

Г. П. Лабунец¹, соискатель;
И. Л. Вовчук¹, д.б.н., доцент;
Н. А. Орел², зав. онкологическим отделением ОПАБ;
В. Ю. Бескодарная¹, аспирант

¹Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра биохимии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина, тел.: (0482)68 78 75,
e-mail: irvov@mail.ru;

²Одесский областной онкологический диспансер, лаборатория патоморфологии,
ул. Неждановой, 32, Одесса, 65055, Украина, тел.: (0482) 23 43 87

АКТИВНОСТЬ КАТЕПСИНА *H* В ОПУХОЛЕВОЙ И ГРАНИЧАЩЕЙ С НЕЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПРОТОВО- ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследована активность катепсина *H* в протоково-инфильтративной опухоли и в граничащей с нею ткани молочной железы женщин. В опухоли молочной железы установлено повышение содержания белка по сравнению с ее неизменной тканью. Прогрессия опухоли сопровождается повышением активности катепсина *H*. Максимальная активность катепсина *H* в граничащей с опухолью ткани установлена на II стадии развития опухоли, а в тканях самой опухоли – на II–III стадии ее развития.

Ключевые слова: катепсин *H*, протеолиз, опухоль, молочная железа.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости женщин. В Украине заболеваемость РМЖ женщин в возрасте 40–45 лет составляет 61,4, а в возрасте 50–55 лет – 120,0 случаев на 100 тыс населения [3]. В классификации РМЖ выделяют рак *in situ* протоковый и дольковый (составляют около 2 % всех форм), инфильтративные формы этих вариантов и особые или редкие формы РМЖ (тубулярная, папиллярная, медуллярная, слизистая и др.) [4]. Среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаемыми являются: инфильтративно-протоковая форма рака молочной железы [6] с преобладанием внутрипротокового компонента (около 60 %) и дольково-инфильтративная форма (около 25 %), которая характеризуется мультицентричным и двусторонним поражением молочных желез [4]. Встречаются также смешанные формы различных вариантов РМЖ.

Заболеваемость РМЖ имеет 2 пика: 1-й приходится на возрастную группу 40–45 лет (пременопаузальный рак), 2-й – после 50–55 лет (постменопаузальный рак)[3].

Для многих типов опухолей человека, таких как рак молочной железы [17], легких [22], мозга [23], желудочно-кишечного тракта [13], меланомы [24, 20],

менингиомы [12] показано увеличение активности протеолитических ферментов в опухолевой ткани. Протеолитические ферменты принимают участие в основных процессах опухолевой прогрессии, таких как ангиогенез, пролиферация и метастазирование [18]. Одним из наименее исследованных протеолитических ферментов является катепсин *H* (КФ 3.4.22.16), который относится к цистеиновым протеиназам. По мнению некоторых авторов, этот фермент принимает участие в деструкции компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны и, тем самым, способствует пролиферации и метастазированию опухолевых клеток [1, 16]. В отличие от других протеиназ катепсин *H* обладает как протеиназной, так и экзопептидазной активностью [12]. Однако биологическая роль катепсина *H* в неоплазии человека изучена еще недостаточно. Практически не изучены возрастные особенности активности катепсина *H* при опухолевом процессе в молочной железе женщин.

В связи с этим цель исследования состояла в изучении активности катепсина *H* в опухолевой ткани протоково-инфильтративной формы РМЖ для разработки дополнительных биохимических методов диагностики.

Материалы и методы

В ходе работы были исследованы: 1) 56 образцов тканей без новообразований (граничащих с опухолью); 2) 65 образцов с протоково-инфильтративной формой рака молочной железы. Биохимические исследования в образцах злокачественного новообразования молочной железы были проведены на I–II, II, II–III и III стадиях развития протоково-инфильтративной формы РМЖ. Данная патология молочной железы по гистологической классификации представляет собой узловое образование плотной консистенции с неровными краями серовато-белого или серого цвета [9]. Патоморфологическую и гистологическую верификацию диагнозов по международной классификации ВОЗ с определением морфологического состояния и степени дифференцирования трансформированных клеток опухолевой ткани осуществляли специалисты сертифицированной и лицензированной патоморфологической лаборатории областного онкологического диспансера г. Одессы.

Взятие анатомического материала для исследований проводили с соблюдением этических и правовых норм Хельсинской декларации 1964 г., Конвенции о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (Конвенция о правах человека и биомедицине 1996 г.), закона Украины «О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку» (1999 г.), что обеспечивалось медицинским учреждением, которое предоставляло материал для исследования, согласно договору о совместных исследованиях. Пациентки были информированы и дали письменное согласие на использование анатомического материала для биохимических исследований.

Образцы тканей замораживали при -18°C непосредственно после взятия их при оперативном вмешательстве. Образцы тканей гомогенизировали с 0,9 % раствором NaCl (в соотношении 1:10) и центрифугировали при 9 000 г в мин (при $+4^{\circ}\text{C}$) в течение 30 мин. В супернатанте определяли содержание белка (в пересчете на 1 г сырой массы) по биуретовому методу и активность катепсина *H* по модифицированному нами методу Бредшоу [10]. Метод определения активности фермента основан на определении продуктов гидролиза белкового субстрата (окситоцина) при длине волны 570 нм. Активность фермента выражали в мкмоль лейцина, образующегося в процессе гидролиза окситоцина, на мг белка в мин при 37°C . Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с U-критерием Манна – Уитни [7]. За статистически достоверное различие между образцами граничащих тканей и тканей с различными стадиями развития опухоли принимали уровень достоверности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что во всех возрастных группах частота встречаемости протоково-инфильтративной формы РМЖ в 1,6 раз выше, чем частота встречаемости дольково-инфильтративной формы (рис. 1).

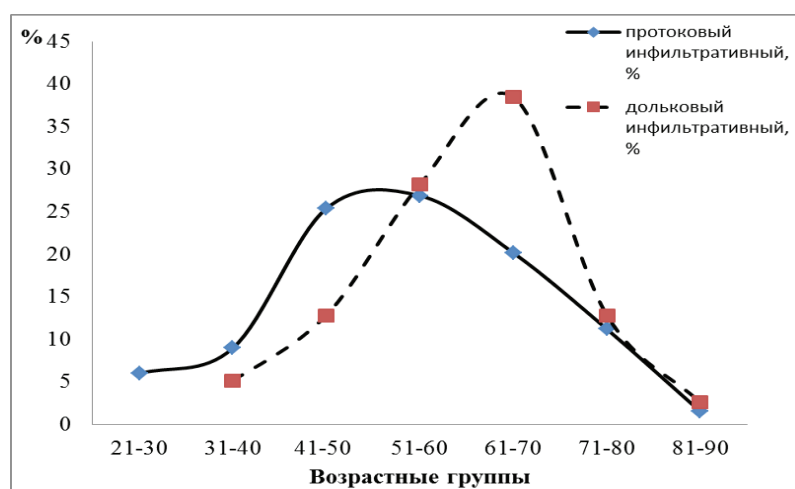


Рис. 1. Частота встречаемости разного возраста женщин (%) с протоково-инфильтративной и дольково-инфильтративной формой рака молочной железы

Примечание: – 21–30 лет (протоково-инфильтративный – $n=8$);
 – 31–40 лет (протоково-инфильтративный – $n=12$; дольково-инфильтративный – $n=2$);
 – 41–50 лет (протоково-инфильтративный – $n=34$; дольково-инфильтративный – $n=5$);
 – 51–60 лет (протоково-инфильтративный – $n=36$; дольково-инфильтративный – $n=11$);
 – 61–70 лет (протоково-инфильтративный – $n=27$; дольково-инфильтративный – $n=15$);
 – 71–80 лет (протоково-инфильтративный – $n=15$; дольково-инфильтративный – $n=5$);
 – 81–90 лет (протоково-инфильтративный – $n=2$; дольково-инфильтративный – $n=1$).

Пик встречаемости протоково-инфильтративной формы РМЖ приходится на 51–60 лет, а пик частоты встречаемости дольково-инфильтративной формы РМЖ – на 61–70 лет. Полученные результаты частично совпадают с результатами исследований других авторов свидетельствующих о том, что протоково-инфильтративная форма РМЖ встречается чаще у пациенток не молодого, а наоборот – преклонного возраста [3].

Содержания белка в ткани протоково-инфильтративной формы РМЖ на всех стадиях развития опухоли в 1,9–2,3 раза превышало содержание белка в ткани, граничащей с опухолью (рис. 2).

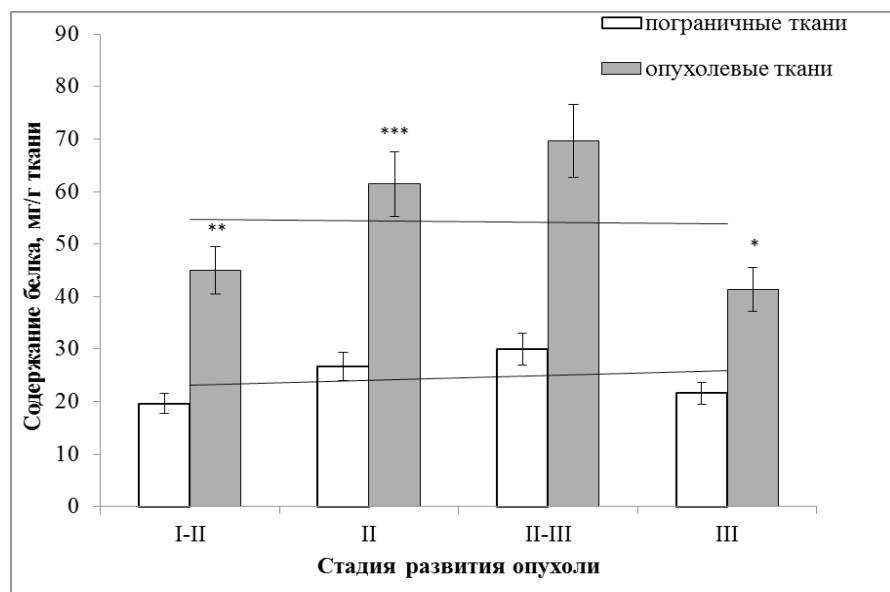


Рис. 2. Содержание белка в граничащих и опухолевых тканях протоково-инфильтративной формы рака молочной железы

Примечание: I–II стадия (граничащая ткань – n=9; опухолевая ткань – n=10); II стадия (граничащая ткань – n=16; опухолевая ткань – n=22); II–III стадия (граничащая ткань – n=19; опухолевая ткань – n=21); III стадия (граничащая ткань – n=12; опухолевая ткань – n=12). Здесь и далее: * – $p \leq 0,1$ (90 %), ** – $p \leq 0,02$ (98 %), *** – $p \leq 0,01$ (99 %) по сравнению с пограничной тканью; _____ – линия тренда.

Содержание белка в опухолевой ткани возрастало в зависимости от стадии развития опухоли. Максимальное содержание белка в ткани опухоли было установлено на II и II–III стадиях развития опухоли. Дальнейшее развитие опухоли (III стадия) сопровождалось снижением содержания белка, что может быть объяснено некротическими изменениями в опухолевой ткани.

Относительная активность катепсина *H* была достоверно выше в опухолевой ткани молочной железы (по сравнению с неизменной граничащей тканью) независимо от стадий развития протоково-инфильтративного РМЖ. На

I–II стадії розвитку опухолі відносна активність була в 5,8 раз вище, ніж в граничущій с опухоллю ткани (рис. 3), на II стадії – в 1,4 раза, на II–III стадії – в 2,9 раза, на III стадії – в 1,3 раза.

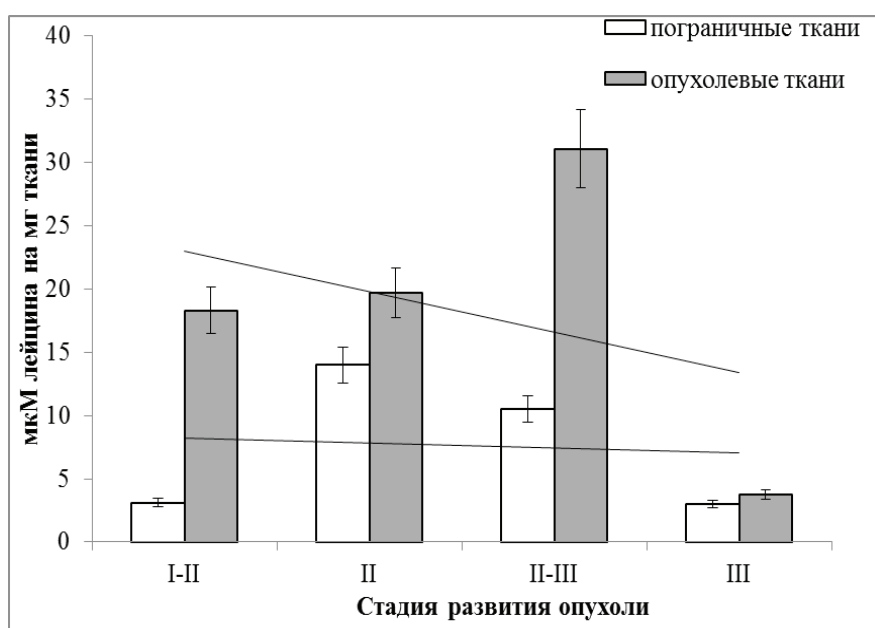


Рис. 3. Относительная активность катепсина *H* в пограничных и опухолевых тканях протоково-инфильтративной формы рака молочной железы

Примечание: I–II стадия (граничащая ткань – $n=8$; опухолевая ткань – $n=10$); II стадия (граничащая ткань – $n=14$; опухолевая ткань – $n=21$); II–III стадия (граничащая ткань – $n=18$; опухолевая ткань – $n=22$); III стадия (граничащая ткань – $n=12$; опухолевая ткань – $n=12$); _____ – линия тренда.

Относительная активность катепсина *H* в процессе развития опухоли имела тенденцию к снижению и на III стадии была в 1,1–4,46 раз ниже, чем на предыдущих стадиях развития опухоли. Максимальная относительная активность катепсина *H* в опухолевой ткани была установлена на I–II, II–III стадиях ее развития. Наблюдаемое повышение активности катепсина *H* может являться следствием: либо увеличения экспрессии фермента [23], либо изменения каскадной активации катепсина *H* путем аутокаталитического процессинга прокатепсина *H* за счет возрастающей концентрации молекул активированного фермента [21], либо следствием снижения активности эндогенных ингибиторов, что совпадает с данными других авторов [1].

Как было показано другими авторами, для клеток опухоли характерно перераспределение лизосом от центра клетки к периферии для их секреции (в частности катепсина *H*) во внеклеточную среду [11], что приводит к деградации

клеточного матрикса и является важным фактором инвазивного роста опухоли, метастазирования и ангиогенеза [19].

Удельная активность катепсина *H* так же, как и относительная активность фермента, изменялась в зависимости от стадии развития протоково-инфильтративного РМЖ (рис. 4). По сравнению с граничащей тканью в ткани опухоли удельная активность катепсина *H* была в 2,4 раза выше на I–II стадии развития опухоли и в 1,5 раза – на II–III стадии ее развития (рис. 3). Максимальной удельной активностью фермента была установлена на I–II стадии развития опухоли. С прогрессией опухоли удельная активность фермента и в ее ткани и в граничащей с ней ткани достоверно снижалась, о чем свидетельствует линия тренда (рис. 3, рис. 4) на фоне практически не меняющегося содержания белка, как в ткани опухоли, так и в граничащей с нею ткани молочной железы.

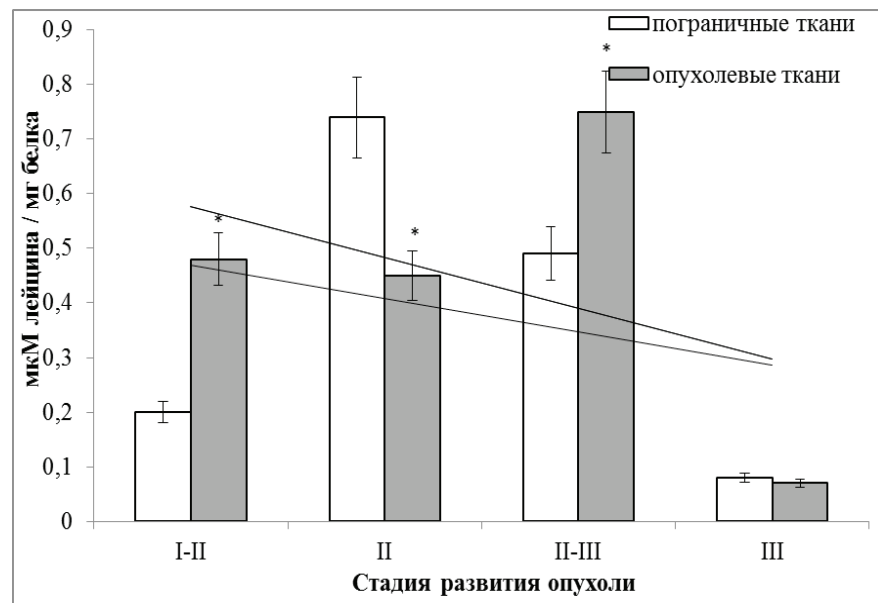


Рис. 4. Удельная активность катепсина *H* в пограничных и опухолевых тканях протоково-инфильтративной формы рака молочной железы

Примечание: I–II стадия (граничащая ткань – $n=8$; опухолевая ткань – $n=10$); II стадия (граничащая ткань – $n=15$; опухолевая ткань – $n=21$); II–III стадия (граничащая ткань – $n=18$; опухолевая ткань – $n=22$); III стадия (граничащая ткань – $n=12$; опухолевая ткань – $n=12$); – линия тренда.

Полученные результаты исследований свидетельствуют об активном участии катепсина *H* на начальных этапах прогрессии опухоли молочной железы, которые сопровождаются локальной деструкцией межклеточного матрикса, что обеспечивает инвазию и метастазирование опухолевых клеток. Метод определения активности катепсина *H* целесообразно использовать в каче-

стве дополнительного исследования на ранних стадиях развития протоково-инфильтративного РМЖ.

Выводы

1. Пик встречаемости протоково-инфильтративной формы РМЖ приходится на 51–60 лет, а дольково-инфильтративной формы РМЖ – на 61–70 лет.

2. Содержания белка в опухолевой ткани в 1,9–2,3 раза выше, чем содержание белка в ткани, граничащей с опухолью. Максимальное содержание белка в ткани опухоли было установлено на II и II–III стадиях ее развития, в а дальнейшем сопровождалось снижением содержания белка.

3. Относительная активность катепсина *H* выше в опухолевой ткани молочной железы, по сравнению с неизменной граничащей тканью независимо от стадии развития опухоли и максимальна на I–II, II–III стадиях.

4. Максимальная удельная активность фермента установлена на I–II стадии развития опухоли. Прогрессия опухоли сопровождается снижением в ней удельной активности катепсина *H* и в граничащей здоровой ткани на фоне практически не меняющегося содержания белка.

Список использованной литературы

1. Васильева О. С. Комплексное участие цистеиновых катепсинов в раковой прогрессии / О. С. Васильева // Электронный научный журнал «Исследовано в России». – 2009. – С. 677–685.
2. Веремеенко К. Н. Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злок ачественных опухолей / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, Д. И. Заболотный // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 217–237.
3. Грибач С. М. Клініко-біологічні особливості перебігу раку молочної залози у хворих похилого віку / С. М. Грибач, Н. В. Бородай, В. Ф. Чехун // Онкологія. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 260–265.
4. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 15–20.
5. Кушлинский Н. Е. Современный возможности клинической биохимии в онкологии / Н. Е. Кушлинский, Н. Н. Трапезников / Клини. лаб. диагностика. – 2000. – № 9. – С. 3–5.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
7. Локшина Л. А. Протеолитические ферменты в процессах онкогенеза / Л. А. Локшина // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 6. – С. 15–20.
8. Хмельницький О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О. К. Хмельницький – СПб.: Сотис. – 1994. – С. 155–300.
9. Bradshaw R. S. The amino acid sequence of bovine carboxypeptidase A / R. S. Bradshaw, L. H. Ericsson, K. A. Walsh et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1969. – Vol. 63, № 4. – P. 1389–1394.
10. Buth H. HaCat keratinocytes secrete lysosomal cysteine proteinases during migration / H. Buth, B. Wolters, V. Hartwig et al. // Eur J Biol Cell. – 2004. – P. 781–795.
11. Chornaya V. Some physicochemical properties of cathepsin H from human meningioma / V. Chornaya, O. Lyannaya // Exp. Oncol. – 2004. – Vol. 26, № 4. – P. 278–281.
12. Del Re E. C. Aterations in cathepsin H activity and protein patterns in human colorectal carcinomas / E. C. del Re, S. Shuja, J. Cai, M. J. Murnane // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 1317–1326.
13. Del Rosso M. Multiple pathways of cell invasion are regulated by multiple families of serine proteases. / M. del Rosso, G. Fibbi, V. Pucci et al. // Clin. Exp. Metastasis. – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 193–207.
14. Egeblad M. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression / M. Egeblad, Z. Werb // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 161–174.

15. Friedrich B. Cathepsins B, H, L and cysteine protease inhibitors in malignant prostate cell lines, primary cultured prostatic cells and prostatic tissue / B. Friedrich, K. Yung, M. Lein et al. // *Eur J Cancer*. – 1999. – V. 35. – P. 138–144.
16. Gabrijelcic D. Cathepsins B, H and L in human breast carcinoma / D. Gabrijelcic, B. Svetic, D. Spaic et al. // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1992. – Vol. 30. – P. 69–74.
17. Gocheva V. Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion / V. Gocheva, J. A. Joyce // *Cell Cycle*. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 60–64.
18. Joice J. A. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis / A. J. Joyce, A. Baruch, K. Chehade et al. // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 5. – № 5. – P. 443–453.
19. Kageshita T. Biochemical and immunohistochemical analysis of cathepsins B, H, L and D in human melanocytic tumors / T. Kageshita, A. Yoshii, T. Kimura, K. Maruo, T. Ono, M. Himeno, Y. Nishimura // *Arch. Dermatol. Res.* – 1995. – Vol. 287. – P. 266–272.
20. Kos J. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer / J. Kos, B. Werle, T. Lah et al. // *Int J Biol Markers*. – 2000. – № 15. – P. 84–90.
21. Schweiger A. Cysteine proteinase cathepsin H in tumors and sera of lung cancer patients: relation to prognosis and cigarette smoking / A. Schweiger, A. Staib, B. Werle et al. // *Br. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 82. – P. 782–788.
22. Sivaparvathi M. Expression and the role of cathepsin H in human glioma progression and invasion / M. Sivaparvathi, R. Sawaya, Z. L. Gokaslan, S. K. Chintala, J. S. Rao, K. S. Chintala // *Cancer Lett*. – 1996. – Vol. 104. – P. 121–126.
23. Sloane B. F. Cathepsin B and tumor proteolysis: contribution of the tumor microenvironment / B. F. Sloane, S. Yan, I. Podgorski et al. // *Semin. Cancer Biol.* – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 149–157.
24. Turk B. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers / B. Turk, D. Turk, V. Turk. // *Biochem. Biophys. Acta*. – 2000. – Vol. 1477. – P. 98–111.
25. Turk V. Cysteine cathepsins (proteases) – on the main stage of cancer? / V. Turk, J. Kos, B. Turk // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 409–410.
26. Vasiljeva O. Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets / O. Vasiljeva, T. Reinheckel, C. Peters et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – V. 13, № 4. – P. 387–403.
27. Woodhouse E. General mechanisms of metastasis / E. Woodhouse, R. F. Chuaqui, L. A. Liotta // *Cancer*. – 1997. – Vol. 80, № 8 – P. 1529–1537.
28. Zetter B. R. Angiogenesis and tumor metastasis / B. R. Zetter // *Annu Rev Med*. – 1998. – Vol. 49. – P. 407–414.

Стаття поступила в редакцію 16.06.2015

Г. П. Лабунец¹, І. Л. Вовчук¹, Н. А. Орел², В. Ю. Бескодарна¹

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра біохімії, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна. тел.: (0482)687875, e-mail: irvov@mail.гу;

²Одеський обласний онкологічний диспансер, лабораторія патоморфології, вул. Нежданової, 32, Одеса, 65055, Україна, тел.: (0482) 23-43-87

АКТИВНІСТЬ КАТЕПСИНУ Н В ПУХЛИННІЙ І ОТОЧУЮЧІЙ ПУХЛИНУ ТКАНИНІ У ЖІНОК З ІНФІЛЬТРАТИВНО-ПРОТОКОВОЮ ФОРМОЮ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме

Рак молочної залози (РМЗ) займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності жінок, а найчастіше зустрічається інфільтративно-протокова форма. Для багатьох типів пухлин людини показано збільшення активності протеолітичних ферментів, які беруть участь в ангиогенезі, проліферації та метастазуванні. Проте біологічна роль катеписину Н в неоплазії людини вив-

чена недостатньо. Мета дослідження полягала у вивченні активності катепсину H в пухлинній тканині протоково-інфільтративної форми РМЗ для розробки додаткових біохімічних методів діагностики. У супернатанті визначали вміст білка за біуретовим методом і активність катепсину H за методом Бредшоу. Активність фермента виражали в мкмоль лейцину, що утворюється в процесі гідролізу окситоцину, на мг білка за хв при 37 °С. Статистичне опрацювання результатів досліджень проводили відповідно до U- критерію Манна — Уїтні. Результати досліджень свідчать про активну участь катепсину H на початкових етапах прогресії пухлини молочної залози, які супроводжуються локальною деструкцією міжклітинного матриксу, що забезпечує інвазію і метастазування пухлинних клітин. Показано, що пік зустрічальності протоково-інфільтративної форми РМЗ припадає на 51–60 років, а часточково-інфільтративної форми РМЗ – на 61–70 років. Встановлено, що вміст білка в пухлинній тканині в 1,9–2,3 рази вище, ніж вміст білка в тканині, що межує з пухлиною. Максимальний вміст білка в тканині пухлини встановлений на II і II–III стадіях її розвитку, а в подальшому супроводжувався зниженням змісту білку. Показано, що відносна активність катепсину H вище в пухлинній тканині молочної залози, в порівнянні з незміненою оточуючою тканиною незалежно від стадії розвитку пухлини і максимальна на I–II, II–III стадії. Максимальна питома активність ферменту встановлена на I–II стадії розвитку пухлини. Прогресія пухлини супроводжується зниженням питомої активності катепсину H в пухлині та в оточуючій здоровій тканині на фоні вмісту білку, що практично не змінюється. Метод визначення активності катепсину H доцільно використовувати як додаткове дослідження на ранніх стадіях розвитку протоково-інфільтративного РМЗ.

Ключові слова: катепсин H, протеоліз, пухлина, молочна залоза.

G. P. Labunets¹, I. L. Vovchuk¹, N. A. Orel², V. Y. Beskodarna¹

¹Odessa National Mechnikov University, Department of Biochemistry, 2, Dvoryanskaya St., Odessa, 65082, Ukraine, tel.: (0482)687875, e-mail: irvov@mail.ru,

²Odessa Regional Oncologic Dispensary, laboratory of patomorphology, 32, Nezhdanova st., Odessa, 65055, Ukraine, tel.: (0482) 23-43-87

ACTIVITY OF CATHEPSIN H IN BREAST TUMORS AND ADJACENT TISSUES IN WOMEN WITH INFILTRATING DUCTAL BREAST CANCER

Abstract

The cancer of mammary gland (CMG) occupies a leading place in the structure of oncologic morbidity of women, and most often there is an infiltrating-ductal form. For many types of tumours of man the increase of activity of proteolytic enzymes, that takes part in an angiogenesis, prolyferation and innidiation, is shown. However the biological role of cathepsin of H in neoplasm of human is not studied enough. A research aim consisted of study of activity of cathepsin of H in tumour fabric of infiltrating-ductal form of CMG for development of additional biochemical methods of diagnostics. In supernatant determined maintenance of albumen on a biuret meth-

od and activity of cathepsin of H on the method of Bredshaw. Activity of enzyme was expressed in mkm leucine appearing in the process of hydrolysis of oxytocinum, on the mg of albumen in mines at 37 °C. Statistical treatment of the results of the researches was conducted in accordance with U- by a criterion god Mann-Whitney. The results of the researches testify to active voice of cathepsin of H on the initial stages of progression mastoncuss that is accompanied by local destruction of intercellular matrice, that provides an invasion and innidiation of tumour cells. It is shown that a peak of meeting of infiltrating-ductal form of CMG is on 51-60, and lobular-infiltration form of CMG – on 61-70.

It is found out that maintenances of albumen in tumour fabric in 1,9 – 2,3 time higher, than maintenance of albumen is in fabric abutting upon a tumour. Maximal maintenance of albumen in fabric of tumour was found out on II and II – the III stages of its development, in and further accompanied by the decline of maintenance of albumen. It is shown that relative activity of cathepsin of H is higher in tumour fabric of mammary gland, as compared to the unchanged bordering fabric regardless of the stage of development of tumour and maximal is on I – II, II – III of the stage. Maximal specific activity of enzyme is found out on the I – the II stage of development of tumour. Progression of tumour is accompanied by a decline in it to specific activity of cathepsin of H and in bordering healthy fabric on a background practically not changing maintenance of albumen. The method of determination of activity of cathepsin of H is expedient to use as additional research on the early stages of development of infiltrating-ductal CMG.

Key words: cathepsin *H*, proteolysis, tumor, mammary gland.