. Characterization of chemoresistance mechanisms in a series of cisplatin-resistant transitional carcinoma cell lines // Anticancer Res. – 2000. –Vol. 20, № 5A. – P. 3221–3225.
3. Ichihashi N., Kitajima Y. Chemotherapy induces or increases expression of multidrug resistance-associated protein in malignant melanoma cells // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 144, № 4. – P. 745–750.
4. Hutter G., Sinha P. Proteomics for studying cancer cells and the development of chemoresistance // Proteomics. – 2001. – Vol. 1, № 10. – P. 1233–1248.
5. Kawai H., Kiura K., Tabata M. et al. Characterization of non-small-cell lung cancer cell lines established before and after chemotherapy // Lung Cancer. – 2002. – Vol.35, № 3. – P. 305–314.
6. Lee C.H. Reversing agents for ATP-binding cassette (ABC) transporters: application in modulating multidrug resistance (MDR) // Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 43–52.
7. Liang X.J., Yin J.J., Zhou J.W. et al. Changes in biophysical parameters of plasma membranes influence cisplatin resistance of sensitive and resistant epidermal carcinoma cells // Exp. Cell. Res. – 2004. – Vol. 293, № 2. – P. 283–291.
8. Чехун В.Ф., Михайленко В.М., Триндяк В.П. та ін. ЯМР спектроскопія як метод оцінки чутливості біологічних мембран до дії цитостатиків // Доп. НАН України. – 2006. – № 10. – С. 180–187.
9. Mese H., Sasaki A., Alcalde R.E. et al. Regulation of apoptosis reduction in the cisplatin-resistant A431 cell line by Bcl-2 and CPP32 // Chemotherapy. – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 69–76.
10. Chekhun V.F., Shishova Y.V., Yurchenko O.V. et al. Development of cisplatin resistance in KB/DDP5 cells is associated with hypersensitivity to CD95-mediated apoptosis // Intl. J. Med. Biol. Environ. – 2001. – Vol. 29. – P. 67–74.
11. Shi X., Liu S., Kleeff J. et al. Acquired resistance of pancreatic cancer cells towards 5-Fluorouracil and gemcitabine is associated with altered expression of apoptosis-regulating genes // Oncology. – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 354–362.
12. Kouniavsky G., Khaikin M., Zvibel I. et al. Stromal extracellular matrix reduces chemotherapy-induced apoptosis in colon cancer cell lines // Clin. Exp. Metastasis. – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 55–60.
13. Biliran H. Jr., Wang Y., Banerjee S. et al. Overexpression of cyclin D1 promotes tumor cell growth and confers resistance to cisplatin-mediated apoptosis in an elastase-myc transgene-expressing pancreatic tumor cell line // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, №16. – P. 6075–6086.
14. Ohmichi M., Hayakawa J., Tasaka K. et al. Mechanisms of platinum drug resistance // Trends Pharmacol. Sci. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 113–116.
15. [Choi H.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Choi+HK%22%5BAuthor%5D)., [Yessayan D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Yessayan+D%22%5BAuthor%5D)., [Choi H.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Choi+HJ%22%5BAuthor%5D). et al. Quantitative analysis of chemotherapeutic effects in tumors using in vivo staining and correlative histology // [Cell Oncol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Cell%20Oncol.');) – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 183–190.
16. Yang J.J., Kettritz R., Falk R.J. et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol. 149, № 5. – P. 1617–1626.
17. Solary E., Eymin B., Droin N., Haugg M. Proteases, proteolysis, and apoptosis // Cell Biol. Toxicol. – 1998. – Vol. 14, № 2. – P. 121–132.
18. Wu C.H., Gordon J., Rastegar M. et al. Proteinase-3, a serine protease which mediates doxorubicin-induced apoptosis in the HL-60 leukemia cell line, is downregulated in its doxorubicin-resistant variant // Oncogene. – 2002. – Vol. 21, № 33. – P. 5160–5174.
19. Grabarek J., Du L., Johnson G.L. et al. Sequential activation of caspases and serine proteases (serpases) during apoptosis // Cell Cycle. – 2002. – Vol. 1, № 2. – P. 124–131.
20. Stenson-Cox C., FitzGerald U., Samali A. In the cut and thrust of apoptosis, serine proteases come of age // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, № 8. – P. 1469–1474.
21. Moffitt K.L., Martin S.L., Walker B. The emerging role of serine proteases in apoptosis // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. – P. 559–560.
22. Kim R., Inoue H., Tanabe K., Toge T. Effect of inhibitors of cysteine and serine proteases in anticancer drug-induced apoptosis in gastric cancer cells // Int. J. Oncol. 2001. – Vol. 18, № 6. – P. 1227–1232.
23. Downing S., Bumak C., Nixdorf S. et al. Elevated levels of prostate-specific antigen (PSA) in prostate cancer cells expressing mutant p53 is associated with tumor metastasis // Mol. Carcinog. – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 130–140.
24. Chien J., Aletti G., Baldi A. et al. Serine protease HtrA1 modulates chemotherapy-induced cytotoxicity // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, №7. – P. 1994–2004.
25. Alfano D., Iaccarino I., Stoppelli M.P. Urokinase signaling through its receptor protects against anoikis by increasing BCL-xL expression levels // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 26. – P. 17758–17767.
26. Dong Y., Berners-Price S.J., Thorburn D.R. et al. Serine protease inhibition and mitochondrial dysfunction associated with cisplatin resistance in human tumor cell lines: targets for therapy. Biochem. Pharmacol. – 1997. – Vol. 53, №11. – P. 1673–1682.
27. Osmak M., Vrhovec I., Skrk J. Cisplatin resistant glioblastoma cells may have increased concentration of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type // J. Neurooncol. – 1999. – Vol. 42, № 2. – P. 95–102.
28. Osmak M., Svetic B., Gabrijelcic-Geiger D., Skrk J. Drug-resistant human laryngeal carcinoma cells have increased levels of cathepsin B // Anticancer Res. – 2001. – Vol. 21, № 1A. – P. 481–483.
29. dit Faute M.A., Laurent L., Ploton D. et al. Distinctive alterations of invasiveness, drug resistance and cell-cell organization in 3D-cultures of MCF-7, a human breast cancer cell line, and its multidrug resistant variant // Clin. Exp. Metastasis. – 2002. – Vol. 19, № 2. – P. 161–168.
30. Hibbetts K., Hines B., Williams D. An overview of proteinase inhibitors // J. Vet. Intern. Med. – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 302–308.
31. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Давыдова Г.А. и др. Влияние доноров оксида азота нитропруссида Na и L-аргинина на течение экспериментального увеита, антиоксидантный и антипротеолитический потенциал слезной жидкости и крови в эксперименте // Вест. офтальм. – 2007. – № 3. – С. 22–25.
32. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии // Киев: Здоровье, – 1988. – С.173–174.
33. Ehrmann M., Clausen T. Proteolysis as a regulatory mechanism. Annu. Rev. Genet. – 2004. – Vol. 38. – P. 709–724.
34. [Amour A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Amour+A%22%5BAuthor%5D)., [Bird M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Bird+M%22%5BAuthor%5D)., [Chaudry L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Chaudry+L%22%5BAuthor%5D). et al. General considerations for proteolytic cascades // Biochem. Soc. Trans. – 2004. – Vol. 32. – P. 15–16.
35. Ciechanover A. Timeline: Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 79–87.
36. Choong P.F., Nadesapillai A.P. Urokinase plasminogen activator system: a multifunctional role in tumor progression and metastasis // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2003. – Vol. 415. – P. 46–58.
37. Goldenberg N., Kahn S.R., Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism // J. Clin. Oncol. 2003. – Vol. 21, № 22. – P. 4194–4199.
38. [Ribo M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Ribo+M%22%5BAuthor%5D)., [Montaner J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Montaner+J%22%5BAuthor%5D)., [Molina C.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Molina+CA%22%5BAuthor%5D). et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 9. – P. 2123–2127.
39. Salmaggi A., Croci D., Prina P. et al. Production and Post-Surgical Modification of VEGF, tPA and PAI-1 in Patients with Glioma // Cancer Biol. Ther. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 204–209.
40. [Castellino F.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Castellino+FJ%22%5BAuthor%5D)., [Ploplis V.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Ploplis+VA%22%5BAuthor%5D). Structure and function of the plasminogen/plasmin system // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 93, № 4. – P. 647–654.
41. [Marcucci R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Marcucci+R%22%5BAuthor%5D)., [Alessandrello Liotta A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Alessandrello+Liotta+A%22%5BAuthor%5D)., [Cellai A.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Cellai+AP%22%5BAuthor%5D). et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 5. – P. 929–934.
42. [Sofi F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sofi+F%22%5BAuthor%5D)., [Marcucci R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Marcucci+R%22%5BAuthor%5D)., [Giusti B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Giusti+B%22%5BAuthor%5D). et al. High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm // [Thromb. Haemost. –](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Thromb%20Haemost.');) 2005. – Vol. 94, № 5. – P. 1094–1098.
43. Moore J.H., Smolkin M.E., Lamb J.M. et al. The relationship between plasma t-PA and PAI-1 levels is dependent on epistatic effects of the ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms // Clin. Genet. – 2002. – Vol. 62, № 1. – P. 53–59.
44. [Naidoo S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Naidoo+S%22%5BAuthor%5D)., [Raidoo D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Raidoo+D%22%5BAuthor%5D)., [Mahabeer R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Mahabeer+R%22%5BAuthor%5D)., [McLean M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22McLean+M%22%5BAuthor%5D). Tumour metabolites regulate tissue kallikrein in human umbilical vein endothelial cells // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1691. – P. 117–127.
45. Loktionov A., Watson M.A., Stebbings W.S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism and colorectal cancer risk and prognosis // Cancer Lett. – 2003. – Vol. 189, № 2. – P. 189–196.
46. Smolarz B., Blasiak J., Kulig A. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) levels and gene promoter polymorphisms in subjects with colorectal cancer // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 20, № 2. – P. 247–252.
47. [Zigrino P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Zigrino+P%22%5BAuthor%5D)., [Loffek S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Loffek+S%22%5BAuthor%5D)., [Mauch C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Mauch+C%22%5BAuthor%5D). Tumor-stroma interactions: their role in the control of tumor cell invasion // Biochimie. – 2005. – Vol. 87, № 3. – P. 321–328.
48. Mishima K., Mazar A.P., Gown A. et al. A peptide derived from the non-receptor-binding region of urokinase plasminogen activator inhibits glioblastoma growth and angiogenesis in vivo in combination with cisplatin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 15. – P. 8484–8489.
49. Baker E.A., Bergin F.G., Leaper D.J. Plasminogen activator system, vascular endothelial growth factor, and colorectal cancer progression // Mol. Pathol. – 2000. – Vol. 53, № 6. – P. 307–312.
50. Li P., Gao Y., Ji Z. et al. Role of urokinase plasminogen activator and its receptor in metastasis and invasion of neuroblastoma // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 1512–1519.
51. [Ohba K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Ohba+K%22%5BAuthor%5D)., [Miyata Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Miyata+Y%22%5BAuthor%5D)., [Kanda S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kanda+S%22%5BAuthor%5D). et al. Expression of urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitors in patients with renal cell carcinoma: correlation with tumor associated macrophage and prognosis // J. Urol. – 2005. – Vol. 174, № 2. – P. 461–465.
52. Chu Q.D., Hurd T.C., Harvey S. et al. Overexpression of urinary plasminogen activator (uPA) protein and mRNA in thyroid carcinogenesis // Diagn. Mol. Pathol. – 2004. – Vol. 13, № 4. – P. 241–246.
53. Aguilar S., Corominas J.M., Malats N. et al. Tissue plasminogen activator in murine exocrine pancreas cancer: selective expression in ductal tumors and contribution to cancer progression // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 165, № 4. – P. 1129–1139.
54. Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T. Free-form neutrophil elastase is an independent marker predicting recurrence in primary breast cancer // J. Leukoc. Biol. – 1995. – Vol. 57, № 3. – P. 375–378.
55. Yamashita J., Ogawa M., Abe M. et al. Tumor neutrophil elastase is closely associated with the direct extension of non-small cell lung cancer into the aorta // Chest. – 1997. – Vol. 111, № 4. – P. 885–890.
56. Dabrowska M., Prokopowicz J., Kemona H. et al. Serum concentration of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-antitrypsin and alpha-2-antichymotrypsin in patients with lung carcinoma // Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch. – 1988. – Vol. 115, № 6. – P. 817–823.
57. [Jedinak A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Jedinak+A%22%5BAuthor%5D)., [Maliar T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Maliar+T%22%5BAuthor%5D). Inhibitors of proteases as anticancer drugs // Neoplasma. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 185–192.
58. Zelvyte I., Wallmark A., Piitulainen E. et al. Increased plasma levels of serine proteinase inhibitors in lung cancer patients // Anticancer Res. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 241–247.
59. Levicar N., Kos J., Blejec A. et al. 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 Detect. Prev. – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 42–49.
60. [Kong Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kong+Y%22%5BAuthor%5D)., [Poon R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Poon+R%22%5BAuthor%5D)., [Nadesan P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Nadesan+P%22%5BAuthor%5D). et al. Matrix metalloproteinase activity modulates tumor size, cell motility, and cell invasiveness in murine aggressive fibromatosis // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 16. – P. 5795–5803.
61. Sloane B.F., Yan S., Podgorski I. et al. Cathepsin B and tumor proteolysis: contribution of the tumor microenvironment // Semin. Cancer Biol. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 149–157.
62. [Ragno P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ragno+P%22%5BAuthor%5D)., [Estreicher A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Estreicher+A%22%5BAuthor%5D)., [Gos A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Gos+A%22%5BAuthor%5D). et al. Polarized secretion of urokinase-type plasminogen activator by epithelial cells // [Exp. Cell. Res.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Exp%20Cell%20Res.');) – 1992. – Vol. 203, № 1. – P. 236–243.
63. Akai T., Niiya K., Sakuragawa N. et al. Modulation of tissue-type plasminogen activator expression by platelet activating factor in human glioma cells // J. Neurooncol. – 2002. – Vol. 59, № 3. – P. 193–198.
64. Mori Y., Kono K., Matsumoto Y. et al. The expression of a type II transmembrane serine protease (Seprase) in human gastric carcinoma // Oncology. – 2004. – Vol. 67. – P. 411–419.
65. [Jin J.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Jin+JS%22%5BAuthor%5D)., [Hsieh D.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hsieh+DS%22%5BAuthor%5D)., [Loh S.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Loh+SH%22%5BAuthor%5D). et al. Increasing expression of serine protease matriptase in ovarian tumors: tissue microarray analysis of immunostaining score with clinicopathological parameters // [Mod. Pathol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Mod%20Pathol.');) – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 447–452.
66. [Jin J.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Jin+JS%22%5BAuthor%5D)., [Chen A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Chen+A%22%5BAuthor%5D)., [Hsieh D.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hsieh+DS%22%5BAuthor%5D). et al. Expression of serine protease matriptase in renal cell carcinoma: correlation of tissue microarray immunohistochemical expression analysis results with clinicopathological parameters // [Int. J. Surg. Pathol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Int%20J%20Surg%20Pathol.');) – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 65–72.
67. van Hinsbergh V.W., Engelse M.A., Quax P.H. Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 716–728.
68. Masson V. Roles of serine proteases and matrix metalloproteinases in tumor invasion and angiogenesis // Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. – 2006. – Vol. 161, № 5. – P. 320–326.
69. Borgono C.A., Diamandis E.P. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 876–890.
70. [Yonou H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Yonou+H%22%5BAuthor%5D)., [Ogawa Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ogawa+Y%22%5BAuthor%5D)., [Ochiai A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ochiai+A%22%5BAuthor%5D). Mechanism of osteoblastic bone metastasis of prostate cancer // [Clin. Calcium.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Clin%20Calcium.');) – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 557–564.
71. [Obiezu C.V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Obiezu+CV%22%5BAuthor%5D)., [Diamandis E.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Diamandis+EP%22%5BAuthor%5D). Human tissue kallikrein gene family: applications in cancer // Cancer Lett. – 2005. – Vol. 224, № 1. – P. 1–22.
72. [Michael I.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Michael+IP%22%5BAuthor%5D)., [Sotiropoulou G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Sotiropoulou+G%22%5BAuthor%5D)., [Pampalakis G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Pampalakis+G%22%5BAuthor%5D). et al. Biochemical and enzymatic characterization of human kallikrein 5 (hK5), a novel serine protease potentially involved in cancer progression // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 15. – P. 14628–14635.
73. [Beaufort N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Beaufort+N%22%5BAuthor%5D)., [Debela M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Debela+M%22%5BAuthor%5D)., [Creutzburg S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Creutzburg+S%22%5BAuthor%5D). et al. Interplay of human tissue kallikrein 4 (hK4) with the plasminogen activation system: hK4 regulates the structure and functions of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) // [Biol. Chem.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Biol%20Chem.');) – 2006. – Vol. 387, № 2. – P. 217–222.
74. Kanoh Y., Ohtani N., Mashiko T. et al. Levels of alpha 2-macroglobulin can predict bone metastases in prostate cancer // Anticancer Res. – 2000. – Vol. 21. – P. 551–556.
75. Ludwig Т., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion // Amer. J. Physiol. Renal. Physol. – 2002. – Vol. 283. – P. 319–327.
76. Xu M., Bruno E., Chao J. et al. The constitutive mobilization of CD34+ cells into the peripheral blood in idiopathic myelofibrosis may be due to the action of a number of proteases // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 4. – P. 1699–1705.
77. Benitez-Bribiesca L., de la Huerta-Sanchez R., Villanueva C. et al. Protease-antiprotease balance in patients with invasive carcinoma of the cervix and uterus before and after radiotherapy // Arch. Invest. Med. (Mex). – 1989. – Vol. 20, № 1. – P. 9–21.
78. Акбашева О.Е., Суханова Г.А., Щепеткин И.A. и др. Показатели протеолиза в оценке резорбции опухолей костей // Клин. Лаб. Диагн. – 2000. – Т. 11, № 23 – 24. – С. 33.
79. Skrzydewska E., Stankiewicz A., Michalak K. et al. Antioxidant status and proteolytic-antiproteolytic balance in colorectal cancer // Folia Histochem. Cytobiol. – 2001. – Vol. 39. – P. 98–99.
80. Kuvibidila S, Rayford W. Correlation between serum prostate-specific antigen and alpha-1-antitrypsin in men without and with prostate cancer // J. Lab. Clin. Med. – 2006. – Vol. 147, № 4 – P. 174–181.
81. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression // Lancet Oncol. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 182–190.
82. Yang P., Bamlet W.R., Sun Z. et al. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 1. – P. 445–452.
83. Niewczas M., Paczek L., Krawczyk M. et al. Enzymatic activity of cathepsin B, cathepsin B and L, plasmin, trypsin and collagenase in hepatocellular carcinoma // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2002. – Vol. 108, № 1. – P. 653–662.
84. Buamah P.K., Skillen A.W. Concentrations of protease and anti-protease in serum of patients with pancreatic cancer // Clin. Chem. – 1985. – Vol. 31, № 6. – P. 876–877.
85. [Sciacca F.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sciacca+FL%22%5BAuthor%5D)., [Ciusani E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ciusani+E%22%5BAuthor%5D)., [Silvani A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Silvani+A%22%5BAuthor%5D). et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma // [Clin. Cancer Res.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Clin%20Cancer%20Res.');) – 2004. – Vol. 15, № 10. – P. 1312–1317.
86. Amiguet J.A., Jimenez J., Monreal J.I. et al. Serum proteolytic activities and antiproteases in human colorectal carcinoma // J. Physiol Biochem. – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 9–13.
87. Векслер И.Г., Веремеенко К.Н., Рябуха В.Н. и др. Изменения протеолитической активности и компонентов калликреин-кининовой системы крови при росте и метастазировании экспериментальных новообразований // Eкспер. Oнкол. – 1986. – Т. 8, № 3. – С. 65–67.
88. Golaszewski Z., Palka J., Sobolewski K. et al. Activity of lysosomal and nonlysosomal proteases and contents of protein and its degradation products in the blood serum of rats with fibrosarcoma induced by methylcholanthrene // Rocz. Akad. Med. Bialymst. – 1997. – Vol. 42, № 1. – P. 218–224.
89. Aкбашева O.E., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Панова T.И. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в условиях клеточной пролиферации мастоцитомы P-815 in vitro // Вопр. Онкол. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 619–622.
90. [Nyberg P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Nyberg+P%22%5BAuthor%5D)., [Ylipalosaari M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ylipalosaari+M%22%5BAuthor%5D)., [Sorsa T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sorsa+T%22%5BAuthor%5D)., [Salo T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Salo+T%22%5BAuthor%5D). Trypsins and their role in carcinoma growth // [Exp. Cell Res.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Exp%20Cell%20Res.');) – 2006. – Vol. 312, № 8. – P. 1219–1228.
91. Uchima Y., Sawada T., Hirakawa K. Action of antiproteases on pancreatic cancer cells // JOP. – 2007. – Vol. 8. – P. 479–487.
92. Reboud-Ravaux M. Elastase inhibitors // J. Soc. Biol. – 2001. – Vol. 195, № 2. – P. 143–150.
93. Hjortland G.O., Lillehammer T., Somme S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 increases the expression of VEGF in human glioma cells // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 294, № 1. – P. 130–139.
94. [DeClerck Y.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22DeClerck+YA%22%5BAuthor%5D)., [Mercurio A.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Mercurio+AM%22%5BAuthor%5D)., [Stack M.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Stack+MS%22%5BAuthor%5D). et al. Proteases, extracellular matrix and cancer: a workshop of the path B study section // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 164, № 4. – P. 1131–1139.
95. [Kucharewicz I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kucharewicz+I%22%5BAuthor%5D)., [Kowal K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kowal+K%22%5BAuthor%5D)., [Buczko W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Buczko+W%22%5BAuthor%5D). et al. The plasmin system in airway remodeling. Thromb. Res. – 2003. – Vol. 112, № 1‑2. – P. 1–7.
96. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2005. – Vol. 2, № 7. – P. 356–363.
97. Kapadia C., Ghosh M.C., Grass L., Diamandis E.P. Human kallikrein 13 involvement in extracellular matrix degradation // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 323, № 3. – P. 1084–1090.
98. Hartmann L.C., Kaufmann S.H., Shridhar V. Serine protease HtrA1 modulates chemotherapy-induced cytotoxicity // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, № 7. – P. 1994–2004.
99. Szakacs G., Gottesman M.M. Comparing solid tumors with cell lines: implications for identifying drug resistance genes in cancer // Mol. Interv. – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 323–325.
100. Локшина Л.А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов // Биоорган. химия. – 1994. – Т. 20. – С. 134–140.
101. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения // Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко – К.: Морион, – 2000. – С. 320.
102. Coakley R.J., Taggart C., O'Neill S., McElvaney N.G. Alpha1-antitrypsin deficiency: biological answers to clinical questions // Am. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321, № 1. – P. 33–41.
103. van Steenbergen W. Alpha 1-antitrypsin deficiency: an overview // Acta. Clin. Belg. – 1993. – Vol. 48, № 3. – P. 171–189.
104. Kalsheker N.A. Molecular pathology of alpha 1-antitrypsin deficiency and its significance to clinical medicine // QJM. – 1994. – Vol. 87, № 11. – P. 653–658.
105. [El-Akawi Z.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22El%2DAkawi+ZJ%22%5BAuthor%5D)., [Nusier M.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Nusier+MK%22%5BAuthor%5D)., [Zoughool F.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Zoughool+FE%22%5BAuthor%5D). Relationship between alpha-1 antitrypsin deficient genotypes S and Z and lung cancer in Jordanian lung cancer patients // [Saudi Med. J.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Saudi%20Med%20J.');) – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 181–184.
106. Ye S., Goldsmith E.J. Serpins and other covalent protease inhibitors // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2001. – Vol. 11, № 6. – P. 740–745.
107. Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T. Free-form neutrophil elastase is an independent marker predicting recurrence in primary breast cancer // J. Leukoc. Biol. – 1995. – Vol. 57, № 3. – P. 375–378.
108. Chawla R.K., Lawson D.H., Sarma P.R. et al. Serum alpha-1 proteinase inhibitor in advanced cancer: mass variants and functionally inert forms // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, № 4. – P. 1179–1184.
109. Веремеенко К.Н. Генетический полиморфизм альфа-1-ингибитора протеиназ и его диагностическое значение // Лаб. диагн. – 1997. – № 2. – С. 5–10.
110. Beatty K., Bieth J., Travis J. Kinetics of assotiation of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-1-antichymotrypsin // J. Biol. Chem. – 1980. – Vol. 255. – P. 3931–3934.
111. Passowicz-Muszynska E., Jankowska R., Golab K. et al. Cathepsin B activity and concentration of elastase and alpha-1 proteinase inhibitor complex in non-small-cell lung cancer: 2 year follow-up study // Pol. Merkuriusz. Lek. – 2003. – Vol. 14, № 83. – P. 417–420.
112. Takii Y., Inoue H., Karashima E. et al. Systemic vasculitis associated with alphal-antitrypsin deficiency // Intern. Med. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 619–623.
113. Chughtai B., O'Riordan T.G. Potential role of inhibitors of neutrophil elastase in treating diseases of the airway. J. Aerosol. Med. – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 289–298.
114. Silverman G.A., Bird P.I., Carrell R.W. et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 36. – P. 33293–33296.
115. Filion M.L., Bhakta V., Nguyen L.H. et al. Full or partial substitution of the reactive center loop of alpha-1-proteinase inhibitor by that of heparin cofactor II: P1 Arg is required for maximal thrombin inhibition // Biochemistry. – 2004. – Vol. 43, № 46. – P. 14864–14872.
116. Yousef G.M., Kapadia C., Polymeris M.E. et al. The human kallikrein protein 5 (hK5) is enzymatically active, glycosylated and forms complexes with two protease inhibitors in ovarian cancer fluids // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – Vol. 1628, № 2. – P. 88–96.
117. [Nie J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Nie+J%22%5BAuthor%5D)., [Pei D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Pei+D%22%5BAuthor%5D). Rapid inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor by neutrophil specific leukolysin/membrane-type matrix metalloproteinase 6 // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 296, № 2. – P. 145–150.
118. Bristow C.L., Di Meo F., Arnold R.R. Specific activity of alpha1proteinase inhibitor and alpha2macroglobulin in human serum: application to insulin-dependent diabetes mellitus // [Clin. Immunol. Immunopathol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Clin%20Immunol%20Immunopathol.');) – 1998. – Vol. 89, № 3. – P. 247–259.
119. Rudnick D.A., Perlmutter D.H. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 514–521.
120. Perlmutter D.H. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 60, № 2. – P. 233–238.
121. Шалыгин В.А., Ерошенко Л.Б., Солнышко А.Л. и др. Диагностическое и прогностическое значение изучения белков острой фазы восспаления у детей с аппендикулярными перитонитами // Клин. Лаб. Диагн. – 2002. – Т. 7. – С. 7–9.
122. Bartosik-Psujek H., Belniak E., Stelmasiak Z. Markers of inflammation in cerebral ischemia // Neurol. Sci. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 279–280.
123. Hrycek A., Pochopień-Kenig G., Scieszka J. Selected acute phase proteins and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide // Autoimmunity. – 2007. – Vol. 40, № 3. – P. 217–222.
124. Merlini G., Perfetti V., Gobbi P.G. et al. Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma // Br. J. Haematol. – 1993. – Vol. 83, № 4. – P. 595–601.
125. Juan H.F., Chen J.H., Hsu W.T. et al. Identification of tumor-associated plasma biomarkers using proteomic techniques: from mouse to human // Proteomics. – 2004. – Vol. 4, № 9. – P. 2766–2775.
126. Wozniak A., [Mila-Kierzenkowska C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Mila%2DKierzenkowska+C%22%5BAuthor%5D)., [Schachtschabel D.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Schachtschabel+DO%22%5BAuthor%5D). et al. Activity of cathepsin D and alpha(1)-antitrypsin in the blood serum of patients with mammary carcinoma // [Exp. Oncol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Exp%20Oncol.');) – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 233–237.
127. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы // Врачебное дело. – 1994. – Т. 1. – С. 8–13.
128. Kasprzyk M., Dyszkiewicz W., Zwaruń D. et al. The quantitative evaluation of the serum acute phase proteins (APP) of patients undergoing a curative resection for non-small cell lung cancer (NSCLC) // Przegl. Lek. – 2006. – Vol.63, № 10 – P. 936–940.
129. Dabrowska M., Kemona H., Prokopowicz J., Kiluk S. Serum concentration of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin [correction of alpha-2-antichymotrypsin] in patients with Hodgkin's disease // Mater. Med. Pol. – 1992. – Vol. 24, № 1. – P. 28–30.
130. Dumitrascu D., Radu D., Stanciu L. et al. Alpha 1-antitrypsin, alpha 2-macroglobulin and reactive protein C in gastric cancer // Rev. Med. Interna Neurol. Psihiatr. Neurochir. Dermatovenerol. Med. Interna. – 1989. – Vol. 41, № 1. – P. 57–61.
131. Doustjalali S.R., Yusof R., Yip C.H. et al. Aberrant expression of acute-phase reactant proteins in sera and breast lesions of patients with malignant and benign breast tumors // Electrophoresis. – 2004. – Vol. 25, № 14. – P. 2392–2401.
132. Schweinitz A., Steinmetzer T., Banke I.J. et al. Design of novel and selective inhibitors of urokinase-type plasminogen activator with improved pharmacokinetic properties for use as antimetastatic agents // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 32. – P. 33613–33622.
133. Ertongur S., Lang S., Mack B. et al. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 110, № 6. – P. 815–824.
134. Huang H., Campbell S.C., Nelius T. et al. Alpha1-antitrypsin inhibits angiogenesis and tumor growth // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 112, № 6. – P. 1042–1048.
135. [Jedinak A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Jedinak+A%22%5BAuthor%5D)., [Maliar T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Maliar+T%22%5BAuthor%5D). Inhibitors of proteases as anticancer drugs // Neoplasma. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 185–192.
136. Kurash J.K., Shen C.N., Tosh D. Induction and regulation of acute phase proteins in transdifferentiated hepatocytes // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 292, № 2. – P. 342–358.
137. Armstrong P.В., QuigleyJ.P. Alpha 2-macroglobulin: an evolutionary conserved arm of the innate immune system // Dev. Immunol. – 1999. – Vol. 23. – P. 375–390.
138. Smorenburg S.M., Griffini P., Tiggelman A.B. et al. alpha2-Macroglobulin is mainly produced by cancer cells and not by hepatocytes in rats with colon carcinoma metastases in liver // Hepatology. – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 560–570.
139. Goulin-Charnet A., Laune D., Granier C. et al. Alpha 2-macroglobulin, the main serum antiprotease, binds beta 2-microglobulin, the light chain of the class I major histocompartibility complex, which is involved in human disease // J. Clin. Sci. (London). – 2000.— Vol. 98. – P. 427–433.
140. Misra U.K., Pizzo S.V. Regulation of cytosolic phos-pholipase A2 activity in macrophages stimulated with receptor-recognized form of alpha 2-macroglobulin: role in mitogenesis and cell proliferation // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 4069–4078.
141. Jensen P.E., Humle Jorgensen S., Datta P., Sorensen P.S. Significantly increased fractions of transformed to total alpha2-macroglobulin concentrations in plasma from patients with multiple sclerosis // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1690, № 3. – P. 203–207.
142. Gunnarsson M., Sundstrom P., Stigbrand T., Jensen P.E. Native and transformed alpha2-macroglobulin in plasma from patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. – 2003. – Vol. 108, № 1. – P. 16–21.
143. Hermogenes A.L., Richardson M., Magalhaes A. et al. Interaction of a plasminogen activator proteinase, LV-PA with human alpha2-macroglobulin // Toxicon. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 490–494.
144. Virca G.D., Travis J. Kinetics of association of human proteinases with human alpha 2-macroglobulin // J. Biol. Chem. – 1984. – Vol. 259, № 14. – P. 8870–8874.
145. Tseng Y.L., Wu W.B., Hsu C.C. et al. Inhibitory effects of human alpha2-macroglobulin and mouse serum on the PSGL-1 and glycoprotein Ib proteolysis by a snake venom metalloproteinase, triflamp // Toxicon. – 2004. – Vol. 43, №7. – P. 769–777.
146. Ikari Y., Mulvihill E., Shwartz S.M. Alpha 1-proteinase inhibitor, alpha 1-antichymotrypsin, and alpha 2-macroglobulin are the antiapoptotic factors of vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 11798–11803.
147. Birkenmeier G. Targeting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin // Mod. Asp. Immunobiol. – 2001. – Vol. 2. – P. 32–36.
148. Foca С., Moses E.K., Quinn M.A. et al. Differential expression of the alpha 2-macroglobulin receptor and receptor associated protein in normal human endometrium and endometrical carcinoma // Mol. Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 6. – P. 921–927.
149. Misra U.K., Gonzalez-Gronow M., Gawdi G. et al. A novel receptor function for the heat shock protein Grp78: silencing of Grp78 gene expression attenuates alpha2M\*-induced signalling // Cell Signal. – 2004. – Vol. 8. – P. 929–938.
150. Li Y., Wood N., Parsons P.G. et at. Expression of alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein on surfaces of tumor cell: a study using flow cytometry // Cancer Lett. – 1997. – Vol. 111. – P. 199–205.
151. Yamamoto N., Ikeda K., Ohshima K. et al. Expression and cellular localization on low-density lipoprotein re'ceptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor in human glioblastoma in vivo // Brain Tumor Pathol. – 1998. – Vol. 15. – P. 23–30.
152. Fabrizi C., Businaro R., Lauro G.M., Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? // J. Neurochem – 2001. – Vol. 78, № 2. – P. 406–412.
153. Asplin I.R., Misra U.K., Gawdi G. et al. Selective upregulated expression of the alpha 2-macroglobulin signaling receptor in highly metastatic 1-LN prostate carcinoma cells // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 383. – P. 135–141.
154. Gourine A.V, Gourine V.N, Tesfaigzi Y. et al. Role of alpha(2)-macroglobulin in fever and cytokine responses induced by lipopolysaccharide in mice // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 283, № 1. – P. 218–226.
155. Gunnarsson M., Sundstrom P., Stigbrand T., Jensen P.E. Native and transformed alpha2-macroglobulin in plasma from patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. – 2003. – Vol. 108, № 1. – P. 16–21.
156. Garber T.R., Gonias S.L., Webb D.J. Interleukin-4 and IL-10 bind covalently to activated human alpha2-macroglobulin by a mechanism that requires Cys949 // J. Interferon Cytokine Res. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 125–131.
157. Mathew S., Arandjelovic S., Beyer W.F. et al. Characterization of the interaction between alpha2-macroglobulin and fibroblast growth factor-2: the role of hydrophobic interactions // Biochem. J. – 2003. – Vol. 374. – P. 123–129.
158. Oleksyszyn J., Augustine A.J. Plasminogen modulation of IL-1-stimulated degradation in bovine and human articular cartilage explants. The role of the endogenous inhibitors: PAI-1, alpha 2-antiplasmin, alpha 1-PI, alpha 2-macroglobulin and TIMP // Inflamm. Res. – 1996. – Vol. 45, № 9. – P. 464–472.
159. Makis A.C., Hatzimichael E.C., Mavridis A., Bourantas K.L. Alpha-2-macroglobulin and interleukin-6 levels in steady-state sickle cell disease patients // Acta Haematol. – 2000. – Vol. 104, № 4. – P. 164–168.
160. Kobayasi H., Carrasquillo J.A., Paik C.H. et al. Differences of biodistribution, pharmacokinetics, and tumor targeting between interleukins 2 and 15 // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 3577–3583.
161. Zorina V.V, Levchenco V.G, Zorina R.M et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Alpha-2-Macroglobulin, Pregnancy Zone Protein and Their Complexes with IgG in Sera of Healthy Non-Pregnant and Pregnant Woman, and Patients with Breast Cancer // Russ. J. Immunol. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 71–76.
162. Motomiya Y., Ando Y., Haraoka K. et al. Circulating level of alpha2-macroglobulin-beta2-microglobulin complex in hemodialysis patients // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64, № 6. – P. 2244–2252.
163. Ylipahkala H., Halleen J.M., Kaija H. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5B circulates in human serum in complex with alpha2-macroglobulin and calcium // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 308, № 2. – P. 320–324.
164. Cvirn G., Gallistl S., Koestenberger M. et al. Alpha 2-macroglobulin enhances prothrombin activation and thrombin potential by inhibiting the anticoagulant protein C/protein S system in cord and adult plasma // Thromb. Res. – 2002. – Vol. 105, № 5. – P. 433–439.
165. Stassen J.M., Arnout J., Deckmyn H. The hemostatic system // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11, № 17. – P. 2245–2260.
166. Mohacsi A., Fulop T.Jr., Kozlovszky B. et al. Sera and leukocyte elastase-type protease and antiprotease activity in healthy and atherosclerotic subjects of various ages // J. Gerontol. – 1992. – Vol. 47, № 5. – P. 154–158.
167. Banbula A., Zimmerman T.P., Novokhatny V.V. Blood inhibitory capacity toward exogenous plasmin // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 241–246.
168. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии – Минск: Беларусь, – 1991. – С. 191.
169. Asakura H., Jokaji H., Saito M. et al. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1994. – Vol. 5, № 5. – P. 829–832.
170. Jinbo T., Sakamoto T., Yamamoto S. Serum alpha2-macroglobulin and cytokine measurements in an acute inflammation model in rats // Lab. Anim. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 153–157.
171. Tesarova P., Kvasnicka J., Umlaufova A., Homolkova J., Kalousova M., Tesar V. Acute phase proteins in female patients with breast carcinoma // Sb. Lek. – 2003. – Vol. 104, № 2. – P. 121–132.
172. Wasiluk A., Dabrowska M., Jaworski S., Prokopowicz J. Levels of alpha-2-macroglobulin in blood serum of women giving birth to hypotrophic and eutrophic newborns // Przegl. Lek. – 2000. – Vol. 57, № 12. – P. 717–719.
173. Чуpляев Ю.А., Гpигоpьев Е.В., Шеpстобитов А.В. и др. Хаpактеpистика некотоpых компонентов системной воспалительной pеакции у больных с pаспpостpаненным пеpитонитом // Анестезиол. и реаниматол. – 2003. – № 2. – С. 31–33.
174. Kurash J.K, Shen C.N, Tosh D. Induction and regulation of acute phase proteins in transdifferentiated hepatocytes // Exp. Cell. Res. – 2004. – Vol. 292, № 2. – P. 342–358.
175. Baldo B.A. Inflammation, counter irritation and rat serum acute phase alpha 2- macroglobulin levels // Agents Actions. – 1982. – Vol. 12. – P. 333–339.
176. van Gool J., van Vugt H., de Bont E. Alpha 2-macroglobulin and fibrinogen modulate inflammatory edema in man // Inflammation. – 1990. – Vol. 14, № 3. – P. 275–283.
177. Ritchie R.F., Palomaki G.E., Neveux L.M. et al. Reference distributions for alpha2-macroglobulin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort // J. Clin. Lab. Anal. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P.139–147.
178. Isaac L., Florido M.P., Fecchio D., Singer L.M. Murine alpha 2-macroglobulin increase during inflammatory responses and tumor growth // Inflamm. Res. – 1999. – Vol. 48. – P. 446–452.
179. Kanoh Y., Ohtani N., Ohara T. et al. Progression of prostate cancer: diagnostic and prognostic utility of prostate-specific antigen, alpha2-macroglobulin, and their complexes // Oncol. Rep. – 2001. – Vol. 8, № 3. – P. 515–519.
180. Zietek Z., Iwan-Zietek I., Kotschy M., Tyloch F., Zastawna E. The activity of alpha-2 macroglobulin in the blood of patients with prostatic carcinoma // Pol. Merkuriusz. Lek. – 1997. – Vol. 2, № 9. – P. 196–198.
181. Smorenburg S., Griffini P., Tiggelman A. et al. alpha2-Macroglobulin is mainly produced by cancer cells and not by hepatocytes in rats with colon carcinoma metastases in liver // Hepatology. – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 560–570.
182. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США // Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). – М.: Медицина, 1979. – С. 296.
183. Доклінічні дослідження лікарських засобів // Методичні рекомендації. – Під ред. О.В. Стефанова. Київ, 2001. – С. 368.
184. Ушморов А.Г. Оценка действия противоопухолевых препаратов на сформировавшиеся опухоли в эксперименте // Эксперим. онкол. – 1989. – Т. 1, № 6. – С.72–73.
185. Weibull W., Sweden S. A statistical disturbation function of wide applicapility // J. Appl. mech. – 1951. – Vol. 18. – P. 293–297.
186. Niewczas M., Paczek L., Krawczyk M. et al. Enzymatic activity of cathepsin B, cathepsin B and L, plasmin, trypsin and collagenase in hepatocellular carcinoma // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2002. – Vol. 108, № 1. – P. 653–662.
187. Акбашева О.Е., Суханова Г.А. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в плазме крови мышей при опухолевом росте // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 7. – С. 69–72.
188. Yang S.F., Hsieh Y.S., Tsai C.H. et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1/tissue type plasminogen activator ratio in oral submucous fibrosis // Oral Dis. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 234–238.
189. Norwitz E.R., Snegovskikh V., Schatz F. et al. Progestin inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidual stromal cells: implications for parturition // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 382–388.
190. Harbeck N., Kates R.E., Look M.P. et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424) // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62, № 16. – P. 4617–4622.
191. Whitley B.R., Beaulieu L.M., Carter J.C., Church F.C. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt regulates the balance between plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase to promote migration of SKOV-3 ovarian cancer cells // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 104, № 2. – P. 470–479.
192. Trachte A.L., Suthers S.E., Lerner M.R. et al. Increased expression of alpha-1-antitrypsin, glutathione S-transferase pi and vascular endothelial growth factor in human pancreatic adenocarcinoma // Am. J. Surg. – 2002. – Vol. 184, № 6. – P. 642–647.
193. Zelvyte I., Sjogren H.O., Janciauskiene S. Effects of native and cleaved forms of alpha1-antitrypsin on ME 1477 tumor cell functional activity // Cancer Detect. Prev. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 256–265.
194. Solakidi S., Dessypris A., Stathopoulos G.P. et al. Tumour-associated trypsin inhibitor, carcinoembryonic antigen and acute-phase reactant proteins CRP and alpha1-antitrypsin in patients with gastrointestinal malignancies // Clin. Biochem. – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 56–60.
195. Verspaget H.W. Proteases as prognostic markers in cancer // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 790–791.
196. Calkins C.C., Sloane B.F. Mammalian cysteine protease inhibitors: biochemical properties and possible roles in tumor progression // Biol. Chem. – 1995. – Vol. 376, № 2. – P. 71–80.
197. Koo P.H. Human a2-macroglobulin: a major serum factor cytotoxic for tumor cells // Cancer Lett. – 1983. – Vol. 18, № 2. – P. 169–177.
198. Герштейн Е.С., Медведева С.В., Бабкина И.В. и др. Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и их ингибитор PAI-1 в меланомах и доброкачественных пигментных новообразованиях кожи // **Бюл. эксперим. биол. и мед.** – 2001. – Т. 132, № 7, С. 71–76.
199. Hartmann J.T., Lipp H.P. Toxicity of platinum compounds // Expert. Opin. Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, № 6. – P. 889–901.
200. Barnes K.R., Lippard S.J. Cisplatin and related anticancer drugs: recent advances and insights // Met. Ions Biol. Syst. – 2004. – Vol. 42. – P. 143–177.
201. Adamo V., Ferraro G., Pergolizzi S. et al. Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 525–531.
202. Smith J.A., Brown J., Martin M.C. et al. An in vitro study of the inhibitory activity of gemcitabine and platinum agents in human endometrial carcinoma cell lines // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 314–319.
203. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 4. – P. 351–360.
204. Argiris A., Li Y., Murphy B.A. et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 262–268.
205. Decatris M.P., Sundar S., O'Byrne K.J. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status // Cancer Treat. Rev. – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 53–81.
206. [Sigounas G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sigounas+G%22%5BAuthor%5D)., [Sallah S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sallah+S%22%5BAuthor%5D)., [Sigounas V.Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sigounas+VY%22%5BAuthor%5D). Erythropoietin modulates the anticancer activity of chemotherapeutic drugs in a murine lung cancer model // [Cancer Lett.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Cancer%20Lett.');) – 2004. – Vol. 214, № 2. – P. 171–179.
207. Miyahara Y., Yoshida S., Motoyama S. et al. Effect of cis-diammine dichloroplatinum on vascular endothelial growth factor expression in uterine cervical carcinoma // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 33–39.
208. Del Bello B., Valentini M.A., Mangiavacchi P. et al. Role of caspases-3 and -7 in Apaf-1 proteolytic cleavage and degradation events during cisplatin-induced apoptosis in melanoma cells // Exp. Cell. Res. – 2004. – Vol. 293, № 2. – P. 302–310.
209. Miyamoto H., Murakami T., Tsuchida K. et al. Tumor-stroma interaction of human pancreatic cancer: acquired resistance to anticancer drugs and proliferation regulation is dependent on extracellular matrix proteins // Pancreas. – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 38–44.
210. Sherman-Baust C.A., Weeraratna A.T., Rangel L.B. et al. Remodeling of the extracellular matrix through overexpression of collagen VI contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells // Cancer Cell. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 377–386.
211. Gottesman M.M. Mechanisms of cancer drug resistance // Annu. Rev. Med. – 2002. – Vol. 53. – P. 615–627.
212. Lage H., Dietel M. Multiple mechanisms confer different drug-resistant phenotypes in pancreatic carcinoma cells // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 128, № 7. – P. 349–357.
213. Stein W.D., Litman T., Fojo T., Bates S.E. A Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) database analysis of chemosensitivity: comparing solid tumors with cell lines and comparing solid tumors from different tissue origins // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 8. – P. 2805–2816.
214. Yasuno T., Matsumura T., Shikata T. et al. Establishment and characterization of a cisplatin-resistant human neuroblastoma cell line // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19, № 5B. – P. 4049–4057.
215. Helleman J., Jansen M.P., Span P.N. et al. Molecular profiling of platinum resistant ovarian cancer // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 118, № 8. – P. 1963–1971.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>