



Исследования и практика в медицине. 2025. Т. 12, № 4. С. 68-78

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-6>

<https://elibrary.ru/UJZMCR>

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

## Изучение интенсивности свободнорадикального окисления в митохондриях опухоли эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от степени дифференцировки клеток

Е. М. Франциянц<sup>1</sup>, И. В. Каплиева<sup>1</sup>, И. В. Нескубина<sup>1✉</sup>, А. И. Шихлярова<sup>1</sup>, Ю. А. Петрова<sup>1</sup>,  
Л. К. Трепитаки<sup>1</sup>, В. А. Бандовкина<sup>1</sup>, Е. И. Сурикова<sup>1</sup>, Т. И. Моисеенко<sup>1</sup>, М. Л. Адамян<sup>1</sup>,  
П. С. Качесова<sup>1</sup>, Е. А. Озеркова<sup>1</sup>, М. С. Кузнецова<sup>1</sup>, Е. В. Сердюкова<sup>1</sup>, А. А. Верескунова<sup>2</sup>,  
В. А. Меньшенина<sup>3</sup>, В. М. Женило<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования.** Изучение параметров редокс-баланса в митохондриях клеток эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) у онкогинекологических больных и в митохондриях клеток карциномы Герена при внутриматочной локализации опухоли у крыс.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу ЭА ( $n = 42$ ) и миомы матки ( $n = 14$ ). У 16 пациентов была высокодифференцированная (G1) ЭА, у 12 умеренно дифференцированная (G2) ЭА, и у 14 низкодифференцированная (G3) ЭА. Средний возраст пациентов при ЭА  $60,8 \pm 2,9$  лет и при миоме  $49,4 \pm 2,5$  лет. Неoadъювантного лечения пациенты не получали. В экспериментальное исследование был включен биологический материал, собранный от неплодных белых лабораторных крыс-самок ( $n = 15$ ) массой  $250 \pm 25$  г. На животных воспроизводили внутриматочный рост карциномы Герена. В митохондриях клеток ЭА, миомы и интактной матки стандартными методами ИФА определяли концентрацию: митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД-2), продуктов окислительной модификации ДНК и РНК, малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и белка – биуретовым методом. Статистический анализ – Statistica 10.0.

**Результаты.** У женщин в митохондриях клеток ЭА при G1 установлено высокое содержание МДА и ДК, которое было в 2,3 раза и 2,9 раза больше по сравнению со значениями в митохондриях интактной матки. При G2 уровень МДА был в 3,2 раза выше значений в интактных митохондриях, а уровень ДК – в 2,7 раза. При G3 установлено увеличение степени повреждения ДНК в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а концентрации МДА, ДК и СОД-2 – в 2,4, 3,0 и 3,4 раза соответственно по сравнению с интактными значениями. У крыс-самок в митохондриях клеток тканей опухоли удалось зафиксировать односторонние с клиническими результатами изменения изучаемых показателей: уровень повреждения ДНК был увеличен в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), уровень МДА – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), ДК – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и СОД-2 – в 2,4 раза.

**Заключение.** Описанный окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в злокачественных клетках у женщин указывают на патогенетическую особенность, зависящую от степени дифференцировки, вместе с тем удалось продемонстрировать идентичную направленность выявленных изменений редокс-баланса в экспериментальной модели на субклеточном уровне.

### Ключевые слова:

рак эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома, степень дифференцировки, митохондрии, свободнорадикальное окисление

**Для цитирования:** Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Адамян М. Л., Качесова П. С., Озеркова Е. А., Кузнецова М. С., Сердюкова Е. В., Верескунова А. А., Меньшенина В. А., Женило В. М. Изучение интенсивности свободнорадикального окисления в митохондриях опухоли эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от степени дифференцировки клеток. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(4): 68-78. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-6> EDN: UJZMCR

**Для корреспонденции:** Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63, E-mail: neskubina.irina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России № 22 утвержден 05.09.2023. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.06.2022 и 06.02.2024 был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 7/206 и № 1/219).

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 09.04.2025; одобрена после рецензирования 19.11.2025; принята к публикации 26.11.2025.

© Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Адамян М. Л., Качесова П. С., Озеркова Е. А., Кузнецова М. С., Сердюкова Е. В., Верескунова А. А., Меньшенина В. А., Женило В. М., 2025

## Study of the intensity of free radical oxidation in mitochondria of endometrioid adenocarcinoma cells depending on the degree of tumor differentiation

E. M. Frantsiyants<sup>1</sup>, I. V. Kaplieva<sup>1</sup>, I. V. Neskubina<sup>1✉</sup>, A. I. Shikhlyarova<sup>1</sup>, Yu. A. Petrova<sup>1</sup>, L. K. Trepitaki<sup>1</sup>, V. A. Bandovkina<sup>1</sup>, E. I. Surikova<sup>1</sup>, T. I. Moiseenko<sup>1</sup>, M. L. Adamyan<sup>1</sup>, P. S. Kachesova<sup>1</sup>, E. A. Ozerkova<sup>1</sup>, M. S. Kuznetsova<sup>1</sup>, E. V. Serdyukova<sup>1</sup>, A. A. Vereskunova<sup>2</sup>, V. A. Menshenina<sup>3</sup>, V. M. Zhenilo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** To investigate redox-balance parameters in mitochondria of endometrioid adenocarcinoma (EA) cells in oncogynecological patients, as well as in mitochondria of Guerin carcinoma cells with intramural tumor localization in rats.

**Materials and methods.** The clinical part of the study included patients who underwent surgical treatment for EA ( $n = 42$ ) and uterine fibroids ( $n = 14$ ). Among patients with EA, 16 had well-differentiated tumors (G1), 12 had moderately differentiated tumors (G2), and 14 had poorly differentiated tumors (G3). The mean age of patients with EA was  $60.8 \pm 2.9$  years, and with fibroids –  $49.4 \pm 2.5$  years. None of the patients received neoadjuvant therapy. The experimental part of the study included biological material obtained from non-linear white female laboratory rats ( $n = 15$ ) weighing  $250 \pm 25$  g. Intramural growth of Guerin carcinoma was reproduced in these animals. In mitochondria isolated from EA, fibroid, and intact uterine tissues, concentrations of the following parameters were determined using standard ELISA methods: mitochondrial superoxide dismutase (SOD-2), DNA and RNA oxidative modification products, malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and total protein (biuret method). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0.

**Results.** In women, mitochondria of EA cells in G1 tumors demonstrated a markedly elevated content of MDA and DC – 2.3-fold and 2.9-fold higher, respectively, compared with values in mitochondria of intact uterine tissue. In G2 tumors, MDA levels were 3.2-fold higher and DC levels 2.7-fold higher than in intact mitochondria. In G3 tumors, the degree of DNA damage increased 1.6-fold ( $p < 0.05$ ), while MDA, DC, and SOD-2 concentrations increased 2.4-fold, 3.0-fold, and 3.4-fold, respectively, compared with intact values. In female rats, mitochondria isolated from tumor tissues with intramural Guerin carcinoma growth displayed changes similar in direction to the clinical results: DNA damage increased 1.6-fold ( $p < 0.05$ ), MDA 1.6-fold ( $p < 0.05$ ), DC 1.5-fold ( $p < 0.05$ ), and SOD-2 2.4-fold.

**Conclusion.** The oxidative stress and mitochondrial dysfunction identified in malignant cells of women indicate a differentiation-dependent pathogenetic feature. Additionally, an identical direction of redox-balance alterations was demonstrated in the experimental subcellular model, supporting the translational relevance of the findings.

### Keywords:

endometrial cancer, endometrioid adenocarcinoma, tumor differentiation grade, mitochondria, free radical oxidation

**For citation:** Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Petrova Yu. A., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Moiseenko T. I., Adamyan M. L., Kachesova P. S., Ozerkova E. A., Kuznetsova M. S., Serdyukova E. V., Vereskunova A. A., Menshenina V. A., Zhenilo V. M. Study of the intensity of free radical oxidation in mitochondria of endometrioid adenocarcinoma cells depending on the degree of tumor differentiation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(4): 68-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-6> EDN: UJZMCR

**For correspondence:** Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent for the collection and transfer of biological material for scientific research and state-mandated studies for public and socially beneficial purposes was obtained from all patients. The Ethics Committee protocol of the National Medical Research Centre for Oncology (No. 22) was approved on September 5, 2023. All work involving animals was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Directive 86/609/EEC), the Declaration of Helsinki, the International Guidelines for Biomedical Research Involving Animals, and the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 267 dated June 19, 2003, "On the Approval of the Rules of Laboratory Practice". The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology on June 28, 2022, and February 6, 2024 (Ethics Committee Protocols No. 7/206 and No. 1/219).

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 09.04.2025; approved after reviewing 19.11.2025; accepted for publication 26.11.2025.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндометриоиднаяadenокарцинома (ЭА) является наиболее распространенным гистологическим типом карциномы, поражающей тело матки, составляя примерно 80 % злокачественных новообразований эндометрия [1, 2]. Рак эндометрия (РЭ) является шестым по распространенности онкологическим заболеванием в мире. Из всех гинекологических видов рака канцерогенез РЭ в основном зависит от метаболических нарушений [3]. ЭА – это тип рака, вызванный злокачественной трансформацией эпителиальных клеток в слизистой оболочке матки. Распространенными факторами риска ЭА являются старение, ожирение, длительное воздействие эстрогена, семейный анамнез и некоторые наследственные заболевания, такие как синдром Линча. Термин «тройной синдром рака эндометрия» относится к трем метаболическим нарушениям, которые увеличивают риск ЭА: ожирение, гипергликемия и гипертония [3]. У женщин в постменопаузе жировая ткань опосредует преобразование андрогенов в эстрогены. Связывание эстрогена с его цитоплазматическими рецепторами инициирует каскады сигналов, которые стимулируют пролиферацию клеток рака эндометрия, такие как ETV4, PI3K/Akt и Ras-Raf-MEK-ER K. Эстроген демонстрирует двойственное влияние при окислительном стрессе: с одной стороны, он усиливает выработку митохондриальных активных форм кислорода (АФК) и активирует редокс-чувствительные факторы транскрипции. С другой стороны, эстроген активирует антиоксидантную сигнализацию Nrf2-Keap1. Известно, что эстроген обладает антиоксидантными функциями, которые защищают раковые клетки от потенциального цитотоксического действия эстроген-опосредованных АФК посредством активации антиоксидантного ответа фактора 2, связанного с ядерным фактором эритроид-2 (Nrf2)/Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1 (Keap1). Таким образом, эстроген не только увеличивает выработку АФК, но и, активируя защитный путь Keap1/Nrf2/ARE, усиливает способность клетки их устранять. Это двойное действие приводит к формированию высокой толерантности к окислительному стрессу. Следовательно, разрушение системы высокой устойчивости к АФК в эстроген-чувствительных злокачественных опухолях, таких как ЭА с помощью ингибиторов антиоксидантов может стать новой и эффективной мерой для избирательного уничтожения раковых клеток без вреда для нормальных клеток [3, 4]. В целом, в злокачественных клетках существует два типа метаболической перестройки: гибкость, или способность использовать различные питательные вещества для производства энергии, и пластичность, или способность использовать одни и те же питательные вещества в различ-

ных метаболических путях. Метаболическая гибкость важна на ранних стадиях развития опухоли, тогда как пластичность доминирует в метастазах [3].

В связи со своей клеточной функцией в биоэнергетике митохондрия подвергается повышенному воздействию свободных радикалов, увеличению мутаций ДНК, а также разрушению белков и липидов [5]. АФК главным образом генерируются митохондриями и НАДФ-оксидазой (NOX). Окислительное фосфорилирование во внутренней митохондриальной мембране является основным источником митохондриальных АФК. Неравновесие между выработкой свободных радикалов и способностью организма нейтрализовать или устраниить их пагубное воздействие посредством антиоксидантов приводит к окислительному повреждению клеток [6, 7].

С каждым годом число злокачественных новообразований увеличивается, в связи с этим актуальным является не только разработка терапевтических стратегий, но и создание экспериментальных моделей, позволяющих приблизить патогенетические характеристики онкологического заболевания к клинике. В процессе экспериментального моделирования различных болезней организма зачастую возникает вопрос об адекватности выбранной модели в отношении специфических механизмов/признаков, характеризующих патологию в организме применительно к клинике, а значит и определения дальнейших терапевтических стратегий, способствующих выздоровлению организма [8–10]. Экспериментальная онкология обладает достаточно большим числом моделей, которые могут быть использованы для решения многих проблем [11, 12].

**Цель исследования:** изучение параметров редокс-баланса в митохондриях клеток ЭА у онкогинекологических больных и в митохондриях клеток карциномы Герена при внутриматочной локализации опухоли у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено на биологическом материале от пациенток с ЭА (клиническое исследование) и биологическом материале от опытных животных (экспериментальное исследование).

В клиническое исследование был включен биологический материал (митохондрии), полученный от 42 больных ЭА (средний возраст  $60,8 \pm 2,9$  лет) и 14 больных с миомой матки (средний возраст  $49,4 \pm 2,5$  лет), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация).

У пациенток с ЭА средний индекс массы тела составил  $39,8 \text{ кг}/\text{м}^2$  (от 24,3 до 49,7), для его расчета использовалась формула индекса Кетле, у 12 женщин

присутствовал сахарный диабет 2-го типа, у 10 – нарушение толерантности к глюкозе.

У больных с миомой матки средний индекс массы тела составил 31,4 кг/м<sup>2</sup> (от 21,9 до 38,4). Сахарный диабет 2-го типа был у 2 больных с миомой матки, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе. У 9 женщин миома матки сочеталась с генитальным эндометриозом.

Распространенность опухолевого процесса у пациенток с ЭА была в пределах Ia и Ib стадии. По степени дифференцировки ЭА распределение биологического материала от пациентов по группам было следующее: в группе ЭА G1–16, из которых 14 больных с Ia стадией и 2 с Ib; в группе ЭА G2–12, из них 7 больных с Ia и 5 с Ib стадией; в группе ЭА G3–14 (5 Ia и 9 с Ib). Неoadъювантного лечения пациенты не получали.

С учетом клинической характеристики пациенток, для дальнейшего биохимического исследования был взят биоматериал во время хирургического этапа: интактная ткань матки, полученная при удалении миом (миоматозный узел в данном исследовании не изучали) и опухоли, распределенные по степени дифференцировки – G1, G2, G3. Из всех тканей, полученных во время хирургического этапа, были выделены митохондрии.

Фрагмент опухоли помещали в стерильный холодный раствор, содержащий 0,22 М маннитол, 0,3 М сахара, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10мМ HEPES, pH 7,4.

В экспериментальное исследование был включен и проанализирован биологический материал, собранный от нелинейных белых лабораторных крыс-самок ( $n = 15$ ) массой  $250 \pm 25$  г. Животные получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики. В работе использовали штамм карциномы Герена, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. На животных воспроизводили внутриматочный рост карциномы Герена [13, 14]. Под ксилазин-золетиловым наркозом крысам-самкам в просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G:  $0,9 \times 25$  mm вводили 0,5 мл опухолевой взвеси карциномы Герена, содержащей  $2,5-3,5 \times 10^6$  клеток. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMIILS (Nano Entek, Korea). Рог матки перевязывали кетгутом для предотвращения излития взвеси в брюшную полость, далее производили ушивание послеоперационной раны. Наблюдение за развитием опухолевого процесса проводилось в течение 21 сут. После декапитации животных, осуществляли изоляцию опухоли из области соедине-

ния тела и правого рога матки крыс. Одновременно декапитировали интактных крыс-самок ( $n = 10$ ) для получения интактных тканей матки. Из тканей опухоли и интактной матки животных получали митохондрии.

Митохондрии выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA [15, 16]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией. Полученные митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  в среде выделения. В митохондриальных образцах с помощью ИФА наборов на анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) определяли концентрацию: митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД-2) (нг/г белка) (RayBio USA), продуктов окислительной модификации ДНК и РНК (пг/г белка) (определение трех видов окисленного гуанина: 8-гидроксигуанозин, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, 8-гидроксигуанин, отражающих окислительное повреждение ДНК/РНК) (Cayman Chemical USA), малонового диальдегида (МДА) (нмоль/г белка) (CUSABIO CHINA). Содержание диеновых конъюгатов (ДК) (мкмоль/г белка) определяли путем экстракции липидов смесью гептана и изопропилового спирта [17]. Концентрацию белка (г/л) измеряли биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на спектрофотометре (HITACHI U-2900 Japan) для последующего пересчета на грамм белка.

### Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Стьюдента. Значение  $p < 0,05$  было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблицы представлены в виде  $M \pm t$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $t$  – стандартная ошибка среднего. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в два этапа, которые включали изучение продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях клеток интактных и опухолевых тканей от пациенток и от крыс-самок.

У женщин в митохондриях клеток ЭА G1 установлено высокое содержание МДА и ДК, которое было соответственно в 2,3 раза и 2,9 раза больше по сравнению со значениями в митохондриях интактной матки (табл. 1).

При ЭА G2 сохранилась направленность изменений исследуемых показателей и уровень МДА был в 3,2 раза выше значений в интактных митохондриях, а уровень ДК в 2,7 раза соответственно.

В случае ЭА G3 были зафиксированы изменения, которые затронули все исследуемые показатели в митохондриях клеток, причем свободнорадикальная составляющая усилилась за счет увеличения содержания модифицированных нуклеозидов, отражающего степень повреждения ДНК. Так, установлено увеличение степени окислительного повреждения ДНК/РНК в 1,6 раза, а количество МДА и ДК – в 2,4 раза и 3,0 раза по сравнению с интактными значениями. Вместе с тем, отмечалось накопление количества СОД-2 в митохондриях клеток опухоли, которое превышало интактные величины в 3,4 раза и значения при ЭА G1 и ЭА G2 в 2,6 раза и 3,0 раза соответственно.

На экспериментальной модели рака эндометрия, растущей внутриматочно, у крыс-самок в митохон-

дриях клеток тканей опухоли удалось зафиксировать односторонние с клиническими результатами изменения, изучаемых показателей. Установлено, что уровень окислительного повреждения ДНК/РНК в митохондриях клеток опухоли был увеличен в 1,6 раза, уровень МДА повышен в 1,6 раза, уровень ДК – в 1,5 раза и СОД-2 – в 2,4 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

АФК играют важную роль во многих физиологических и биологических процессах, а также в патологических процессах [18]. В ходе окислительного фосфорилирования в митохондриях возможна утечка электронов из дыхательной цепи на кислород, что приводит к одноэлектронному восстановлению кислорода с образованием супероксидного анион-радикала. Эта реакция является основным источником АФК в клетке [19]. Основными АФК, образующимися в качестве побочных продуктов работы дыхательной цепи митохондрий, являются супероксидный анион-радикал и пероксид водорода [18]. Поскольку прямые измерения АФК *in vivo* затруднены из-за их короткого периода полураспада, оценить

**Таблица 1. Параметры редокс-баланса в митохондриях клеток тканей матки**  
**Table 1. Redox balance parameters in mitochondria of uterine tissue cells**

Ткань / Tissue	Продукты окислительной модификации ДНК/РНК пг/г белка / DNA/RNA oxidative modification products, pg/g protein	МДА, нмоль/г белка / MDA, nmol/g protein	ДК, мкмоль/г белка / DC, μmol/g protein	СОД-2, нг/г белка / SOD-2, ng/g protein
<b>Ткани пациенток / Patients' tissue samples</b>				
Интактная матка / Intact uterus <i>n</i> = 12	2,32 ± 0,196	1,493 ± 0,043	1,145 ± 0,171	0,142 ± 0,011
ЭА G1 / AE G1 <i>n</i> = 16	2,43 ± 0,266	3,41 ± 0,754 <i>p</i> = 0,0288	3,32 ± 0,901 <i>p</i> = 0,0385	0,185 ± 0,008
ЭА G2 / AE G2 <i>n</i> = 12	2,5 ± 0,195	4,73 ± 0,297 <i>p</i> = 0,0000	3,05 ± 0,218 <i>p</i> = 0,0004	0,160 ± 0,014
ЭА G3 / AE G3 <i>n</i> = 14	3,7 ± 0,367 <i>p</i> = 0,0097	3,674 ± 0,192 <i>p</i> = 0,0000	3,4 ± 0,236 <i>p</i> = 0,0002	0,480 ± 0,036 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,0002 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,0002
<b>Ткани крыс-самок / Female rat tissues</b>				
Ткань интактной матки / Intact uterus tissue	1,85 ± 0,061	7,182 ± 0,838	0,86 ± 0,116	0,65 ± 0,053
Ткань опухоли при в/м росте / Tumor tissue under intramuscular growth	3,01 ± 0,074 <i>p</i> = 0,0000	11,410 ± 0,735 <i>p</i> = 0,0143	1,29 ± 0,023 <i>p</i> = 0,0236	1,53 ± 0,166 <i>p</i> = 0,0022

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с интактными значениями; *p*<sub>1</sub> – по сравнению с G1; *p*<sub>2</sub> – по сравнению с G2; в/м – внутриматочный рост.

Note: *p* – statistically significant differences compared with intact values; *p* – compared with G1; *p*<sub>2</sub> – compared with G2; i/m – intramural growth.

уровень окислительного стресса можно по косвенной количественной оценке различных биомаркеров окислительного стресса, таких как конечные продукты перекисного окисления липидов мембран, степень повреждения ДНК и модификации белков [19].

Для противодействия вредному воздействию АФК организм выработал сложную многоуровневую систему антиоксидантной защиты. Согласованное действие системы антиоксидантной защиты «чутко» контролирует уровень АФК в физиологических пределах. Количество АФК колеблется во времени, в случае необходимости обеспечения физиологических функций концентрация АФК быстро увеличивается, и наоборот, в случае возможного окислительного повреждения концентрация АФК резко падает [20]. Самой мощной системой является система антиоксидантной защиты первой линии, включающая антиоксидантные ферменты, такие как СОД, которая путем реакции дисмутации супероксидных радикалов переводит их в перекись водорода. В митохондриях находится СОД-2 (Мп-СОД), представляющая собой гомотетрамерный фермент, содержащий атом марганца в своем активном центре. СОД-2 локализуется в митохондриальном матриксе, где pH несколько выше (приблизительно 7,8), чем в межмембранным пространстве (приблизительно 7,0–7,4), соответственно такая особенность будет влиять на различные клеточные функции, не только физиологические, но и патологические [19]. Именно из-за митохондриальной локализации СОД-2 возникла необходимость в данном исследовании изучить ее содержание в митохондриях опухоли.

Поскольку представленное исследование было выполнено на клиническом и экспериментальном материале, то хотелось бы рассмотреть наиболее выраженные односторонние закономерности свободнорадикального окисления, выявленные в процессе работы, и начнем, прежде всего, с анализа клинического материала. В ходе оценки результатов, полученных при изучении дисфункционального состояния митохондрий опухолевых клеток, взятых от женщин, было обращено внимание на активацию свободнорадикальных процессов через накопление продуктов – МДА и ДК в случае ЭА G1 и ЭА G2, при этом оказалось, что уровень окисленных форм гуанозина, отражающий степень повреждения ДНК, был в пределах интактных значений. В то же время наибольшая интенсивность свободнорадикальных процессов была зафиксирована при ЭА G3, что выражалось не только в накоплении МДА и ДК, но и в увеличении содержания модифицированного нуклеозида, а, следовательно, при низкой степени дифференцировки клеток ЭА имеет место повреждение ДНК в митохондриях,

чего не наблюдалось в митохондриях высокодифференцированной G1 и умеренно дифференцированной G2 ЭА.

В митохондриях клеток опухоли у крыс фиксировали значительную активацию свободнорадикальных процессов, выражавшуюся в накоплении МДА, ДК и окисленных видов гуанозина. При сопоставлении полученных результатов в митохондриях клеток опухолей у женщин и крыс-самок была определена идентичная направленность протекания свободнорадикальных процессов.

Описанный окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в злокачественных клетках у женщин указывают на патогенетическую особенность, зависящую от степени дифференцировки, вместе с тем удалось продемонстрировать идентичную направленность выявленных изменений редокс-баланса в экспериментальной модели на субклеточном уровне.

Наше внимание было обращено на факт накопления СОД-2 в митохондриях клеток опухоли в клиническом и экспериментальном материале, что, казалось бы, противоречит устоявшимся взглядам о том, что в опухоли снижается антиоксидантная защита при активации свободнорадикальных процессов [19]. Вместе с тем, научное сообщество в последние годы обратило внимание на СОД-2 из-за ее потенциальной роли в диагностике, лечении и прогнозировании различных видов рака. В некоторых работах СОД-2 классифицируется как супрессор опухолей из-за ее более низкой экспрессии при некоторых видах рака [21]. Однако результаты других исследований, по-видимому, противоречат устоявшейся концепции о функции СОД-2 как супрессора опухолей. Например, повышенная экспрессия СОД-2 была показана при распространенных опухолевых процессах, в частности при раке предстательной железы и колоректальном раке. При отсутствии экспрессии СОД-2 пролиферация, миграция и метастазирование опухолевых клеток были подавлены в светлоклеточной карциноме яичников, что сопровождалось значительным снижением фосфорилирования внутриклеточной протеинкиназы – Akt с усилением Akt/GSK3β/VEGF-зависимогоangiогенеза. Аналогичным образом, повышенная экспрессия СОД-2 способствовала росту и метастазированию плоскоклеточной карциномы пищевода; СОД-2 также повышала способность к инвазии клеток рака слизистой оболочки желудка за счет повышения внутриклеточных уровней восстановленных тиолов [22, 23]. Возвращаясь к результатам настоящего исследования, отметим, что в митохондриях клеток опухоли как у женщин при ЭА G3, так и у крыс-самок был установлен высокий уровень СОД-2 по сравнению со значениями в митохондриях тканей

интактных маток. Опираясь на литературные данные и собственные результаты, полагаем, что возможно существование элементов адаптации для опухолей эндометриоидной природы во время роста и прогрессирования за счет накопления антиоксидантного фермента – СОД-2, модулирующего окислительно-восстановительный гомеостаз опухоли и играющего в данном случае онкогенную роль.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В митохондриях клеток ЭА обнаружена существенная дисфункциональная особенность метаболизма, которая зависела в случае пациенток от степени дифференцировки клеток опухоли и заключалась в том, что со снижением степени дифференцировки опухолевых клеток происходило накопление/включение более широкого спектра продуктов свободнорадикального окисления, а также чрезмерная аккумуля-

ция СОД-2. Хотя моделирование болезни человека в полной мере на животных невозможно, предпринятое изучение редокс-баланса в митохондриях клеток ЭА на клиническом материале и тканях животных в экспериментальном материале продемонстрировало, прежде всего, общие односторонние биохимические перестройки на субклеточном уровне и в то же время показало состоятельность выбранной опухолевой модели на крысах-самках, которая имела аналогичную топографическую органную локализацию злокачественного процесса в организме. Можно полагать, что выявленные патологические закономерности не только клинического и экспериментального течения заболевания, но и направленность биохимических изменений на митохондриальном уровне возможно послужат началом изучения более широкого спектра механизмов, объясняющих и направляющих вектор изысканий на дальнейшие разработки стратегий противоопухолевого лечения.

### Список источников

1. Lucas E, Carrick KS. Low grade endometrial endometrioid adenocarcinoma: A review and update with emphasis on morphologic variants, mimics, immunohistochemical and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(3):159–175. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2022.02.002>
2. Коваленко Н. В., Кит О. И., Максимов А. Ю., Демидова А. А. Возможности скрининга рака тела матки по содержанию молекулярных маркеров в моче и вагинально-цервикальном секрете. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2023;68(3):141–145. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-141-145>
3. Žalytė E. Ferroptosis, metabolic rewiring, and endometrial cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):75. <https://doi.org/10.3390/ijms25010075>
4. Tian H, Gao Z, Wang G, Li H, Zheng J. Estrogen potentiates reactive oxygen species (ROS) tolerance to initiate carcinogenesis and promote cancer malignant transformation. *Tumour Biol.* 2016 Jan;37(1):141–150. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4370-6>
5. Olowofolahan A, Fatunsin O, Olorunsogo O. Modulatory effect of ciprofloxacin, a broad spectrum antibacterial drug, on mPTP pore using rat model with estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 May;397(5):3331–3341. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02824-8>
6. Tang S, Chen L. The recent advancements of ferroptosis of gynecological cancer. *Cancer Cell Int.* 2024 Oct 26;24(1):351. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03537-5>
7. Кит О. И., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Гончарова А. С., и др. Процессы самоорганизации митохондрий при росте экспериментальных опухолей в условиях хронической нейрогенной боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019;2(202):97–105.
8. Роспатент. Способ получения экспериментальных злокачественных опухолей легких. Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Ко-марова Е. Ф., Погорелова Ю. А., Шихлярова А. И. Патент на изобретение RU 2375758 С1, 10.12.2009. Заявка № 2008133091/14 от 11.08.2008.
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Neskubina IV, Kaplieva IV, Cheryarina ND, et al. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of b16/f10 melanoma. *Cardiometry.* 2022;22:50–55. 10.18137/cardiometry.2022.22.5055
10. Додохова М. А., Алхусейн-Кулягинова М. С., Сафоненко А. В., Котиева И. М., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р. Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021;84(8):32–35. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35>
11. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>

12. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарнотиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(4):26-39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
13. Роспатент. Способ создания ортоптической модели рака эндометрия. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., и соавт. Патент на изобретение RU 2818464 C1, 02.05.2024. Заявка № 2024103023 от 07.02.2024.
14. Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., и др. Создание ортоптической модели рака эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2024;23(6):70-80. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80>
15. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(1-1):22-28.
16. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. 2015;4:61-65.
17. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб., 2000. 104 с.
18. Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jul;23(7):499-515. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00456-z>
19. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024 May;98(5):1323-1367. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>
20. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 Jan;25(1):13-33. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4>
21. Kim YS, Gupta Vallur P, Phaëton R, Mythreya K, Hempel N. Insights into the Dichotomous Regulation of SOD2 in Cancer. *Antioxidants (Basel).* 2017 Nov 3;6(4):86. <https://doi.org/10.3390/antiox6040086>
22. Zhou C, Lyu LH, Miao HK, Bahr T, Zhang QY, Liang T, et al. Redox regulation by SOD2 modulates colorectal cancer tumorigenesis through AMPK-mediated energy metabolism. *Mol Carcinog.* 2020 May;59(5):545-556. <https://doi.org/10.1002/mc.23178> Erratum in: *Mol Carcinog.* 2023 Aug;62(8):1242-1243. <https://doi.org/10.1002/mc.23595>
23. Quirós I, Sáinz RM, Hevia D, García-Suárez O, Astudillo A, Rivas M, Mayo JC. Upregulation of manganese superoxide dismutase (SOD2) is a common pathway for neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Int J Cancer.* 2009 Oct 1;125(7):1497-1504. <https://doi.org/10.1002/ijc.24501>

#### References

1. Lucas E, Carrick KS. Low grade endometrial endometrioid adenocarcinoma: A review and update with emphasis on morphologic variants, mimics, immunohistochemical and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(3):159-175. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2022.02.002>
2. Kovalenko NV, Kit OI, Maksimov AYU, Demidova AA. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023;68(3):141-145. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-141-145>
3. Žalytė E. Ferroptosis, metabolic rewiring, and endometrial cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):75. <https://doi.org/10.3390/ijms25010075>
4. Tian H, Gao Z, Wang G, Li H, Zheng J. Estrogen potentiates reactive oxygen species (ROS) tolerance to initiate carcinogenesis and promote cancer malignant transformation. *Tumour Biol.* 2016 Jan;37(1):141-150. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4370-6>
5. Olowofolahan A, Fatunsin O, Olorunsogo O. Modulatory effect of ciprofloxacin, a broad spectrum antibacterial drug, on mPT pore using rat model with estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 May;397(5):3331-3341. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02824-8>
6. Tang S, Chen L. The recent advancements of ferroptosis of gynecological cancer. *Cancer Cell Int.* 2024 Oct 26;24(1):351. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03537-5>
7. Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Goncharova AS, et al. Processes of mitochondrial self-organization in experimental tumor growth with chronic neurogenic pain. *Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2019;2(202):97-105. (In Russ.).
8. Роспатент. A method for obtaining experimental malignant lung tumors. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Komarova EF, Pogorelova YuA, Shikhlyarova AI. Patent for invention RU 2375758 C1, 12/10/2009. Application No. 2008133091/14 dated 08/11/20088. (In Russ.).

9. Kit OI, Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Neskubina IV, Kaplieva IV, Cheryarina ND, et al. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of b16/f10 melanoma. *Cardiometry*. 2022;22:50–55. 10.18137/cardiology.2022.22.5055
10. Dodokhova MA, Alkhusein-Kulyaginova MS, Safronenko AV, Kotieva IM, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Effect of cisplatin and a hybrid organotin compound in low doses on the growth and metastasis of Lewis epidermoid carcinoma in an experiment. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2021;84(8):32–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35>
11. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bondovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
12. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
13. Rospatent. Method for creating an orthotopic endometrial cancer model. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, Neskubina IV, et al. Patent for invention RU 2818464 C1, 05/02/2024. Application No. 2024103023 dated 02/07/2024. (In Russ.).
14. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, Neskubina IV, et al. Establishment of an orthotopic model of endometrial cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(6):70–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80>
15. Egorova MV, Afanasev SA. Isolation of mitochondria from animal and human cells and tissues: Modern methodological techniques. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
16. Gureev AP, Kokina AV, Syromyatnikov MYu, Popov VN. Optimization of methods for the mitochondria isolation from different mice tissues. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;4:61–65. (In Russ.).
17. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Methodological recommendations*. St. Petersburg, 2000, 104 p. (In Russ.).
18. Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jul;23(7):499–515. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00456-z>
19. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol*. 2024 May;98(5):1323–1367. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>
20. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024 Jan;25(1):13–33. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4>
21. Kim YS, Gupta Vallur P, Phaëton R, Mythreye K, Hempel N. Insights into the Dichotomous Regulation of SOD2 in Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2017 Nov 3;6(4):86. <https://doi.org/10.3390/antiox6040086>
22. Zhou C, Lyu LH, Miao HK, Bahr T, Zhang QY, Liang T, et al. Redox regulation by SOD2 modulates colorectal cancer tumorigenesis through AMPK-mediated energy metabolism. *Mol Carcinog*. 2020 May;59(5):545–556. <https://doi.org/10.1002/mc.23178> Erratum in: *Mol Carcinog*. 2023 Aug;62(8):1242–1243. <https://doi.org/10.1002/mc.23595>
23. Quirós I, Sáinz RM, Hevia D, García-Suárez O, Astudillo A, Rivas M, Mayo JC. Upregulation of manganese superoxide dismutase (SOD2) is a common pathway for neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2009 Oct 1;125(7):1497–1504. <https://doi.org/10.1002/ijc.24501>

---

#### Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus AuthorID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus AuthorID: 55357624700, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Адамян Мери Людмиловна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

Качесова Полина Сергеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus AuthorID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Озеркова Елена Александровна – врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>, eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

Кузнецова Марина Сергеевна – врач-рентгенолог отделения рентгенологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-6688>, eLibrary SPIN: 9845-8439, AuthorID: 359236

Сердюкова Елизавета Владимировна – врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, eLibrary SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Меньшенина Валерия Алексеевна – студент ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-4350-6521>

Женило Вита Михайловна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1493-8540>

#### Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus AuthorID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Irina V. Neskubina <sup>✉</sup> – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

Yulia A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), research associate, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus AuthorID: 55357624700, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Meri L. Adamyan – Cand. Sci. (Medicine), researcher, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

Polina S. Kachesova – Cand. Sci. (Biology), research associate, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus AuthorID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Elena A. Ozerkova – oncologist, clinical diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8658-8902>; eLibrary SPIN: 8708-7013, AuthorID: 1277468

Marina S. Kuznetsova – Radiologist, Radiology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-6688>, eLibrary SPIN: 9845-8439, AuthorID: 359236

Elizaveta V. Serdyukova – functional diagnostics doctor, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, eLibrary SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Valeria A. Menshenina – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-4350-6521>

Vita M. Zhenilo – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1493-8540>

#### Участие авторов:

Франциянц Е. М. – написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Каплиева И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Нескубина И. В. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Шихлярова А. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания;  
Петрова Ю. А. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;  
Трепитаки Л. К. – сбор и обработка материалов, статистическая обработка;  
Бандовкина В. А. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Сурикова Е. И. – редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;  
Моисеенко Т. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания;  
Адамян М. Л. – редактирование текста статьи, техническое редактирование;  
Качесова П. С. – техническое редактирование;  
Озеркова Е. А. – сбор и обработка материалов, техническое редактирование;  
Кузнецова М. С. – техническое редактирование;  
Сердюкова Е. В. – техническое редактирование;  
Верескунова А. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;  
Меншенина В. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;  
Женило В. М. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

#### Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – writing the article, concept and design of the study;  
Kaplijeva I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;  
Neskubina I. V. – editing the text of the article, concept and design of the study;  
Shikhlyarova A. I. – checking for critical intellectual content;  
Petrova Yu. A. – collection and processing of materials, statistical processing;  
Trepitaki L. K. – collection and processing of materials, statistical processing;  
Bandovkina V. A. – editing the text of the article, concept and design of the study;  
Surikova E. I. – editing the text of the article, concept and design of the study;  
Moiseenko T. I. – checking for critical intellectual content;  
Adamyan M. L. – editing the text of the article, technical editing;  
Kachesova P. S. – technical editing;  
Ozerkova E. A. – collection and processing of materials, technical editing;  
Kuznetsova M. S. – technical editing;  
Serdyukova E. V. – technical editing;  
Vereskunova A. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;  
Menshenina V. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;  
Zhenilo V. M. – collection and processing of materials, preparation of bibliography.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.