

Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия

А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.А. Санникова

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Резюме. Введение. Гиперплазия эндометрия является предраковым состоянием. Одна из ключевых ролей в онкотрансформации и росте опухолевых клеток отводится измененному гликолизу: в условиях онкогенеза клетки предпочитают переключиться с эффективного митохондриального дыхания на анаэробный гликолиз, который менее выгоден, но быстрее снабжает их необходимыми веществами. Данный феномен называется эффектом Варбурга. Его усиливают пируваткиназа М2 (PKM2) (ключевой фермент гликолитического пути) и фактор-1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α) (транскрипционный фактор гликолиза), способствуя росту опухоли. Тем не менее имеющиеся исследования, посвященные зависимости между петлей обратной связи PKM2/HIF-1 α и предраковым заболеванием, включая гиперплазию эндометрия, чрезвычайно малочисленны. Цель исследования – охарактеризовать состояние процесса гликолиза при гиперплазии и раке эндометрия на основе иммуногистохимического анализа реакции на PKM2/HIF-1 α в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование с использованием методов гистологического, иммуногистохимического и статистического анализа. Выполнено сравнительное изучение особенностей реакции на PKM2 и HIF-1 α в биоптатах эндометрия у пациенток с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями слизистой оболочки матки.

Результаты. В ряду от гиперплазии эндометрия без атипии к гиперплазии эндометрия с атипией и аденокарциноме эндометрия статистически значимо увеличивается доля PKM2+ клеток: от 27,89% (15,67%; 32,43%) при гиперплазии эндометрия без атипии до 61,81% (45,55%; 71,21%) при гиперплазии эндометрия с атипией и 89,49% (76,46%; 93,23%) при аденокарциноме эндометрия. При этом данный тренд регистрировался за счет статистически значимого изменения доли иммунопозитивных клеток умеренной интенсивности окрашивания.

Заключение. Усиливающийся анаэробный гликолиз по мере прогрессирования заболевания от гиперплазии эндометрия без атипии к гиперплазии эндометрия с атипией и эндометриодной аденокарциноме – важный маркер изменения метаболизма в условиях малигнизации. Результаты данного исследования могут быть положены в основу разработки программного обеспечения для оценки риска онкотрансформации в условиях гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриодная карцинома, эффект Варбурга

Для корреспонденции: Александра Вадимовна Затворницкая. E-mail: monostyle@list.ru

Для цитирования: Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Санникова Е.А. Эффект Варбурга при предопухолевых и опухолевых заболеваниях эндометрия. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):33–41. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.33-41.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 28.10.2025. **Получена после рецензирования** 17.11.2025. **Принята в печать** 10.12.2025.

Warburg effect in precancerous and cancerous endometrial diseases

A.V. Zatvornitskaya, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.A. Sannikova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Introduction. Endometrial hyperplasia is a precancerous condition. Altered glycolysis plays a key role in malignant transformation and growth. Warburg effect is a phenomenon in which cells prefer anaerobic glycolysis to mitochondrial respiration, the former being less efficient but supplying cells with essential nutrients faster. Warburg effect is enhanced by pyruvate kinase M2 (PKM2) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), thus promoting tumor growth. However, the available data on the association between the PKM2/HIF-1 α feedback loop and precancerous lesions, including endometrial hyperplasia, are extremely limited.

This study aimed to characterize glycolytic activity in endometrial hyperplasia and endometrial cancer based on immunohistochemical analysis of PKM2/HIF-1 α expression in endometrial biopsies.

Materials and methods. A retrospective, non-randomized study was conducted using histological, immunohistochemical, and statistical analyses to compare PKM2 and HIF-1 α expression in endometrial biopsies from patients with precancerous and malignant uterine mucosal lesions.

Results. Across the spectrum from endometrial hematopoiesis without atypia to endometrial hematopoiesis with atypia and endometrial adenocarcinoma, the proportion of PKM2+ cells increased significantly: from 27.89% (15.67%; 32.43%) in endometrial hematopoiesis without atypia to 61.81% (45.55%; 71.21%) in endometrial hematopoiesis with atypia, and 89.49% (76.46%; 93.23%) in endometrial adenocarcinoma. This trend was primarily driven by a statistically significant increase in the proportion of immunopositive cells with moderate staining intensity.

Conclusion. Increased anaerobic glycolysis is an important marker of metabolic changes during malignant transformation as the disease progresses from endometrial hematopoiesis without atypia to endometrial hematopoiesis with atypia and endometrioid adenocarcinoma. The results of this study may serve as a basis for the development of software to assess the risk of malignant transformation in endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrioid carcinoma, Warburg effect

Corresponding author: Aleksandra V. Zatvornitskaya. E-mail: monostyle@list.ru

For citation: Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Sannikova E.A. Warburg effect in precancerous and cancerous endometrial diseases. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)33–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.33-41.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 28.10.2025. **Received in revised form** 17.11.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) характеризуется патологическими эндометриальными изменениями, проявляющимися нарушением пролиферации желез и сдвигом железисто-стромального соотношения в эндометрии [1]. ГЭ является предраковым состоянием. Одна из ключевых ролей в онкотрансформации и росте опухолевых клеток отводится измененному гликолизу. Раковые клетки переключаются с эффективного митохондриального дыхания на более быстрый анаэробный гликолиз. Данный вид гликолиза носит название эффекта Варбурга, он является неэффективным в отношении кислорода, сопровождается образованием большого количества лактата, но за счет скорости такой вид производства энергии поддерживает бурный рост опухолевых клеток. В этом случае превращение глюкозы в лактат происходит даже в анаэробных условиях, что имеет большое значение в росте и метастазировании раковых клеток за счет производства большого количества промежуточных продуктов метаболизма с кислой средой [2]. Пируваткиназа М2 (PKM2) является важным ферментом гликолитического пути, ее повышенная продукция была обнаружена при различных видах рака, включая карциному мочевого пузыря и печени. Увеличивая потребление клетками глюкозы и выработку лактата, PKM2 значительно способствует развитию и прогрессированию рака [3].

Фактор-1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), является важным транскрипционным фактором гликолиза и, следовательно, способен потенцировать транскрипцию гена *pkm2*, в то время как PKM2 участвует в положительной обратной связи, которая способ-

ствует трансактивации HIF-1 α , тем самым усиливая реакцию клеток на гипоксию и/или активацию онкогенов [4]. Доступные данные литературы указывают на то, что HIF-1 α и PKM2 могут способствовать эффекту Варбурга и, таким образом, росту новообразования [5]. Однако современные исследования, посвященные взаимосвязи между уровнем реакции на PKM2 и HIF-1 α , с одной стороны, и развитием предраковых заболеваний, включая ГЭ, с последующей прогрессией новообразования, с другой стороны, малочисленны и противоречивы.

Цель исследования – охарактеризовать состояние процесса гликолиза при гиперплазии и раке эндометрия на основе иммуногистохимического анализа реакции на PKM2/HIF-1 α в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, не являющееся рандомизированным, с использованием методов гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и статистического анализа. Работа выполнена на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено этическим комитетом ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 09.09.2024).

Путем неконтролируемой квотной выборки ретроспективно были отобраны 120 пациенток и разделены на четыре группы. 1-ю группу составили 30

женщин, у которых при гистологическом исследовании верифицирована ГЭ без атипии. Во 2-ю группу вошли 30 пациенток с установленным гистологическим диагнозом «гиперплазия эндометрия с атипией» (ГЭА). 3-я группа включала 30 пациенток с эндометриодной аденокарциномой. 4-я группа состояла из 30 женщин, планирующих беременность, у которых структурные изменения эндометрия соответствовали ранней либо средней стадии фазы секреции менструального цикла.

Критерии включения: возраст женщин групп исследования – от 18 до 45 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытых источниках, неиспользование гормональной терапии в течение последних 6 месяцев, включая комбинированные оральные контрацептивы. Критерии исключения: наличие аденомиоза, миомы матки, подлежащей хирургическому лечению, предраковых и опухолевых заболеваний другой локализации.

С помощью ротационного микротомы Meditome A 550 (Medite, Германия) готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм с последующей депарафинизацией и окрашиванием гематоксилином и эозином с целью обзорной микроскопии и верификации гистологического диагноза, включая степень дифференцировки эндометриодной карциномы [6]. Далее, используя автоматизированный алгоритм подсчета QuPath (США), на отсканированных микропрепаратах проводилось изучение железистых и стромальных структур эндометрия у пациенток из исследуемых групп [7].

ИГХ исследование выполнено с применением мышиных поликлональных антител к РКМ2 (LOT: WU08ZPNR0129, Elabscience, КНР, разведение ready to use) и HIF-1 α (Elabscience, КНР, разведение ready to use). Окрашивание проведено в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana Benchmark xt (Ventana Medical Systems S.A., Франция). Критерием оценки реакции на указанные выше маркеры стала регистрация коричневого окрашивания в структурах ядерного и цитоплазматического компонентов клетки в железах и строме эндометрия. Электронные сканы микропрепаратов, полученные с помощью сканирующего микроскопа Panoramix 250 (3D Histech, Венгрия), были использованы для автоматизированного подсчета клеток с иммунопозитивным окрашиванием [8, 9].

Для объективной оценки результатов иммуногистохимического анализа использовалась программа ImageJ с плагином ICH Profiler (НИН, США). Данная программа позволяет проводить разделение окрашенных структур гистопрепарата на цветовые каналы, заменять все оттенки коричневого окрашивания (цвет хромогена DAB) на псевдоцветные маски, проводить расчет процента позитивного и негативного окрашивания в кадре. В программе применяется градация ИГХ окрашивания на четыре категории: высокоинтенсивное, позитивное, малой интенсивности и негативное окрашивание [10].

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Количественные характеристики представлены в виде медианы с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для их сравнения применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением показателей через критерий Манна–Уитни. С учетом поправки Бонферони различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,037$ [11].

Результаты

Анализ результатов ИГХ исследования показал, что у пациенток с ГЭ без атипии (1-я группа) регистрировалась реакция на РКМ2 в цитоплазматическом компоненте клеток желез эндометрия и стромы (рис. 1 А). Доля иммунопозитивных клеток составила 27,89% (15,67%; 32,43%). При этом 0,07% клеток (0%; 1,2%) имело высокую интенсивность окрашивания, 5,49% (3,24%; 7,87%) – умеренную, а большая часть – 22,33% (15,4%; 26,23%) – низкую интенсивность окрашивания. 72,11% клеток (67,43%; 77,12%) было иммунонегативно в отношении РКМ2.

При анализе реакции на HIF-1 α абсолютное большинство образцов было иммунонегативно в отношении данного маркера, доля иммунонегативных клеток составила 78,47% (73,32%, 84,34%). Однако 21,53% клеток (18,6%, 25,43%) было иммунопозитивно, при этом в 0,08% отмечена реакция высокой интенсивности, в 0,63% – средней, в 20,82% – низкой интенсивности: регистрировалось слабое цитоплазматическое окрашивание исключительно клеток желез, а строма оставалась интактной (рис. 1 В).

По результатам ИГХ анализа образцов эндометрия пациенток 2-й группы (женщин с ГЭА) отмечена реакция на РКМ2 в 61,81% клеток (45,55%; 71,21%). При этом 4,64% клеток (2,3%; 7,8%) отличалось высокой интенсивностью окрашивания, 22,72% (16,56%; 27,57%) – умеренной, 34,45% (28,76%; 39,01%) – низкой. Реакция носила преимущественно цитоплазматический характер и наблюдалась прежде всего в glanduloцитах эндометриальных желез. Вместе с тем иммунопозитивную реакцию отмечали и в клетках стромы, при этом ИГХ окрашивание РКМ2 определялось и в ядрах, и в цитоплазме стромальных клеток (рис. 2 А, В). Всего иммунонегативными было 38,19% клеток (26,56%; 42,13%) желез и стромы.

Анализ реакции на HIF-1 α в биоптатах пациенток 2-й группы показал, что в 58,6% случаев (47,65% 63,23%) обнаруживалась реакция как в эпителиоцитах эндометриальных желез, так и в клетках стромы, причем и в ядерном, и в цитоплазматическом компартментах клеточных элементов (рис. 3). При этом доля иммунопозитивных клеток с высокой интенсивностью окрашивания составляла 0,07% (0%; 5,44%), умеренной – 7,91% (4,34%; 11,2%), низкой – 50,62% (34,54%; 67,54%). В 41,4% клеток реакция на HIF-1 α не наблюдалась.

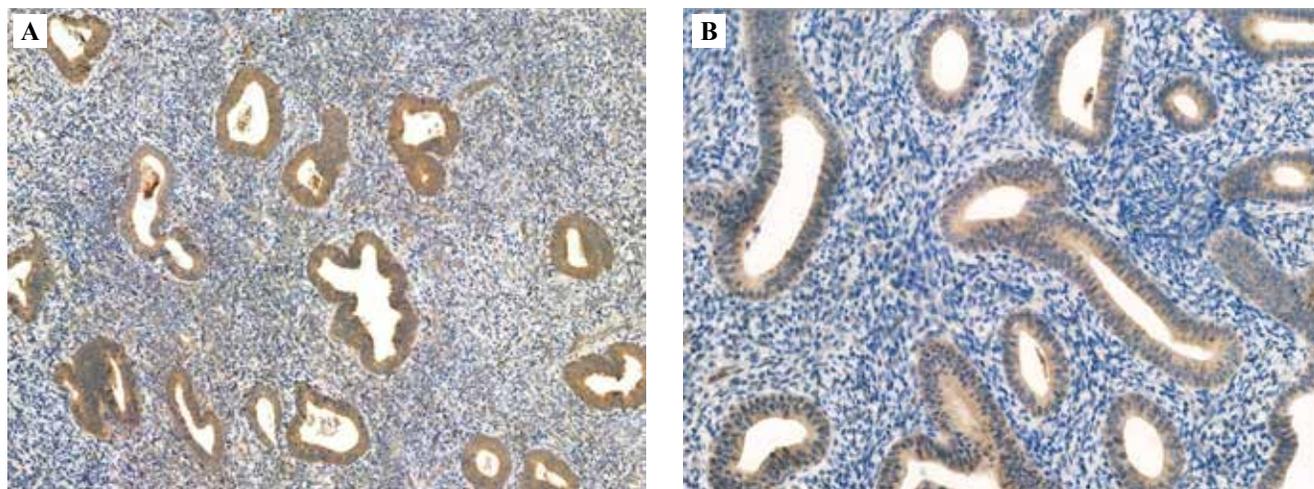


Рис. 1. Реакция на РКМ2 и HIF-1 α в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии (1-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2 (А), HIF-1 α (В), полимеразная тест-система. $\times 200$

Fig. 1. Reaction to PKM2 and HIF-1 α in endometrial samples from patients with hyperplasia without atypia (group 1). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2 (A), HIF-1 α (B), and a polymerase test system. $\times 200$

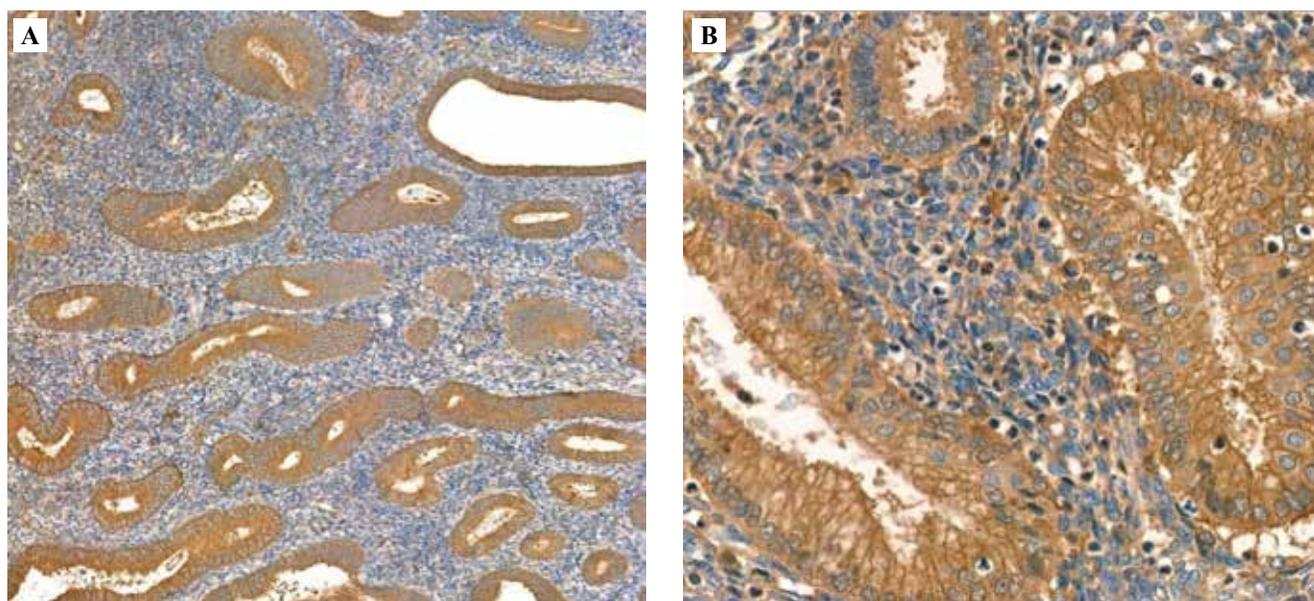


Рис. 2. Реакция на РКМ2 в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия с атипией (2-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2, полимеразная тест-система. А – $\times 200$, В – $\times 400$

Fig. 2. Reaction to PKM2 in endometrial samples from patients with hyperplasia with atypia (group 2). Immunohistochemistry with anti-PKM2 antibodies, polymerase test system. А – $\times 200$, В – $\times 400$

При изучении реакции на РКМ2 в образцах слизистой оболочки матки у женщин с эндометриоидной аденокарциномой (3-я группа) лишь 10,51% клеток (7,65%; 13,23%) было верифицировано как иммунонегативные. В абсолютном большинстве случаев (89,49% [76,46%; 93,23%]) регистрировали диффузную реакцию маркера по всей площади биоптата (и в железах, и в строме): высокая интенсивность ИГХ окрашивания отмечена в 10,96% клеток (6,52%; 17,34%), умеренная – в 46,21% (34,54% 57,65%), низкая – в 32,32% (25,43%; 38,78%) (рис. 4).

По результатам ИГХ анализа образцов эндометрия пациенток 3-й группы в 15 случаях (50%) отмечена реакция на HIF-1 α преимущественно в цитоплазме glanduloцитов эндометриальных желез. Вместе с тем отмечалась иммунопозитивная реакция покровного эпителия и клеток стромы, причем в стромальном компоненте иммунопозитивная реакция прослеживалась как в ядрах, так и в цитоплазме. Стоит отметить, что в этих наблюдениях зачастую регистрировали эндометриоидную аденокарциному высокой степени дифференцировки (G1). Доля клеток с высокой степенью

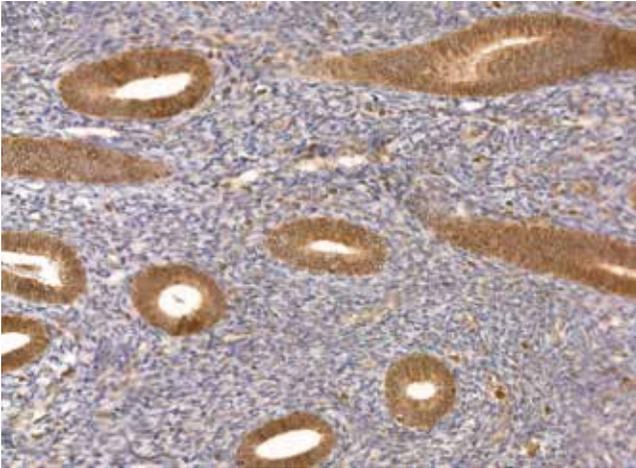


Рис. 3. Реакция на HIF-1α в образцах эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия с атипией (2-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против HIF-1α, полимеразная тест-система. ×200

Fig. 3. Reaction to HIF-1α in endometrial samples from patients with hyperplasia with atypia (group 2). Immunohistochemistry with antibodies against HIF-1α, polymerase test system. ×200

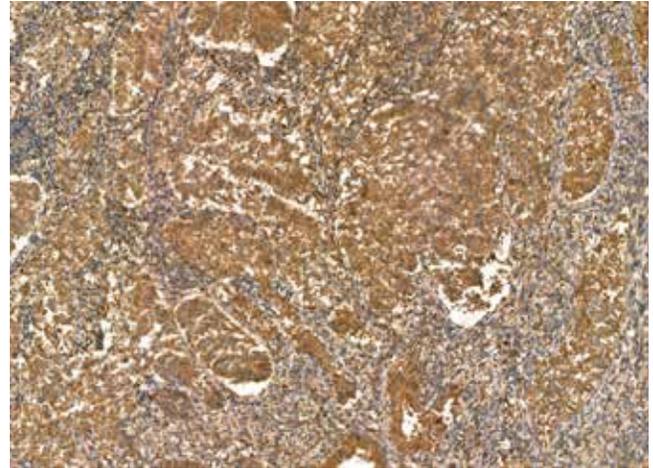


Рис. 4. Реакция на PKM2 в образцах эндометрия пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (3-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против PKM2, полимеразная тест-система. ×200

Fig. 4. Reaction to PKM2 in endometrial samples from patients with endometrioid adenocarcinoma (group 3). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2, polymerase test system. ×200

интенсивности окрашивания составляла 0,38% (0%; 4,34%), умеренной – 4,64% (2,13%; 7,65%), низкой – 45,15% (38,12%; 60,12%) (рис. 5 А). При умеренной степени дифференцировки (G2) эндометриоидной аденокарциномы клетки опухоли и ее стромы были преимущественно иммунонегативны в отношении HIF-1α (97,25% [82,43%; 98,45%]) (рис. 5 В).

Анализируя результаты иммуногистохимического исследования тканевых биоптатов неизмененного

эндометрия у пациенток 4-й группы, мы обнаружили, что 100% образцов было иммунонегативно в отношении PKM2 (рис. 6 А). При анализе реакции на HIF-1α абсолютное большинство клеток нормального эндометрия (95,32% [87,65%; 98,99%]) было иммунонегативным в отношении данного маркера, в 4,68% от общего числа клеток (2,4%; 7,64%) регистрировалась слабая цитоплазматическая реакция эпителия (рис. 6 В).

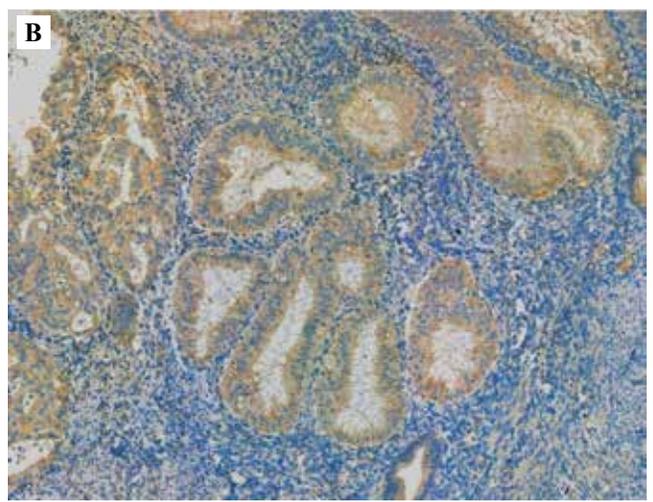
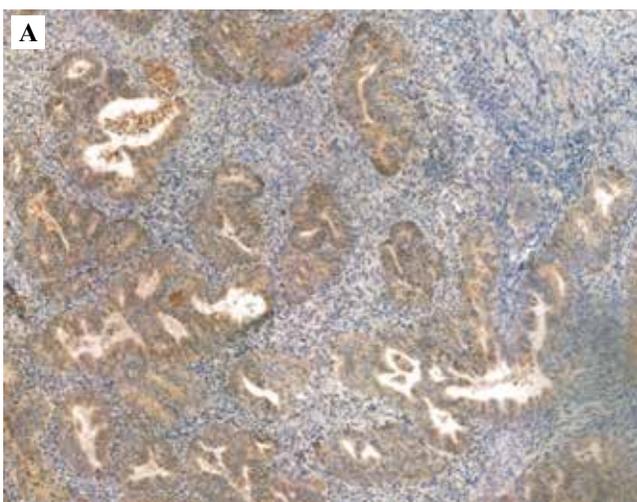


Рис. 5. Реакция на HIF-1α в биоптатах эндометрия пациенток с эндометриоидной аденокарциномой высокой степени дифференцировки (А) и умеренной степени дифференцировки (В) (3-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против HIF-1α, полимеразная тест-система, ×200

Fig. 5. Reaction to HIF-1α in endometrial samples from patients with grade 3 (A) and grade 2 (B) endometrioid adenocarcinoma (group 3). Immunohistochemistry with anti-HIF-1α antibodies, polymerase test system, ×200

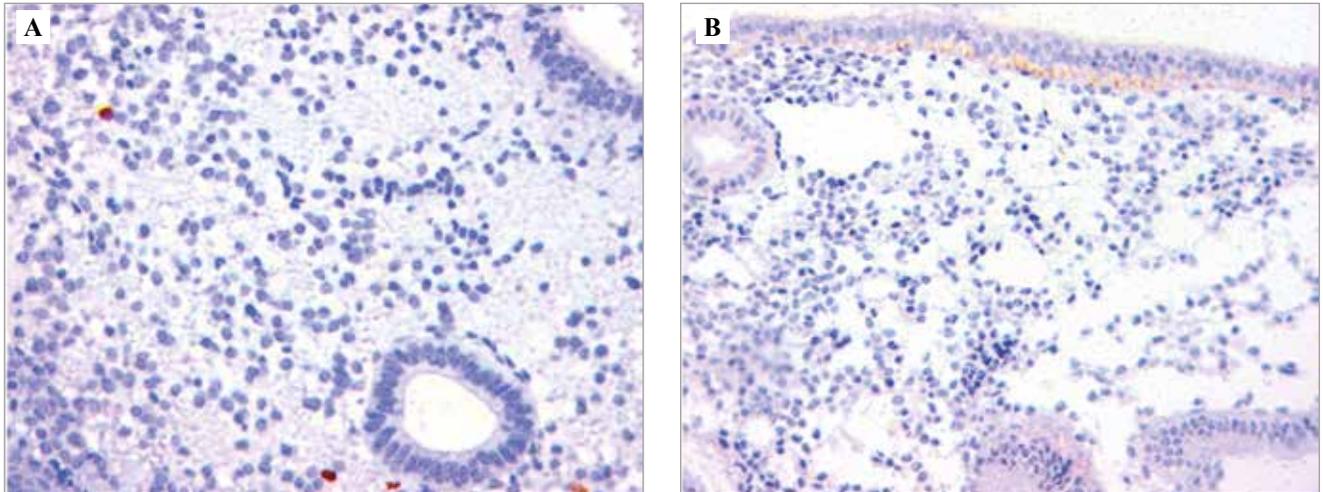


Рис. 6. Реакция на РКМ2 и HIF-1 α в образцах эндометрия пациенток с нормальным эндометрием (4-я группа). Иммуногистохимический метод с антителами против РКМ2 (А), HIF-1 α (В), полимеразная тест-система. А – $\times 400$, В – $\times 200$

Fig. 6. Reaction to PKM2 and HIF-1 α in endometrial samples from patients with normal endometrium (group 4). Immunohistochemistry with antibodies against PKM2 and HIF-1 α , polymerase test system. A – $\times 400$, B – $\times 200$

Таблица | Table

Данные сопоставительного иммуногистохимического исследования показателей реакции на РКМ2 и HIF-1 α в образцах слизистой оболочки матки* | Comparative immunohistochemical data on the reaction rates to PKM2 and HIF-1 α in uterine mucosa samples*

| ИГХ-маркер IHC marker | 1-я группа Group 1 (%) | 2-я группа Group 2 (%) | 3-я группа Group 3 (%) | 4-я группа Group 4 (%) |
|---|---|---|--|--------------------------|
| | n (Q1; Q3) p | n (Q; Q3) p | n (Q1; Q3) p | n (Q1; Q3) p |
| РКМ2, доля иммунопозитивных клеток PKM2, proportion of immunopositive cells | 27,89% (15,67%; 32,43%) $p_{I,II}=0,03$ $p_{I,III}=0,02$ $p_{I,IV}=0,03$ | 61,81% (45,55%; 71,21%) $p_{II,III}=0,03$ $p_{II,IV}=0,03$ | 89,49% (76,46%; 93,23%) $p_{III,IV}=0,02$ | 0% |
| HIF-1 α , доля иммунопозитивных клеток HIF-1 α , proportion of immunopositive cells | 21,53% (18,6%; 25,43%) $p_{I,II}=0,03$ $p_{I,III(G1)}=0,03$ $p_{I,III(G2)}=0,03$ $p_{I,IV}=0,03$ | 58,6% (47,65%; 63,23%) $p_{II,III(G1)}>0,05$ $p_{II,III(G2)}=0,02$ $p_{II,IV}=0,02$ | G1: 50,17% (43,28%; 58,21%) $p_{III(G1),IV}=0,02$ G2: 2,75% (0%; 5,65%) $p_{III(G2),IV}>0,05$ | 4,68% (2,4%; 7,64%) |

* Попарное сравнение количественных величин в формате Me (Q1; Q3), с использованием критерия Манна–Уитни. Различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ | * Pairwise comparison presented as median (Q1; Q3) and performed using the Mann–Whitney test. Differences are statistically significant at $p \leq 0,05$

В таблице представлены результаты сопоставительного иммуногистохимического анализа биоптатов эндометрия пациенток групп исследования в отношении маркеров РКМ2 и HIF-1 α .

Таким образом, результаты иммуногистохимического анализа показали, что в ряду от ГЭ без атипии к ГЭА и аденокарциноме эндометрия статистически значимо

увеличивается доля иммунопозитивных клеток в отношении РКМ2: от 27,89% (15,67%; 32,43%) при ГЭ без атипии до 61,81% (45,55%; 71,21%) при ГЭ с атипией и 89,49% (76,46%; 93,23%) при аденокарциноме эндометрия. При этом данный тренд регистрировался за счет статистически значимого изменения доли иммунопозитивных клеток умеренной интенсивности окрашивания.

Обсуждение

Эффект Варбурга, характеризующийся преимущественным преобразованием глюкозы в лактат, даже в присутствии кислорода и функциональных митохондрий, является признанным метаболическим критерием злокачественных клеток [12, 13]. Раковые клетки переключаются с эффективного митохондриального дыхания на более быстрый анаэробный гликолиз. Он сопровождается образованием большого количества побочных метаболитов, в том числе лактата, но за счет скорости такой вид производства энергии поддерживает бурный рост опухолевых клеток. Повышенные уровни лактата и кислый pH в микроокружении, возникающие в результате гликолиза, способствуют прогрессированию опухоли и иммуносупрессии посредством множества механизмов [14]. Так, показан вклад измененного гликолиза при раке легких [15], кишечника [16], молочной железы [17]. Однако данных об изменении гликолиза на примере реакции на РКМ2 и HIF-1 α в биоптатах эндометрия при предраковых и раковых заболеваниях слизистой оболочки матки в доступной литературе встретить не удалось.

Изоформа пируваткиназы РКМ2, активный участник процессов гликолиза, может регистрироваться в нормальных клетках легких, жировых клетках, сетчатке, эмбриональных стволовых клетках [18]. Тем не менее при нормальной дифференцировке тканей РКМ2 постепенно исчезает. Во время канцерогенеза РКМ2 превращается в свою димерную форму в раковых клетках, что увеличивает поглощение глюкозы и способствует накоплению гликолитических промежуточных продуктов, важных для анаболических процессов, таких как синтез нуклеиновых кислот, аминокислот и липидов [16, 18, 19]. На нашем материале уже само обнаружение иммунопозитивных клеток с РКМ2 при патологии эндометрия у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп по сравнению с женщинами с нормальным эндометрием свидетельствует в пользу появления специфического для рака аэробного гликолиза.

Статистически значимое увеличение количества иммунопозитивных клеток в ряду от ГЭ без атипии к ГЭА и аденокарциноме эндометрия указывает на активизацию РКМ2 в ходе злокачественной трансформации эндометриальных клеток. Это позволяет клеткам быстро получать энергию для пролиферации, миграции и вторжения путем преобразования глюкозы в лактат даже при избытке кислорода, что удовлетворяет биосинтетические потребности элементов новообразования.

Кислород необходим для нормальной жизнеспособности и функционирования эукариотических клеток [20]. При гипоксии активируется сигнальный путь, преимущественно управляемый стабилизацией индуцируемых гипоксией факторов, главным образом транскрипционного фактора HIF-1 α , который запускает программу, регулируемую экспрессию многочисленных генов, участвующих в метаболических процессах,

включая гликолиз, ангиогенез, нормализацию pH и заживление ран [21]. При солидных опухолях малоконтролируемое размножение раковых клеток и дезорганизованный рост кровеносных сосудов создают области с низким напряжением кислорода, которые ограничивают поступление питательных веществ и оксигенацию тканей. Усиленная реакция на HIF-1 α при различных злокачественных новообразованиях стимулирует рост, инвазию и метастазирование опухоли [22].

По результатам нашей работы, при ГЭ без атипии иммунопозитивных клеток в отношении HIF-1 α статистически значимо меньше (21,53% [18,6%, 25,43%]) по сравнению с ГЭА (58,6% [47,65% 63,23%], $p=0,03$) (таблица), прежде всего за счет изменения доли иммунопозитивных клеток с низкой интенсивностью окрашивания. Наши результаты согласуются с данными литературы: повышенная регуляция HIF-1 α приводит к нарушению дифференцировки клеток эндометрия, усилению пролиферации и появлению клеточной атипии [23].

Иная ситуация наблюдается при анализе реакции на HIF-1 α в условиях эндометриоидной аденокарциномы. Как следует из таблицы, в биоптатах эндометриоидной аденокарциномы высокой степени дифференцировки (G1) наблюдается прогнозируемая статистически значимая более высокая реакция на указанный маркер (50,17% [43,28%; 58,21%]) в сравнении с аналогичной реакцией у пациенток с ГЭ без атипии (21,53% [18,6%, 25,43%], $p=0,03$). Вместе с тем при эндометриоидной аденокарциноме умеренной степени дифференцировки (G2) доля иммунопозитивных клеток составляет лишь 2,75% (0%; 5,65%), в остальных случаях клетки железисто- и стромального компартментов эндометрия иммунонегативны.

Появляется все больше доказательств того, что раковые клетки способны адаптировать свой энергетический метаболизм для выживания в условиях гипоксии не только за счет HIF-1 α . Такие изменения включают аллостерическую регуляцию гликолитических ферментов, активацию переносчиков глюкозы и задействование других метаболических путей, таких как креатин, глутамин и липидный обмен [24]. Возможно, что по мере прогрессирования опухолевого процесса клетки адаптируются к гипоксии и используют для выживания не только HIF-1 α , что обуславливает выявленное нами статистически значимое снижение реакции на HIF-1 α при умеренной степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия по сравнению с высокой степенью дифференцировки опухоли.

Заключение

Проведенное иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки матки, зарегистрировавшее изменение реакции на РКМ2 и HIF-1 α в условиях гиперплазии и рака эндометрия, убедительно демонстрирует усиление эффекта Варбурга по мере прогрессирования заболевания от гиперплазии эндо-

метрия без атипичии к гиперплазии эндометрия с атипичией и эндометриоидной аденокарциномой. Усиливающийся анаэробный гликолиз в этом случае – важный маркер изменения метаболизма в условиях развития опухолевого процесса. Результаты данного исследования могут быть положены в основу разработки программного обеспечения для оценки риска онкотрансформации клеток эндометрия. Они определяют вектор дальнейшего поиска решения проблемы прогнозирования малигнизации эндометриальных клеток – изучение эпигенетических особенностей при патологии эндометрия, включая анализ микро-РНК. Кроме того, изменение эффекта Варбурга, в частности реакции на PKM2, делает целесообразным изучение применения препаратов бигуанидов в терапии гиперплазии эндометрия в качестве профилактики развития эндометриоидной аденокарциномы.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Л. Казачков,

Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая.

Сбор и обработка материала – Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.А. Санникова.

Написание текста – А.В. Затворницкая.

Редактирование – Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, A.V. Zatzvornitskaya.

Collected the data and performed the analysis – E.L. Kazachkov, A.V. Zatzvornitskaya, E.A. Sannikova.

Wrote the paper – A.V. Zatzvornitskaya.

Edited the manuscript – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Чурносов В.И., Пономаренко И.В., Пономаренко М.С., Чурносов М.И. Этиология, патогенез, факторы риска гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2025;6:20–27. DOI 10.18565/aig.2025.26.
Churnosov VI, Ponomarenko IV, Ponomarenko MS, Churnosov MI. Etiology, pathogenesis, and risk factors of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2025;6:20–27 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2025.26.
2. Alberghina L. The Warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15787. DOI: 10.3390/ijms242115787.
3. Zhu S, Guo Y, Zhang X, Liu H, Yin M, Chen X et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics. *Cancer Lett*. 2021;503:240–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.018.
4. Elzakra N, Kim Y. HIF-1 α metabolic pathways in human cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1280:243–60. DOI: 10.1007/978-3-030-51652-9_17.
5. Марусова Т.А., Игомми М.В. Метаболизм глюкозы раковых клеток как мишень в противоопухолевой терапии. *Цитология*. 2020;62(11):773–781. DOI: 10.31857/S0041377120110061.
Marusova TA, Igotti MV. Glucose metabolism of cancer cells as a target in antitumor therapy. *Tsitologiya = Cytology*. 2020;62(11):773–781 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377120110061.
6. Богданов Л.А., Кутихин А.Г. Оптимизация окрашивания элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы гематоксилином и эозином. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):70–77. DOI: 10.23946/25000764-2019-4-4-70-7.
Bogdanov LA, Kutikhin AG. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):70–77 (In Russ.). DOI: 10.23946/25000764-2019-4-4-70-77.
7. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
8. Humphries MP, Maxwell P, Salto-Tellez M. QuPath: The global impact of an open source digital pathology system. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:852–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.022.
9. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
10. Schroeder AB, Dobson ETA, Rueden CT, Tomancak P, Jug F, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: open-source software for image visualization, processing, and analysis. *Protein Sci*. 2021;30(1):234–49. DOI: 10.1002/pro.3993.
11. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5):6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2015;14(5):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
12. Менчиков Л.Г., Шестов А.А., Попов А.В. Новый взгляд на эффект Варбурга: слияние классической биохимии и органической химии. Современное состояние и перспективы. *Успехи биологической химии*. 2023;63:3–40. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50240714> (получено 20.10.2025).
Menchikov LG, Shestov AA, Popov AV. A new look at the Warburg effect: the fusion of classical biochemistry and organic chemistry. Current state and prospects. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii = Advances in Biological Chemistry*. 2023;63:3–40 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50240714> (accessed 20.10.2025).
13. Gravenmier CA, Siddique M, Gatenby RA. Adaptation to stochastic temporal variations in intratumoral blood flow: the Warburg effect as a bet hedging strategy. *Bull Math Biol*. 2018;80(5):954–70. DOI: 10.1007/s11538-017-0261-x.

14. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А. и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024;18(1):96–111. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Solopova AG, Khizroeva JK, Yakubova FE, Orudzhova EA et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):96–111 (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
15. Cai H, Zhang F, Xu F, Yang C. Metabolic reprogramming and therapeutic targeting in non-small cell lung cancer: emerging insights beyond the Warburg effect. *Front Oncol*. 2025;15:1564226. DOI: 10.3389/fonc.2025.1564226.
16. Zhong X, He X, Wang Y, Hu Z, Huang H, Zhao S et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):160. DOI: 10.1186/s13045-022-01358-5.
17. Liu S, Li Y, Yuan M, Song Q, Liu M. Correlation between the Warburg effect and progression of triple-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2023;12:1060495. DOI: 10.3389/fonc.2022.1060495.
18. Liu C, Liu C, Fu R. Research progress on the role of PKM2 in the immune response. *Front Immunol*. 2022;13:936967. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936967.
19. Zahra K, Dey T, Ashish, Mishra SP, Pandey U. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis. *Front Oncol*. 2020;10:159. DOI: 10.3389/fonc.2020.00159.
20. Laird M, Ku JC, Raiten J, Sriram S, Moore M, Li Y. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Front Physiol*. 2024;15:1393232. DOI: 10.3389/fphys.2024.1393232.
21. Pan SY, Chiang WC, Chen YM. The journey from erythropoietin to 2019 Nobel Prize: focus on hypoxia-inducible factors in the kidney. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1 Pt. 1):60–7. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.06.006.
22. Telarovic I, Wenger RH, Pruschy M. Interfering with tumor hypoxia for radiotherapy optimization. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):197. DOI: 10.1186/s13046-021-02000-x.
23. Ванько Л.В., Короткова Т.Д., Кречетова Л.В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 α и трансформирующего ростового фактора- β 1 в развитии оксидативного и иммунного дисбаланса при эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2019;6:14–22. DOI: 10.18565/aig.2019.6.14-22.
Vanko LV, Korotkova TD, Krechetova LV. Role of hypoxia-inducible factor-1 α and transforming growth factor- β 1 in the development of oxidative and immune imbalance in endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;6:14–22 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.6.14-22.
24. Huang M, Yang L, Peng X, Wei S, Fan Q, Yang S et al. Autonomous glucose metabolic reprogramming of tumour cells under hypoxia: opportunities for targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):185. DOI: 10.1186/s13046-020-01698-5.

Информация об авторах

Александра Вадимовна Затворницкая – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЮУГМУ.

Екатерина Александровна Санникова – студентка 5-го курса педиатрического факультета ЮУГМУ.

Author information

Aleksandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Ekaterina A. Sannikova – 5th-year Student, Faculty of Pediatrics, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0003-4223-434X>