



## Особенности содержания гормонов и рецепторов в митохондриях при агрессивных подтипах рака эндометрия

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина✉, Е. И. Сурикова, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, Е. А. Озеркова, И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, Н. Д. Черярина, М. А. Рогозин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
✉ [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

### Аннотация

Серозный рак эндометрия (СРЭ) и светлоклеточный рак эндометрия (СКРЭ) относятся к наиболее агрессивным подтипам рака эндометрия (РЭ) с высоким риском рецидива и метастазирования. Митохондрии играют ключевую роль в стероидогенезе и клеточном метаболизме, однако их вклад в гормонально-метаболическую адаптацию опухоли при редких формах РЭ остается малоизученным.

**Цель исследования.** Комплексное изучение уровня половых гормонов, их рецепторов, кортизола и глутатиона в митохондриях, выделенных из тканей СРЭ и СКРЭ.

**Пациенты и методы.** В проспективное исследование были включены 41 пациентка с редкими формами РЭ. Митохондрии были выделены из опухолевой ткани – 21 СРЭ, 20 СКРЭ. Контрольную группу составили 20 образцов непораженного опухолью эндометрия. Методом ИФА определяли концентрации гормонов эстрогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона и кортизола, рецепторов эстрогенов (RE $\alpha$ , RE $\beta$ ), андрогенов и прогестерона (RP4), а также концентрации холестерина и глутатиона. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

**Результаты.** В митохондриях СРЭ и СКРЭ по сравнению с показателями в митохондриях непораженного опухолью эндометрия выявлено повышение уровня тестостерона и прогестерона в среднем в 1,5 раза, эстриола в 1,8 раза и в 2,2 раза, RE $\beta$  в 3,5 и в 1,8 раза, RP4 в 2,4 раза и в 5,2 раза, RE $\beta$ /RE $\alpha$  в 2,2 раза и в 1,9 раза соответственно. Содержание эстрадиола, RE $\alpha$  и андрогенов превышало показатели контроля только в митохондриях СРЭ в 2 раза, в 1,8 раза и в 2,2 раза соответственно. Концентрация кортизола и холестерина в митохондриях опухолей редких форм рака были выше, чем в митохондриях непораженного эндометрия в 1,9–2,5 раза, а уровень глутатиона оказался повышен в 1,9–2,4 раза.

**Заключение.** СРЭ и СКРЭ характеризуются формированием уникальной митохондриальной гормональной среды с доминированием эстриола и высоким соотношением RE $\beta$ /RE $\alpha$ , что может опосредовать подавление апоптоза и усиление пролиферации. Различия в профиле рецепторов указывают на различные механизмы гормональной сигнализации, что может определять особенности течения каждой из опухолей. Накопление холестерина и кортизола на фоне высокого уровня глутатиона свидетельствует о метаболической перестройке, направленной на поддержание стероидогенеза и устойчивости к окислительному стрессу и апоптозу.

### Ключевые слова:

серозный рак эндометрия, светлоклеточный рак эндометрия, митохондрии, стероидогенез, рецепторы гормонов, глутатион

**Для цитирования:** Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Озеркова Е. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Рогозин М. А. Особенности содержания гормонов и рецепторов в митохондриях при агрессивных подтипах рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 31-43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-3> EDN: ITATWW

**Для корреспонденции:** Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., доцент, ведущий 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-я линия, д. 63

E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

**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 27.05.2025; одобрена после рецензирования 13.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

## Features of mitochondrial hormone and receptor levels in aggressive endometrial cancer subtypes

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina<sup>✉</sup>, E. I. Surikova, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, E. A. Ozerkova, I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, M. A. Rogozin

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

### Abstract

Serous endometrial carcinoma (SEC) and clear cell endometrial carcinoma (CCEC) are among the most aggressive subtypes of endometrial cancer (EC), characterized by a high risk of recurrence and metastasis. Mitochondria play a key role in steroidogenesis and cellular metabolism; however, their contribution to hormonal and metabolic tumor adaptation in rare forms of EC remains poorly understood.

**Purpose of the study.** To comprehensively assess the levels of sex hormones, their receptors, cortisol, and glutathione in mitochondria isolated from SEC and CCEC tissues.

**Patients and methods.** This prospective study included 41 patients with rare forms of EC. Mitochondria were isolated from tumor tissues – 21 SEC and 20 CCEC. The control group was composed of 20 samples of endometrium unaffected by tumour. Concentrations of estrone, estradiol, estriol, testosterone, progesterone, estrogen receptors (RE $\alpha$ , RE $\beta$ ), androgen receptors, progesterone receptors (RP4), cortisol, cholesterol, and glutathione were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software.

**Results.** In mitochondria obtained from SEC and CCEC, compared with tumor-free endometrial mitochondria, levels of testosterone and progesterone were increased by an average of 1.5-fold, estriol by 1.8-fold and 2.2-fold, RE $\beta$  by 3.5-fold and 1.8-fold, RP4 by 2.4-fold and 5.2-fold, and the RE $\beta$ /RE $\alpha$  ratio by 2.2-fold and 1.9-fold, respectively. Estradiol, RE $\alpha$ , and androgen receptor levels exceeded control values only in SEC mitochondria, by 2.0-fold, 1.8-fold, and 2.2-fold, respectively. Cortisol and cholesterol concentrations in mitochondria from rare endometrial cancer subtypes were 1.9–2.5-fold higher than in tumor-free endometrial mitochondria, while glutathione levels were increased by 1.9–2.4-fold.

**Conclusion.** SEC and CCEC are characterized by the formation of a unique mitochondrial hormonal microenvironment with estriol predominance and a high RE $\beta$ /RE $\alpha$  ratio, which may mediate suppression of apoptosis and enhanced proliferation. Differences in receptor profiles indicate distinct mechanisms of hormonal signaling, potentially determining specific features of the clinical course of each tumor subtype. Accumulation of cholesterol and cortisol in the context of elevated glutathione levels indicates metabolic reprogramming aimed at sustaining steroidogenesis and resistance to oxidative stress and apoptosis.

### Keywords:

serous endometrial cancer, clear cell endometrial cancer, mitochondria, steroidogenesis, hormone receptors, glutathione

**For citation:** Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Menshenina A. P., Moiseenko T. I., Ozerkova E. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Cheryarina N. D., Rogozin M. A. Features of mitochondrial hormone and receptor levels in aggressive endometrial cancer subtypes. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 31-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-3> EDN: ITATWW

**For correspondence:** 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

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

E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 22 dated September 5, 2023). Written informed consent was obtained from all study participants.

**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 27.05.2025; approved after reviewing 13.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия (РЭ) занимает шестое место по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин: в 2020 г. было зарегистрировано 417 000 новых случаев и 97 000 смертей. За последние три десятилетия заболеваемость РЭ выросла на 132 %, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения и старения населения [1]. Традиционно, согласно Бохману Я. В. на основании клинико-патологических характеристик и прогноза РЭ классифицируется на тип I (умеренно- и высоко дифференцированный эндометриоидный РЭ) и тип II, который включает недифференцированный РЭ (РЭ II, 20 %), серозную карциному матки (10 %), светлоклеточную карциному матки (от 1 до 5 %) и карциносаркому матки (от 2 до 5 %) [2]. Несмотря на прогресс в онкогинекологических исследованиях, трудности в лечении и наименее благоприятный прогноз связаны с редкими, но крайне агрессивными подтипами РЭ II типа, к которым относятся серозный рак эндометрия (СРЭ) и светлоклеточный рак эндометрия (СКРЭ) [2]. СРЭ – гистогенетически связан с эпителием маточных труб, характеризуется высокой степенью злокачественности, ранним лимфогенным и имплантационным метастазированием. СКРЭ – редкая опухоль, происходящая из парамезонефрических протоков эпителия, также обладает агрессивным течением. Они часто диагностируются на поздних стадиях с высоким риском рецидива метастазирования и смертности, но даже при диагностике на ранних стадиях пятилетняя выживаемость при СРЭ и СКРЭ составляет от 36 до 80 % [3], что указывает на необходимость поиска новых молекулярных мишеней и механизмов, обуславливающих их устойчивость к терапии.

Одним из ключевых аспектов злокачественной прогрессии является перепрограммирование клеточного метаболизма, в котором центральную роль играют митохондрии. Хотя митохондрии традиционно считаются «энергетическими станциями» клетки, их метаболические функции гораздо шире. Митохондрии катаболизируют питательные вещества для получения энергии, генерируют биосинтетические предшественники макромолекул, распределяют метаболиты для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза и участвуют в утилизации метаболических отходов, например, через цикл мочевины или реакции детоксикации [4]. Важность митохондрий в клеточной биологии и патологии становится все более очевидной. Известно, что митохондрии наследуются по материнской линии, проявляют тканевую специфичность поскольку большинство митохондриальных белков кодируются ядерным геномом, что делает их идеально приспособленными к физиологии клетки-хозяина.

Большинство митохондриальных белков кодируются ядерным геномом, что делает органеллы интегрированными в общие клеточные сигнальные пути, включая регуляцию половыми гормонами. Влияние половых хромосом опосредовано не напрямую, а через продукты ядерных генов, которые, в свою очередь, регулируют митохондриальный биогенез и функцию.

Стероидогенез – это превращение холестерина в биологически активные стероидные гормоны – минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины. В стероидогенных клетках половых желез и коры надпочечников, которые вырабатывают большое количество стероидов, проникновению холестерина в митохондрии способствует стероидогенный острофазный регуляторный белок StAR, который воздействует на внешнюю мембрану митохондрий, увеличивая импорт холестерина. Прегненолон может превращаться в прогестерон с помощью 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (3 $\beta$ HSD2), которая локализована как в эндоплазматическом ретикулуме, так и в митохондриях, где она, по-видимому, локализована в межмембранном пространстве [5]. Далее прогестерон служит субстратом для последующих ферментативных превращений, катализируемых цитоплазматическими ферментами – 17 $\alpha$ -гидроксилазой/17,20-лиазой (P450c17, CYP17A1), 21-гидроксилазой (P450c21, CYP21A2) и ароматазой (P450aro, CYP19A1), а также митохондриальными ферментами – 11 $\beta$ -гидроксилазой (P450c11 $\beta$ , CYP11B1) и альдостеронсинтазой (P450c11AS, CYP11B2), что приводит к образованию глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Экспрессия этих ферментов различается в разных типах стероидогенных клеток, что делает в них активными разные стероидогенные пути [6]. Дифференциальная экспрессия этих ферментов в различных стероидогенных тканях определяет специфичность синтезируемых гормонов [6].

Влияние эстрогенов на митохондрии не ограничивается их присутствием и ролью внутри митохондрий, но и опосредуется через воздействие на ядерный геном, который контролирует биогенез митохондрий. Эстрогены оказывают влияние на содержание белка и специфическую активность митохондриальных белков, содержание фосфолипидов в мембранах, окислительную и антиоксидантную активность, окислительное фосфорилирование и способность удерживать кальций, а через свои рецепторы эстрогены участвуют в жизненном цикле митохондрий, регулируя их биогенез, контроль качества митохондрий и митофагию [7].

Строение митохондрий напрямую определяет их функцию: внешняя мембрана служит барьером и местом локализации поровых комплексов, а внутрен-

няя мембрана, образующая кристы, содержит дыхательную цепь и поддерживает протонный градиент, необходимый для синтеза АТФ. При патологических состояниях, включая канцерогенез, архитектура крист и функции мембран могут нарушаться [8]. Тестостерон влияет на структуру и функцию митохондрий несколькими способами. Современные данные свидетельствуют о том, что рецептор андрогена содержится в митохондриях и действует, стимулируя транскрипцию генов [9]. В митохондриальном геноме обнаружены участки связывания с рецептором андрогена. Vajrai P. и соавт. [9] установили, что рецептор андрогена локализуется в митохондриях и импортируется в митохондрии *in vitro*. Авторы также обнаружили, что рецептор андрогена содержит последовательность локализации в митохондриях (MLS) длиной 36 аминокислот, способную направлять «пассажирский» белок в митохондрии, и что удаление MLS препятствует импорту рецептора андрогена в митохондрии. Помимо уменьшения количества митохондрий, дефицит тестостерона приводит к дальнейшему снижению уровня белков, связанных с биогенезом митохондрий, и усугубляет нарушение регуляции экспрессии белков, связанных с динамикой митохондрий [10]. Пролиферативная активность опухоли приводит к изменению клеточного метаболизма и тесно связана с повышенным спросом на холестерин, избыток которого в митохондриях может повышать продукцию активных форм кислорода (АФК), что, в свою очередь, влияет на апоптоз и требует активации антиоксидантных систем [11, 12].

Таким образом, несмотря на очевидную связь между системой сигналов стероидных гормонов, метаболизмом и агрессивным фенотипом СРЭ и СКРЭ, комплексный анализ митохондриального пула стероидных гормонов, их рецепторов и маркеров окислительного стресса в этих типах опухолей не проводился. Неясно, существуют ли различия в гормонально-метаболическом перепрограммировании между СРЭ и СКРЭ, которые могли бы объяснить особенности их течения и ответа на противоопухолевую терапию.

**Цель исследования:** комплексное изучение уровня половых гормонов, их рецепторов, кортизола и глутатиона в митохондриях, выделенных из тканей СРЭ и СКРЭ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 41 пациентка с редкими формами РЭ, получившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) в период с 2021–2025 гг. Критерии включения: мор-

фологически верифицированный диагноз СРЭ или СКРЭ; отсутствие предшествующей гормоно- или лучевой терапии; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие синхронных злокачественных новообразований другой локализации. Пациентки были разделены на две группы: с СРЭ ( $n = 21$ ) и СКРЭ ( $n = 20$ ). Контрольную группу составили 20 пациенток с миомой матки, у которых при гистерэктомии был взят образец интактного эндометрия, не пораженного опухолевым процессом (морфологически подтверждено). В исследование включены больные в возрасте от 49 до 60 лет, средний возраст пациенток составил: СРЭ – 55 лет, СКРЭ – 59 лет, все женщины были в менопаузе. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 19 %, при СКРЭ – в 35 %, I–II стадии заболевания выявлены у 81 % больных СРЭ и у 65 % больных СКРЭ. У большинства больных (85 %) отмечена высокая степень злокачественности опухоли.

Из всех тканей, полученных во время хирургического этапа, были выделены митохондрии с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, Beckman Coulter, USA по методу Егорова М. В., Афанасьева С. А. (2011) [13] и Гуреева А. П. и соавт. (2015) [14]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 3000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, перокси-сом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдалось разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура 0–2 °С. Митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при –80 °С в среде выделения. Перед проведением ИФА-анализа митохондриальные образцы подвергали замораживанию-оттаиванию для раз-

рушения митохондриальных мембран и высвобождения внутримитохондриального содержимого. Чистота митохондриальной фракции, выделяемая описанным методом, была подтверждена при помощи электронно-микроскопического контроля, который не выявил ядерного и клеточного компонентов, а также с помощью исследования на проточном цитофлуориметре. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем на ИФА-анализаторе (Infinite F50 Tecan, Austria) согласно инструкциям производителя определяли концентрацию: стероидных гормонов (эстрон, эстрадиол, эстриол, общий тестостерон, прогестерон, кортизол), глутатиона, холестерина, а также общего пула рецепторов (эстрогеновых, андрогеновых, прогестероновых) (Cusabio, Китай) и белка (г/л) – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на спектрофотометре (Hitachi U-2900 Japan). Проводили расчет коэффициентов соотношения рецепторов.

#### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони для корректировки критического уровня значимости, который был  $p = 0,017$  в случае трех сравниваемых групп. Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения уровня половых гормонов и их рецепторов представлены в табл. 1.

Установлено, что в митохондриях СРЭ и СКРЭ уровень эстрогена не имел достоверных отличий от ткани эндометрия непораженного злокачественной опухолью. Уровень эстрадиола и эстриола был повышен в разной степени: в митохондриях СРЭ – в 2 раза и 1,8 раза, в митохондриях СКРЭ – в 1,3 раза и 2,2 раза.

Уровень рецептора  $RE\alpha$  в митохондриях СРЭ был повышен в 1,75 раза, при СКРЭ не имел достоверных отличий от уровня в митохондриях эндометрия, не пораженного злокачественным процессом. Уровень рецептора  $RE\beta$  был повышен в обоих выборках: при СРЭ – в 3,5 раза, при СКРЭ – в 1,8 раза. Несмотря на выраженную разницу в содержании  $RE\beta$  в митохондриях редких форм рака, соотношение  $RE\beta/RE\alpha$  оказалось повышено в среднем в 2 раза.

В митохондриях СРЭ и СКРЭ относительно показателей в непораженном эндометрии равнозначно было повышено содержание тестостерона и прогестерона в среднем в 1,4 раза и 1,5 раза соответственно. Уровень андрогенового рецептора был повышен в митохондриях СРЭ – в 2,2 раза, при СКРЭ не имел значимых отличий. Отмечено увеличение содержания рецепторов прогестерона в митохондриях СРЭ в 3,4 раза и 5,2 раза в митохондриях СКРЭ.

В ходе исследования оказалось, что в митохондриях СРЭ было выше содержание рецепторов эстрогенов в среднем в 1,9 раза, рецептора андрогенов в 1,8 раза, но ниже уровень рецепторов прогестерона в 1,5 раза по сравнению с показателями в митохондриях СКРЭ. Не установлено значимых различий в уровне эстрогена, эстриола, прогестерона и тестостерона, а также соотношения  $RE\beta/RE\alpha$  в митохондриях СРЭ и СКРЭ, а различия в содержании эстрадиола оказались не значимыми при поправке на множественность сравнений ( $p_2 = 0,0390$  при критическом  $p = 0,017$ ).

Хотя активность стероидогенеза в митохондриях исследуемых редких форм опухолей эндометрия ранее не изучалась, мы определили уровни холестерина – основного субстрата для синтеза стероидов, и кортизола – конечного продукта глюкокортикоидного пути (табл. 2). Для оценки окислительного статуса, который может быть нарушен при накоплении холестерина, был также исследован уровень глутатиона (табл. 2).

Обнаружено, что в образцах митохондрий СРЭ уровень холестерина и кортизола был повышен в среднем в 2,1 раза, а при СКРЭ в 1,9 раза и в 2,5 раза соответственно.

Концентрация глутатиона в митохондриях опухолей превышала показатели в митохондриях непораженного эндометрия при СРЭ в 2,4 раза, а при СКРЭ в 1,9 раза. Не установлено значимых отличий содержания в митохондриях СРЭ и СКРЭ кортизола, холестерина и глутатиона.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование выявило комплексные изменения в содержании стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях при редких типах РЭ – СРЭ и СКРЭ. Ключевыми находками стали значительное повышение уровня эстриола и кортизола, увеличение соотношения  $RE\beta/RE\alpha$ , а также накопление холестерина на фоне повышенного содержания митохондриального глутатиона. Эти данные позволяют предположить адаптацию митохондриального метаболизма, поддерживающую агрессивный фенотип опухолей.

**Таблица 1. Половые гормоны и рецепторы в митохондриях опухоли и непораженного эндометрия**  
**Table 1. Sex hormones and receptors in mitochondria of tumor tissue and tumor-free endometrium**

Показатели / Parameter	Эндометрий, не пораженный злокачественным процессом / Tumor-free endometrium	СРЭ / SEC	СКРЭ / CSEC
E1, пг/мг белка / E1, pg/mg protein	300,5 ± 23,8	330,1 ± 31,3	341,2 ± 29,8
E2, нг/мг белка / E2, pg/mg protein	40,8 ± 3,1	81,6 ± 6,8 $p^1 = 0,00001$	54,8 ± 4,9 $p^1 = 0,0194$ $p^2 = 0,0390$
E3, нг/мг белка / E3, pg/mg protein	0,85 ± 0,08	1,5 ± 0,14 $p^1 = 0,0003$	1,9 ± 0,18 $p^1 = 0,0000$
P4, нг/мг белка / P4, pg/mg protein	0,13 ± 0,01	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0042$	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0017$
T, нг/мг белка / T, pg/mg protein	0,14 ± 0,01	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0043$	0,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0117$
RE $\alpha$ , нг/мг белка / RE $\alpha$ , pg/mg protein	0,4 ± 0,03	0,7 ± 0,07 $p^1 = 0,0002$	0,4 ± 0,04 $p^2 = 0,0060$
RE $\beta$ , нг/мг белка / RE $\beta$ , pg/mg protein	1,6 ± 0,15	5,6 ± 0,55 $p^1 = 0,00001$	2,9 ± 0,3 $p^1 = 0,0004$ $p^2 = 0,0020$
RP4, нг/мг белка / RP4, pg/mg protein	3,7 ± 0,34	12,5 ± 0,97 $p^1 = 0,00001$	19,3 ± 1,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0190$
AR, нг/мг белка / AR, pg/mg protein	0,73 ± 0,06	1,6 ± 0,15 $p^1 = 0,00001$	0,9 ± 0,09 $p^2 = 0,0050$
RE $\beta$ /RE $\alpha$	4,1 ± 0,33	8,9 ± 1,1 $p^1 = 0,0002$	7,7 ± 0,91 $p^1 = 0,0006$

Примечание:  $p^1$  – статистически достоверно по отношению к показателю в не пораженном злокачественным процессом эндометрии;  $p^2$  – статистически достоверно по отношению к показателю при серозном раке. Уровень статистической значимости при сравнении трех групп –  $p < 0,017$ ; E1 – эстрон, E2 – эстрадиол, E3 – эстриол, P4 – прогестерон, T – тестостерон, RE $\alpha$ , RE $\beta$  – рецепторы эстрогенов, RP4 – рецептор прогестерона, AR – андрогеновый рецептор.

Note:  $p^1$  – statistically significant compared with the value in tumor-free endometrium;  $p^2$  – statistically significant compared with the value in serous carcinoma. The level of statistical significance for comparisons among three groups was  $p < 0.017$ ;

E1 – estrone, E2 – estradiol, E3 – estriol, P4 – progesterone, T – testosterone, RE $\alpha$ , RE $\beta$  – estrogen receptors, RP4 – progesterone receptor, AR – androgen receptor.

**Таблица 2. Содержание холестерина, глутатиона и кортизола в митохондриях опухоли и непораженного эндометрия**  
**Table 2. Cholesterol, glutathione, and cortisol levels in mitochondria of tumor tissue and tumor-free endometrium**

Показатели / Parameters	Эндометрий, не пораженный злокачественным процессом / Tumor-free endometrium	СРЭ / SEC	СКРЭ / CSEC
Кортизол, нг/мг белка / Cortisol, ng/mg protein	2,0 ± 0,18	4,2 ± 0,39 $p^1 = 0,00001$	4,9 ± 0,45 $p^1 = 0,00001$
Холестерин, мкг/мг белка / Cholesterol, $\mu$ g/mg protein	0,043 ± 0,004	0,09 ± 0,009 $p^1 = 0,00001$	0,083 ± 0,007 $p^1 = 0,00001$
Глутатион, мкг/мг белка / Glutathione, $\mu$ g/mg protein	10,1 ± 0,82	24,2 ± 2,1 $p^1 = 0,00001$	19,4 ± 1,8 $p^1 = 0,00001$

Примечание:  $p$  – статистически достоверно по отношению к показателю в не пораженном злокачественным процессом эндометрии. Уровень статистической значимости при сравнении трех групп –  $p < 0,017$ .

Note:  $p$  – statistically significant compared with the value in tumor-free endometrium. The level of statistical significance for comparisons among three groups was  $p < 0.017$ .

Митохондрии являются одной из важнейших клеточных органелл, отвечающих за индукцию эффектов эстрадиола. Его физиологические эффекты в основном опосредуются рецепторами эстрогена альфа (RE $\alpha$ ) и бета (RE $\beta$ ), которые являются членами суперсемейства ядерных рецепторов [15]. Оба рецептора имеют схожие структурные домены, однако различаются по участкам связывания с ДНК и лигандами, которые имеют решающее значение для их разнообразных транскрипционных действий. Рецепторы эстрогенов после активации эстрадиола функционируют как факторы транскрипции, регулируя экспрессию генов-мишеней эстрадиола [16].

Irwin R. W. и соавт. [17] исследовали влияние прогестерона (P4) и E2 на функции митохондрий. Они вводили крысам-самцам P4, E2 или E2 +P4, а затем выделяли митохондрии и наблюдали, что митохондрии мозга крыс, получавших гормоны, демонстрировали повышенную экспрессию и активность комплекса IV, связанного с функциями цепи переноса электронов, что сопровождалось снижением скорости утечки реактивного кислорода и уменьшением перекисного окисления липидов, свидетельствуя о систематическом повышении эффективности митохондрий мозга.

В настоящем исследовании, мы обнаружили повышение уровня E2 в митохондриях редких типов рака, более выраженное при серозном раке, и равное повышение уровня P4. Данные, полученные на митохондриях клеток опухоли эндометрия матки, согласуются с результатами Irwin R. W. и соавт. [17], что позволяет предположить повышение функциональной активности митохондрий, проявляющееся в активации дыхания и ингибировании митохондриального апоптоза. Локализация RE $\alpha$ , RE $\beta$  и прогестерона внутри митохондрий обеспечивает дополнительные механизмы их регуляции.

Существует три основных эстрогена, из которых эстрадиол считается самым мощным, т.е. обладает самым высоким сродством к рецепторам эстрогенов и является преобладающим эстрогеном в организме женщин в менопаузе. Эстрон и эстриол – эстрогены с более низким сродством к рецепторам эстрогенов. Считается, что эстриол в основном вырабатывается плацентой, хотя может синтезироваться из андрогенных предшественников в зависимости от экспрессии ароматазы CYP19 в тканях, однако физиологическая роль эстриола вне беременности в настоящее время не определена [18]. Известно также, что эстриол может образовываться из эстрона и эстрадиола, но не может ферментативно метаболизироваться «обратно» в эстрадиол, эстрон, тестостерон и прогестерон, поскольку в настоящее время не существует известного пути его превращения в другие

типы стероидов [19]. Полагают, что в физиологических условиях эстриол проявляет преимущественное сродство к RE $\beta$ , а не к RE $\alpha$  [20].

Основным результатом нашего исследования является значительное повышение содержания эстриола в митохондриях CPЭ и СКРЭ, что согласуется с нашими предыдущими данными о нарушении локального гормонального равновесия при этих типах рака, характеризующемся не классическим для эндометрия доминированием эстрадиола, а аномально высокими уровнями эстриола [21]. RE $\alpha$  и RE $\beta$  были найдены в митохондриях различных типов клеток, где они связываются с мтДНК и участвуют в экспрессии митохондриальных генов и белков дыхательной цепи, индуцированных E2, что указывает на роль этих рецепторов в регуляции энергетики [22]. Связывание рецепторов эстрогенов как с ядерной, так и с мтДНК обеспечивает скоординированный ответ ядерного и митохондриального генома на воздействие эстрогенов. RE $\alpha$  также опосредованно взаимодействует с ядерной ДНК через белок-белковое взаимодействие с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК [7].

В контексте литературы, предполагающей избирательное сродство эстриола к RE $\beta$  [20], наша находка получает важное функциональное объяснение. Мы обнаружили, что соотношение RE $\beta$ /RE $\alpha$  в митохондриях CPЭ и СКРЭ в 2 и 1,8 раза выше, соответственно, чем в интактном эндометрии. Поскольку высокое соотношение RE $\beta$ /RE $\alpha$  ассоциировано с подавлением апоптоза, усилением пролиферации и высвобождением провоспалительных цитокинов [23], можно предположить, что аномально высокий уровень эстриола через активацию RE $\beta$ -зависимых путей вносит вклад в поддержание пролиферативного и анти-апоптотического статуса этих опухолей, объясняя их агрессивное поведение. В работе Han S. J. и соавт. сообщалось, что увеличение RE $\beta$  в нормальных клетках эндометрия значительно увеличивало клеточную пролиферацию, высвобождение провоспалительных цитокинов вместе со снижением выраженности апоптоза [23]. Вероятно, обнаруженное нами повышение уровня RE $\beta$  в митохондриях редких типов рака, особенно при CPЭ, связано с такими особенностями, как быстрый рост и метастазирование. Кроме того, RE $\beta$  модулирует функцию митохондрий посредством ядерного респираторного фактора-1 – NRF1 и регулирует базовую экспрессию супероксиддисмутазы 2 для минимизации окислительного стресса, а также регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 1 для ремоделирования ткани, инвазии клеток и их роста [24].

Помимо смещения баланса эстрогеновых рецепторов, мы обнаружили значительное повышение уровней андрогеновых и прогестероновых рецепто-

ров на фоне значимого, но не большого увеличения концентраций прогестерона и тестостерона в митохондриях, выделенных из опухолей СРЭ и СКРЭ. Это указывает на то, что рецепторы могут играть самостоятельную, возможно, лиганд-независимую роль в митохондриях редких форм РЭ. Например, Yin L. и соавт. было показано, что избыточное накопление митохондриального рецептора андрогена может подавлять дыхание [25], однако в нашем случае это потенциально негативное влияние может нивелироваться мощной активацией RE-зависимых сигнальных путей, направленных на усиление энергетического метаболизма, как это было продемонстрировано в других моделях [17].

Важным аспектом нашего исследования является обнаружение почти двукратного повышения уровня холестерина и кортизола в митохондриях опухолей редких форм РЭ. Несмотря на ограниченное количество холестерина во внутренней митохондриальной мембране, метаболизм холестерина играет важную физиологическую роль, выступая в качестве предшественника для синтеза стероидных гормонов в стероидогенных тканях. Накопление холестерина в митохондриях выше физиологического уровня оказывает негативное влияние на функцию митохондрий посредством нескольких механизмов, включая ограничение важнейших антиоксидантных механизмов защиты, таких как цикл восстановления митохондриального глутатиона, повышенное образование АФК и последующую окислительную модификацию кардиолипина, а также нарушение сборки суперкомплексов дыхательной цепи переноса электронов [12, 26]. Однако мы не обнаружили признаков тотальной окислительной дисфункции, что, вероятно, объясняется значительным повышением уровня митохондриального глутатиона. Объяснение этому парадоксу можно найти в исследовании на модели гепатоцеллюлярной карциномы, в котором было показано, что, несмотря на накопление холестерина и вызванное им снижение текучести мембран, высокий уровень глутатиона меняет его функцию с проапоптотической на антиапоптотическую. Это происходит за счет стабилизации окислительного статуса и блокады апоптоза, опосредованной стабилизацией индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) [27]. Таким образом, мы предполагаем, что в СРЭ и СКРЭ имеет место аналогичная адаптация, позволяющая опухолевым клеткам избегать митохондриально-опосредованной гибели. В условиях высокого уровня глутатиона накопление митохондриального холестерина, которое обычно запускает апоптоз, напротив, способствует выживанию клеток. Это происходит благодаря стабилизации окислительного статуса мембранных белков, в то время как само по себе

накопление холестерина снижает текучесть мембран и нарушает процесс апоптоза. В целом, конечный эффект митохондриального холестерина – проапоптотический или антиапоптотический – по-видимому, зависит от уровня глутатиона и состояния процесса перекисного окисления кардиолипидов [12].

Фундаментальные механизмы стероидогенеза схожи во всех стероидогенных клетках, особенно на начальных этапах в митохондриях. Например, домен START, отвечающий за опосредованный белком транспорт холестерина в митохондрии и его превращение в прегненолон с помощью фермента P450<sub>ssc</sub>, сохраняется во всех стероидогенных клетках. Фермент P450<sub>ssc</sub> локализуется на внутренней мембране митохондрий, что делает митохондрии необходимыми для стероидогенеза. Такая разница в уровнях стероидных гормонов в организме может объяснять, почему структура, количество и распределение митохондрий существенно различаются в стероидогенных клетках [28].

Известно, что дефицит кортизола связан с вариантами в генах стероидогенного белка острой регуляции STAR, который транспортирует холестерин в митохондрии, и окислительно-восстановительного партнера P450-оксидоредуктазы [29]. Повышение уровня кортизола, с одной стороны, может объяснять накопление холестерина как исходного вещества для синтеза стероидных гормонов. С другой стороны, известно, что глюкокортикоиды подавляют процесс митофагии и образование новых митохондрий [30]. Это потенциально может способствовать накоплению дисфункциональных митохондрий, которые сохраняют способность вырабатывать энергию, но невосприимчивы к сигналам, запускающим апоптоз. Данное предположение требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы относительно особенностей митохондриального метаболизма при СРЭ и СКРЭ: оба типа опухолей характеризуются формированием уникальной гормональной среды в митохондриях, определяемой не классическим эстрадиолом, а аномально высоким уровнем эстриола; выявленное значительное увеличение соотношения RE $\beta$ /RE $\alpha$ , потенциально усиленное лигандом эстриола, может опосредовать такие черты агрессивности, как усиленная пролиферация, подавление апоптоза и воспалительная активация. Установлены различия в активации гормональных сигнальных путей: СРЭ демонстрирует более выраженную эстрогеновую и андрогеновую сигнализацию, тогда как для СКРЭ характерна повышенная прогестероновая сигнализа-

ция. Эти различия могут влиять на их биологическое поведение и ответ на терапию. Повышение уровней рецепторов андрогенов и прогестерона при отсутствии адекватного роста концентраций соответствующих гормонов указывает на возможную лиганд-независимую роль этих рецепторов в митохондриях изучаемых опухолей. Ключевым наблюдением стало накопление холестерина и кортизола в митохондриях опухолевых клеток на фоне компенсаторного повы-

шения уровня глутатиона. Это позволяет предположить, что в данных опухолях формируется адаптивный механизм, который, с одной стороны, может поддерживать синтез стероидов (стероидогенез), а с другой – переводит митохондрии в состояние, устойчивое к окислительному стрессу и апоптозу. Именно эта адаптивная перестройка метаболизма, а не классическая дисфункция, может обуславливать резистентность к терапии.

#### Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, Spadola S, Arciuolo D, Valente M, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Hum Pathol*. 2019 Oct;92:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.06.005>
4. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2018 Jul;20(7):745–754. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1>
5. Thomas JL, Bose HS. Regulation of human 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (3βHSD2) by molecular chaperones and the mitochondrial environment affects steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jul;151:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.11.018>
6. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011 Feb;32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013> Epub 2010 Nov 4. Erratum in: *Endocr Rev*. 2011 Aug;32(4):579.
7. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Veksler V, Garnier A. Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 14;10:557. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00557>
8. Hu C, Shu L, Huang X, Yu J, Li L, Gong L, et al. OPA1 and MICOS Regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 31;11(10):940. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03152-y>
9. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem*. 2019 Apr 19;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
10. Zhang T, Chu Y, Wang Y, Wang Y, Wang J, Ji X, Zhang G, Shi G, Cui R, Kang Y. Testosterone deficiency worsens mitochondrial dysfunction in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci*. 2024 May 1;16:1390915. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1390915>
11. Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol*. 2023 May;61:102643. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102643>
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., и др. Содержание апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
13. 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.
14. 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.
15. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2016 Mar 18;118(6):994–1007. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305376>
16. Beikoghli Kalkhoran S, Kararigas G. Oestrogenic Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 20;23(3):1118. <https://doi.org/10.3390/ijms23031118>
17. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology*. 2008 Jun;149(6):3167–3175. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1227>
18. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm*. 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
19. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric*. 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>

20. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
21. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., и др. Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия. *Исследования и практика в медицине*. 2024;11(4):23–35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2>
22. Klinge KM. Estrogens regulate mitochondrial life and death. *J. Bioenerg Biomembr*. 2017 Aug;49(4):307–324. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9704-1>
23. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor  $\beta$  Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):960–974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
24. Thaler JD, Achari Y, Lu T, Shreve NG, Hart DA. Estrogen receptor beta and its truncated variants enhance expression of transfected MMP-1 promoter constructs in response to specific mechanical loading. *Biol. Sex Differ*. 2014 Sep 27;5:14. <https://doi.org/10.1186/s13293-014-0014-6>
25. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang S. Mitochondria in sex hormone-induced energy metabolism disorders in men and women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 20;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
26. Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., и др. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриальной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2025;6(1):50–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
27. Baulies A, Montero J, Matías N, Insausti N, Terrones O, Basañez G, et al. The 2-oxoglutarate carrier promotes liver cancer by sustaining mitochondrial GSH despite cholesterol loading. *Redox Biol*. 2018 Apr;14:164–177. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.022>
28. Bassi G, Sidhu SK, Mishra S. The Expanding Role of Mitochondria, Autophagy and Lipophagy in Steroidogenesis. *Cells*. 2021 Jul 22;10(8):1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>
29. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 May 1;527:111206. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111206>
30. Choi GE, Han HJ. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons. *Neurobiol Dis*. 2021 May;152:105301. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105301>

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, Spadola S, Arciuolo D, Valente M, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Hum Pathol*. 2019 Oct;92:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.06.005>
4. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2018 Jul;20(7):745–754. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1>
5. Thomas JL, Bose HS. Regulation of human 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 ( $\beta$ HSD2) by molecular chaperones and the mitochondrial environment affects steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jul;151:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.11.018>
6. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011 Feb;32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013> Epub 2010 Nov 4. Erratum in: *Endocr Rev*. 2011 Aug;32(4):579.
7. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Veksler V, Garnier A. Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 14;10:557. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00557>
8. Hu C, Shu L, Huang X, Yu J, Li L, Gong L, et al. OPA1 and MICOS Regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 31;11(10):940. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03152-y>
9. Bajpai P, Koc E, Sonpavde G, Singh R, Singh KK. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor. *J Biol Chem*. 2019 Apr 19;294(16):6621–6634. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006727>
10. Zhang T, Chu Y, Wang Y, Wang Y, Wang J, Ji X, Zhang G, Shi G, Cui R, Kang Y. Testosterone deficiency worsens mitochondrial dysfunction in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci*. 2024 May 1;16:1390915. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1390915>

11. Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol.* 2023 May;61:102643. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102643>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, et al. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. *South Russian Journal of Cancer.* 2025;6(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>
13. Egorova MV, Afanasiev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: Modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
14. 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.).
15. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016 Mar 18;118(6):994–1007. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305376>
16. Beikoghli Kalkhoran S, Kararigas G. Oestrogenic Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 20;23(3):1118. <https://doi.org/10.3390/ijms23031118>
17. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 2008 Jun;149(6):3167–3175. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1227>
18. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018;108:1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
19. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
20. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
21. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Menshenina AP, Moiseenko TI, Rogozin MA, Pogorelova YuA, et al. Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2024;11(4):23–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2>
22. Klinge KM. Estrogens regulate mitochondrial life and death. *J. Bioenerg Biomembr.* 2017 Aug;49(4):307–324. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9704-1>
23. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor  $\beta$  Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):960–974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
24. Thaler JD, Achari Y, Lu T, Shreve NG, Hart DA. Estrogen receptor beta and its truncated variants enhance expression of transfected MMP-1 promoter constructs in response to specific mechanical loading. *Biol. Sex Differ.* 2014 Sep 27;5:14. <https://doi.org/10.1186/s13293-014-0014-6>
25. Yin L, Luo M, Wang R, Ye J, Wang S. Mitochondria in sex hormone-induced energy metabolism disorders in men and women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 20;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>
26. Surikova EI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Neskubina IV, et al. Free radical oxidation and anti-oxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation. *South Russian Journal of Cancer.* 2025;6(1):50–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
27. Baulies A, Montero J, Matías N, Insausti N, Terrones O, Basañez G, et al. The 2-oxoglutarate carrier promotes liver cancer by sustaining mitochondrial GSH despite cholesterol loading. *Redox Biol.* 2018 Apr;14:164–177. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.022>
28. Bassi G, Sidhu SK, Mishra S. The Expanding Role of Mitochondria, Autophagy and Lipophagy in Steroidogenesis. *Cells.* 2021 Jul 22;10(8):1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>
29. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 May 1;527:111206. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111206>
30. Choi GE, Han HJ. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons. *Neurobiol Dis.* 2021 May;152:105301. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105301>

#### 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

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., доцент, 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, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, Author ID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы 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

Озеркова Елена Александровна – врач-онколог клинко-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

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, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Шихлырова 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

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант 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/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

#### 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: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, 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, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, Author ID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Reproductive System Tumors, 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

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

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  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, 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

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Mark A. Rogozin – graduate student, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

**Участие авторов:**

Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация результатов;  
Бандовкина В. А. – научное редактирование;  
Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов;  
Меньшенина А. П. – научное редактирование;  
Моисеенко Т. И. – анализ и интерпретация результатов;  
Озеркова Е. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Нескубина И. В. – научное редактирование;  
Шихлярова А. И. – научное редактирование;  
Черярина Н. Д. – выполнение РИА, редактирование рукописи, оформление библиографии;  
Рогозин М. А. – анализ и интерпретация результатов.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

**Contribution of the authors:**

Frantsiyants E. M. – manuscript writing, analysis and interpretation of the results;  
Bandovkina V. A. – scientific editing;  
Surikova E. I. – analysis and interpretation of the results;  
Menshenina A. P. – scientific editing;  
Moiseenko T. I. – analysis and interpretation of the results;  
Ozerkova E. A. – analysis and interpretation of the results;  
Neskubina I. V. – scientific editing;  
Shikhlyarova A. I. – scientific editing;  
Cheryarina N. D. – radioimmunoassay (RIA), manuscript editing, reference formatting;  
Rogozin M. A. – analysis and interpretation of the results.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.