



Особенности содержания стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли и наличия сахарного диабета

В. А. Бандовкина¹, Е. М. Франциянц¹, Е. А. Озеркова¹, Е. И. Сурикова¹, И. В. Нескубина¹, А. И. Шихлярова¹, А. П. Меньшенина¹, М. Л. Адамян¹, А. О. Адамян², Ю. А. Фоменко¹, Д. С. Петров¹

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

² Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Митохондрии играют ключевую роль в клеточном метаболизме, синтезе стероидных гормонов и регуляции окислительно-восстановительного баланса. Роль митохондриального стероидогенеза в прогрессии аденокарциномы эндометрия (АЭ), особенно на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2), остается малоизученной.

Цель исследования. Определение концентраций стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриальной фракции ткани АЭ степеней дифференцировки G1–G3 в сравнении с интактным эндометрием, а также оценка модифицирующего влияния СД2 на данные показатели.

Пациенты и методы. В митохондриях, выделенных из опухолевой ткани 92 больных АЭ (G1–G3) и морфологически нормального эндометрия (контроль) методом дифференциального центрифугирования, стандартными ИФА наборами определяли содержание гормонов: эстрадиола (E2), эстриола (E3), эстрогена (E1) и их рецепторов (RE α , RE β), тестостерона (T) и его рецептора (RA), прогестерона (P4) и его рецептора (RP4), кортизола и холестерина. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 10.

Результаты. В митохондриях АЭ G1–G2 уровень эстрадиола в 2 раза выше, чем в контроле, тогда как при G3 была повышена концентрация эстриола в среднем в 2 раза. В митохондриях всех опухолей был повышен уровень T и кортизола в 1,6 раза и более чем в 2 раза соответственно. Содержание P4 было повышено в митохондриях АЭ G1–G2 в 2,3–3,8 раза, но снижено в 4,3–5,9 раза, по сравнению с митохондриями контроля. В митохондриях всех опухолей были повышены RA и рецепторы эстрогенов, со снижением коэффициента RE α /RE β в 1,7–3,6 раза, уровень RP4 повышен в митохондриях G1–G2 только при СД2, и при G3 независимо от СД2. При СД2 выявлено накопление холестерина в митохондриях всех опухолей.

Заключение. В митохондриях АЭ независимо от степени дифференцировки опухоли и СД2 повышены T, кортизол и рецепторы половых гормонов, что отражает метаболическую перестройку органелл. При G1–G2 доминирует эстрадиол, при G3 – эстриол, что может влиять на агрессивность опухоли. СД2 ассоциирован с накоплением холестерина в митохондриях, что может объяснять более тяжелое течение АЭ у таких пациентов.

Ключевые слова: аденокарцинома эндометрия G1–G3, митохондрии, стероидные гормоны, рецепторы, холестерин, кортизол, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Озеркова Е. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Меньшенина А. П., Адамян М. Л., Адамян А. О., Фоменко Ю. А., Петров Д. С. Особенности содержания стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли и наличия сахарного диабета. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 34-46. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-3> EDN: PHLEDG

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

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

Features of steroid hormone and receptor content in the mitochondria of endometrial adenocarcinoma according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus

V. A. Bandovkina[✉], E. M. Frantsiyants¹, E. A. Ozerkova¹, E. I. Surikova¹, I. V. Neskubina¹, A. I. Shikhlyarova¹, A. P. Menshenina¹, M. L. Adamyan¹, A. O. Adamyan², Yu. A. Fomenko¹, D. S. Petrov¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Mitochondria play a key role in cellular metabolism, steroid hormone synthesis, and the regulation of redox homeostasis. However, the role of mitochondrial steroidogenesis in the progression of endometrial adenocarcinoma (EA), particularly in the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), remains poorly understood.

Purpose of the study. To determine the concentrations of steroid hormones and their receptors in the mitochondrial fraction of G1–G3 endometrial adenocarcinoma tissue compared with intact endometrium and to evaluate the modifying effect of type 2 diabetes mellitus on these parameters.

Patients and methods. Mitochondria were isolated by differential centrifugation from tumor tissue obtained from 92 patients with endometrial adenocarcinoma (G1–G3) and from morphologically normal endometrium (control group). Standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used to determine the concentrations of estradiol (E2), estriol (E3), estrone (E1) and their receptors (ER α , ER β), testosterone (T) and the androgen receptor (AR), progesterone (P4) and the progesterone receptor (PR), as well as cortisol and cholesterol. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software.

Results. In the mitochondria of G1–G2 endometrial adenocarcinomas, the estradiol level was approximately twofold higher than in the control group, whereas G3 tumors demonstrated an approximately twofold increase in estriol concentration. Testosterone and cortisol levels were elevated in the mitochondria of all tumors by 1.6-fold and more than twofold, respectively. Progesterone content was increased by 2.3–3.8-fold in the mitochondria of G1–G2 tumors but decreased by 4.3–5.9-fold in comparison with the control mitochondria. The levels of androgen and estrogen receptors were elevated in the mitochondria of all tumors, whereas the ER α /ER β ratio decreased by 1.7–3.6-fold. Progesterone receptor levels were increased in G1–G2 mitochondria only in patients with T2DM, whereas in G3 tumors they were elevated regardless of T2DM status. Type 2 diabetes mellitus was associated with cholesterol accumulation in the mitochondria of all tumors.

Conclusion. Regardless of tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus, endometrial adenocarcinoma mitochondria are characterized by increased levels of testosterone, cortisol, and sex hormone receptors, reflecting profound metabolic reprogramming of these organelles. Estradiol predominates in G1–G2 tumors, whereas estriol is the dominant estrogen in G3 tumors, which may contribute to increased tumor aggressiveness. Type 2 diabetes mellitus is associated with mitochondrial cholesterol accumulation, which may partly explain the more severe clinical course of endometrial adenocarcinoma in these patients.

Keywords: G1–G3 endometrial adenocarcinoma, mitochondria, steroid hormones, receptors, cholesterol, cortisol, type 2 diabetes mellitus

For citation: Bandovkina V. A., Frantsiyants E. M., Ozerkova E. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Menshenina A. P., Adamyan M. L., Adamyan A. O., Fomenko Yu. A., Petrov D.S. Features of steroid hormone and receptor content in the mitochondria of endometrial adenocarcinoma according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 34-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-3> EDN: PHLEDG

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аденокарцинома эндометрия (АЭ) является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических злокачественных новообразований. Эндометрий представляет собой уникальную и динамичную ткань, которая многократно подвергается регенерации, дифференцировке и отторжению функционального слоя под контролем стероидных гормонов в течение каждого менструального цикла, а также во время беременности. Аномалии стволовых клеток эндометрия связаны с развитием различных заболеваний матки, таких как женское бесплодие, эндометриоз и АЭ [1]. Хотя АЭ обычно считается гормоночувствительным раком, ее развитие также регулируется факторами окружающей среды и образа жизни. Одним из факторов риска развития АЭ является резистентность к инсулину, являющаяся важным компонентом многих метаболических нарушений, включая преддиабет, сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболический синдром и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Рост заболеваемости АЭ связан с ростом заболеваемости ожирением и СД2 во всем мире [2]. Исследования в области эпидемиологии показали, что ожирение является независимым фактором риска развития АЭ, при этом наблюдается положительная корреляция между индексом массы тела и частотой возникновения этого злокачественного новообразования. Кроме того, метаболические нарушения, в частности СД2, связаны с повышением частоты встречаемости и неблагоприятными клинико-патологическими особенностями АЭ. Гиперинсулинемия рассматривается как фактор риска АЭ, независимый от уровня эстрадиола [3]. Недифференцированные аденокарциномы эндометрия G3 характеризуются более агрессивным клиническим течением по сравнению с опухолями G1–G2 и часто относятся ко II типу (эстрогеннезависимые АЭ) [2].

Канцерогенез и рост опухоли включают метаболическое перепрограммирование обмена глюкозы, липидов и аминокислот, необходимое для прогрессии злокачественных клеток, их инвазии и метастазирования. Образование и прогрессирование рака тесно связаны с нарушениями в молекулярных путях, которые регулируют клеточную активность, включая производство энергии, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [4].

Митохондрии играют важную роль в клеточном метаболизме и регуляции уровня стероидных гормонов, иммунных реакций, пролиферации и дифференцировки клеток. Митохондрии являются многофункциональными органеллами, которые не только производят клеточную энергию посредством окисли-

тельного фосфорилирования (ОХРНОС), но и играют важную роль в продукции активных форм кислорода (АФК), в регуляции окислительно-восстановительного и кальциевого (Ca^{2+}) гомеостаза, апоптоза и синтеза гормонов [5, 6]. При этом митохондрии в каждой клетке неоднородны и демонстрируют тканеспецифичное разнообразие в отношении энергетических предпочтений, белкового состава и метаболических функций [7].

Гормоны представляют собой биохимические регуляторы, управляющие гомеостазом и вызывающие специфические реакции, включая рост, метаболизм и стресс [8, 9]. С одной стороны митохондрии регулируют выработку и высвобождение различных гормонов, включая стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, эстрогены, прогестероны и андрогены). С другой стороны, митохондриальный ОХРНОС и гомеостаз Ca^{2+} в свою очередь регулируются половыми гормонами [10, 11].

Опухолевые клетки характеризуются повышенным потреблением глюкозы для быстрого производства достаточного количества АТФ посредством гликолиза даже в условиях адекватной доступности кислорода [1]. Хотя эффект Варбурга является хорошо изученным метаболическим признаком злокачественных опухолей, окислительное фосфорилирование (ОХРНОС) подавляется не при всех типах рака. Современные исследования показывают, что некоторые злокачественные опухоли, включая АЭ, остаются зависимыми от митохондриального ОХРНОС, несмотря на активный гликолиз [12]. Нарушения гликолиза и повышенная митохондриальная активность ассоциированы с изменениями эстрогенового статуса при гиперплазии эндометрия и СПКЯ, что рассматривается как ранний признак АЭ. Эти данные позволяют предположить, что повышенная митохондриальная активность в опухолевых клетках сопровождается изменением гормонально-рецепторного статуса митохондрий. Поскольку в процессе производства митохондриями АТФ транспорт электронов приводит к образованию АФК, которые повреждают макромолекулы, включая митохондриальную ДНК (мтДНК), белки и липиды, эстрогены и андрогены защищают митохондрии от дегенеративных эффектов тканеспецифичным образом путем активации соответствующих рецепторов [13].

Полагают, что стероидные гормоны могут повлиять на структуру митохондриальной ДНК (мтДНК): в частности, они могут модулировать образование митохондриальных АФК, способных напрямую повреждать мтДНК, а также влиять на митохондриальный биогенез, что потенциально вызывает чрезмерную репликацию мтДНК и, как следствие, мутации. Механизмы селекции и накопления мутаций мтДНК в раковых клетках до настоящего времени остаются

предметом дискуссий; предполагается, что именно эти мутации могут обеспечивать селективное преимущество злокачественным клеткам. Высказывается гипотеза, согласно которой мутационные события в мтДНК предшествуют генетической нестабильности ядерного генома и за счет увеличения АФК повреждают ядерную ДНК способствуя развитию опухолей [14].

Что касается непосредственно АЭ, то в научной литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные роли митохондрий в стероидогенезе при данной патологии. В частности, известно, что нарушения гликолиза и повышенная митохондриальная активность ассоциированы с изменениями эстрогенового статуса при гиперплазии эндометрия и СПКЯ, что рассматривается как ранний предиктор АЭ. Показано также, что окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в клетках эндометриоидной аденокарциномы проявляются в зависимости от степени дифференцировки опухоли: при низкодифференцированных (G3) опухолях выявлены наиболее выраженные изменения параметров свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты [15]. Однако систематических исследований, оценивающих комплекс изменений стероидных гормонов и их рецепторов непосредственно в митохондриях опухолевых клеток эндометрия в зависимости от степени дифференцировки, в литературе недостаточно. Практически отсутствуют данные о том, как наличие коморбидного СД2 – одного из ключевых метаболических нарушений, влияющих на риск развития и прогноз АЭ – модифицирует митохондриальный стероидогенез.

Таким образом, митохондрии, являясь ключевыми регуляторами клеточного метаболизма, участвуют в синтезе стероидных гормонов и поддержании окислительно-восстановительного баланса, а стероиды, в свою очередь, модулируют митохондриальную функцию через ядерные и митохондриальные рецепторы, однако роль митохондриального стероидогенеза при АЭ, особенно на фоне СД2, изучена недостаточно.

Цель исследования: определение концентраций стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриальной фракции ткани АЭ степеней дифференцировки G1–G3 в сравнении с интактным эндометрием, а также оценка модифицирующего влияния СД2 на данные показатели.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проводили определение концентрации стероидных гормонов и их рецепторов в митохондриях, выделенных из образцов аденокарциномы матки, полученных в ходе хирургического удаления органа,

у пациенток с разной степенью злокачественности опухоли (G1, G2, G3) как с наличием, так и с отсутствием СД2. В исследование были включены 92 женщины, распределенных по группам следующим образом: группа G1 без СД2 ($n = 12$); группа G1 + СД2 ($n = 12$); группа G2 без СД2 ($n = 12$); группа G2 + СД2 ($n = 12$); группа G3 без СД2 ($n = 12$); группа G3 + СД2 ($n = 12$). Распространенность опухолевого процесса была в пределах Ia и Ib стадии. Контрольную группу составили 20 пациенток с миомой матки с нормальным уровнем глюкозы в крови, у которых при гистерэктомии был взят образец интактного эндометрия (морфологически подтвержденная ткань тела матки, не пораженная опухолевым процессом). Указанный объем выборки обеспечивает статистическую мощность, достаточную для выявления межгрупповых различий при проведении параметрического анализа и воспроизводимости полученных результатов. Все пациентки находились в постменопаузальном периоде (длительность менопаузы не менее 3 лет). Средний возраст обследованных женщин составил $62,4 \pm 3,8$ года (разброс от 51 до 73 лет), при этом достоверных различий по возрасту между группами не выявлено. Всем пациенткам до операции проводили определение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак. У пациенток с верифицированным СД2 концентрация глюкозы составляла $7,8 \pm 0,9$ ммоль/л, тогда как у женщин без диабета этот показатель не превышал $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$). Все больные с СД2 получали пероральную сахароснижающую терапию (метформин) на момент включения в исследование.

Митохондрии выделяли по методу Егоровой М. В., Афанасьева С. А. [16] с применением хладагентов и дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. Митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при -80 °C в среде выделения. Концентрацию белка в образцах митохондрий определяли биуретовым методом (Ольвекс Диагностика, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA). В образцах митохондрий методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень половых стероидов и их рецепторов. Использовали стандартные наборы для ИФА производства Cusabio (Wuhan, Китай): эстрадиол (E2), эстриол (E3), тестостерон общий (T), прогестерон (P4), рецепторы эстрогенов α и β (RE α RE β), рецепторы андрогенов (RA), кортизол, глутатион, холестерин. Измерение оптической плотности проводили на планшетном ридере (Infinite F50 Tecan, Austria) при длине волны 450 нм согласно инструкциям производителя наборов. Все образцы

анализировали в дубликатах, результаты рассчитывали по калибровочным кривым, построенным с использованием стандартных образцов, входящих в состав наборов. Проводили расчет коэффициентов соотношения рецепторов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием 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 (независимые выборки) проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости при-

нимали $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования показателей стероидных гормонов в образцах митохондрий опухоли представлены в табл. 1. Уровень холестерина – предшественника всех стероидных гормонов в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 был в 1,3 раза ниже, чем в митохондриях контроля, тогда как при СД2 напротив, выше в 3,3 раза. Концентрация холестерина в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток с СД2 была в 4,4 раза выше, чем в митохондриях опухоли пациенток без СД2. В митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 концентрация холестерина не отличалась от по-

Таблица 1. Концентрация стероидных гормонов в митохондриях опухоли аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени злокачественности и наличия сахарного диабета 2-го типа
Table 1. Concentrations of steroid hormones in mitochondria of endometrial adenocarcinoma tissue according to tumor grade and the presence of type 2 diabetes mellitus

Группы / Groups	Эстрадиол, нг/мг б / Estradiol, ng/mg protein	Эстрон, нг/мг б / Estrone, pg/mg protein	Эстриол, нг/мг б / Estriol, ng/mg protein	Прогестерон, нг/мг б / Progesterone, ng/mg protein	Тестостерон, нг/мг б / Testosterone, ng/mg protein	Кортизол, нг/мг б / Cortisol, ng/mg protein	Холестерин, мкг/мг б / Cholesterol, μg/mg protein
Непораженный опухолью эндометрий / Tumor-free endometrium	40,8 ± 3,1	300,5 ± 3,8	0,85 ± 0,08	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	2,03 ± 0,18	0,043 ± 0,004
G1	79,5 ± 5,7 $p = 0,0000$	378 ± 29,5	0,9 ± 0,08	0,49 ± 0,04 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0027$	0,21 ± 0,02 $p = 0,0024$	4,79 ± 0,39 $p = 0,0000$	0,032 ± 0,003 $p = 0,0310$ $p^1 = 0,0000$
G1 + СД2 / G1 + T2DM	81,4 ± 8,8 $p = 0,0000$	317,7 ± 32,6	1,1 ± 0,12	0,3 ± 0,03 $p = 0,0000$	0,25 ± 0,03 $p = 0,0004$	5,58 ± 0,55 $p = 0,0000$	0,14 ± 0,02 $p = 0,0000$
G2	83,1 ± 6,0 $p = 0,0000$	364,4 ± 31,3	0,97 ± 0,07	0,28 ± 0,03 $p = 0,0000$	0,23 ± 0,02 $p = 0,0004$	4,35 ± 0,36 $p = 0,0000$	0,042 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$
G2 + СД2 / G2 + T2DM	80,9 ± 9,4 $p = 0,0000$	380,9 ± 45,9	1,1 ± 0,14	0,35 ± 0,04 $p = 0,0000$	0,23 ± 0,02 $p = 0,0009$	5,55 ± 0,61 $p = 0,0000$	0,12 ± 0,01 $p = 0,0000$
G3	42,3 ± 3,4	477 ± 39,2 $p = 0,0006$	1,5 ± 0,13 $p = 0,0002$ $p^1 = 0,0486$	0,03 ± 0,004 $p = 0,0000$	0,199 ± 0,02 $p = 0,0063$	4,7 ± 0,39 $p = 0,0000$	0,05 ± 0,004 $p^1 = 0,0249$
G3 + СД2 / G3 + T2DM	39,9 ± 4,6	370 ± 39,0	2 ± 0,22 $p = 0,0000$	0,022 ± 0,003 $p = 0,0000$	0,2 ± 0,02 $p = 0,0125$	5,44 ± 0,62 $p = 0,0000$	0,07 ± 0,008 $p = 0,0033$

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю митохондрий контроля; p^1 – статистически значимо по отношению к показателю в митохондриях при сочетании АЭ с СД2.

Note: p – statistically significant compared with the corresponding value in control mitochondria; p^1 – statistically significant compared with the corresponding value in mitochondria from endometrial adenocarcinoma associated with type 2 diabetes mellitus.

казателей контроля, и была ниже в 2,9 раза, по сравнению с образцами митохондрий пациенток с СД2. В митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 содержание холестерина не отличалось от показателей контроля, тогда как при СД2 превышало в 1,6 раза. В митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 уровень холестерина был значимо в 1,4 раза ниже, чем у пациенток с СД2.

Далее было установлено, что в митохондриях опухоли высокодифференцированной или умеренно дифференцированной АЭ (G1–G2) вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета уровень эстрадиола превышал показатели в митохондриях контроля в среднем в 2 раза, а концентрация эстрогена и эстриола не имела значимых отличий от показателей в контроле. В митохондриях низкодифференцированной АЭ (G3) у пациенток без СД2 и с СД2 концентрация эстрадиола не имела значимых отличий от уровня в митохондриях контрольных образцов, а уровень эстриола превышал показатели контроля в 1,8 раза у пациенток без СД2 и в 2,4 раза у паци-

енток с СД2. Концентрация эстрогена в митохондриях оказалась повышенной в 1,6 раза только у пациенток без СД2. Были выявлены статистически значимые отличия в содержании эстрадиола, эстрогена и эстриола между образцами опухоли G3 и G1, G2. Так, в митохондриях низкодифференцированной аденокарциномы, независимо от СД2 уровень эстрадиола был в 2 раза ниже, а эстриола выше в среднем в 1,6 раз, чем в митохондриях аденокарцином G2 и G1.

Концентрация P4 в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 была в 3,8 раза выше, чем в митохондриях контроля, а при СД2 в 2,3 раза выше контроля и в 1,6 раз ниже, чем у пациенток без СД2. В митохондриях G2 аденокарциномы вне зависимости от наличия СД2 уровень P4 был выше, чем в контроле в 2,2–2,7 раза. При G3 аденокарциноме уровень P4 в митохондриях у пациенток без СД2 был ниже, чем в контроле в 4,3 раза, а при СД2 в 5,9 раз, кроме того, в митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток с СД2 концентрация P4 была в 1,4 раза ниже, чем у пациенток без СД2.

Таблица 2. Содержание рецепторов стероидных гормонов в митохондриях опухоли аденокарциномы эндометрия в зависимости от степени дифференцировки и наличия сахарного диабета 2-го типа
Table 2. Concentrations of steroid hormone receptors in mitochondria of endometrial adenocarcinoma tissue according to tumor differentiation grade and the presence of type 2 diabetes mellitus

Группы / Groups	RE α , нг/мг б / ER α , ng/mg protein	RE β , нг/мг б / ER β , ng/mg protein	RP4, нг/мг б / PR, ng/mg protein	RA, нг/мг б / AR, ng/mg protein	RE α /RE β / ER α /ER β
Непораженный эндометрий / Tumor-free endometrium	0,4 ± 0,03	1,6 ± 0,15	3,7 ± 0,34	0,73 ± 0,06	0,28 ± 0,04
G1	0,75 ± 0,07 $p = 0,0000$	4,9 ± 0,42 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0000$	3,8 ± 0,3 $p^1 = 0,0001$	1,4 ± 0,14 $p = 0,0001$	0,16 ± 0,01 $p = 0,0043$ $p^1 = 0,0000$
G1 + СД2 / G1 + T2DM	0,88 ± 0,09 $p = 0,0000$	13,3 ± 1,6 $p = 0,0000$	6,6 ± 0,62 $p = 0,0001$	1,3 ± 0,13 $p = 0,0002$	0,07 ± 0,01 $p = 0,0001$
G2	0,72 ± 0,05 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0000$	7,28 ± 0,59 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0000$	5,9 ± 0,63 $p = 0,0027$	1,7 ± 0,15 $p = 0,0000$	0,1 ± 0,006 $p = 0,0000$
G2 + СД2 / G2 + T2DM	2,0 ± 0,24 $p = 0,0000$	23,5 ± 2,3 $p = 0,0000$	0,4 ± 0,04 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0000$	2,0 ± 0,21 $p = 0,0000$	0,09 ± 0,01 $p = 0,0003$
G3	1,9 ± 0,16 $p = 0,0000$	12,4 ± 1,1 $p = 0,0000$	11,3 ± 0,88 $p = 0,0000$	2,4 ± 0,22 $p = 0,0000$	0,18 ± 0,02 $p = 0,0250$
G3 + СД2 / G3 + T2DM	2,3 ± 0,24 $p = 0,0000$	15,6 ± 1,6 $p = 0,0000$	19,7 ± 2,2 $p = 0,0000$ $p^1 = 0,0004$	2,6 ± 0,3 $p = 0,0000$	0,15 ± 0,01 $p = 0,0094$

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю митохондрий контроля; p^1 – статистически значимо по отношению к показателю в митохондриях при сочетании АЭ с СД2.

Note: p – statistically significant compared with the corresponding value in control mitochondria; p^1 – statistically significant compared with the corresponding value in mitochondria from endometrial adenocarcinoma associated with type 2 diabetes mellitus.

Концентрация тестостерона во всех исследованных митохондриях в аденокарциномах (независимо от степени дифференцировки опухоли и наличия СД2) была выше в среднем в 1,6 раза, по сравнению с показателями в митохондриях контроля. Аналогичная тенденция отмечена и для содержания кортизола в митохондриях опухоли – оно превышало показатели в митохондриях контроля в 2,1–2,7 раза без значимых отличий в зависимости от степени дифференцировки опухоли или наличия коморбидной патологии.

Далее провели определение уровня рецепторов стероидных гормонов в митохондриях опухолей больных АЭ в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии – СД2 (табл. 2).

В образцах митохондрий аденокарциномы G1 у пациенток независимо от СД2 содержание рецепторов эстрогенов RE α превышало показатели в контроле в среднем в 2 раза, в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 концентрация RE α была выше, чем в контроле в 1,8 раза, а при СД2 – в 5 раз. У больных аденокарциномой G3 без СД2 и с СД2 уровень RE α был выше, чем в контроле в среднем в 5,3 раза.

Содержание рецепторов эстрогенов RE β в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 превышало показатели в митохондриях контроля в 3,1 раза, а при СД2 – в 8,3 раза. Выявлены значимые отличия в уровне RE β в митохондриях у пациенток в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 концентрация RE β была выше в 2,7 раза. Содержание RE β в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 превышало показатели в контроле в 4,6 раза, а при СД2 в 14,7 раза, при этом выявлены значимые различия – в 3,2 раза между подгруппами пациенток в зависимости от коморбидной патологии. Концентрация RE β в митохондриях аденокарциномы G3 у пациенток без СД2 превышало показатели в контроле в 7,8 раза, а при СД2 – в 9,8 раза, без значимых отличий между подгруппами пациенток.

Уровень рецепторов прогестерона (RP4) в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток без СД2 не отличался от показателей в контроле, тогда как в митохондриях аденокарциномы G1 у пациенток с СД2 превышал контроль в 1,8 раза. Выявлены значимые отличия в содержании RP4 митохондриях в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 выше в 1,7 раза. Концентрация RP4 в митохондриях аденокарциномы G2 у пациенток без СД2 была выше, чем в контроле в 1,6 раза, тогда как у пациенток с СД2, напротив, ниже в 9,3 раза. Также выявлены значимые отличия между подгруппами в зависимости от коморбидной патологии – при СД2 ниже в 14,8 раз. В митохондриях аденокарциномы G3

у пациенток без СД2 содержание RP4 превышало контроль в 3,1 раза, а при СД2 – в 5,3 раза.

Уровень андрогеновых рецепторов был повышен по сравнению с контролем во всех образцах митохондрий аденокарцином вне зависимости от наличия СД2: при G1 в среднем в 1,9 раза, при G2 в среднем в 2,5 раза, а при G3 в среднем в 3,4 раза.

Соотношение рецепторов эстрогенов RE α /RE β в митохондриях аденокарциномы разной степени злокачественности независимо от СД2 было снижено в 1,7–3,6 раза. Минимальные показатели коэффициента RE α /RE β были отмечены в митохондриях G1 + СД2, G2 и G2 + СД2 в 3,6, 2,5 и в 2,8 раза соответственно. Только в митохондриях, выделенных из опухоли G1 выявлены различия в коэффициенте соотношения в зависимости от наличия СД2: при СД2 RE α /RE β был в 2,1 раза ниже, чем без коморбидной патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты показали, что в митохондриях АЭ независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 повышены уровни тестостерона, кортизола, рецепторов эстрогенов (RE α , RE β) и RA при снижении соотношения RE α /RE β . При высоко- и умереннодифференцированных опухолях (G1–G2) установлено повышение эстрадиола, тогда как при низкодифференцированных (G3) – эстриола. Содержание прогестерона повышено при G1–G2, но снижено при G3, тогда как уровень его рецептора (RP4) максимален при G3. Накопление холестерина в митохондриях выявлено только у пациенток с сахарным СД2, особенно при G1–G2.

Повышение тестостерона и его рецептора RA в митохондриях всех опухолей независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 согласуется с литературными данными о том, что андрогены поддерживают митохондриальный биогенез, подавляют митофагию и защищают дыхательную цепь от окислительного повреждения [17, 18]. Однако в научной литературе отсутствуют прямые данные об уровнях тестостерона именно в митохондриях АЭ. В исследованиях на других гормонозависимых опухолях (рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы) также описано повышение внутриклеточного тестостерона, опосредующее пролиферацию через активацию онкогенных сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, MAPK и Wnt/ β -катенина [19], однако митохондриальная фракция тестостерона ранее не оценивалась.

Интересным выявленным в исследовании фактом является переключение эстрогенового профиля в митохондриях: при G1–G2 доминирует повышение эстради-

ола, тогда как при G3 – эстриола. Литературные данные свидетельствуют о том, что у женщин с метаболическим синдромом и СД2 в постменопаузе отмечается более высокий уровень циркулирующих эстрогенов, продуцируемых жировой тканью [20], однако наши результаты показывают, что в митохондриях опухоли происходит не просто количественное, но качественное изменение эстрогенового баланса. Так как эстриол – основной эстроген беременности, его продукция резко возрастает в плаценте [21]. Можно предположить, что замещение эстрадиола на эстриол в митохондриях низкодифференцированной АЭ отражает потерю гормональной чувствительности, активацию альтернативных путей стероидогенеза и метаболическое перепрограммирование, сходное с фетоплацентарным фенотипом, что может быть одним из механизмов более агрессивного течения G3 опухолей.

В исследовании во всех митохондриях опухолей выявлено повышение RE α и RE β со снижением соотношения RE α /RE β . Максимальные концентрации RE α обнаружены в митохондриях G3 (независимо от диабета) и G2 на фоне диабета. Наши результаты согласуются с данными о том, что эстрогены стимулируют митохондриальный биогенез и продукцию АТФ через RE α и RE β , опосредуя усиление дыхательной активности и синтеза АТФ посредством PKA-зависимого механизма, а также модулируют генерацию активных форм кислорода, антиоксидантную защиту и гомеостаз кальция [22]. Наличие функциональных рецепторов эстрогенов в митохондриях АЭ подтверждает концепцию о прямой регуляции митохондриальных функций стероидами [23]. Снижение соотношения RE α /RE β может свидетельствовать об относительном преобладании RE β , однако данных о митохондриальной локализации RE β при данном заболевании все еще недостаточно.

Эстрогены и андрогены действуют на митохондрии как непосредственно через рецепторы, расположенные в органеллах, так и косвенно – через регуляцию ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки. Аналогичным образом, эти гормоны контролируют митохондриальные функции, такие как продукция АФК и апоптоз, через киназные сигнальные пути, индуцированные рецепторами плазматической мембраны, или цитозольные сигнальные пептиды [18]. Вероятно, эстрогены и андрогены активируют сложные молекулярные механизмы, включающие перекрестные взаимодействия между митохондриями, ядром и плазматической мембраной, что обеспечивает защиту митохондрий в злокачественной опухоли эндометрия.

В нашем исследовании в отношении прогестерона и его рецептора выявлено следующее: уровень RP4 повышен в митохондриях G1–G2, но снижен при G3, тогда как концентрация RP4 максимальна в митохондриях G3, а также в G1–G2 только на фоне диабета.

Таким образом, в митохондриях низкодифференцированных опухолей наблюдается накопление рецептора на фоне дефицита лиганда. Подобное несоответствие ранее не описывалось при АЭ. Известно, что прогестерон через свой рецептор оказывает модулирующее влияние на окислительное фосфорилирование в митохондриях, тогда как перекисное окисление липидов ингибирует синтез прогестерона [24]. Кроме того, рецепторы эстрогенов и прогестерона функционируют преимущественно как лиганд-активируемые факторы транскрипции: RE активируют гены метаболизма глюкозы, аминокислот и жирных кислот, тогда как RP4 усиливает экспрессию генов, связанных с метаболизмом холестерина, стероидов, жирных кислот и нуклеотидов, а также активирует онкоген MYC [25]. Можно предположить, что при G3 аденокарциномы эндометрия происходит переключение с классического лиганд-зависимого пути передачи сигнала на альтернативные пути, включая неядерную активность митохондриального рецептора прогестерона, усиливающую клеточное дыхание за счет окислительного фосфорилирования [24]. Указанные изменения могут отражать формирование гормональной резистентности и способствовать более агрессивному течению опухолевого процесса.

Результаты нашего исследования показали, что уровень холестерина повышен в митохондриях только у пациенток с СД2, причем при G1–G2 разница с группой без коморбидности была более выражена, чем при G3. Известно, что структура клеточной мембраны и передача сигналов зависят от холестерина и фосфолипидов. Метаболиты холестерина участвуют в сигнальных путях, ассоциированных с раком, а нарушение его обмена является ключевым признаком онкогенеза [26]. Согласно литературным данным, накопление холестерина в митохондриях может приводить к нарушениям в биогенезе и функционировании митохондрий, проявляющимся в виде нарушения динамики деления и слияния, ингибирования окислительного фосфорилирования (OXPHOS) и окисления жирных кислот, а также увеличения генерации АФК. В то же время есть данные о том, что СД2 вызывает митохондриальную дисфункцию и нарушение метаболизма липидов и холестерина. Накопление холестерина в митохондриях *in vivo* нарушает митохондриальное окислительное фосфорилирование и является отличительной чертой различных хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые расстройства, болезнь Альцгеймера и рак [27]. В отличие от исследований на моделях диабетической нейропатии, где накопление холестерина в митохондриях мозга сопровождалось снижением нейростероидогенеза, в нашем исследовании повышенный холестерин сочетался с высокими уровнями стероид-

ных гормонов. Известно, что в митохондриях клеток плаценты содержание холестерина в пять раз выше, чем в других типах митохондрий, что связано с активным стероидогенезом [28]. Это позволяет предположить сохранную или даже повышенную активность ферментов стероидогенеза в митохондриях АЭ на фоне диабета.

Кортизол в нашем исследовании был повышен в митохондриях всех опухолей вне зависимости от степени дифференцировки и наличия СД2. Это согласуется с данными о том, что избыток кортизола подавляет Вах/Bcl-2-опосредованный апоптоз, увеличивая выживаемость опухолевых клеток [29]. При колоректальном раке в митохондриях опухолей возрастает содержание фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), который за счет своей NADH/NADPH-оксидазной функции способствует выживанию злокачественных клеток [30]. Возможно, кортизол в митохондриях аденокарциномы эндометрия выполняет аналогичную про-выживающую функцию, стимулируя митохондриальный биогенез и окислительное фосфорилирование.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Размер выборки в каждой группе ($n = 12$) позволяет выявлять преимущественно выраженные межгрупповые различия, но не исключает возможность статистических ошибок при анализе показателей с большей внутригрупповой вариабельностью. Следует также принимать во внимание, что все пациентки с СД2 получали метформин, который способен влиять на митохондриальный

метаболизм и чувствительность к стероидным гормонам; в связи с этим нельзя полностью исключить влияние проводимой терапии на изучаемые параметры. Контрольную группу составили пациентки с миомой матки, а не здоровые женщины, что обусловлено этическими ограничениями получения интактного эндометрия; тем не менее наличие морфологического подтверждения неизменной ткани эндометрия частично нивелирует данный методологический недостаток. Все пациентки находились в постменопаузе, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на более молодых женщин с сохраненным менструальным циклом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В митохондриях АЭ выявлены значимые изменения уровней стероидных гормонов и их рецепторов по сравнению с митохондриями интактного эндометрия. От степени дифференцировки опухоли зависели эстрогеновый профиль (повышение эстрадиола при G1–G2 и эстриола при G3) и характер изменений системы прогестерон–рецептор (снижение прогестерона на фоне повышения его рецептора при G3). Независимо от степени дифференцировки и наличия СД2 в митохондриях опухоли повышены тестостерон, кортизол, рецепторы эстрогенов и андрогенов, что указывает на перестройку стероидогенеза в митохондриях опухоли. Коморбидный СД2 ассоциирован с накоплением холестерина в митохондриях.

Список источников

1. Zhu X, Péault B, Yan G, Sun H, Hu Y, Ding L. Stem Cells and Endometrial Regeneration: From Basic Research to Clinical Trial. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(4):293–304. <https://doi.org/10.2174/1574888x14666181205120110>
2. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
4. Ajayi AF, Oyovwi MO, Akano OP, Akanbi GB, Adisa FB. Molecular pathways in reproductive cancers: a focus on prostate and ovarian cancer. *Cancer Cell Int.* 2025 Feb 3;25(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03658-5>
5. Dai M, Zhu XL, Liu F, Xu QY, Ge QL, Jiang SH, Yang XM, Li J, Wang YH, Wu QK, Ai ZH, Teng YC, Zhang ZG. Cholesterol Synthetase DHCR24 Induced by Insulin Aggravates Cancer Invasion and Progesterone Resistance in Endometrial Carcinoma. *Sci Rep.* 2017 Jan 23;7:41404. <https://doi.org/10.1038/srep41404>
6. Mahapatra G, Gao Z, Bateman JR 3rd, Lockhart SN, Bergstrom J, Piloso JE, et al. Peripheral Blood Cells From Older Adults Exhibit Sex-Associated Differences in Mitochondrial Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024 May 1;79(5):glae098. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac098>
7. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol.* 2020 Apr;31:101435. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101435>
8. Bordt EA, Smith CJ, Demarest TG, Bilbo SD, Kingsbury MA. Mitochondria, oxytocin, and vasopressin: unfolding the inflammatory protein response. *Neurotox. Res.* 2019;36(2), 239–256. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9962-7>
9. Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease possible pharmaceutical behavioural approaches. *Med Hypotheses.* 2020 May;138:109597. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109597>

10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, Manferrari G, Rogall R, Fernandez-Vizarra E, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol.* 2021 Apr 7;19(4):e3001166. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001166>
11. Lynch S, Boyett JE, Smith MR, Giordano-Mooga S. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:610516. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.610516>
12. Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, Higgins GS. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2018;24(11):2482–2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
13. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev.* 2017;162:108–121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.005>
14. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
15. 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>
16. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;1-1.
17. Rottenberg H, Hoek JB. The mitochondrial permeability transition: Nexus of aging, disease and longevity. *Cells.* 2021 Jan 6;10(1):79. <https://doi.org/10.3390/cells10010079>
18. Tian X, Lou S, Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17β-estradiol and testosterone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 20;14:1156583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156583>
19. Guo R, Shi L, Chen Y, Lin C, Yin W. Exploring the roles of ncRNAs in prostate cancer via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Front Immunol.* 2025 Mar 18;16:1525741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525741>
20. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids.* 2018;133:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.10.015>
21. 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>
22. Damacena de Angelis C, Endoni BT, Nuno D, Lamping K, Ledolter J, Koval OM, Grumbach IM. Sex-specific differences in endothelial function are driven by divergent mitochondrial Ca²⁺ handling. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e023912. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023912>
23. 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>
24. Dai Q, Provost MP, Raburn DJ, Price TM. Progesterone Increases Mitochondria Membrane Potential in Non-human Primate Oocytes and Embryos. *Reprod Sci.* 2020 May;27(5):1206–1214. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00132-2>
25. Hussein S, Khanna P, Yunus N, Gatza ML. Nuclear Receptor-Mediated Metabolic Reprogramming and the Impact on HR+ Breast Cancer. *Cancers.* 2021;13:4808. <https://doi.org/10.3390/cancers13194808>
26. Lin X, Zheng J, Cai X, Liu L, Jiang S, Liu Q, Sun Y. Glycometabolism and lipid metabolism related genes predict the prognosis of endometrial carcinoma and their effects on tumor cells. *BMC Cancer.* 2024 May 8;24(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12327-1>
27. Solsona-Vilarrasa E, Fucho R, Torres S, Nuñez S, Nuño-Lámbarri N, Enrich C, et al. Cholesterol enrichment in liver mitochondria impairs oxidative phosphorylation and disrupts the assembly of respiratory supercomplexes. *Redox Biol.* 2019 Jun;24:101214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101214>
28. Martinez F, Olvera-Sanchez S, Esparza-Perusquia M, Gomez-Chang E, Flores-Herrera O. Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria. *Steroids.* 2015 Nov;103:11–22. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.006>
29. Glover HL, Schreiner A, Dewson G, Tait SWG. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol.* 2024 Sep;26(9):1434–1446. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01429-4>
30. 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>

References

1. Zhu X, Péault B, Yan G, Sun H, Hu Y, Ding L. Stem Cells and Endometrial Regeneration: From Basic Research to Clinical Trial. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(4):293–304. <https://doi.org/10.2174/1574888x14666181205120110>
2. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 8;12(9):2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>

3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
4. Ajayi AF, Oyovwi MO, Akano OP, Akanbi GB, Adisa FB. Molecular pathways in reproductive cancers: a focus on prostate and ovarian cancer. *Cancer Cell Int*. 2025 Feb 3;25(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03658-5>
5. Dai M, Zhu XL, Liu F, Xu QY, Ge QL, Jiang SH, Yang XM, Li J, Wang YH, Wu QK, Ai ZH, Teng YC, Zhang ZG. Cholesterol Synthetase DHCR24 Induced by Insulin Aggravates Cancer Invasion and Progesterone Resistance in Endometrial Carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41404. <https://doi.org/10.1038/srep41404>
6. Mahapatra G, Gao Z, Bateman JR 3rd, Lockhart SN, Bergstrom J, Piloso JE, et al. Peripheral Blood Cells From Older Adults Exhibit Sex-Associated Differences in Mitochondrial Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 May 1;79(5):glae098. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac098>
7. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol*. 2020 Apr;31:101435. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101435>
8. Bordt EA, Smith CJ, Demarest TG, Bilbo SD, Kingsbury MA. Mitochondria, oxytocin, and vasopressin: unfolding the inflammatory protein response. *Neurotox. Res*. 2019;36(2), 239–256. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9962-7>
9. Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease possible pharmaceutical behavioural approaches. *Med Hypotheses*. 2020 May;138:109597. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109597>
10. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, Manferrari G, Rogall R, Fernandez-Vizarra E, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles. *PLoS Biol*. 2021 Apr 7;19(4):e3001166. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001166>
11. Lynch S, Boyett JE, Smith MR, Giordano-Mooga S. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:610516. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.610516>
12. Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, Higgins GS. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2482–2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
13. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev*. 2017;162:108–121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.005>
14. Musicco C, Cormio G, Pesce V, Loizzi V, Cicinelli E, Resta L, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Type I Endometrial Carcinoma: Exploring Their Role in Oncogenesis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 17;19(7):2076. <https://doi.org/10.3390/ijms19072076>
15. Surikova EI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Neskubina IV, et al. Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation. *South Russian Journal of Cancer*. 2025;6(1):50–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>
16. Egorova MV, Afanasev SA. Isolation of mitochondria from animal and human cells and tissues: modern methods. *Siberian Medical Journal*. 2011;1-1. (In Russ.).
17. Rottenberg H, Hoek JB. The mitochondrial permeability transition: Nexus of aging, disease and longevity. *Cells*. 2021 Jan 6;10(1):79. <https://doi.org/10.3390/cells10010079>
18. Tian X, Lou S, Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17β-estradiol and testosterone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 20;14:1156583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156583>
19. Guo R, Shi L, Chen Y, Lin C, Yin W. Exploring the roles of ncRNAs in prostate cancer via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Front Immunol*. 2025 Mar 18;16:1525741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525741>
20. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids*. 2018;133:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.10.015>
21. 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>
22. Damacena de Angelis C, Endoni BT, Nuno D, Lamping K, Ledolter J, Koval OM, Grumbach IM. Sex-specific differences in endothelial function are driven by divergent mitochondrial Ca²⁺ handling. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jul 5;11(13):e023912. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023912>
23. 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>
24. Dai Q, Provost MP, Raburn DJ, Price TM. Progesterone Increases Mitochondria Membrane Potential in Non-human Primate Oocytes and Embryos. *Reprod Sci*. 2020 May;27(5):1206-1214. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00132-2>
25. Hussein S, Khanna P, Yunus N, Gatza ML. Nuclear Receptor-Mediated Metabolic Reprogramming and the Impact on HR+ Breast Cancer. *Cancers*. 2021;13:4808. <https://doi.org/10.3390/cancers13194808>
26. Lin X, Zheng J, Cai X, Liu L, Jiang S, Liu Q, Sun Y. Glycometabolism and lipid metabolism related genes predict the prognosis of endometrial carcinoma and their effects on tumor cells. *BMC Cancer*. 2024 May 8;24(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12327-1>
27. Solsona-Vilarrasa E, Fucho R, Torres S, Nuñez S, Nuño-Lámbarri N, Enrich C, et al. Cholesterol enrichment in liver mitochondria impairs oxidative phosphorylation and disrupts the assembly of respiratory supercomplexes. *Redox Biol*. 2019 Jun;24:101214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101214>

28. Martinez F, Olvera-Sanchez S, Esparza-Perusquia M, Gomez-Chang E, Flores-Herrera O. Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria. *Steroids*. 2015 Nov;103:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.006>
29. Glover HL, Schreiner A, Dewson G, Tait SWG. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol*. 2024 Sep;26(9):1434–1446. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01429-4>
30. 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. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>

Информация об авторах:

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

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

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

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

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

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

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

Адамян Мери Людвиковна – к.м.н., 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/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 5879808700

Адамян Алла Оганесовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинко-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Петров Дмитрий Сергеевич – к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Information about authors:

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

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

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

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

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

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Biology), 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

Meri L. Adamyan – к.м.н., Researcher at the Department of Reproductive System Tumors, 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

Alla O. Adamyan – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Dmitry S. Petrov – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Участие авторов:

Бандовкина В. А. – написание текста анализ и интерпретация данных;
Франциянтс Е. М. – научное руководство, написание текста;
Озеркова Е. А. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
Сурикова Е. И. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – итоговые выводы;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Меньшенина А. П. – доработка текста, анализ и интерпретация данных;
Адамян М. Л. – анализ и интерпретация данных;
Адамян А. О. – техническое редактирование;
Фоменко Ю. А. – анализ и интерпретация данных;
Петров Д. С. – анализ и интерпретация данных.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Bandovkina V. A. – manuscript drafting, data analysis and interpretation;
Frantsiyants E. M. – study supervision, manuscript drafting;
Ozerkova E. A. – manuscript revision, data analysis and interpretation;
Surikova E. I. – manuscript revision, data analysis and interpretation;
Neskubina I. V. – final conclusions;
Shikhlyarova A. I. – scientific editing;
Menshenina A. P. – manuscript revision, data analysis and interpretation;
Adamyan M. L. – data analysis and interpretation;
Adamyan A. O. – technical editing;
Fomenko Yu. A. – data analysis and interpretation;
Petrov D. S. – data analysis and interpretation.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые 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.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.

Compliance with ethical standards: the study was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised 2013). The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Extract from Meeting Protocol No. 22 dated September 5, 2023). Written informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.