

Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриоидной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки

Е. И. Сурикова[✉], Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина,
Л. А. Немашкалова, И. В. Нескубина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина,
М. А. Rogozin, Е. В. Вереникина, М. Л. Адамян

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

[✉] sunsur2000@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить особенности свободнорадикального окисления (СРО) и основных ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты в пролиферирующих тканях доброкачественной миомы и злокачественной эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) с различной степенью ее дифференцировки.

Пациенты и методы. Обследованы больные, получившие хирургическое лечение по поводу ЭА ($n = 42$) и миомы матки ($n = 14$). Больные с ЭА Ia ($n = 26$) и Ib ($n = 16$) стадий. У 16 больных была высокодифференцированная (G1) ЭА, у 12 умереннодифференцированная (G2) ЭА, у 14 низкодифференцированная (G3) ЭА. В тканях ЭА, миомы, интактной матки колориметрически определяли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (GSH), витаминов А/Е, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Результаты. По сравнению с уровнем в интактной ткани в миоме снижалась СОД в 3,2 раза и увеличивалась ГТ в 2,7 раза ($p < 0,01$). Аналогичные изменения отмечены для ЭА G1 – в среднем в 5,3 раза ($p < 0,01$) и увеличение ДК в 2,2 раза ($p < 0,05$). В ткани ЭА G2 активность ГТ, ГПО и GSH, чем при ЭА G1, соответственно в 4,9, 8,9 и 1,6 раз ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). В ткани ЭА G3 отмечен рост GSH, ГПО и ГТ от 1,5 до 7,1 раза ($p < 0,05$ – $p < 0,01$) и продуктов ПОЛ в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$), а также снижение витаминов А и Е в 2,9 и 4,6 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с интактной тканью. Ткань ЭА G2 отличалась минимальным уровнем активности GSH-зависимой системы.

Заключение. Результаты отражают различия механизмов регуляции пролиферации посредством СРО в миомах и в ткани ЭА при изменении ее дифференцировки. Знание особенностей отдельных звеньев регуляции СРО может играть определенную роль в назначении антиоксидантной терапии доброкачественных или злокачественных опухолей матки.

Ключевые слова: рак эндометрия, миома матки, эндометриоидная аденокарцинома, степень дифференцировки, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные ферменты, глутатионзависимая система, витамины А и Е

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Rogozin М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриоидной 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>, <https://elibrary.ru/sbnfvk>

Для корреспонденции: 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
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537
ResearcherID: AAG-8748-2019
Scopus Author ID: 6507092816

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 Советом по этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 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 25.09.2024; одобрена после рецензирования 14.02.2025; принята к публикации 26.02.2025

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Rogozin М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л., 2025

Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation

E. I. Surikova[✉], E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bandovkina, L. A. Nemashkalova, I. V. Neskubina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin, E. V. Verenikina, M. L. Adamyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
[✉] sunsur2000@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the features of free radical oxidation (FRO) and the principal enzymatic and non-enzymatic links of antioxidant defense in proliferating tissues of benign myoma and malignant endometrioid adenocarcinoma (EA) with varying degrees of differentiation.

Patients and methods. Patients who received surgical treatment for EA ($n = 42$) and uterine myoma ($n = 14$) were examined. Patients with stage Ia ($n = 26$) and stage Ib ($n = 16$) of disease were selected. 16 patients had highly differentiated (G1) EA, 12 had moderately differentiated (G2) EA, and 14 had low-differentiated (G3) EA. The activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), glutathione transferase (GST), reduced glutathione (GSH), vitamins A and E, lipid peroxidation products diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) were determined colorimetrically in the tissues of EA, myoma and intact uterus.

Results. Compared with the level in intact tissue, SOD decreased by 3.2 times and GST increased by 2.7 times in myoma ($p < 0.01$). Similar changes were noted for EA G1 – on average by 5.3 times ($p < 0.01$) and also DC increased by 2.2 times ($p < 0.05$). In EA G2 tissue, SOD and GPx activities were lower than in the intact tissue, by 5.7 and 4.5 times, respectively ($p < 0.05$), and lower GST, GPx and GSH than in the EA G1, by 4.9, 8.9 and 1.6 times, respectively ($p < 0.05 - p < 0.01$). In EA G3 tissue, there was an increase in GSH, GPx and GST from 1.5 to 7.1 times ($p < 0.05 - p < 0.01$) and lipid peroxidation products by an average of 2.5 times ($p < 0.05$), as well as a decrease in vitamins A and E by 2.9 and 4.6 times, respectively ($p < 0.05$) compared with the intact tissue. The tissue of the EA G2 had a minimal level of activity of the GSH-dependent system.

Conclusion. The results reflect the differences in the mechanisms of proliferation regulation by FRO in myomas and in the EA tissue with changes in its differentiation. Knowledge of the characteristics of individual links in the regulation of FRO can play a certain role in the use of antioxidant therapy for benign or malignant tumors of the uterus.

Keywords: endometrial cancer, uterine myoma, endometrioid adenocarcinoma, degree of differentiation, free radical oxidation, antioxidant enzymes, glutathione-dependent system, vitamins A and E

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Nemashkalova L. A., Neskubina I. V., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Rogozin M. A., Verenikina E. V., Adamyan M. L. 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>, <https://elibrary.ru/sbnfvk>

For correspondence: Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537
ResearcherID: AAG-8748-2019
Scopus Author ID: 6507092816

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, were observed in the work. The study was approved by the Ethics Council of the National Medical Research Center for Oncology (Protocol No. 22 dated 09/05/2023). Informed consent was received from all participants of the study

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 25.09.2024; approved after reviewing 14.02.2025; accepted for publication 26.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия (РЭ) является одним из самых частых злокачественных новообразований органов женской половой системы, занимая второе место по частоте после рака шейки матки в мире. РЭ формируется из слизистой оболочки тела матки, а наиболее частым гистологическим типом является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА), частота выявления которой может достигать до 80–90 % от всех случаев РЭ [1]. Не наблюдается тенденции к снижению заболеваемости РЭ, что объясняется, наоборот, увеличением распространенности факторов риска, которые создают условия для возникновения в организме нарушений, способствующих малигнизации эндометрия (старение женщин, уменьшение количества родов, увеличение количества аборт, воспалительные заболевания матки), и непосредственно влияют на малигнизацию эндометрия (гиперэстрогения, метаболические нарушения, связанные с ожирением, сахарным диабетом).

Результаты многолетних исследований помогли понять важную роль процессов свободно-радикального окисления (СРО) и активных форм кислорода (АФК) как в нормальной физиологии женской репродуктивной системы, так и в развитии ее патологии – участие АФК в регуляции овариального цикла, запуске отторжения эндометрия, развитии бесплодия, эндометриоза. Баланс про- и антиоксидантов в ткани матки регулируется взаимосвязанными сигнальными каскадами воспаления, гипоксии, ангиогенеза [2, 3]. Матка особенно чувствительна к воздействию гормональных факторов, а также различных внешних факторов, связанных с образом жизни, в ответ на которые происходит активация свободно-радикальных процессов, сдерживаемых антиоксидантной системой органа. В частности, было установлено, что ожирение, индуцируя провоспалительную среду и окислительный стресс, способствует трансформации стволовых клеток миометрия в лейомиому, эндометрия – в аденокарциному, активируя пролиферацию и ангиогенез [4, 5]. Было обнаружено, что изменяется транскрипционная активность генов, ответственных за рецепцию и метаболизм эстрогенов, в зависимости от степени дифференцировки опухоли и от возраста больных женщин [6]. Возникновение дисбаланса в процессах СРО, переходящего в окислительный стресс, посредством сложных механизмов способствует

формированию миомы или приводит к неопластической трансформации эндометрия, развитию гиперплазии и активному росту злокачественных опухолей [3, 7, 8]. Все эти патологии матки имеют общую основу – усиление активности пролиферативных процессов. Однако в результате такой активации формируются принципиально различающиеся по своей природе опухоли – доброкачественно протекающие миомы или злокачественная карцинома. Т.к. СРО и антиоксидантная система являются важными звеньями патогенеза процессов, связанных с пролиферацией, то было бы интересно оценить особенности СРО и основных ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты в пролиферирующих тканях доброкачественной миомы и злокачественной эндометриоидной аденокарциномы с различной степенью ее дифференцировки, что и явилось целью данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 42 больные эндометриоидной аденокарциномой (средний возраст $60,8 \pm 2,9$ лет) и 14 больных с миомой матки (средний возраст $49,4 \pm 2,5$ лет), проходивших специальное лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и использование биологического материала в научных целях. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону (протокол № 22 от 05.09.2023 г.).

Средний индекс массы тела женщин с РЭ составил 39,8 (от 24,3 до 49,7), для его расчета использовалась формула индекса Кетле, у 12 женщин отмечен сахарный диабет 2 типа, у 10 – нарушение толерантности к глюкозе. Средний индекс массы тела у больных с миомой матки составил 31,4 (от 21,9 до 38,4). Сахарный диабет 2 типа встречался у 2 больных с миомой матки, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе. У 9 больных миома матки сочеталась с генитальным эндометриозом.

У больных РЭ распространенность опухолевого процесса была в пределах Ia и Ib стадии. В группе

с G1 ЭА ($n = 16$) было 14 больных с Ia стадией и 2 с Ib. С G2 ЭА ($n = 12$) – 7 больных с Ia и 5 с Ib стадией. В группе с G3 ЭА ($n = 14$) – 5 с Ia и 9 с Ib.

Биоматериал (миома и интактная матка, опухоль ЭА) получены во время хирургического лечения этих женщин. Неоадьювантного лечения им не проводили. Биоматериал всех больных РЭ разделили на 3 группы по степени дифференцировки опухоли – G1, G2, G3. Из тканей опухолей (миома, ЭА) и интактной ткани матки, полученной при удалении миом (ткань тела матки, непораженной опухолевым процессом, содержащей эндометрий и миометрий), полученных во время хирургического этапа, были приготовлены 10 % гомогенаты, в которых исследовали ряд показателей, характеризующих интенсивность СРО и функционирование антиоксидантной системы колориметрическими методами: активность супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) [9], за единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50 % торможение реакции, и выражали в усл. ед./мл гомогената; активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) [10] выражали в мкМоль H_2O_2 /мин × мг белка; активность глутатионпероксидазы (ГПО) (КФ 1.11.1.9.) [11] и активность глутатионтрансферазы (ГТ) (КФ 2.1.5.18) [12], активность этих ферментов выражали в МЕ/мг белка. Состояние неферментативного звена антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) [12], выражая его мкМоль/мг белка, и витаминов А и Е [13], выражая в у.е./мл гомогената. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в тканях опухолей первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) [14] и наиболее стабильного вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА) [12]. Концентрацию белка определяли биуретовым методом, выражая его в мг/мл гомогената. Результаты колориметрических исследований оценивали на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония) и на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с использованием Statistica 6.0. С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали соответствие распределения данных в выборках нормальному закону, с помощью критерия Левена проверяли равен-

ство дисперсий. Данные в таблицах представлены в виде медианы и квартилей (Me; Q1; Q3). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовали коррекцию достигнутого уровня значимости p методом Холма-Бонферрони. Критический уровень значимости различий $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования особенностей СРО и активности отдельных звеньев антиоксидантной системы при доброкачественном и злокачественном пролиферативном процессе было обнаружено, что в ткани миомы статистически значимо изменялись только активность СОД – снижение в 3,2 раза, и активность ГТ – увеличение в 2,7 раза по сравнению с уровнем в интактной ткани (табл. 1). Значимых изменений других звеньев антиоксидантной системы и содержания продуктов ПОЛ не было (табл. 1, 2). В ткани высокодифференцированной ЭА G1 наблюдалась аналогичная картина: более низкая активность СОД и более высокая активность ГТ, в среднем в 5,2 раза, чем в интактной ткани (табл. 1), однако в отличие от миомы отмечено увеличение уровня ДК в 2,2 раза по сравнению с уровнем в интактной ткани (табл. 2), что может свидетельствовать о появлении дисбаланса и усилении процессов СРО.

В ткани умереннодифференцированной ЭА G2 помимо также более низкой активности СОД – в 5,7 раза, чем уровень в интактной ткани, отмечена и более низкая активность ГПО – в 4,5 раза по сравнению с показателем в интактной ткани, одновременно с этим активности ГТ, ГПО и содержание GSH были значительно ниже показателей в ткани ЭА G1 – в 4,9, 8,9 и 1,6 раза, соответственно (табл. 1). Статистически значимых изменений в содержании витаминов и продуктов ПОЛ в ткани ЭА G2 не выявлено (табл. 2).

В ткани низкодифференцированной ЭА G3 наблюдалась в целом иная картина состояния антиоксидантной системы, чем при миоме и при ЭА более высокой степени дифференцировки: активность СОД и каталазы значимо не отличалась от уровня в интактной ткани, но при этом отмечалась активация всех компонентов глутатионзависимой системы – увеличение содержания GSH и активности ГПО и ГТ, соответственно в 2,1, 1,5 и 7,1 раза

(табл. 1). Содержание витаминов А и Е было ниже в 2,9 и 4,6 раза соответственно, а уровень продуктов ПОЛ был выше в среднем в 2,5 раза, чем в интактной ткани (табл. 2), что может отражать нарастание дисбаланса между СРО и антиоксидантной защитой несмотря на увеличение активности глутатионзависимой системы.

При анализе результатов можно отметить сходство состояния антиоксидантной системы в ткани миомы и ЭА G1. При снижении степени дифференцировки опухоли и интенсификации пролиферации изменяется баланс в системе ферментативных и неферментативных антиоксидантов и в процессах СРО, что проявляется увеличением уровня продуктов ПОЛ. Обращает на себя внимание, что в ткани ЭА G2 определяется существенно более низкая активность глутатионовой системы, чем в ткани ЭА G1 – содержание GSH ниже в 1,6 раза, активность ГПО и ГТ ниже в 8,9 и в 4,9 раза соответственно (табл. 1). В то же время в ткани ЭА G3 по сравнению с уровнем в ткани ЭА G2 активность СОД и каталазы была более высокой, соответственно, в 6,2 и 2,5 раза ($p = 0,0516$), как и активность глутатионзависимой системы – активность ГПО и ГТ в среднем в 6,8 раза выше, а уровень GSH в 2,7 раза выше (табл. 1), при

этом содержание витаминов А и Е, наоборот, было более низким – в 3,6 и 2,5 раза ($p = 0,0501$), соответственно (табл. 2), а уровень продуктов ПОЛ выше в 6,3 (ДК) и в 2,1 (МДА) раза (табл. 2).

В результате длительных исследований было установлено большое значение процессов свободнорадикального окисления и редокс-состояния тканей в физиологической регуляции женской репродуктивной системы и нарушения их баланса в процессе возникновения патологических изменений, в частности при развитии гиперпластических процессов и онкогинекологической патологии [2, 3, 15]. Было установлено, что для миом, гиперплазии и для аденокарциномы эндометрия характерно снижение уровней мРНК, экспрессии и/или активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы, что способствует созданию прооксидантных условий в ткани, стимулирующих пролиферацию и опухолеобразование [16, 17]. Наши результаты были отчасти схожи – мы наблюдали снижение активности СОД как в ткани доброкачественной миомы, так и в ткани злокачественной высоко- и умереннодифференцированной ЭА, но не в низкодифференцированной ЭА, однако значимого снижения активности каталазы нами не обнару-

Таблица 1. Показатели антиоксидантной системы и содержание продуктов перекисного окисления липидов в ткани опухоли у больных с миомой матки и больных РЭ различной степени дифференцировки

	Активность СОД, ед акт-ти /мл	Активность ката- лазы, мкМоль H ₂ O ₂ /мин·мг белка	Содержание GSH, мкМоль/мг белка	Активность ГПО, МЕ/мг белка	Активность ГТ, МЕ/мг белка
Интактная ткань матки <i>n</i> = 12	15,5; (12,5; 20,7)	2,2; (1,7; 2,7)	33,6; (32,4; 40,5)	181,6; (144,9; 224,6)	39,8; (29,4; 58,7)
Миоматозный узел <i>n</i> = 14	4,8; (2,1; 6,5) $p = 0,0082$	1,9; (1,8; 3,1)	30,6; (30,2; 61,8)	179,8; (120,2; 390,6)	107,6; (72,8; 157,9) $p = 0,0065$
ЭА G1 <i>n</i> = 16	2,9; (1,4; 4,5) $p = 0,0105$	3,6; (1,6; 6,7)	40,2; (31,4; 68,9)	360,0; (200,0; 415,4)	200,4; (175,0; 284,7) $p = 0,0027$
ЭА G2 <i>n</i> = 12	2,7; (2,4; 3,3) $p = 0,0209$	1,7; (1,3; 2,1)	25,8; (17,6; 26,8) $p^1 = 0,0118$	40,2; (28,8; 52,4) $p = 0,0209$ $p^1 = 0,0105$	41,1; (28,5; 43,8) $p^1 = 0,0045$
ЭА G3 <i>n</i> = 14	16,9; (13,1; 17,9) $p^2 = 0,0143$	4,3; (2,5; 5,6) $p^2 = 0,0516$	70,4; (64,9; 78,4) $p = 0,0143$ $p^2 = 0,0139$	272,2; (252,2; 286,1) $p = 0,0500$ $p^2 = 0,0147$	281,2; (137,1; 297,8) $p = 0,0062$ $p^2 = 0,0090$

Примечание: достигнутый уровень статистической значимости различий: p – по сравнению с уровнем показателя в интактной ткани матки, p^1 – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G1, p^2 – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G2

жено ни в одной группе. Изменение активности СОД имеет адаптивный характер и ее снижение может отражать как уменьшение генерации супероксидного анион-радикала, так и ингибирование продуктом реакции – H_2O_2 , которая подавляет пролиферацию, в отличие от супероксидного анион-радикала, и активирует апоптоз. Таким образом, ослабление наработки H_2O_2 при низкой активности СОД и при сохранении активности каталазы и ГПО может способствовать снижению содержания H_2O_2 и повышению содержания супероксида в ткани. Как показали исследования роли гипоксии в патогенезе фибромиомы, например, происходит нарушение врожденного антиоксидантного механизма, усугубляемого гипоксией, что проявляется в постоянном подавлении экспрессии мРНК СОД и каталазы в клетках фибромиомы по сравнению с клетками нормального миометрия после воздействия гипоксией [16, 18]. Как предполагают авторы, гипоксия может стимулировать пролиферацию клеток миомы, а, возможно, и трансформированных клеток эндометрия, через активацию сигнального пути HIF-1 α /TGF-3/Smad3 и экспрессию ферментов НАДФН-оксидазы-4 (NOX4), генерирующей супероксидные ионы, а также через экспрессию двойной оксидазы (DUOX1), генерирующей H_2O_2 , активность которых способствует созданию прооксидантных условий [16].

Как показали наши результаты, в ткани ЭА G3 наблюдалась более высокая активность СОД и каталазы, чем в тканях умереннодифференцированных опухолей эндометрия, а также значительно более высокая активность глутатионзависимых антиоксидантных ферментов ГПО и ГТ и более высокое содержание самого GSH даже по сравнению с тканью интактной матки. Очевидно, это адаптивное увеличение активности защитных антиоксидантных систем связано с усилением генерации АФК (особенно супероксида) и процессов СРО при снижении дифференцировки опухоли до низкодифференцированного состояния для обеспечения быстрой пролиферации и защиты опухолевых клеток от апоптоза. В пользу этого предположения об усилении СРО в ткани низкодифференцированной ЭА свидетельствует и накопление продуктов ПОЛ – ДК и значительно более стабильного МДА. Этого не наблюдалось при миоме, что наводит на мысль о возможно различных механизмах активации пролиферации при развитии миомы и ЭА. Как известно, GSH и связанная с ним ферментативная система имеет ключевое значение в поддержании внутриклеточного редокс состояния, обеспечивающего регуляцию сигнальных путей, экспрессии генов, клеточной гибели, а функционирование его редокс-цикла представляет собой цитопротекторный механизм ограничения СРО в различных

Таблица 2. Показатели глутатионзависимой системы в ткани опухоли у больных с миомой матки и больных РЭ различной степени дифференцировки

	Содержание витамина А, у.е./мл	Содержание витамина Е, у.е./мл	Содержание ДК, мкмоль/мл	Содержание МДА, нМоль/мг ткани
Интактная ткань матки n = 12	2,21; (2,06; 2,96)	5,61; (2,92; 5,81)	0,80; (0,18; 1,38)	2,31; (1,60; 3,14)
Миоматозный узел n = 14	3,58; (1,56; 3,97)	2,22; (1,04; 4,33)	0,74; (0,16; 2,65)	2,05; (1,92; 3,08)
ЭА G1 n = 16	2,54; (1,68; 4,65)	4,35; (2,94; 5,94)	1,78; (1,57; 2,57) p = 0,0233	2,30; (1,54; 3,59)
ЭА G2 n = 12	2,74; (2,66; 3,91)	3,05; (2,06; 6,61)	0,35; (0,25; 0,79)	2,18; (1,54; 2,56)
ЭА G3 n = 14	0,75; (0,59; 1,02) p = 0,0119 p ² = 0,0163	1,21; (0,88; 1,94) p = 0,0275 p ² = 0,0501	2,20; (1,29; 2,98) p = 0,0373 p ² = 0,0233	4,87; (4,10; 6,41) p = 0,0179 p ² = 0,0339

Примечание: достигнутый уровень статистической значимости различий: p – по сравнению с уровнем показателя в интактной ткани матки, p² – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G2

клетках, особенно опухолевых [19]. В связи с этим зачастую в ряде опухолей повышено содержание глутатиона и связанных с ним ферментов – GSH проявляет антиоксидантную активность, восстанавливая H_2O_2 , гидроперекиси липидов и пероксинитрит, а ГПО, метаболизируя H_2O_2 и гидроперекиси липидов, повышает устойчивость клеток к окислительному повреждению [19].

Интересным результатом оказалась более высокая активность ГТ как в ткани низкодифференцированной (максимально) и высокодифференцированной ЭА, так и в ткани миомы (минимально). Глутатионтрансфераза – суперсемейство ферментов, представляющих основную систему клеточной защиты, осуществляющих детоксикацию различных гидрофобных и электрофильных эндогенных соединений, образующихся в процессе метаболизма [20]. Помимо этого, ГТ, участвуя в целом спектре сигнальных механизмов митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), таких как c-Jun N-концевая киназа (JNK), апоптозная сигнальная киназа 1 (ASK1), путь 4-гидрокси-2-трансноненьаль, обеспечивают выживание клеток, таким образом играя значительную роль как в опухолеобразовании, так и в устоявшихся опухолях [19, 21]. Эта роль ГТ в активации клеточного поддержания, пролиферации, уклонения от апоптоза приводит к увеличению экспрессии ГТ во многих злокачественных опухолях, что сопутствует снижению выживаемости больных – в частности, в работе R. R. Singh и K. M. Reindl (2021) приводится информация об отрицательной корреляции повышенной экспрессии GSTA1 и выживаемостью больных раком эндометрия [20], а в исследовании A. Chesa-Rojas и соавт. (2018) при нокдауне белков GSTM3 и GSTP1 показано усиление апоптоза клеток рака шейки матки разных линий и подавление выживаемости клеток через различные сигнальные пути [22]. Таким образом, регулируя активацию сигнальных путей клеточного стресса, ГТ способствуют адаптации опухолевых клеток к стрессовым условиям, возникающим в микроокружении опухоли, и их выживанию и, возможно, являются общим механизмом избегания апоптоза и при миоме.

В исследовании L. Obukhova и соавт. (2022) [23] были показаны последовательные изменения свободнорадикальной активности и показателей обмена глутатиона в ткани глиом по мере усиления их злокачественности от Low Grade (I, II) до High Grade (III, IV), хотя эти изменения не были аналогичными

обнаруженным нами, что может быть обусловлено особенностями локальных механизмов регуляции.

При анализе полученных результатов, обращает на себя внимание значительно более низкое содержание витаминов А и Е в ткани низкодифференцированной ЭА и отсутствие значимых изменений его в тканях более высокодифференцированных ЭА и миомы, что очевидно связано с ролью этих витаминов в процессах развития и клеточной дифференцировки, а также участия в антиоксидантной защите. Витамин А относят к морфогенам – метаболитам, имеющим ключевое значение в процессах эмбриогенеза и дифференцировки тканей [24], что согласуется с нашими результатами, показавшими отсутствие различий его уровня в тканях интактной матки, миомы и высокодифференцированной ЭА G1 и существенно более низкий его уровень в ткани низкодифференцированной ЭА G3. К настоящему времени установлено, что действуя через геномные и неканонические механизмы, метаболиты ретинола могут оказывать противоположное влияние на развитие опухолей: участвуют в индукции генов, активирующих дифференцировку клеток, а низкие их уровни в клетках могут стимулировать пролиферацию через сигнальный механизм MAPK; провоцируют повышение экспрессии рецептора эстрогенов α , что стимулирует прогрессирование гормонзависимых опухолей [24]. Под влиянием метаболитов ретинола изменение активности альдегиддегидрогеназы 1 – ключевого маркера злокачественных стволовых клеток – ослабляет сигнализацию пути ALDH1/FoxM1/Notch1, тем самым подавляя рост опухоли при раке яичников; в эндометрии метаболиты витамина А контролируют экспрессию фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, участвующего в циклической смене эстроген-зависимой пролиферативной и прогестерон-зависимой секреторной фаз [25]. Такие клеточные компоненты как клеточный белок, связывающий ретиноевую кислоту 1 (CRABP1), и белок, связывающий жирные кислоты 5 (FABP5) опосредуют способность ретиноевой кислоты вызывать дифференцировку, остановку клеточного цикла и апоптоз: этот метаболит оказывает усиленный апоптотический эффект в клетках с высоким соотношением CRABP1/FABP5 [26].

Значение витамина Е в опухоли связывают прежде всего с антиоксидантными свойствами и его противоопухолевым действием: ряд исследований подтвердил связь между высоким потреблением

витамина Е и снижением риска развития рака шейки матки и рака эндометрия, а установленные механизмы действия витамина Е включают ингибирование проопухового пути NF-κB, подавление активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (HMG-CoA) редуктазы и нейтрализацию активных форм кислорода и азота. Однако ряд исследований показал противоположные результаты [25, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная очень небольшая часть информации об известных к настоящему времени молекулярных механизмах участия СРО, глутатионзависимой системы, витаминов А и Е в процессах, регулирующих развитие и прогрессирование злокачественных опухолей, в частности, рака эндометрия, и доброкачественных миом подводит к пониманию полученных в настоящем исследовании результатов как отражения различий в механизмах регуляции пролиферации посредством

СРО в миомах и в ткани ЭА при последовательном снижении ее дифференцировки. При этом знание особенностей отдельных звеньев регуляции СРО может играть определенную роль в назначении антиоксидантной терапии доброкачественных или злокачественных опухолей матки, когда важным может быть не только вид антиоксиданта, но и этап развития опухоли, на котором предполагается его применение. Особо интересными выглядят результаты, полученные при изучении умеренно дифференцированной ЭА, которая характеризовалась значительно более низкой активностью глутатионзависимой системы в сравнении с тканью высоко- и низко дифференцированных ЭА. На наш взгляд, эта группа опухолей интересна тем, что в них изменяется соотношение биохимических процессов, еще регулирующих специфические для ткани функции и уже обеспечивающих основные признаки злокачественности (активная пролиферация, ослабление апоптоза, активация неоангио- и нейрогенеза), что влечет за собой морфологические изменения.

Список источников

1. Шаталова С. В., Ульянова Е. П., Моисеенко Т. И., Непомнящая Е. М., Колесников Е. Н., Дурицкий М. Н. Морфологические и некоторые иммуногистохимические особенности разных гистотипов рака тела матки. Современные проблемы науки и образования. 2023;(5):14. <https://doi.org/10.17513/spno.32953>, EDN: TZEUZO
2. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:848595. <https://doi.org/10.1155/2015/848595>
3. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, Liang J, Begum UAM, Afrin S, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 26;12(4):807. <https://doi.org/10.3390/antiox12040807>
4. Afrin S, El Sabah M, Manzoor A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Borahay MA. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023 Jan 1;1869(1):166564. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2022.166564>
5. Marin AG, Filipescu A, Petca A. The Role of Obesity in the Etiology and Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Cureus*. 2024 Apr;16(4):e59219. <https://doi.org/10.7759/cureus.59219>
6. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Моисеенко Т. И., Никитин И. С., Франциянц Е. М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(2(157)):84–90. EDN: WFDWXJ
7. Розенко Л. Я., Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма. *Вопросы онкологии*. 1999;45(5):538–541. EDN: YWSHZT
8. Heidari F, Rabizadeh S, Mansournia MA, Mirmiranpoor H, Salehi SS, Akhavan S, et al. Inflammatory, oxidative stress and anti-oxidative markers in patients with endometrial carcinoma and diabetes. *Cytokine*. 2019 Aug;120:186–190. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.05.007>
9. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972 May 25;247(10):3170–3175.
10. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;(1):16–19. EDN: SICXEJ
11. Моин В. П. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лабораторное дело*. 1986;(12):724-727.

12. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000, 104 с.
13. Черняускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. Лабораторное дело. 1984;(6):362–365.
14. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с.
15. Surikova EI, Goroshinskaja IA, Nerodo GA, Frantsiyants EM, Malejko ML, Shalashnaja EV, et al. Activity of redox-regulatory systems in the tumor and surrounding tissues in various histological types of tumors. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016 Oct 1;10(4):335–340. <https://doi.org/10.1134/S1990750816040089>
16. Fletcher NM, Saed MG, Abu-Soud HM, Al-Hendy A, Diamond MP, Saed GM. Uterine fibroids are characterized by an impaired antioxidant cellular system: potential role of hypoxia in the pathophysiology of uterine fibroids. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jul;30(7):969–974. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0029-7>
17. Todorović A, Pejić S, Gavrilović L, Pavlović I, Stojiljković V, Popović N, et al. Expression of Antioxidant Enzymes in Patients with Uterine Polyp, Myoma, Hyperplasia, and Adenocarcinoma. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Apr 11;8(4):97. <https://doi.org/10.3390/antiox8040097>
18. Olson SL, Akbar RJ, Gorniak A, Fuhr LI, Borahay MA. Hypoxia in uterine fibroids: role in pathobiology and therapeutic opportunities. *Oxygen (Basel)*. 2024 Jun;4(2):236–252. <https://doi.org/10.3390/oxygen4020013>
19. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Bio-molecules*. 2020 Oct 9;10(10):1429. <https://doi.org/10.3390/biom10101429>
20. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 29;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
21. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*. 2023 Feb 2;28(3):1447. <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>
22. Checa-Rojas A, Delgadillo-Silva LF, Velasco-Herrera MDC, Andrade-Domínguez A, Gil J, Santillán O, et al. GSTM3 and GSTP1: novel players driving tumor progression in cervical cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 24;9(31):21696–21714. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24796>
23. Obukhova L, Kopytova T, Murach E, Shchelchkova N, Kontorshchikova C, Medyanik I, et al. Glutathione and Its Metabolic Enzymes in Glioma Tumor Tissue and the Peritumoral Zone at Different Degrees of Anaplasia. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Dec 19;44(12):6439–6449. <https://doi.org/10.3390/cimb44120439>
24. Lavudi K, Nuguri SM, Olverson Z, Dhanabalan AK, Patnaik S, Kokkanti RR. Targeting the retinoic acid signaling pathway as a modern precision therapy against cancers. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1254612. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1254612>
25. Wierzbowska N, Olszowski T, Chlubek D, Kozłowski M, Cymbaluk-Płoska A. Vitamins in Gynecologic Malignancies. *Nutrients*. 2024 May 5;16(9):1392. <https://doi.org/10.3390/nu16091392>
26. Hunsu VO, Facey COB, Fields JZ, Boman BM. Retinoids as Chemo-Preventive and Molecular-Targeted Anti-Cancer Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 20;22(14):7731. <https://doi.org/10.3390/ijms22147731>
27. Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog*. 2020 Apr;59(4):365–389. <https://doi.org/10.1002/mc.23160>

Информация об авторах:

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>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

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

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

Сурикова Е. И.[✉], Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриодной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Немашкалова Людмила Анатольевна – 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/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

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>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела 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>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

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>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, заведующая отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269, Scopus Author ID: 57194271506

Адамян Мери Людвиковна – к.м.н., научный сотрудник отдела 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>, SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702

Вклад авторов:

Сурикова Е. И. – анализ полученных результатов, подбор литературы, написание текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Каплиева И. В. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Бандовкина В. А. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Немашкалова Л. А. – проведение исследований, статистический анализ полученных данных;
Нескубина И. В. – статистический анализ полученных данных, анализ результатов;
Моисеенко Т. И. – научное руководство исследования, концепция исследования, итоговые выводы;
Меньшенина А. П. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
Рогозин М. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, анализ клинических данных больных;
Вереникина Е. В. – хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
Адамян М. Л. – ведение больных, хирургические этапы лечения, анализ клинических данных больных.