



Оригинальная статья

Соотношение окислительного и нитрозативного стрессов в генезе предрака и рака эндометрия

А.В. Затворницкая^{1,2}, Е.Л. Казачков¹, Э.А. Казачкова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д.1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) характеризуется нарушением баланса между железистыми и стромальными структурами эндометрия, а также изменением фенотипа пролиферирующих клеток. Основными регуляторами этих процессов являются HIF-1-alpha, отвечающий за клеточный ответ на гипоксию, и iNOS, индуцируемая при воспалении и вырабатывающая патологические количества оксида азота. Однако взаимосвязь между этими процессами в патологии эндометрия требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Изучить структурные особенности окислительного, нитрозативного стрессов и их соотношения при гиперплазии эндометрия (без атипии / с атипией) и эндометриоидной аденокарциномой.

Материал и методы. В рамках ретроспективного нерандомизированного когортного исследования были сформированы четыре группы женщин (по 30 участниц, 18–45 лет) на основе морфологического анализа биоптатов эндометрия: 1-я группа — ГЭ без атипии, 2-я — ГЭ с атипией, 3-я — эндометриоидная аденокарцинома, 4-я (контрольная) — женщины с нормальным эндометрием в секреторной фазе цикла. Исключались пациентки, принимавшие гормональные препараты за последние 6 месяцев, с миомой матки, эндометриозом или опухолевыми заболеваниями других локализаций. Выполнялись гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) анализы с использованием антител к HIF-1-alpha и iNOS. Гистологические препараты анализировались с помощью QuPath и ImageJ. Статистическая обработка данных проводилась в Statistica 13 с использованием критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В группе с ГЭ без атипии большинство клеток не демонстрировали экспрессию HIF-1-alpha, а иммунопозитивные клетки проявляли слабую цитоплазматическую реакцию, локализованную исключительно в железах. Экспрессия iNOS также отмечалась преимущественно в железах, с усилением ближе к их просвету. Связь между HIF-1-alpha и iNOS была слабой. Во 2-й группе, с ГЭ с атипией, HIF-1-alpha экспрессировался как в железах, так и в строме, с локализацией в цитоплазме и ядрах, а iNOS выявлялся в тех же структурах. Между маркерами наблюдалась умеренно сильная связь. В группе с аденокарциномой HIF-1-alpha экспрессировался преимущественно в железах, тогда как iNOS ограничивался железистыми структурами, а связь между маркерами была практически отсутствующей. В контрольной группе экспрессия обоих маркеров была минимальной, но между ними отмечалась сильная корреляция.

Заключение. Результаты указывают на изменение характера корреляционной связи между окислительным и нитрозативным стрессом в нормальной эндометрии, при гиперплазии слизистой оболочки матки, а также при эндометриальном раке. Эти изменения обусловлены специфическими особенностями метаболических процессов в эндометрии и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения и анализа патоморфологических изменений, сопровождающих патологию матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперплазия эндометрия; рак эндометрия; нитрозативный стресс; гипоксия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Соотношение окислительного и нитрозативного стресса при предраке и раке эндометрия. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2026; 3(2): 81–89. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2026-3-2-81-89>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Затворницкая Александра Вадимовна — кандидат

медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. В.Л. Коваленко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий первого акушерского отделения патологии беременности Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. Тел.: +7 (919) 400-75-35. E-mail: monostyle@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Получена: 08.06.2026. Принята к публикации: 18.06.2026
© Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., 2026

Original article

The ratio of hypoxic and nitrosative stress in endometrial precancer and cancer

Aleksandra V. Zatvornitskaya^{1,2}, Evgeny L. Kazachkov¹, Ella A. Kazachkova¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vorovskogo Str., 64, Chelyabinsk, 454141, Russia

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Repin Str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia.

ABSTRACT

Introduction. Endometrial hyperplasia (EH) is a pathological condition characterized by an imbalance between the glandular and stromal structures of the endometrium, as well as changes in the phenotype of proliferating cells. The key regulators of these processes are HIF-1-alpha, which is responsible for the cellular response to hypoxia, and iNOS, which is induced by inflammation and produces abnormal amounts of nitric oxide. However, the relationship between these processes in endometrial pathology requires further study.

Study Objective. To study the structural features of oxidative, nitrosative stress and their relationship in endometrial hyperplasia (without atypia / with atypia) and endometrioid adenocarcinoma.

Materials and Methods. In a retrospective, non-randomized cohort study, four groups of women (30 participants each, aged 18–45 years) were formed based on the morphological analysis of endometrial biopsies: Group 1: endometrial endometriosis without atypia, Group 2: endometrial endometriosis with atypia, Group 3: endometrioid adenocarcinoma, and Group 4 (control): women with a normal endometrium in the secretory phase of the

cycle. Patients who had taken hormonal medications in the past 6 months, or had uterine fibroids, endometriosis, or tumors in other locations were excluded. Histological and immunohistochemical (IHC) analyses were performed using antibodies to HIF-1-alpha and iNOS. Histological specimens were analyzed using QuPath and ImageJ. Statistical data processing was performed in Statistica 13 using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In the group with HE without atypia, most cells did not demonstrate HIF-1-alpha expression, and immunopositive cells showed a weak cytoplasmic reaction localized exclusively in the glands. iNOS expression was also noted predominantly in the glands, with an increase closer to their lumina. The relationship between HIF-1-alpha and iNOS was weak. In the 2nd group, with HE with atypia, HIF-1-alpha was expressed in both glands and stroma, with localization in the cytoplasm and nuclei, and iNOS was detected in the same structures. A moderately strong relationship was observed between the markers. In the group with adenocarcinoma, HIF-1-alpha was expressed predominantly in the glands, while iNOS was limited to glandular structures, and the relationship between the markers was virtually absent. In the control group, the expression of both markers was minimal, but a strong correlation was observed between them.

Conclusion. Thus, the results indicate changes in the nature of the correlation between oxidative and nitrosative stress in normal endometrium, in uterine lining hyperplasia, and in endometrial cancer. These changes are due to specific features of metabolic processes in the endometrium and highlight the need for further study and analysis of the pathological changes accompanying uterine pathology.

KEYWORDS: endometrial hyperplasia; endometrial cancer; nitrosative stress; hypoxic stress

FOR CITATION: Zatzornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. The ratio of hypoxic and nitrosative stress in endometrial precancer and cancer. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2026; 3(2): 81–89. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2026-3-2-81-89> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that they received no funding for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

CORRESPONDING AUTHOR: Alexandra V. Zatzornitskaya — MD, PhD, Associate Professor, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the First Obstetrics Department of Pregnancy Pathology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russia. Tel.: +7 (919) 400–75–35. E-mail: monostyle@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Received: 08.06.2026. Accepted: 18.06.2026
© Zatzornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., 2026

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологическое состояние, затрагивающее эпителиальные и неэпителиальные компартменты эндометрия, при котором нарушается баланс между железистыми, стромальными структурами и перестраивается фенотип пролиферирующих клеток [1]. Главной причиной развития этих изменений является хронический гормональный дисбаланс между прогестероном и эстрогенами, при котором преобладают фракции эстрогенов, вырабатываемых организмом и поступающих извне [2]. Непредсказуемое течение заболевания, ухудшение качества жизни, утрата

репродуктивной функции и риск злокачественного перерождения требуют дальнейшего изучения механизмов развития ГЭ.

Особого внимания в генезе предрака и рака эндометрия заслуживает изучение окислительного и нитрозативного стресса. Окислительный и нитрозативный стрессы — это ключевые механизмы, запускающие хроническое воспаление и повреждение ДНК. Они являются ведущими звеньями патогенетической цепи, ведущей от предраковых изменений к злокачественным новообразованиям, вызывая мутации, подавляя противоопухолевый иммунитет и стимулируя относительно автономную пролиферативную активность клеток [3].

HIF (Hypoxia-inducible factors, гипоксия-индуцируемые факторы) — это группа ключевых транскрипционных факторов (белков), которые служат главным датчиком и регулятором клеточного ответа на гипоксию и возникающий при этом окислительный стресс. Основным и наиболее изученным представителем этого семейства является HIF-1- α [4]. Главным представителем и ключевым генератором нитрозативного стресса является iNOS (индуцируемая синтаза оксида азота). В отличие от конститутивных ферментов (eNOS, nNOS), iNOS запускается при воспалении и вырабатывает оксид азота (NO) в патологических количествах [5]. И если само присутствие данных процессов не вызывает сомнений ни в случае ГЭ (без атипии / с атипией) [6,7], ни при эндометриоидной аденокарциноме [8,9], то вопрос корреляционных взаимоотношений между окислительным и нитрозативным стрессом в ключе патологии эндометрия остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучить структурные особенности окислительного, нитрозативного стрессов и их соотношения при гиперплазии эндометрия (без атипии / с атипией) и эндометриоидной аденокарциноме

Материалы и методы

В рамках ретроспективного нерандомизированного когортного исследования были сформированы четыре группы женщин в возрасте от 18 до 45 лет, каждая из которых включала по 30 пациенток. Критерии распределения участниц основывались на результатах морфологического анализа биоптатов эндометрия. В 1-ю группу вошли пациентки с ГЭ без атипии (n=30), во 2-ю — женщины с ГЭ с атипией (n=30), 3-я группа состояла из пациенток с диагнозом эндометриоидной аденокарциномы (n=30), а 4-я (контрольная, n=30) включала женщин, планирующих беременность, с морфологическими признаками эндометрия, соответствующими ранней или средней стадии секреторной фазы менструального цикла. Указанные критерии соответствовали условиям включения в исследование.

Критерии исключения предусматривали: прием гормональных препаратов (включая комбинированные оральные контрацептивы) в течение последних шести месяцев, наличие миомы матки, требующей хирургического вмешательства, эндометриоз, а также предопухолевые и опухолевые заболевания других локализаций.

Морфологические исследования проводились на клинической базе кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Анализ включал гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и статистическое исследование. Все женщины подписывали добровольное информированное согласие на участие в работе и публикацию данных в анонимной форме в открытой печати. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 09.09.2024).

Для гистологического анализа из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5 мкм (Meditome A 550, Medite, Германия), которые подвергались депарафинизации и окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование железистых и стромальных структур биоптатов эндометрия проводилось на оцифрованных микропрепаратах с использованием автоматизированного алгоритма анализа QuPath (США).

ИГХ-исследование выполнялось с применением готовых кроличьих поликлональных антител к HIF-1- α (LOT: WU06X26D8721, Elabscience, Китай) и iNOS (Wuhan Elabscience Biotechnology Co., Ltd., Китай) в рабочем разведении «ready to use». Окрашивание производилось автоматически с использованием иммуногистостейнера Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems S.A., Франция). Положительная реакция с маркерами определялась по наличию коричневого окрашивания ядерных и цитоплазматических структур клеток желез и стромы эндометрия. Оцифрованные изображения гистологических препаратов, полученные с помощью сканирующего микроскопа Panoramic 250 (3D Histech, Венгрия), использовались для автоматизированного подсчета иммунопозитивных клеток. Для интерпретации данных ИГХ-анализа применялось программное обеспечение ImageJ с модулем ICH Profiler (NIH, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для количественных показателей рассчитывались медиана (Me) и квартили Q1 и Q3, представленные в формате Me (Q1; Q3). Сравнение показателей осуществлялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, а попарный анализ — с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи признаков вычислялись коэффициенты корреляции Спирмена. Статистически значимыми

считались различия при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При изучении экспрессии HIF-1- α в группе пациенток с ГЭ без атипии (1-я группа) было установлено, что подавляющее большинство клеток (78,47% [73,32%; 84,34%]) не демонстрировали иммунопозитивной реакции на данный маркер. Иммунопозитивные клетки составили 21,53% [18,6%; 25,43%], причем слабая экспрессия наблюдалась исключительно в цитоплазме клеток желез, тогда как стромальный компонент оставался иммунонегативным. При исследовании экспрессии iNOS было выявлено, что подавляющее большинство клеток (73,68% [69,43%; 79,94%]) не демонстрировали иммунопозитивной реакции на данный маркер. Иммунопозитивные клетки составили 26,32% [20,68%; 34,07%], причем характерным было преимущественно слабое цитоплазматическое окрашивание клеток желез, с более выраженной интенсивностью окрашивания клеток, локализованных ближе к просвету желез. Помимо этого, в стромальном компоненте эндометрия наблюдались группы клеток, демонстрирующих экспрессию маркера iNOS. Коэффициент корреляции между показателями экспрессии HIF-1- α и iNOS в группе женщин с ГЭ без атипии равнялся 0,36, что свидетельствовало о слабой положительной корреляционной связи, невысокой точности прогноза и отсутствии причинно-следственной связи между этими показателями в данной группе.

Во 2-й группе пациенток, страдающих ГЭ с атипией, экспрессия HIF-1- α была зарегистрирована в 58,6% [47,65%; 63,23%] случаев, причем маркер выявлялся как в железистых, так и в стромальных структурах, с локализацией как в цитоплазме, так и в ядрах клеток. В то же время 41,4% клеток оставались иммунонегативными. Анализ экспрессии iNOS в образцах эндометрия пациенток второй группы показал, что при гиперплазии эндометрия с атипией иммунопозитивная реакция регистрировалась в 44,22% [41,33%; 47,57%] случаев. Экспрессия маркера наблюдалась как в клетках желез (гландулоцитах), так и в стромальных элементах, причем окрашивание отмечалось как в цитоплазме, так и в ядрах клеток. В то же время в 55,78% [49,23%; 57,38%] клеточных элементов экспрессия iNOS отсутствовала. В настоящей группе коэффициент корреляции Спирмена между изучаемыми параметрами равнялся 0,68, что указывает на умеренно сильную прямую

(положительную) связь между двумя переменными. В этом случае корреляция считается значимой и устойчивой, но не абсолютной, то есть в данных возможно присутствие других факторов влияния.

В 3-й группе, включающей пациенток с эндометриоидной аденокарциномой, экспрессия HIF-1- α была обнаружена в 15 случаях (50%), преимущественно в цитоплазме клеток желез эндометрия. Также отмечалась иммунопозитивная реакция в клетках покровного эпителия и стромы, причем в стромальном компоненте экспрессия регистрировалась как в цитоплазме, так и в ядрах. При высокой степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы экспрессия HIF-1- α была выраженной, тогда как при умеренной степени дифференцировки клетки преимущественно оставались иммунонегативными (97,25% [82,43%; 98,45%]). Анализ экспрессии маркера iNOS в стромальных структурах эндометрия пациенток 3-й группы показал отсутствие иммунопозитивной реакции, что свидетельствует об иммунонегативности данного компонента. В то же время железистые структуры продемонстрировали иммунопозитивную реакцию, преимущественно локализованную в цитоплазматическом компартменте клеток. Кроме того, в отдельных случаях наблюдалось иммунопозитивное окрашивание ядер клеток желез. В 3-й группе коэффициент корреляции Спирмена составил лишь 0,1, что указывает на очень слабую (практически нулевую) линейную связь между изучаемыми переменными.

В контрольной (4-й) группе, состоящей из женщин, планирующих беременность, анализ биоптатов эндометрия показал, что абсолютное большинство клеток (95,32% [87,65%; 98,99%]) не демонстрировали экспрессии HIF-1- α . Лишь в 4,68% [2,4%; 7,64%] клеток зарегистрирована слабая иммунопозитивная реакция, локализованная в цитоплазме клеток покровного эпителия. В образцах неизменного эндометрия экспрессия iNOS практически не выявлялась, что характерно для подавляющего большинства биоптатов. Лишь небольшая часть клеток стромы (2,7% [1,23%; 7,84%]) демонстрировала слабую иммунопозитивную реакцию в цитоплазме. При этом glanduloциты оставались иммунонегативными в отношении данного маркера. В этой группе коэффициент корреляции достиг 0,77, что указывало на сильную прямую связь между изучаемыми маркерами.

Обсуждение

Индукцибельная синтаза оксида азота (iNOS) играет важнейшую роль в онкогенезе эндометрия. Повышенная экспрессия iNOS приводит к образованию избытка NO, который реагирует с супероксидом, образуя пероксинитрит. Это соединение может повреждать различные белки и ДНК посредством нитрования, нитрозилирования и окисления, играя, таким образом, критическую роль в развитии опухолей [10]. По нашим данным, в случае ГЭ (без атипии / с атипией) и рака эндометрия биоптаты слизистой оболочки матки отличались статистически значимым повышением уровня экспрессии в отношении iNOS. Повышенная продукция оксида азота вследствие гиперэкспрессии iNOS усугубляет митохондриальную дисфункцию и обуславливает генетическую нестабильность [11].

Кислород необходим для нормальной жизнедеятельности и функционирования эукариотических клеток из-за его роли в производстве митохондриальной энергии и в качестве кофактора/субстрата для многих ферментов [12]. В условиях окислительного стресса стабилизируется HIF-1- α , что оказывает влияние на гликолиз, ангиогенез, регуляцию pH и репарацию. HIF-1- α сверхэкспрессируется в широком спектре раковых опухолей человека и играет решающую роль в стимулировании роста, инвазии и метастазирования опухоли [13]. Мы продемонстрировали изменение экспрессии HIF-1- α в ряду от предрака к раку эндометрия.

Нами ранее уже были опубликованы данные об изменении экспрессии HIF-1- α в условиях предрака и рака эндометрия, и было показано, что повышенная регуляция HIF-1 α приводит к нарушению дифференцировки клеток эндометрия, усилению пролиферативной активности и появлению клеточной атипии [14]. Однако в настоящем исследовании мы обратили особое внимание на изменение параметров коэффициента корреляции между показателями экспрессии в слизистой оболочке матки маркеров HIF-1- α и iNOS при предраке и раке эндометрия. При интерпретации данных значений мы попытались оценить характер взаимосвязи между окислительным и нитрозативным стрессом.

Так, при ГЭ без атипии коэффициент корреляции Спирмена между HIF-1- α и iNOS равнялся 0,36, а в случае ГЭ с атипией — 0,68. Полагаем, что отсутствие корреляции между окислительным и нитрозативным стрессом при ГЭ без атипии и ее появление при ГЭ с атипией обусловлены переходом от локального гормонального дисбаланса к геномной

нестабильности. При этой форме пролиферация клеток стимулируется избытком эстрогенов на фоне дефицита прогестерона. В этом случае окислительный стресс носит в основном «компенсаторный» характер. Умеренное количество активных форм кислорода работает как сигнал, стимулирующий деление клеток. Антиоксидантная система эндометрия еще справляется с нагрузкой. Нитрозативный стресс (образование токсичного пероксинитрита из оксида азота и супероксида) выражен слабо и не связан напрямую с уровнем окислительного стресса, а клетки не повреждаются на уровне ДНК [15].

В случае ГЭ с атипией клетки эндометрия необратимо мутируют и, по мере прогрессирования болезни, адекватный контроль над достаточностью пролиферацией утрачивается, а ткань инфильтрируется иммунными макрофагами. Это вызывает мощный скачок продукции провоспалительных цитокинов, который одновременно активирует как выработку кислородных радикалов, так и фермента iNOS. Высокие уровни активных форм кислорода вступают во взаимодействие с оксидом азота, запуская реакцию с образованием пероксинитрита. Это вещество повреждает липиды, белки и, самое главное, разрывает цепи ДНК, замыкая порочный круг оксидативно-нитрозативного стресса. Ключевым фактором появления этой корреляции является хроническое воспаление и включение онкогенных путей (например, мутации PTEN), из-за которых эндометрий перестает адекватно реагировать на окислительные повреждения [16].

При эндометриоидной аденокарциноме, по нашим данным, соответствующий коэффициент корреляции между параметрами экспрессии HIF-1- α и iNOS равнялся лишь 0,1. Мы полагаем, что это объясняется глубокой метаболической перестройкой («репрограммированием») опухолевых клеток. При доброкачественном разрастании ткани эндометрия (ГЭ без атипии) стресс носит зависимый и синхронный характер, тогда как при раке эти системы работают автономно. При ГЭ избыток эстрогенов вызывает синхронное образование как свободных форм кислорода, так и оксида азота. В злокачественной опухоли ферментные системы, такие как iNOS, начинают функционировать хаотично, образуя радикалы в разных компартментах клетки и в разное время. Помимо этого, опухолевые клетки используют оксид азота для пролиферации, подавления апоптоза и стимуляции ангиогенеза. В результате NO активно утилизируется специфическими путями, не успевая

вступать во вторичные реакции с АФК (например, образование пероксинитрита), что нарушает линейную корреляцию, характерную для фоновых процессов. К тому же раковые клетки эндометрия активируют собственные мощные механизмы защиты (например, тиоредоксиновую и глутатионовую системы). Они избирательно нейтрализуют только те формы свободных радикалов, которые могли бы запустить их собственную гибель (апоптоз), оставляя другие радикалы для поддержания роста опухоли [17].

Наибольшая корреляционная связь между экспрессией iNOS и HIF-1- α зарегистрирована в эндометрии секреторной фазы — 0,77. Полагаем, что этому существует следующее объяснение. Согласно литературным данным, настоящая корреляция объясняется их тесной физиологической связью в регуляции менструального цикла. Так, в эндометрии во время секреторной фазы естественным образом падает уровень кислорода, что приводит к повышению уровня синтеза HIF-1- α . Для обеспечения этого процесса, а также для последующей десквамации, эндометрий

активирует воспалительные пути, включая повышение экспрессии iNOS. Кроме того, в секреторную фазу — фазу подготовки к имплантации — эндометрий переходит в состояние умеренной физиологической гипоксии. HIF-1- α стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста для формирования новых сосудов, а iNOS обеспечивает необходимый уровень NO для расширения этих сосудов и регуляции локального иммунитета, создавая оптимальные условия для эмбриона [18].

Закключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об изменении корреляционной связи между окислительным и нитрозативным стрессом в условиях нормального эндометрия, слизистой оболочки матки при ей гиперплазии, а также при раке эндометрия. Это объясняется особенностями метаболических процессов в слизистой оболочке матки и требует дальнейшего изучения и интерпретации патоморфологических перестроек при патологии матки.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 09.09.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова — концепция и дизайн исследования; *А.В. Затворницкая* — сбор и обработка материала; *А.В. Затворницкая* — написание текста; *Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова* — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was conducted in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration and approved by this committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SUMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 6 dated 09.09.2024).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Evgeny L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova — study concept and design; *Aleksandra V. Zatzornitskaya* — data collection and processing; *Aleksandra V. Zatzornitskaya* — writing; *Evgeny L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova* — editing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are properly investigated and resolved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чурносов В.И., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Однонуклеотидный полиморфизм гена SLC22A10 и риск возникновения гиперплазии эндометрия. Российский вестник акушера-гинеколога. 2026;26(1):5-11. [Churnosov VI, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Single nucleotide polymorphism of the SLC22A10 gene and the risk of endometrial hyperplasia. Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. 2026;26(1):5-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2026260115>]
2. Рухляда Н.Н., Дудова К.А. Гиперчувствительность к эстрогенам при эстрогензависимых пролиферативных заболеваниях. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2026;16(1):24-32. [Rukhlyada NN, Dudova KA. Hypersensitivity to estrogens in estrogen-dependent proliferative diseases. Reproductive Health. Eastern Europe. 2026;16(1):24-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2026.16.1.002>]
3. Лацерус К.В., Корнякова В.В. Роль нитрозативного стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии, хронической обструктивной болезни легких, патологии печени и болезни Паркинсона. Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2022; 2(2):9-16. [Lacerus KV, Kornyakova VV. The role of nitrosative stress in the development of cardiovascular pathology, chronic obstructive pulmonary disease, liver pathology and Parkinson's disease. Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University. 2022;2(2):9-16] URL: <https://journals.eco-vector.com/2782-3024/article/view/623640>
4. Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(3): 93-106. [Ignatenko GA, Bondarenko NN, Tumanova SV, Ignatenko TS, Kaluga AA, Valigun YaS. Hypoxia-induced factors: details create a "picture". Part I. HIF-1. Fundamental and Clinical Medicine. 2023;8(3):93-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>]
5. Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. Front Immunol. 2014;9(5):478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00478>
6. Yıldırım E, Türkler C, Görkem Ü, Şimşek ÖY, Yılmaz E, Aladağ H. The relationship between oxidative stress markers and endometrial hyperplasia: A case-control study. Turk J Obstet Gynecol. 2021;18(4):298-303. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.16132>
7. Ni C, Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: A systematic review of the literature. Medicine (Baltimore). 2024; 103(11):e37421. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037421>
8. Kuusiniemi E, Karihtala P, Puistola U, Ahtikoski A, Urpilainen E. Oxidative stress-regulating enzymes and endometrial cancer survival in relation to metformin intake in diabetic patients. Anticancer Res. 2023;43(12):5545-5554. <https://doi.org/10.21873/anticancer>
9. Yeo SG, Oh YJ, Lee JM, Yeo JH, Kim SS, Park DC. Production and role of nitric oxide in endometrial cancer. Antioxidants (Basel). 2025;14(3):369. <https://doi.org/10.3390/antiox14030369>
10. Nair A, Madhyastha H, Revanasiddappa BC, Pai V, Kumar D, Neenu MK et al. The role of nitric oxide in inflammation, tumor microenvironment, and cancer therapy. Nitric Oxide. 2026;25-34. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2026.02.005>
11. Fakouri NB, Hou Y, Demarest TG, Christiansen LS, Okur MN, Mohanty JG, et al. Toward understanding genomic instability, mitochondrial dysfunction and aging. FEBS J. 2019;286(6):1058-1073. <https://doi.org/10.1111/febs.14663>
12. Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. Cell Mol Life Sci. 2019;76(9):1759-1777. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03039-y>
13. Qannita RA, Alalami AI, Harb AA, Aleidi SM, Taneera J, Abu-Gharbieh E et al. Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) in cancer: emerging therapeutic strategies and pathway regulation. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(2):195. <https://doi.org/10.3390/ph17020195>
14. Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Санникова Е.А. Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия. Клиническая и экспериментальная морфология. 2026;15(1):33-41. [Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Sannikova E.A. Warburg effect in precancerous and tumorous diseases of the endometrium. Clinical and experimental morphology. 2026;15(1):33-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.31088/CEM2026.15.1.33-41>]
15. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. [Updated 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
16. Болдырева А.А., Щербаклова Л.Н., Бугеренко А.Е., Огай Д.С., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Оксидантно-антиоксидантный профиль эндометрия: патогенез гиперпластических процессов. Акушерство и гинекология. 2026; 2: 70-77. [Boldyreva A.A., Shcherbakova L.N., Bugarenko A.E., Ogay D.S., Sichinava L.G., Panina O.B. Oxidant-antioxidant profile of the endometrium: pathogenesis of hyperplastic processes. Obstetrics and Gynecology. 2026; 2: 70-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2026.26>]
17. Yeo SG, Oh YJ, Lee JM, Yeo JH, Kim SS, Park DC. Production and role of nitric oxide in endometrial cancer. Antioxidants (Basel). 2025;20;14(3):369. <https://doi.org/10.3390/antiox14030369>
18. Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, Hirani N, Carmeliet P, Critchley HOD. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1α are required for normal endometrial repair during menstruation. Nat Commun. 23;9(1):295. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02375-6>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Затворницкая Александра Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий первым акушерским отделением патологии беременности Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: monostyle@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия
ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Казачков Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: doctorkel@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

Казачкова Элла Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: kazachkovaea@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

Alexandra V. Zatvornitskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department named after professor V.L. Kovalenko, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the First Obstetrics Department of Pregnancy Pathology, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: monostyle@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia
st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department named after professor V.L. Kovalenko, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
E-mail: doctorkel@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia

Ella A. Kazachkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Obstetrics and Gynecology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
E-mail: kazachkovaea@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>