

**КАТЕПСИНЫ КАК МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ**

© М.С. Коваленко, П.А. Кошулько, Н.В. Короткова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

Различают несколько клинических форм рака молочной железы. Это диффузная форма, узловая, а также рак Педжета, соска. Наиболее часто встречаемой формой рака молочной железы является узловая форма, которая встречается в 75-80% случаев. Рак Педжета встречается намного реже, а именно в 3-5% всех случаев, диффузная же форма в 11-15% соответственно.

Одной из самых остро стоящих проблем данной патологии является своевременная и точная диагностика с выбором дальнейшей тактики лечения. Катепсины – это лизосомальные протеазы – группа ферментов, участвующих в регуляции большинства процессов, происходящих в женском организме. Основной целью нашей статьи является обращение внимания на актуальность такой темы для дальнейшего исследования, как маркеры рака молочной железы. Для этого мы проводили анализ статей, публикаций, авторефератов и работ на соискание научной степени. В результате анализа этих данных мы выяснили, что активность катепсинов при раке молочной железы по сравнению с интактной молочной железой значительно возрастает. Уровень катепсина D в несколько раз больше, чем уровень катепсина B. Также было выяснено, что данные вещества участвуют в последующих процессах метастазирования опухоли, деструкции и инвазии. При дальнейшем изучении и совершенствовании методов определения катепсинов в крови предоставляется возможность использования их в качестве маркеров данной патологии задолго до клинических проявлений.

**Ключевые слова:** *катепсин D; рак молочной железы; катепсин B; лизосомальные протеазы.*

**CATHEPSINS AS MARKERS OF MALIGNANT TUMORS OF THE MAMMARY GLANDS**

M.S. Kovalenko, P.A. Koshulko, N.V. Korotkova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

There are several clinical forms of breast cancer. This is a diffuse form, nodular, as well as Paget's cancer of the nipple. The most common form of breast cancer is the nodular form, which occurs in 75-80% of cases. Paget's cancer is much less common, namely in 3-5% of all cases, the diffuse form of 11-15%, respectively.

One of the most acute problems of this pathology is timely and accurate diagnosis with the choice of further treatment tactics. Cathepsins are lysosomal proteases – a group of enzymes involved in the regulation of most processes occurring in the female body. The main purpose of this article is to draw attention to the relevance of this topic for further research, as markers of breast cancer. To do this, we conducted an analysis of articles, publications, abstracts and works

for a scientific degree. As a result of the analysis of these data, we found that the activity of cathepsins in breast cancer is significantly increased compared with the intact mammary gland. The level of cathepsin D is several times greater than the level of cathepsin B. It was also found that these substances are involved in further processes of tumor metastasis, destruction and invasion. Upon further study and improvement of methods for determining cathepsins in the blood, it is possible to use them as markers of this pathology long before clinical manifestations.

**Keywords:** *cathepsin D; breast cancer; cathepsin B; lysosomal proteases.*

Рак молочной железы – это злокачественная опухоль поражающая железистую ткань молочной железы. Это наиболее

часто встречаемая опухоль, форма рака у женщин, как в России, так и в мире (табл. 1, 2).

Таблица 1

Таблица 2



ВЕДУЩИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ В СТРУКТУРЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (%)\*  
ИСТОЧНИК: МНИОИ ИМЕНИ П.А. ГЕРЦЕНА.

1 Кожа	12,6
2 Молочная железа	11,5
3 Трахея, бронхи, легкое	10,1
4 Ободочная кишка	6,8
5 Предстательная железа	6,6
6 Желудок	6,0
7 Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	4,9
8 Лимфатическая и кровеносная ткань	4,7
9 Тело матки	4,2
10 Почка	4,0
11 Поджелудочная железа	3,0
12 Шейка матки	2,8
13 Мочевой пузырь	2,8
14 Яичник	2,4
15 Другое	17,6

\*Учитывались оба пола.

Для начала рассмотрим катепсин D, являющийся наиболее важным и ярким представителем катепсинов.

В исследовании было взято 226 пациенток. Для проверки производился забор материала для исследования в тканях перифокальной зоны, в зоне одиночной опухоли, метакронной, а также в зоне синхронной опухоли [1]. Конкретно исследовалась активность катепсина D. Во всех исследованиях забранного материала активность катепсина D была больше чем

в здоровой ткани в 1,5 раза (табл. 3-5). В области одиночной опухоли данный показатель больше в 3,1 и 1,6 раза, чем в интактной ткани (табл. 3). При рассмотрении синхронной опухоли на уровень активности катепсина, оказалось, что она увеличена в 2,4 и 1,4 раза соответственно (табл. 4). Самая маленькая активность характерна для зоны метакронной опухоли, составляя при этом 2,4 и 1,5 раз. На основе этих данных можно предположить наименьшую злокачественность мета-

хронной опухоли по сравнению с остальными опухолями. Далее были рассмотрены перифокальные зоны данных опухолей [2]. Если брать во внимание перифокальную зону метасинхронной опухоли, то можно отметить что активность катепсина D в данной области в 2,1 раза больше чем в интактной области и 1,5 раза больше чем в центральной области опухоли. Данные результаты схожи с полученными данными из перифокальной зоны одиноч-

ной опухоли. Самая же меньшая концентрация в данном случае характерна для синхронной опухоли и она составляет 1,5 раза. Полученные данные говорят нам о том, что протеолитическая активность в ткани опухоли повышена вне зависимости от формы данной опухоли. Это в очередной раз подтверждает роль катепсинов как веществ, участвующих в процессах метастазирования и инвазии злокачественных опухолей молочной железы [3-5].

Таблица 3

***Показатели гидролитической активности ткани одиночной злокачественной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны***

Показатель	Интактная молочная железа	Злокачественная опухоль	Перифокальная зона опухоли
Катепсин D, нмоль/мг белка	440±11,2	688±14,3*	944±15,2*+

*Примечание:* В таблицах 3-5  $p < 0,05$ : \* по сравнению с интактной тканью, + по сравнению с опухолью.

Таблица 4

***Показатели гидролитической активности ткани синхронной злокачественной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны***

Показатель	Интактная молочная железа	Злокачественная опухоль	Перифокальная зона опухоли
Катепсин D, нмоль/мг белка	440±11,2	624±32,2*	624±28,6*

Таблица 5

***Показатели гидролитической активности ткани метасинхронной злокачественной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны***

Показатель	Интактная молочная железа	Злокачественная опухоль	Перифокальная зона опухоли
Катепсин D, нмоль/мг белка	440±11,2	688±24,3*	1008±74,3*+

Однако, в патогенезе злокачественных новообразований молочной железы важную роль играет не только катепсин D [6-9]. Другой автор в своём исследовании использует сыворотку крови, спинномозговую жидкость, слюну, желчь и мочу контрольной группы пациентов (т.е условно здоровых) и больных женщин. У контрольной группы обследуемых уровень прокатепсина B не повышен (табл. 6). Это говорит нам об отсутствии протеолитической активности в ткани интактной молочной железы, а следовательно и

об отсутствии у обследуемых очагов злокачественности. У группы больных женщин отмечается повышение концентрации прокатепсина и катепсина B в сыворотке, по сравнению с контрольной группой. Это говорит нам о высокой протеолитической активности данных катепсинов при наличии очагов злокачественности в организме человека. Опираясь на полученные нами данные мы можем предположить возможность использования данных веществ в качестве диагностический маркеров данных патологии не только при явных

клинических проявлениях, но и задолго до активных проявлений болезни [10-13]. Также возможно использование данных катепсинов в диагностике рака простаты, желудка и лёгких [14-16]. Дальнейшее изучение катепсинов позволит нам найти более дешёвую и своевременную альтернативу существующим на данный момент

онкомаркерам. При заблаговременном выявлении данного заболевания и начале лечения индекс выживаемости намного больше, как и намного меньше вероятность осложнений и метастазирования в соседние органы, а также возможно быстрое восстановление менструальной функции [17].

Таблица 6

**Концентрация прокатепсина В в сыворотке крови в контрольной группе практически здоровых исследуемых и больных раком молочной железы до лечения ( $M \pm m$ )**

Показатель	Концентрация прокатепсина В (нг/мл)	Критерии Стьюдента	Критерии Манна-Уитни	Критерии Колмогорова-Смирнова	Критерии Вальда-Вольфовица
Контрольная группа	78,5±5,2 (n=12)				
Рак молочной железы	99,8±13,6 (n=6)	p=0,094	p=0,783	p>0,10	0,223

### Заключение

1. Катепсины являются маркерами для прогнозирования и диагностики рака молочной железы.

2. Уровень активности разных фракций катепсинов при исследовании расходуется.

3. Катепсины имеют важное значение в инвазии и метастазировании злокачественных новообразований.

4. Данная тема является крайне важной, достаточно актуальной и требует дальнейших исследований.

### Литература

- Новикова Е.А., Борисов С.А., Сазонов С.В. Особенности экспрессии топоизомеразы-II альфа в клетках карциномы молочной железы с разным статусом гормональных рецепторов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, №S2. С. 140-141.
- Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Орловская Л.А. Гидролитическая активность ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны при различных вариантах течения рака // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. №4. Р. 34-37.
- Локшина Л.А. Протеолитические ферменты в процессах онкогенеза // Вопросы медицинской химии. 1991. Т. 37, №6. С. 15-21.
- Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Кудлаева А.М., и др. Способ оценки селективного изменения компартиментализации активности лизосомальных цистеиновых протеиназ // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С. 277-284. doi:10.23888/HMJ201862277-284
- Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшеничников А.С., и др. Взаимосвязь окислительного карбо-

- нирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 5, №3. С. 338-351. doi:10.23888/HMJ20173338-351
- Гашенко Е.А., Лебедева В.А., Коваленко В.Ф., и др. Концентрации прокатепсина В и ингибитора цистеиновых протеаз цистатина С в биологических жидкостях при развитии опухолей // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, №4. С. 110-115.
- Фомина М.А., Кудлаева А.М. Изучение *in vitro*-воздействия L-карнитина на лизосомальный цистеиновый протеолиз изолированно и на фоне оксидативного стресса // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. №1. С. 55-59.
- Фомина М.А., Кудлаева А.М., Рябков А.Н. Влияние L-карнитина *in vitro* на активность лизосомальных цистеиновых протеиназ и состояние лизосомальной мембраны // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №1. С. 14-20. doi:10.23888/PAVLOVJ2017114-20
- Фомина М.А., Терентьев А.А. Влияние аргинина на активность и компартиментализацию ли-

- зосомальных цистеиновых протеиназ паренхиматозных органов при оксидативном стрессе на фоне экспериментальной гипергомоцистеинемии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №2. С. 195-212. doi:10.23888/PAVLOVJ2018262195-212
10. Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., Загадаев А.П., и др. Совершенствование вторичной профилактики доклинического рака молочной железы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. №2. С. 20-30.
  11. Анохина И.В. Лечение осложнений и реабилитация больных местно-распространённым раком молочной железы после курсов полихимиотерапии хирургических вмешательств // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №2. С. 50-56.
  12. Мнихович М.В., Чумаченко Е.С., Панкратова Е.С. Оценка морфологических изменений молочной железы при воздействии низкоинтенсивным лазером // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. №1. С. 56-64.
  13. Korolenko T.A., Filatova T.G., Cherkanova M.S., et al. Cystatins: Cysteine proteases regulation and impairments in tumors and inflammation diseases // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2008. Vol. 2, №3. P. 293-297. doi:10.1134/S1990750808030104
  14. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Брук Б.Б. Морфологические особенности паренхиматозно-стромальных контактов в раке легкого с эпителиально-мезинхимальной трансформацией // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №2. С. 14-22.
  15. Акбарова А.В., Аксанов И.М., Арсланбаев Д.Д., и др. К вопросам о современном взгляде на ранний рак желудка // Авиценна. 2019. №40. С. 4-7.
  16. Сорокина М.Г., Фомина М.А., Петров Д.С. Современные представления о роли лизосомальных протеиназ в патогенезе болезни Альцгеймера // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №4. С. 582-588. doi:10.23888/HMJ201864582-588
  17. Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Аристархов Р.В., и др. О влиянии инфрокрасной лазерной терапии на тиреоидный гормональный статус при нарушении менструальной функции // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 4, №2. С. 291-297. doi:10.23888/HMJ20172291-297
- References**
1. Novikova EA, Borisov SA, Sazonov SV. Features of topoisomerase-II alpha expression in breast carcinoma cells with different status of hormonal receptors. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(S2): 140-1. (In Russ).
  2. Frantsiyants YeM, Soldatkina NV, Orlovskaya LA, et al. Tissue hydrolytic activity of breast tumor and its perifocal area in different types of the course of cancer. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2007;(4):27-31. (In Russ).
  3. Lokshina LA. Proteolytic enzymes in oncogenesis processes. *Questions of Medical Chemistry*. 1991; 37(6):15-21. (In Russ).
  4. Fomina MA, Abalenikhina YuV, Kudlaeva AM. Method of evaluation of selective changes in compartmentalization of activity of lysosomal cysteine proteinases. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):277-84. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201862277-284
  5. Kalinin RE, Abalenikhina YuV, Pshennikov AS. Interrelation between oxidative carbonylation of proteins and lysosomal proteolysis of plasma in experimentally modelled ischemia and ischemia-reperfusion. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(3):338-51. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20173338-351
  6. Gashenko EA, Lebedeva VA, Kovalenko VF, et al. Procathepsin b and cystatin c concentration in biological liquids and their role as possible marker in malignancy. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2010;30(4):110-5. (In Russ).
  7. Fomina MA, Kudlaeva AM. *In vitro* studies of L-carnitine action on lysosomal cysteine proteolysis alone and in oxidative stress. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2016;(1):55-9. (In Russ).
  8. Fomina MA, Kudlaeva AM, Ryabkov AN. *In vitro* effect of L-carnitine on the activity of lysosomal cysteine proteases and the state of lysosomal membrane. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(1):14-20. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2017114-20
  9. Fomina MA, Terent'ev AA. The effect of arginine on the activity and compartmentalization of lysosomal cysteine proteinases of parenchymatous organs in oxidative stress on the background of experimental hyperhomocysteinemia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(2): 195-212. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2018262195-212
  10. Kulikov EP, Ryazancev ME, Zagadaev AP. Improvement of secondary prevention of the preclinical breast cancer. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2013;(2):20-30. (In Russ).
  11. Anohina IV. Treatment of complications and rehabilitation of patients with locally advanced breast cancer after courses of chemotherapy and surgical interventions. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2015;(2):50-6. (In Russ).
  12. Mníchovich MV, Chumachenko ES, Pankratova ES. Estimation of the morphological changes of the mammary gland when exposed to a low-intensity laser. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2006;(1):56-64. (In Russ).
  13. Korolenko TA, Filatova TG, Cherkanova MS, et al. Cystatins: Cysteine proteases regulation and impairments in tumors and inflammation diseases. *Bi-*

- ochemistry (Moscow), Supplement Series B: Bio-medical Chemistry*. 2008;2(3):293-7. doi:10.1134/S1990750808030104
14. Vasilenko IV, Kondratyuk RB, Bruk BB. Morphological features of the paren-hymal-stromal interaction zone in lung cancer with epithelial-mesenchymal transition. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2014;(2):14-22. (In Russ).
15. Akbarova AV, Aksanov IM, Arslanbaev DD, et al. To questions about the modern view on early gastric cancer. *Avicenna*. 2019;(40):4-7. (In Russ).
16. Sorokina MG, Fomina MA, Petrov DS. Modern views on the role of lysosomal proteinases in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):582-8. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201864582-588
17. Titova LJ, Aristarhov VG, Aristarhov RV, et al. Laser therapy in the treatment of infertility and menstrual function against the background of autoimmune thyroiditis. *Nauka Molodykn (Eruditio Juvenium)*. 2017;4(2):291-7. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20172291-297

---

#### Информация об авторах [Authors Info]

\***Коваленко Максим Сергеевич** – к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: mskovalenko@yandex.ru  
SPIN: 6681-6123, ORCID ID: 0000-0002-2275-5426, Researcher ID: T-5410-2017.

**Maksim S. Kovalenko** – PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: mskovalenko@yandex.ru  
SPIN: 6681-6123, ORCID ID: 0000-0002-2275-5426, Researcher ID: T-5410-2017.

**Кошулько Павел Александрович** – ординатор 2 года кафедры акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.  
ORCID ID: 0000-0003-2806-4017.

**Pavel A. Koshulko** – 2 years-Resident Physician of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
ORCID ID: 0000-0003-2806-4017.

**Короткова Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.  
SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450.

**Natalya V. Korotkova** – PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with Course of Clinico-Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450.

---

**Цитировать:** Коваленко М.С., Кошулько П.А., Короткова Н.В. Катепсины как маркеры злокачественных новообразований молочных желёз // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 301-306. doi:10.23888/HMJ201972301-306

**To cite this article:** Kovalenko MS, Koshulko PA, Korotkova NV. Catepsins as markers of malignant tumors of the mammary glands. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):301-6. doi:10.23888/HMJ201972301-306

**Поступила / Received:** 22.02.2019  
**Принята в печать / Accepted:** 20.06.2019