



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.650>

Молекулярные механизмы нарушения метаболизма глюкозы при опухолях женской репродуктивной системы

Е.Ю. Ковалева¹, Р.Р. Кантимирова¹, Т.К. Гунина², Е.В. Власенко³, Д.О. Салыгин⁴,
Д.С. Хулагова⁵, А. Кочкин⁶, В.А. Маматкова³, Н.С. Жаков³, Г.К. Безматерных³, Е.Ю.
Фоменко⁷, А.А. Муллагалиева⁸, Ф.С. Али³, Р.Н. Иманова⁹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

⁶ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского»;

Россия, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, д. 26;

⁷ГБУ РО «Детская городская поликлиника № 1»;

Россия, 344029 Ростов-на-Дону, ул. Сержантова, д. 3;

⁸ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;

Россия 420008, Казань, Кремлевская улица, д. 18, корп. 1;

⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: Елена Юрьевна Фоменко, e-mail: razuvaeva.elena_98@mail.ru

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Резюме

Метаболизм глюкозы играет ключевую роль в обеспечении энергетических и биосинтетических потребностей быстро пролиферирующих клеток. При гинекологических злокачественных новообразованиях (ЗНО), включая рак яичников (РЯ), рак эндометрия (РЭ) и рак шейки матки (РШМ), происходит метаболическое перепрограммирование, направленное на поддержание роста опухоли, инвазии, метастазирования и лекарственной устойчивости. В настоящем обзоре представлен анализ молекулярных механизмов нарушения метаболизма глюкозы в опухолях женской репродуктивной системы, охватывающий гликолиз, цикл трикарбоновых кислот (ТТК) и пентозофосфатный путь (англ. pentose phosphate pathway, PPP). Особое внимание уделено ключевым ферментам, таким как гексокиназа 2 (англ. hexokinase 2, HK2), пируваткиназа M2 (англ. pyruvate kinase M2, PKM2), лактатдегидрогеназа A (англ. lactate dehydrogenase A, LDHA) и 6-фосфофрукто-2-киназа (англ. 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3), участвующим в реализации эффекта Варбурга. Также рассматриваются регуляторы транскрипции – индуцируемый гипоксией фактор-1 α (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) и метаболические сенсоры – пируватдегидрогеназная киназа 1 (англ. pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) и изоцитратдегидрогеназа 1 (англ. isocitrate dehydrogenase 1, IDH1), играющие важную роль в адаптации опухолевых клеток к условиям гипоксии и в прогрессировании болезни. Обсуждаются профили экспрессии белков-переносчиков глюкозы (англ. glucose transporter 1, GLUT1; glucose transporter 3, GLUT3), натрий-зависимого глюкозного котранспортера 1 (англ. sodium glucose cotransporter 1, SGLT1) и ферментов PPP – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (англ. glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD), транскетолаза-подобного фермента 1 (англ. transketolase-like 1, TKTL1), вовлеченных в поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза и развитие химиорезистентности. Понимание этих метаболических изменений позволяет рассматривать их как потенциальные терапевтические мишени и прогностические биомаркеры. Включение молекулярного профилирования в клиническую практику может способствовать разработке персонализированных стратегий терапии и улучшению прогноза пациенток с гинекологическими опухолями.

Ключевые слова: метаболизм глюкозы, гинекологические опухоли, эффект Варбурга, гликолиз, пентозофосфатный путь, метаболические ферменты, терапевтические мишени

Для цитирования: Ковалева Е.Ю., Кантимирова Р.Р., Гунина Т.К., Власенко Е.В., Салычин Д.О., Хулагова Д.С., Кочкин А., Маматкова В.А., Жаков Н.С., Безматерных Г.К., Фоменко Е.Ю., Муллагалиева А.А., Али Ф.С., Иманова Р.Н. Молекулярные механизмы нарушения метаболизма глюкозы при опухолях женской репродуктивной системы. *Акушерство,*

Molecular mechanisms of glucose metabolism disorders in tumors of the female reproductive system

Ekaterina Yu. Kovaleva¹, Rozaliya R. Kantimirova¹, Tatyana K. Gunina², Elizaveta V. Vlasenko³, Daniil O. Salychin⁴, Dana S. Khulagova⁵, Aleksey Kochkin⁶, Victoria A. Mamatkova³, Nikolay S. Zhakov³, Gleb K. Bezmaternykh³, Elena Yu. Fomenko⁷, Alfiya A. Mullagalieva⁸, Fatima S. Ali³, Rugaya N. Imanova⁹

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

²Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

³Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, 29 Rostov-on-Don 344022, Russia;

⁴Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

⁶Tsiolkovsky Kaluga State University; 26 Stepana Razina Str., Kaluga 248023, Russia;

⁷Children's City Polyclinic No. 1; 3 Serzhantova Str., Rostov-on-Don 344029, Russia;

⁸Kazan (Volga Region) Federal University;
18 bldg. 1, Kremlevskaya Str., Kazan 420008, Russia;

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

Corresponding author: Elena Yu. Fomenko, e-mail: razuvaeva.elena_98@mail.ru

Abstract

Glucose metabolism plays a pivotal role in fueling the energetic and biosynthetic demands in rapidly proliferating cells. In gynecologic malignancies (GMs), including ovarian cancer (OC), endometrial cancer (EC), and cervical cancer (CC), metabolic reprogramming occurs to support tumor growth, invasion, metastasis, and drug resistance. The current review provides a comprehensive analysis of the molecular mechanisms underlying glucose metabolism dysregulation in tumors of the female reproductive system, covering glycolysis, the tricarboxylic acid (TCA) cycle, and the pentose phosphate pathway (PPP). Special attention is paid to key enzymes such as hexokinase 2 (HK2), pyruvate kinase M2 (PKM2), lactate dehydrogenase A (LDHA), and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (PFKFB3), which are central to the Warburg effect. The review also addresses transcriptional regulators such as hypoxia-inducible factor 1-alpha

(HIF-1 α) and metabolic sensors like pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1) and isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) that play important roles in the adaptation of tumor cells to hypoxic conditions and in disease progression. Expression profiles of glucose transporter 1 (GLUT1), glucose transporter 3 (GLUT3), sodium glucose cotransporter 1 (SGLT1) and PPP enzymes – glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), transketolase-like 1 (TKTL1), are discussed in the context of redox homeostasis maintenance and the development of chemoresistance. Understanding these metabolic alterations opens avenues for identifying potential therapeutic targets and prognostic biomarkers. Incorporating molecular profiling into clinical practice may facilitate the development of personalized therapeutic strategies and improve the prognosis of patients with gynecologic cancers.

Keywords: glucose metabolism, gynecologic tumors, Warburg effect, glycolysis, pentose phosphate pathway, metabolic enzymes, therapeutic targets

For citation: Kovaleva E.Yu., Kantimirova R.R., Gunina T.K., Vlasenko E.V., Salychin D.O., Khulagova D.S., Kochkin A., Mamatkova V.A., Zhakov N.S., Bezmaternykh G.K., Fomenko E.Yu., Mullagalieva A.A., Ali F.S., Imanova R.N. Molecular mechanisms of glucose metabolism disorders in tumors of the female reproductive system. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.650>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Нарушение метаболизма глюкозы, включая усиление аэробного гликолиза (эффект Варбурга), является характерной особенностью злокачественных опухолей.	Disruption of glucose metabolism, including enhanced aerobic glycolysis (Warburg effect), is a hallmark of malignant tumors.
Гинекологические опухоли демонстрируют сверхэкспрессию ключевых ферментов гликолиза, цикла Кребса и пентозофосфатного пути.	Gynecological cancers exhibit overexpression of key enzymes of glycolysis, the Krebs cycle, and the pentose phosphate pathway.
Ряд ферментов, такие как гексокиназа 2 (HK2), пируваткиназа M2 (PKM2), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PD), участвуют в формировании лекарственной устойчивости и могут служить прогностическими и терапевтическими мишенями.	A number of enzymes, such as hexokinase 2 (HK2), pyruvate kinase M2 (PKM2), and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) are involved in the development of drug resistance and may serve as prognostic indicators and therapeutic targets.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Избыточная экспрессия HK2, PKM2, лактатдегидрогеназы А (LDHA) и G6PD ассоциирована с инвазией, метастазированием и снижением выживаемости при раке яичников, шейки матки и эндометрия.	Overexpression of HK2, PKM2, lactate dehydrogenase A (LDHA), and G6PD is associated with invasion, metastasis, and decreased survival in ovarian, cervical, and endometrial cancers.
Высокие уровни 6-фосфофрукто-2-киназы (PFKFB3), цитратсинтазы и 6PGD связаны с химиорезистентностью опухолевых клеток	High levels of 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3), citrate synthase and 6PGD associated with tumor cell chemoresistance.
Ферменты – переносчик глюкозы 1 (GLUT1), пируватдегидрогеназная киназа (PDK1),	The proteins glucose transporter 1 (GLUT1), pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1), isocitrate

изоцитратдегидрогеназа 1 (IDH1) демонстрируют прогностическую значимость и могут служить молекулярными маркерами поздних стадий опухолевого процесса.	dehydrogenase 1 (IDH), demonstrate prognostic significance and may serve as molecular markers of advanced tumor stages.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Идентификация ферментов-мишеней (например, HK2, G6PD, PFKFB3) может способствовать разработке новых терапевтических агентов и схем таргетной терапии.	Identification of target enzymes (e.g., HK2, G6PD, PFKFB3) may facilitate the development of novel therapeutic agents and targeted treatment strategies.
Использование экспрессии ферментов (например, GLUT1, PKM2, IDH) в качестве биомаркеров может улучшить раннюю диагностику и прогностическую стратификацию пациенток.	The use of enzyme expression levels (e.g., GLUT1, PKM2, IDH) as biomarkers may improve early patients diagnosis and prognostic stratification.
Модуляция метаболических путей опухоли может повысить чувствительность к химиотерапии и снизить частоту лекарственной резистентности.	Modulation of tumor metabolic pathways may enhance chemosensitivity and reduce the incidence of drug resistance.

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) женской репродуктивной системы, включая рак яичников (РЯ), рак шейки матки (РШМ) и рак эндометрия (РЭ), продолжают представлять собой значимую онкологическую проблему как в мире, так и в России. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC) в глобальном масштабе РЯ занимает восьмое место по распространенности среди всех злокачественных опухолей у женщин, составляя около 4 % всех случаев и 5 % смертей от рака по данным за 2020 г. [1]. В России в 2022 г. было зарегистрировано 14068 новых случаев РЯ, что соответствует стандартизованному показателю 10,88 на 100 тыс. женского населения, при этом показатель смертности составил 4,57 на 100 тыс. За последние 2 десятилетия уровень смертности снизился на 21,34 %. Наибольший возрастной показатель заболеваемости зафиксирован в группе 65–69 лет и достигает 37 на 100 тыс. Для РШМ в 2022 г. зарегистрировано 15425 новых случаев с уровнем заболеваемости 13,0 на 100 тыс., а смертность составила 6,0 на 100 тыс. Заболеваемость РЭ в том же году достигла 25,2 на 100 тыс. с числом новых случаев 29887 и уровнем смертности 4,5 на 100 тыс. Таким образом, в России РЭ лидирует по частоте среди онкогинекологических заболеваний, тогда как РЯ – по уровню смертности, несмотря на стабильную динамику заболеваемости за последнее десятилетие [1].

В последние годы активно развиваются инновационные терапевтические стратегии, направленные на выявление и клиническую валидацию молекулярных биомаркеров, обладающих диагностической, прогностической и предиктивной ценностью. Так, при серозной карциноме яичников высокой степени злокачественности (англ. high-grade serous

carcinoma, HGSC) доминируют мутации в генах *TP53* (англ. tumor protein p53; белок опухолевого супрессора p53), *BRCA1* и *BRCA2* (англ. breast cancer types 1 and 2 susceptibility gene; гены предрасположенности к раку молочной железы 1 и 2 типа), тогда как при цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени (англ. low-grade cervical intraepithelial neoplasia, LGCIN) выявляются мутации в генах *KRAS* (англ. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; онкоген вируса саркомы крыс Кирстен ~~крысы~~), *BRAF* (англ. B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; протоонкоген B-Raf, серин/треонин-киназа), *ERBB* (erb-b2 receptor tyrosine kinase 2; рецепторная тирозинкиназа erb-b) и *PTEN* (англ. phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; фосфатаза и тензиновый гомолог, делегированный на хромосоме 10) [2, 3]. Эти различия уже нашли отражение в персонализированных диагностических и терапевтических алгоритмах.

Что касается РШМ, внедрение тестирования на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) позволило повысить чувствительность скрининга. В частности, определение онкогенных мРНК Е6/Е7 (англ. E6/E7 messenger RNA; матричная РНК онкогенных белков Е6 и Е7 вируса папилломы человека) в ВПЧ-ассоциированных штаммах повышает точность прогнозирования риска малигнизации, превосходя традиционные методы цитологического скрининга [4].

Для эндометриоидных карцином тела матки определение ультрамутантного фенотипа, обусловленного мутацией в гене полимеразы ϵ POLE (англ. DNA polymerase epsilon catalytic subunit A; каталитическая субъединица А ДНК-полимеразы эпсилон), приобретает все большее клиническое значение. Эти опухоли, составляющие около 10 % всех случаев, чаще встречаются у молодых женщин, имеют благоприятный прогноз и низкий риск рецидива, что позволяет рассматривать возможность консервативного подхода к лечению с использованием прогестинов при сохранении фертильности [5].

Несмотря на то что морфологическое исследование остается «золотым» стандартом диагностики, комплексный подход, включающий клинические данные и молекулярные методы, становится неотъемлемым компонентом современной онкогинекологической практики. Молекулярные маркеры используются не только для диагностики, но и как инструмент подбора таргетной терапии, оценки прогноза и динамического наблюдения.

Особого внимания заслуживает феномен метаболического перепрограммирования опухолевых клеток – фундаментальный сдвиг в энергетическом обмене, сопровождающий трансформацию нормальных клеток в злокачественные. Этот процесс включает ключевые биохимические пути, такие как эффект Варбурга, цикл трикарбоновых кислот (ТКК), окислительное фосфорилирование и пентозофосфатный путь (ПФП) [6]. Эффект Варбурга представляет собой феномен, при котором злокачественные клетки, несмотря на наличие

кислорода и сохраненную митохондриальную функцию, преимущественно метаболизируют глюкозу по гликолитическому пути с образованием лактата (аэробный гликолиз). В отличие от нормальных клеток, где аэробный гликолиз активируется лишь при высокой потребности в энергии, опухолевые клетки последовательно избегают митохондриального окисления, предпочитая гликолиз даже при нормальном уровне кислорода. Такая метаболическая адаптация позволяет им не только быстро получать энергию в виде АТФ, но и синтезировать биосинтетические предшественники, необходимые для клеточной пролиферации, а также избегать апоптоза [6]. Изучение регуляции этих путей в контексте гинекологических опухолей выявило участие ряда ферментов, которые могут выступать в качестве прогностических маркеров и терапевтических мишеней [7]. Дальнейшее понимание молекулярных аспектов метаболической перестройки опухолевых клеток открывает новые перспективы для разработки эффективных и персонализированных стратегий лечения, способствующих улучшению клинических исходов у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Цель обзора: систематизация данных о профилях экспрессии ключевых ферментов, вовлеченных в метаболизм глюкозы, в тканях опухолей яичников, эндометрия и шейки матки.

Белки-переносчики глюкозы при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / Glucose transporter proteins in malignant neoplasms of female reproductive system

Общие сведения / Background

У млекопитающих транспорт глюкозы через клеточную мембрану осуществляется с участием двух функционально и структурно различных классов белков-транспортёров. Первый класс представлен переносчиками глюкозы, осуществляющими фасилитированный (опосредованный) энергонезависимый транспорт белками-транспортёрами семейства GLUT (англ. glucose transporter), которые обеспечивают пассивную диффузию глюкозы по градиенту концентрации. У человека известно не менее 14 изоформ белков семейства GLUT (GLUT1–GLUT14), но в контексте гинекологической онкологии наибольшее значение имеют GLUT1, GLUT3 и GLUT4. Эти изоформы различаются по тканевой специфичности, сродству к глюкозе и регуляции экспрессии в норме и при опухолевой трансформации [8, 9].

Второй класс транспортёров глюкозы представлен натрий-зависимыми глюкозными котранспортёрами семейства SGLT (англ. sodium glucose cotransporter), осуществляющими вторично-активный транспорт глюкозы против градиента ее концентрации за счет

сопряженного переноса с ионами натрия. В отличие от GLUT-белков, опосредующих пассивную диффузию, белки SGLT позволяют клеткам накапливать глюкозу в условиях дефицита внеклеточного субстрата или метаболического стресса, включая действие инсулина, цитокинов и гормональных факторов [10].

Изоферменты SGLT1 и SGLT2 играют важную физиологическую роль в эпителии тонкого кишечника и проксимальных канальцах почек, обеспечивая активную абсорбцию глюкозы. Кроме того, по данным последних исследований, экспрессия SGLT1 выявляется и в ряде опухолевых клеток, что придает этому белку потенциальное значение как терапевтической мишени в онкологии [11, 12].

Глюкозный транспорт и экспрессия белков GLUT злокачественных опухолях репродуктивной системы / Glucose transport and GLUT protein expression in malignant tumors of the reproductive system

Глюкоза является основным источником энергии для пролиферирующих клеток, а ее стабильное поступление критически важно для поддержания внутриклеточного энергетического гомеостаза и биосинтетических процессов.

В контексте гинекологических ЗНО экспрессия GLUT- и SGLT-белков может быть существенно изменена. Повышение уровня GLUT1 ассоциировано с усиленной гликолитической активностью (эффект Варбурга), инвазивным потенциалом и неблагоприятным прогнозом [8]. Более того, наличие экспрессии SGLT1/2 в опухолевой ткани рассматривается как потенциальная мишень для таргетной терапии с использованием специфических ингибиторов (например, глифлозинов), что открывает новые перспективы в индивидуализированном подходе к лечению онкогинекологических заболеваний [11, 12].

Особое внимание в онкогинекологической практике привлекает GLUT1, обладающий высокой аффинностью к глюкозе и часто демонстрирующий сверхэкспрессию в злокачественных тканях. Установлено, что GLUT1 значимо гиперэкспрессирован при РЯ, РШМ и РЭ. В исследовании G. Cantuaria с соавт. экспрессия GLUT1 была значительно выше в 81 образце злокачественных опухолей яичников по сравнению с 20 пограничными опухолями, что свидетельствует о возможной связи между уровнем экспрессии и степенью злокачественности [13].

L.E. Mendez с соавт. продемонстрировали наличие избыточной экспрессии GLUT1 во всех 5 случаях цервикальной LGCIN, в 11 из 15 случаев высокой степени (англ. high-grade cervical intraepithelial neoplasia, HGCIN), а также в 21 из 31 образца плоскоклеточного рака шейки матки по сравнению с 9 образцами нормального цервикального эпителия. Авторы выявили закономерное повышение уровня GLUT1 по мере прогрессирования неоплазии, что указывает на его возможное участие в злокачественном перерождении. Однако учитывая,

что гиперэкспрессия наблюдалась лишь примерно у двух третей злокачественных образцов, таких данных недостаточно для подтверждения GLUT1 в качестве достоверного маркера степени злокачественности. Эти результаты требуют дальнейшей валидации на расширенных выборках и с привлечением количественной оценки диагностической эффективности [14].

M.N. Khabaz с соавт. проанализировали экспрессию GLUT1 в 71 образце эндометриальной карциномы и 30 образцах нормальной ткани эндометрия, обнаружив значительное повышение уровня экспрессии у больных с более продвинутыми стадиями заболевания. Авторы отметили статистически значимую связь между интенсивностью иммуногистохимического окрашивания и стадией опухоли, предложив GLUT1 в качестве дополнительного прогностического маркера при РЭ [15].

Что касается других членов семейства, доступные данные по экспрессии GLUT2, GLUT3 и GLUT4 в гинекологических опухолях остаются ограниченными. В исследовании С. Rudlowski с соавт., включавшем 94 пациентки с первичным РЯ (n = 78) и пограничными опухолями (n = 16), а также 16 пациенток с доброкачественными изменениями яичников, было установлено, что GLUT3 демонстрирует слабую, но стабильную экспрессию вне зависимости от злокачественного потенциала, что может указывать на его базовую роль в метаболизме тканей яичника [16]. GLUT2 и GLUT4 в ткани яичников не детектировались.

Тем не менее в ряде исследований отмечается участие GLUT4 в патогенезе РЯ. М. Waszczewska с соавт. выявили снижение экспрессии GLUT4 у пациенток с РЯ по сравнению с нормальными тканями, что было подтверждено метаанализом данных Атласа генома рака (англ. The Cancer Genome Atlas, TCGA), включавшего 426 случаев злокачественных и 88 контрольных образцов. Авторы предположили, что экспрессия GLUT4 может регулироваться не гипоксией через индуцируемый гипоксией фактор-1 α (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α), а инсулинзависимыми механизмами [17].

В противоположность этим данным, М. Tsukioka с соавт. выявили повышенную экспрессию GLUT4 в эпителиальных карциномах яичников (n = 154), при этом уровень экспрессии варьировал в зависимости от гистологического подтипа. Наибольшая экспрессия отмечалась в светлоклеточной аденокарциноме по сравнению с серозной, муцинозной и эндометриоидной, демонстрируя возможную связь между экспрессией GLUT4 и стадией заболевания [18].

Таким образом, молекулярные особенности экспрессии глюкозных транспортеров отражают метаболическую переориентацию опухолевых клеток, а также могут быть использованы в качестве прогностического инструмента при РЭ (табл. 1). В свою очередь, высокая экспрессия GLUT4 при РЯ, особенно в определенных морфологических подтипах,

может указывать на благоприятный прогноз и потенциальную зависимость опухоли от гормональных или метаболических факторов.

Таблица 1. Экспрессия белков – переносчиков глюкозы (GLUT) в гинекологических злокачественных опухолях.

Table 1. Expression of glucose transporter (GLUT) proteins in gynecological malignancies.

Белок GLUT GLUT protein	Тип опухоли/ткань Tumor/tissue type	Особенности экспрессии Expression patterns	Источник Reference
GLUT1	Рак яичников (злокачественные и пограничные опухоли) Ovarian cancer (malignant and borderline tumors)	Значительно выше в злокачественных по сравнению с пограничными опухолями Significantly elevated in malignant vs. borderline tumors	[13]
GLUT1	Цервикальные неоплазии (LGCIN, HGCIN, плоскоклеточный рак шейки матки) Cervical neoplasia (LGCIN, HGCIN, squamous cell carcinoma of the cervix)	Гиперэкспрессия в большинстве злокачественных образцов, корреляция с малигнизацией Overexpression in most malignant tissue samples; correlation with malignancy	[14]
GLUT1	Рак эндометрия Endometrial cancer	Повышенная экспрессия при более высоких стадиях; предложен как прогностический маркер Increased expression at more advanced stages; proposed as a prognostic marker	[15]
GLUT3	Рак яичников и доброкачественные изменения Ovarian cancer and benign changes	Слабая, стабильная экспрессия вне зависимости от злокачественности Weak, stable expression regardless of malignancy	[16]
GLUT4	Рак яичников (данные TCGA) Ovarian cancer (TCGA data)	Снижение экспрессии у пациенток с раком яичников по сравнению с нормальными тканями Reduced expression in ovarian cancer patients compared to normal tissues	[17]
GLUT4	Рак яичников (эпителиальные карциномы, светлоклеточный подтип) Ovarian cancer (epithelial carcinomas, clear cell subtype)	Повышенная экспрессия в светлоклеточной аденокарциноме по сравнению с другими подтипами Elevated expression in clear cell adenocarcinoma compared to other subtypes	[18]

Примечание: GLUT – транспортер глюкозы; LGCIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой степени; HGCIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени; TCGA – Атлас генома рака.

Note: GLUT – glucose transporter; LGCIN – low-grade cervical intraepithelial neoplasia; HGCIN – high-grade cervical intraepithelial neoplasia; TCGA – The Cancer Genome Atlas.

SGLT: натрий-глюкозные котранспортеры в патогенезе гинекологических опухолей / SGLT: Sodium glucose cotransporters in gynecologic tumors pathogenesis

Недавние исследования указывают на вовлеченность SGLT1 в процессы канцерогенеза, в том числе при ЗНО яичников. В исследовании В. Lai с соавт. была продемонстрирована высокая экспрессия SGLT1 в эпителиальных опухолях яичников у 168 пациенток, включая 116 инвазивных карцином, 26 пограничных опухолей и 20 серозных цистаденом. При этом уровень экспрессии SGLT1 был статистически значимо выше, чем в 20 образцах нормальной ткани яичников, использованных в качестве контроля [19].

Более того, результаты многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса показали, что повышенная экспрессия SGLT1 ассоциируется с достоверным снижением общей выживаемости, независимо от таких клинико-патологических параметров, как гистологический подтип, размер первичной опухоли, статус лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и стадия заболевания по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Это позволяет рассматривать SGLT1 как независимый прогностический маркер неблагоприятного клинического исхода и потенциальный онкоген, вовлеченный в процессы роста и прогрессии опухоли [19].

Несмотря на убедительные данные о роли SGLT1 при РЯ, сведений об экспрессии этого переносчика при РШМ и РЭ крайне недостаточно. Это определяет необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение экспрессии и функциональной значимости белков SGLT в других гинекологических ЗНО.

В совокупности имеющиеся данные указывают, что SGLT1 может представлять интерес как потенциальный прогностический биомаркер при РЯ. Однако его роль в качестве терапевтической мишени требует дальнейших доклинических и клинических исследований. Учитывая вовлеченность глюкозного транспорта в метаболическую активность опухоли, гипотеза о возможности таргетирования SGLT1 с использованием специфических ингибиторов требует экспериментального подтверждения и валидации.

Ключевые ферменты, опосредующие эффект Варбурга в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / Key enzymes mediating the Warburg effect in malignant neoplasms of female reproductive system

Общие сведения / Background

Один из фундаментальных феноменов опухолевого метаболизма, так называемый эффект Варбурга, представляет собой метаболическое перепрограммирование, при котором злокачественные клетки преимущественно используют аэробный гликолиз для получения энергии, несмотря на наличие достаточного количества кислорода. Это нарушение

физиологического энергетического баланса позволяет опухолевым клеткам не только ускоренно продуцировать аденозинтрифосфат (АТФ), но и формировать промежуточные метаболиты, необходимые для биосинтеза нуклеотидов, аминокислот и липидов, тем самым поддерживая их агрессивный рост и пролиферацию. В гинекологических ЗНО (РЯ, РЭ и РШМ) эффект Варбурга играет критически важную роль в инвазии, ангиогенезе и устойчивости к химиотерапии [20]. Реализация этого феномена обеспечивается активностью нескольких ключевых ферментов. Гексокиназа II (англ. hexokinase-II, HK2), катализирующая начальное фосфорилирование глюкозы, часто гиперэкспрессирована в опухолевых клетках и способствует их выживанию [21, 22].

Фосфофруктокиназа-1 (англ. phosphofructokinase 1, PFK-1) – один из наиболее важных и строго регулируемых ферментов этого пути. PFK1 катализирует превращение фруктозо-6-фосфата в фруктозо-1,6-бисфосфат – реакцию, считающуюся ограничивающим этапом гликолиза. Активация PFK1 осуществляется под влиянием аллостерического эффектора фруктозо-2,6-бисфосфата (англ. fructose-2,6-bisphosphate, F-2,6-BP), синтез которого, в свою очередь, контролируется сигнальными каскадами, чувствительными к энергетическому статусу клетки. У человека известно 3 изоформы PFK1: PFKP (тромбоцитарная), PFKM (мышечная) и PFKL (печеночная), каждая из которых имеет тканеспецифичное распределение [23]. Особую роль играет пируваткиназа M2 (англ. pyruvate kinase M2, PKM2) – изоформа, характерная для опухолей, способствующая перенаправлению метаболитов на анаболические пути [24]. Лактатдегидрогеназа (англ. lactate dehydrogenase, LDH) – один из ключевых ферментов гликолиза, катализирующий обратимое превращение пирувата в лактат с одновременным окислением восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) до NAD^+ (англ. nicotinamide adenine dinucleotide). Эта реакция обеспечивает регенерацию NAD^+ , необходимого для поддержания гликолитического потока в условиях метаболического стресса. Несмотря на наличие кислорода, в опухолевых клетках усиливается активность LDH, что позволяет клетке продолжать быструю гликолитическую переработку глюкозы – характерную черту метаболической переориентации при эффекте Варбурга [25]. Повышенная экспрессия изоформы лактатдегидрогеназы А (англ. lactate dehydrogenase A, LDHA), наиболее часто ассоциируемой с опухолевыми клетками, связана с ростом продукции лактата, закислением микроокружения, индукцией ангиогенеза и снижением чувствительности к химиотерапии [25]. Эти свойства делают LDHA потенциальной терапевтической мишенью в гинекологических ЗНО [25]. Бифункциональный фермент 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза (англ. 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase, PFK2/FBPase-2), также известный как фосфофруктокиназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза (англ. phosphofructokinase/fructose-2,6-

bisphosphatase, PFKFB), играет ключевую роль в регуляции гликолиза за счет обратимого контроля уровня FBPase-2 – мощного аллостерического активатора PFK1. В нормальных и опухолевых клетках PFKFB функционирует как переключатель между анаболическими и катаболическими режимами метаболизма. На сегодняшний день идентифицировано 4 изофермента – PFKFB1, PFKFB2, PFKFB3 и PFKFB4, каждый из которых обладает тканевой специфичностью и функциональной направленностью [26]. Наконец, пируватдегидрогеназная киназа (англ. pyruvate dehydrogenase kinase, PDK) представляет собой митохондриальный фермент, ингибирующий активность пируватдегидрогеназного комплекса (англ. pyruvate dehydrogenase complex, PDC) путем его фосфорилирования. Это приводит к блокаде превращения пирувата в ацетил-КоА, тем самым переключая метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолитический путь. Данный сдвиг обеспечивает злокачественным клеткам энергетическую гибкость и способствует реализации эффекта Варбурга, характерного для большинства опухолей. В человеческих клетках идентифицировано 4 изоформы PDK: PDK1, PDK2, PDK3 и PDK4. Из них PDK1 обладает уникальной способностью фосфорилировать все 3 регуляторных сериновых остатка (Ser232, Ser293, Ser300) в составе E1 α -субъединицы PDC, и активно участвует в метаболической и опухолевой трансформации [27].

Роль PKM2 в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / PKM2 role in malignant neoplasms of female reproductive system

Пируваткиназа M2 является ключевым регулятором аэробного гликолиза и катализирует завершающую стадию этого процесса – превращение фосфоенолпирувата в пируват с одновременным синтезом АТФ. Этот этап гликолитического пути считается критическим, поскольку он определяет направление метаболического потока либо в сторону окислительного фосфорилирования, либо в сторону лактатного анаэробного метаболизма. Из 4 известных изоформ пируваткиназы – PKM1, PKM2, PKR (англ. pyruvate kinase, red blood cell isoform; пируваткиназа, эритроцитарная изоформа), PKL (англ. pyruvate kinase, liver isoform; пируваткиназа, печеночная изоформа) – именно PKM2 преимущественно экспрессируется в эмбриональных и опухолевых клетках, что делает ее важной мишенью в контексте метаболической пластичности рака [24].

PKM2 при раке яичников / PKM2 in ovarian cancer

Исследования продемонстрировали, что PKM2 активно экспрессируется в клетках РЯ. В частности, S. Zhou с соавт. с помощью иммуногистохимии выявили повышенную экспрессию белка PKM2 в опухолевой ткани у 20 пациенток с РЯ по сравнению с 10 контрольными образцами нормального яичника. Было показано, что фармакологическое ингибирование PKM2 усиливает повреждение ДНК, индуцированное олапарибом –

ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (англ. poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), за счет нарушения механизмов гомологичной рекомбинации (англ. homologous recombination, HR). Это открывает перспективу комбинированной терапии ингибиторами PKM2 и PARP (PARPi), особенно у пациенток с *BRCA1/2* дикого типа, для усиления противоопухолевого эффекта [28].

PKM2 при раке шейки матки / PKM2 in cervical cancer

Выраженная экспрессия PKM2 также была зафиксирована при плоскоклеточном РШМ. А. Abudula с соавт. обнаружили повышение уровней мРНК и белка PKM2 в опухолевой ткани 36 пациенток с РШМ по сравнению с 25 образцами нормальной цервикальной ткани. Экспрессия PKM2 коррелировала с усилением аэробного гликолиза и агрессивным фенотипом опухоли [29].

Y. Lin с соавт. подтвердили эти данные, выявив гиперэкспрессию PKM2 в опухолевых клеточных линиях по сравнению с нормальными эпителиальными клетками шейки матки по данным полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и вестерн-блоттинга. Анализ базы данных GEPiA (англ. Gene Expression Profiling Interactive Analysis; интерактивный анализ профилирования экспрессии генов) продемонстрировал, что высокая экспрессия PKM2 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Дополнительно было показано, что PKM2 активирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода (англ. epithelial-mesenchymal transition, EMT) через Wnt/ β -катениновый путь, усиливая инвазивность и пролиферативную активность опухолевых клеток [30].

PKM2 при раке эндометрия / PKM2 in endometrial cancer

Аналогичные тенденции выявлены при РЭ. В исследовании Y.J. Lai с соавт. была проанализирована экспрессия PKM2 в 206 образцах эндометрия, полученных при гистерэктомии или биопсии. Высокие уровни PKM2 наблюдались у 50 % пациенток с РЭ, в то время как при атипичической гиперплазии экспрессия регистрировалась только в 12,5 % случаев, а в нормальной эндометрии и при гиперплазии без атипии отсутствовала полностью. Более того, повышенные уровни PKM2 достоверно коррелировали с низкой общей выживаемостью, подтверждая его прогностическое значение [31].

Пируваткиназа M2 представляет собой универсальный метаболический адаптер, активно вовлеченный в регуляцию гликолиза, повреждение ДНК, клеточную пролиферацию и EMT. При злокачественных опухолях яичников он может служить перспективной мишенью для комбинированной терапии с ингибиторами PARP. В контексте РШМ и РЭ PKM2 рассматривается как независимый прогностический маркер, отражающий степень злокачественности и агрессивность опухоли. Его многофункциональность делает PKM2

привлекательным кандидатом для таргетной терапии и клинической стратификации пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Роль НК2 в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / НК2 role in malignant neoplasms of female reproductive system

Гексокиназа (НК) катализирует первый, энергетически затратный этап гликолиза – фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. У млекопитающих идентифицировано 5 изоформ гексокиназы (НК1–НК4 и глюкокиназа), кодируемых отдельными генами. Среди них НК2 привлекает особое внимание, поскольку в нормальных тканях ее экспрессия ограничена, тогда как при различных типах злокачественных опухолей она демонстрирует стабильную сверхэкспрессию и выполняет не только метаболические, но и сигнальные функции [21, 22].

Экспрессия НК2 при раке яичников / НК2 expression in ovarian cancer

Х. Liu с соавт. выявили повышенную экспрессию НК2 в 84 образцах эпителиального РЯ по сравнению с 21 образцом нормальной ткани яичника. Анализ клеточных линий OVCA433 и SKOV3 методами иммуногистохимии (ИГХ) и вестерн-блоттинга показал переменный уровень экспрессии НК2, с наименьшими значениями в OVCA433 (англ. human ovarian serous adenocarcinoma cell line; клеточная линия, полученная из серозной аденокарциномы яичника человека) и SKOV3 (англ. human ovarian epithelial cancer cell line; клеточная линия, полученная из эпителиального рака яичников человека). Важно отметить, что при высокой экспрессии НК2 наблюдалась активация сигнального пути Wnt/ β -катенина, сопровождавшаяся повышением уровней β -катенина, клеточный онкоген Мус (англ. cellular myelocytomatosis oncogene, c-Мус) и циклин D1 (англ. cyclin D1), что в совокупности стимулировало пролиферацию и онкогенез [32].

Роль НК2 при раке шейки матки / НК2 role in cervical cancer

Сходные тенденции зарегистрированы и при ЗНО шейки матки. N. Cui с соавт. сообщили об увеличении частоты положительной экспрессии НК2 с 25 % в нормальных тканях (4/16 образцов) до 60 % (9/15 образцов) при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении высокой степени (англ. high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) и 79,5 % (31/39) при инвазивной карциноме шейки матки. Кроме того, повышенные уровни НК2 были зафиксированы в 8 образцах РШМ и в ряде клеточных линий – HeLa (англ. human epithelial cell line from cervical adenocarcinoma; эпителиальная клеточная линия из аденокарциномы шейки матки, ВПЧ-18-позитивная), SiHa (англ. human squamous cell carcinoma of the cervix; плоскоклеточная карцинома шейки матки, ВПЧ-16-позитивная), C-33A (англ. human cervical carcinoma cell line; клеточная линия рака шейки матки, ВПЧ-негативная), CaSki (англ. human cervical squamous cell carcinoma with high HPV-16 copynumber; плоскоклеточная карцинома

шейки матки с высоким числом копий ВПЧ-16), HT-3 (англ. human cervical squamous cell carcinoma cell line; клеточная линия плоскоклеточного рака шейки матки, ВПЧ-негативная), причем относительно низкая экспрессия отмечалась в HeLa и SiHa. Функциональные исследования показали, что НК2 активирует путь Raf/MEK/ERK (англ. rapidly accelerated fibrosarcoma/mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase; Раф-киназа/МЕК-киназа/внеклеточно регулируемая киназа сигнального пути MAPK), усиливая экспрессию циклина A1 и подавляя уровень p27, что способствует прогрессии клеточного цикла и опухолевой трансформации [33].

Дополнительные данные, полученные V. Bolanos-Suarez с соавт. с применением микрочипов HG-1.0 ST (англ. human genome 1.0 ST array; рус. Массив human genome 1.0 ST для анализа экспрессии генов человека), подтвердили повышенную экспрессию НК2 в 77 образцах РШМ по сравнению с 17 нормальными тканями и 10 случаями HGCIN, подчеркнув ее возможное значение для оценки прогноза заболевания [34].

НК2 в патогенезе рака эндометрия / НК2 in endometrial cancer pathogenesis

Относительно РЭ данных об экспрессии НК2 немного. Однако в исследовании M. Сао с соавт. показано, что уровни экспрессии НК2 были выше в сфероидных клетках, полученных из клеточных линий Ishikawa и HEC1A, по сравнению с их родительскими популяциями. Оценка проводилась методами вестерн-блоттинга и ОТ-ПЦР. Эти сфероидные клетки, обладая признаками раковых стволовых клеток (РСК), характеризовались активацией пути HIF-1 и были устойчивы к терапевтическому воздействию. Наличие НК2 в этой популяции клеток указывает на ее вовлеченность в поддержание опухолевого стволового фенотипа и потенциальную роль в рецидивировании РЭ [35].

Гексокиназа 2 – это не просто фермент гликолиза, а многофункциональный регулятор опухолевого метаболизма и пролиферации. Ее гиперэкспрессия наблюдается в опухолях яичников, шейки матки и эндометрия, где она участвует в активации онкогенных сигнальных путей и поддержании метаболической пластичности опухолевых клеток. Кроме того, НК2 вовлечена в формирование и поддержание популяций опухолевых стволовых клеток, что может способствовать устойчивости к терапии и неблагоприятному клиническому течению. Высокий уровень экспрессии НК2 ассоциирован с более низкой общей выживаемостью, высокой пролиферативной активностью и агрессивным фенотипом опухоли.

Роль лактатдегидрогеназы А в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / Lactate dehydrogenase A role in malignant neoplasms of female reproductive system

Лактатдегидрогеназа существует в виде 5 изоферментов (LDH1–LDH5), образующихся путем комбинации двух субъединиц – М (мышечная, кодируется геном *LDHA*) и Н (сердечная, кодируется геном *LDHB*). Среди них именно изоформа LDH5, состоящая из 4 субъединиц М (М), ассоциирована с опухолевыми фенотипами и регулируется транскрипционным фактором HIF-1 α [25].

Повышенная экспрессия LDHA и увеличение общего уровня LDH в сыворотке наблюдались при РЯ, РШМ и РЭ. M.I. Kikourakis с соавт. обнаружили достоверное повышение активности LDH в сыворотке крови у пациенток с аденокарциномой эндометрия (n = 15) и серозной цистаденокарциномой яичников (n = 8) по сравнению с контрольной группой (n = 14). Более того, в 60 % случаев РЭ отмечалась высокая тканевая экспрессия изофермента LDH5, что указывает на возможную связь между гиперэкспрессией гена *LDHA* и секрецией фермента в кровотоки [36].

V. Bolaños-Suárez с соавт. с использованием тканевых микрочипов (англ. tissue microarray, TMA), ОТ-ПЦР и вестерн-блоттинга проанализировали уровни экспрессии LDHA в образцах РШМ (n = 69) и нормальных тканях шейки матки. Их данные показали, что экспрессия LDHA была значительно выше в опухолевых тканях, а наибольшие уровни регистрировались при метастатическом распространении. ИГХ-анализ подтвердил интенсивную экспрессию LDHA в 18 первичных опухолях, 6 метастазах и лишь умеренную экспрессию в 12 образцах здоровой цервикальной ткани. Эти результаты свидетельствуют о вовлечении LDHA в прогрессирование и метастазирование РШМ, а также о ее корреляции с неблагоприятными показателями общей и безрецидивной выживаемости независимо от стадии заболевания по классификации FIGO [34].

Кроме того, V.D. Priego-Hernandez с соавт. подтвердили данные о высокой экспрессии LDHA при РШМ, используя онкологические базы данных TCGA и GEPIA. Авторы проанализировали 306 биоптатов пациентов с цервикальным раком и 13 образцов нормальной ткани, выявив устойчивое повышение транскрипции LDHA в опухолевом материале, что еще раз подчеркивает ее значение как молекулярного маркера агрессивного клинического течения [37].

Лактатдегидрогеназа А является критически важным элементом гликолитического каскада в опухолевых клетках и тесно связана с эффектом Варбурга. Ее избыточная экспрессия наблюдается при РЯ, РЭ и особенно при РШМ, где она ассоциируется с инвазивностью, метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом. Перспективность клинического применения LDHA в онкогинекологии требует дальнейшей валидации в рамках клинических исследований.

Роль HIF-1 в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / HIF-1 role in malignant neoplasms of female reproductive system

Индукцируемый гипоксией фактор 1 представляет собой гетеродимерный транскрипционный комплекс, состоящий из двух субъединиц – HIF-1 α и HIF-1 β . В условиях нормоксии HIF-1 α подвергается быстрой деградации в протеасомах под действием пролилгидроксилаз и убиквитинирования. Однако в гипоксической среде, характерной для большинства злокачественных опухолей, стабилизированный HIF-1 α формирует активный транскрипционный комплекс с HIF-1 β , регулируя экспрессию более 100 генов, ответственных за адаптацию к гипоксии, ангиогенез, например, фактор роста сосудистого эндотелия (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), гликолиз (LDHA, HK2), клеточную пролиферацию, выживание, метастазирование и резистентность к терапии [8, 38].

Сверхэкспрессия HIF-1 α зарегистрирована при РЯ, РШМ и РЭ. А. Daronte с соавт. показали, что ядерная экспрессия HIF-1 α была значительно выше в злокачественных и пограничных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными образованиями. В исследование были включены 100 пациенток, у которых была диагностирована I (n = 23) и III (n = 55) стадии серозной аденокарциномы, а также 22 случая пограничных опухолей и 20 доброкачественных аденом [39].

С. Wong с соавт., используя ИГХ, выявили повышенную экспрессию HIF-1 α в опухолях III и IV стадий (n = 37) по сравнению с 16 контрольными образцами нормальной ткани яичников. Эти результаты подтвердили связь между выраженной гипоксической адаптацией и прогрессированием опухолевого процесса [40].

V.D. Priego-Hernández с соавт. подтвердили гиперэкспрессию HIF-1 α при РШМ с использованием базы данных TCGA и платформы GEPIA, анализируя 306 образцов РШМ и 13 нормальных тканей. Дополнительно, экспрессия HIF-1 α была проанализирована в ВПЧ-негативной линии C-33A и ВПЧ-16-положительной линии CaSki. Повышенная экспрессия HIF-1 α в ВПЧ-ассоциированных опухолях, по-видимому, опосредована онкопротеинами вируса E7, усиливающим транскрипцию гена, и E6, способствующим стабилизации белка. Это, в свою очередь, индуцирует экспрессию генов-мишеней, таких как *LDHA*, способствуя гликолитическому метаболизму и выживаемости опухолевых клеток [37].

С. Zhu с соавт. продемонстрировали, что экспрессия HIF-1 α была значительно выше в образцах РЭ (n = 20) по сравнению с 30 нормальными тканями эндометрия. Полученные данные коррелировали с более агрессивным фенотипом опухоли и сниженной общей выживаемостью, что подчеркивает значимость HIF-1 как прогностического маркера при РЭ [41].

Индукцируемый гипоксией фактор 1 α является центральным медиатором опухолевой адаптации к гипоксии, играя ключевую роль в ремоделировании метаболизма, индукции ангиогенеза и стимуляции инвазии. Его гиперэкспрессия при РЯ, РШМ и РЭ ассоциирована с высокой агрессивностью опухоли, повышенным риском метастазирования, сниженной общей выживаемостью и устойчивостью к терапии.

Роль PFK1 в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / PFK1 role in malignant neoplasms of female reproductive system

Фосфофруктокиназа-1 играет ключевую роль в реализации эффекта Варбурга, поддерживая высокий уровень гликолитической активности даже в условиях аэробного метаболизма. В злокачественных клетках гинекологических опухолей фермент не только обеспечивает ускоренное производство АТФ, но и способствует накоплению промежуточных метаболитов, необходимых для синтеза нуклеотидов, аминокислот и липидов, что критически важно для быстрого клеточного деления [23].

Экспрессия PFK1 при раке яичников и шейки матки / PFK1 expression in ovarian and cervical cancer

Повышенная экспрессия PFK1 была обнаружена при РЯ и РШМ N. Li с соавт. с применением количественной протеомики на основе изобарических меток для относительного и абсолютного количественного анализа (англ. isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ) выявили значительное повышение уровня PFK1 в 8 опухолевых образцах эпителиального РЯ по сравнению с 11 образцами здоровых тканей. Интересно, что в рамках той же работы были определены потенциальные фармакологические ингибиторы гликолитического пути, включая флавоноиды и ивермектин, способные воздействовать на энергетический обмен опухолевых клеток, открывая перспективы метаболической терапии РЯ [42].

Y. Yuan с соавт. исследовали экспрессию PFK1 в прогрессии предраковых и злокачественных изменений шейки матки. В 7 образцах нормального эпителия, 27 случаях цервикальной интраэпителиальной неоплазии (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и 18 образцах плоскоклеточного рака было установлено, что уровень экспрессии PFK1, по данным ИГХ и вестерн-блоттинга, повышается пропорционально степени патологии. Это указывает на возможную прогностическую и диагностическую ценность фермента при РШМ [43].

PFK1 как потенциальная терапевтическая мишень / PFK1 as a potential therapeutic target

С учетом центральной роли PFK1 в гликолизе и высокой экспрессии в опухолевых тканях, она все чаще рассматривается как перспективная мишень для таргетной терапии,

направленной на подавление энергетического метаболизма опухолевых клеток. Примечательно, что подавление активности PFK1 не только ограничивает гликолиз, но и повышает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии, особенно в условиях гипоксии [23, 42, 43].

Кроме того, учитывая, что ивермектин был идентифицирован как потенциальный ингибитор PFK1, представляется перспективным дальнейшее исследование его антагонистического действия в отношении опухолевого гликолиза при РЯ и РШМ. Своевременное выявление уровня экспрессии PFK1 может быть использовано как диагностический критерий раннего опухолевого перерождения и метаболической активности.

Фосфофруктокиназа-1 – критический фермент гликолиза, активно вовлеченный в метаболическую адаптацию опухолевых клеток. При РЯ и РШМ ее гиперэкспрессия коррелирует с прогрессией заболевания и может служить как молекулярным биомаркером, так и потенциальной мишенью для метаболически ориентированной терапии. Несмотря на ограниченное количество данных по экспрессии PFK1 при РЭ, доступные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения ее роли в онкогинекологии. Включение PFK1 в состав диагностических панелей и разработка ее ингибиторов может стать важным этапом в персонализированном подходе к лечению гинекологических опухолей.

Роль 6-фосфофрукто-2-киназы (PFK2/PFKFB3) в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / The role of 6-phosphofructo-2-kinase (PFK2/PFKFB3) in malignant neoplasms of female reproductive system

PFKFB3 – изофермент с преобладанием киназной активности, играющий ключевую роль в поддержании гликолитического метаболизма опухолевых клеток. Его экспрессия индуцируется в ответ на гипоксию, воспаление и митогенные сигналы. В опухолях яичников и эндометрия гиперэкспрессия PFKFB3 ассоциирована с химиорезистентностью, агрессивным фенотипом и формированием иммуносупрессивного микроокружения. Кроме того, PFKFB3 вовлечен в ангиогенез, регуляцию клеточного цикла, аутофагию и восстановление поврежденной ДНК.

PFKFB3 при раке яичников / PFKFB3 in ovarian cancer

PFKFB3 является одним из ключевых медиаторов метаболического перепрограммирования и химиорезистентности при РЯ. Y.X. Jiang и соавт. с помощью иммуногистохимического анализа продемонстрировали значительное повышение экспрессии PFKFB3 в 97 образцах опухолевой ткани яичников по сравнению с 4 доброкачественными или нормальными тканями. Сходные результаты были получены при исследовании клеточных линий SKOV3, OVCAR3 и TOV112D, где по данным ОТ-ПЦР экспрессия

PFKFB3 значительно превышала таковую в нормальной эпителиальной клеточной линии HOSE 11-12 [44].

PFKFB3, по-видимому, опосредует устойчивость к химиотерапии, миграцию, инвазию и поддержание опухолевых стволовых клеток через активацию сигнального пути NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; ядерный фактор каппа-В, усиливающий транскрипцию легкой цепи иммуноглобулинов в активированных В-клетках) и ингибирование апоптоза. Эти свойства делают фермент перспективной мишенью для таргетной терапии РЯ. Дополнительно, данные Консорциума по клиническому протеомному анализу опухолей (англ. Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium, СРТАС) продемонстрировали устойчивую гиперэкспрессию PFKFB3 в образцах РЯ (n = 100) по сравнению с нормальными тканями (n = 25), а также положительную корреляцию между его экспрессией и уровнем иммунных контрольных точек, что указывает на возможную роль в модуляции противоопухолевого иммунного ответа [45].

PFKFB3 при раке шейки матки / PFKFB3 in cervical cancer

Информация об экспрессии PFKFB3 при РШМ ограничена. Однако одно исследование указывает на то, что стресс-индуцированные стимулы, включая активацию p38/МК2/SRF (англ. p38 mitogen-activated protein kinase/МАРК-activated protein kinase 2/serum response factor; митоген-активируемая протеинкиназа p38/белоккиназа 2, активируемая МАРК/фактор ответа на сыворотку), могут индуцировать экспрессию PFKFB3 в клетках HeLa, что свидетельствует о его участии в стресс-ответе и потенциально – в устойчивости к лечению [46].

PFKFB3 при раке эндометрия / PFKFB3 in endometrial cancer

В отношении РЭ имеются более убедительные данные. Y. Xiao и соавт. показали, что высокая экспрессия PFKFB3 в клеточных линиях РЭ ассоциирована с резистентностью к стандартной химиотерапии. Экспериментальные данные демонстрируют, что ингибирование PFKFB3 приводит к усилению чувствительности опухолевых клеток к цитостатическим агентам, указывая на возможность его применения в составе комбинированной терапии [47].

Кроме того, M. Cao и соавт. обнаружили повышенную экспрессию PFKFB3 в сфероидных клетках РЭ по сравнению с их родительскими клеточными линиями. Эти клетки обладают признаками опухолевых стволовых клеток и характеризуются гипоксической устойчивостью, в том числе за счет участия HIF-1, что подчеркивает значение PFKFB3 в поддержании агрессивного фенотипа и потенциальной рецидивированности РЭ [35].

Несмотря на ограниченные данные при РШМ, экспрессия PFKFB3 под воздействием стрессовых сигналов может иметь значимую роль в прогрессии заболевания. В клинической практике PFKFB3 рассматривается как перспективный прогностический биомаркер и

терапевтическая мишень, особенно в рамках персонализированного подхода к лечению резистентных и рецидивирующих форм гинекологических злокачественных новообразований.

Роль PDK в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / PDK role in malignant neoplasms of female reproductive system

PDK при раке яичников / PDK in ovarian cancer

Экспрессия PDK1 значимо повышена при РЯ. В исследовании S. Yao с соавт. установлено, что уровни PDK1 в клеточных линиях CAOV3 и SKOV3 значительно превышали таковые в нормальных эпителиальных клетках яичников, в то время как экспрессия PDK2 была умеренной, а PDK3 и PDK4 – более выраженной в отдельных подтипах опухолей. Анализ 17 опухолевых и 15 доброкачественных образцов показал высокую транскрипционную активность PDK1 по данным ОТ-ПЦР, а валидация на 88 злокачественных и 46 доброкачественных тканях с использованием ИГХ подтвердила его гиперэкспрессию. Высокий уровень PDK1 достоверно ассоциировался с более высокими стадиями по классификации FIGO, экстраовариальным метастазированием и большей опухолевой массой, что делает этот фермент потенциально значимым прогностическим биомаркером [48].

PDK при раке шейки матки / PDK in cervical cancer

При РШМ особое значение приобретает изоформа PDK4. Y. Liu с соавт. обнаружили ее значительную гиперэкспрессию в клеточных линиях HeLa, SiHa, C-4-I и C-33A по сравнению с нормальной цервикальной эпителиальной линией Ect1/E6E7 (англ. ectocervical cell line transduced with HPV16 E6 and E7 genes; эктоцервикальная клеточная линия, трансдуцированная генами E6 и E7 вируса папилломы человека типа 16). Особенно выраженная экспрессия PDK4 регистрировалась в линиях SiHa и C-33A. Функциональные эксперименты *in vitro* показали, что нокдаун PDK4 приводит к ингибированию пролиферации, снижению инвазивности и активации апоптоза опухолевых клеток. Более того, *in vivo* модели подтвердили, что снижение экспрессии PDK4 угнетает рост РШМ, что указывает на его функциональную значимость как регулятора опухолевой агрессии [49].

PDK при раке эндометрия / PDK in endometrial cancer

I. Sidorkiewicz и соавт. провели исследование 57 образцов злокачественных опухолей эндометрия и 30 нормальных тканей, в котором выявили достоверно повышенные уровни мРНК PDK1 при злокачественном процессе. Эти данные подтверждают роль PDK1 как маркера метаболической перестройки при РЭ и подчеркивают его потенциал для ранней диагностики и стратификации пациентов [50].

Пируватдегидрогеназа, в частности изоформы PDK1 и PDK4, представляет собой критический компонент метаболической адаптации опухолевых клеток, способствуя сдвигу к аэробному гликолизу, усиленной пролиферации и химиорезистентности. Гиперэкспрессия PDK1 при РЯ и РЭ, а также PDK4 при РШМ ассоциирована с неблагоприятными клинико-патологическими характеристиками, включая инвазию, метастазирование и снижение общей выживаемости. Эти ферменты представляют собой перспективные мишени для метаболически ориентированной терапии и могут быть включены в панель прогностических маркеров, особенно для ранней классификации опухолей по FIGO и выбора индивидуализированной стратегии лечения.

В **таблице 2** суммированы ключевые ферменты, опосредующие эффект Варбурга в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.

Таблица 2. Ключевые ферменты, опосредующие эффект Варбурга в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.

Table 2. Key enzymes mediating the Warburg effect in malignant neoplasms of female reproductive system.

Фермент Enzyme	Тип опухоли Tumor type	Особенности экспрессии / значение Expression features / value
PKM2	Рак яичников Ovarian cancer	Гиперэкспрессия; потенциал для комбинированной терапии с PARP-ингибиторами [28] Overexpression; potential combination therapy with PARP inhibitors [28]
PKM2	Рак шейки матки Cervical cancer	Активирует EMT через Wnt/ β -катенин; ассоциирована с агрессивным фенотипом [29, 30] Activates EMT via Wnt/ β -catenin; associated with aggressive phenotype [29, 30]
PKM2	Рак эндометрия Endometrial cancer	Коррелирует с низкой выживаемостью; используется как прогностический маркер [25] Correlates with poor survival; used as a prognostic marker [25]
HK2	Рак яичников Ovarian cancer	Гиперэкспрессия; активация Wnt/ β -катенина и усиление пролиферации [31] Overexpression; activates Wnt/ β -catenin and enhances proliferation [31]
HK2	Рак шейки матки Cervical cancer	Стимулирует Raf/MEK/ERK путь; высокая экспрессия при инвазивных формах [32, 33] Stimulates Raf/MEK/ERK pathway; highly expressed in invasive forms [32, 33]
HK2	Рак эндометрия Endometrial cancer	Экспрессия выше в сфероидных клетках; устойчивость к терапии [35] Higher expression in spheroid cells; associated with therapy resistance [35]
LDHA	Рак эндометрия Endometrial cancer	Повышенная тканевая и сывороточная экспрессия LDHA/LDH5 [36] Elevated tissue and serum LDHA/LDH5 expression [36]
LDHA	Рак шейки матки	Гиперэкспрессия при метастазах; коррелирует с выживаемостью [33]. Подтверждена в данных TCGA и

	Cervical cancer	GEPIA [37] Overexpressed in metastases; correlates with survival [33]. Confirmed in TCGA and GEPIA datasets [37]
HIF-1 α	Рак яичников Ovarian cancer	Гиперэкспрессия в опухолях I и III стадий; активен при гипоксии [39, 40] Overexpression in stage I and III tumors; active under hypoxia [39, 40]
HIF-1 α	Рак шейки матки Cervical cancer	Связь с ВПЧ; экспрессия индуцируется вирусными онкобелками [37] Associated with HPV; expression induced by viral oncoproteins [37]
HIF-1 α	Рак эндометрия Endometrial cancer	Коррелирует с агрессивностью и сниженной выживаемостью [41] Correlates with aggressiveness and reduced survival [41]
PFK1	Рак яичников Ovarian cancer	Гиперэкспрессия по данным iTRAQ; перспективная терапевтическая мишень [42] Overexpressed according to the iTRAQ data; promising therapeutic target [42]
PFK1	Рак шейки матки Cervical cancer	Экспрессия коррелирует со степенью патологии [42] Expression correlates with pathological grade [42]
PFKFB3	Рак яичников Ovarian cancer	Активирует NF- κ B и ангиогенез; ассоциирована с химиорезистентностью [44, 45] Activates NF- κ B and angiogenesis; associated with chemoresistance [44, 45]
PFKFB3	Рак шейки матки Cervical cancer	Экспрессия индуцируется стрессом (p38/MK2/SRF путь) [46] Stress-induced expression (p38/MK2/SRF pathway) [46]
PFKFB3	Рак эндометрия Endometrium cancer	Связь с устойчивостью к терапии; участие в формировании PCK [35, 47] Linked to therapy resistance; involved in CSC formation [35, 47]
PDK	Рак яичников Ovarian cancer	PDK1 гиперэкспрессирован; коррелирует со стадией и массой опухоли [48] PDK1 is overexpressed; correlates with tumor stage and mass [48]
PDK	Рак шейки матки Cervical cancer	PDK4 активен в клетках РШМ; его нокдаун снижает инвазивность [49] PDK4 is active in cervical cancer cells; knockdown reduces invasiveness [49]
PDK	Рак эндометрия Endometrial cancer	PDK1 повышен в опухолевых тканях; используется для стратификации [50] PDK1 is elevated in tumor tissues; used for stratification [50]

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; NAD – никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма); HR – гомологичная рекомбинация; PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимераза; PARPi – ингибиторы PARP; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; ВБ – вестерн-блоттинг; ИГХ – иммуногистохимия; ТМА – тканевые микрочипы; TCGA – Атлас генома рака человека; GEPIA – Интерактивный анализ профиля экспрессии генов; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; HGCIN – цервикальная неоплазия высокой степени; HSIL – плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени; FIGO – Международная федерация акушеров-гинекологов; HIF-1 – индуцируемый гипоксией фактор 1; HIF-1 α – индуцируемый гипоксией фактор 1 α ; PFK1 – фосфофруктокиназа-1; PFKFB3 – 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза 3; LDHA – лактатдегидрогеназа А; HK2 – гексокиназа II; PKM2 – пируваткиназа M2; PDK – пируватдегидрогеназнаякиназа; NF- κ B – ядерный фактор каппа-B; MAPK –

митоген-активируемая протеинкиназа; CPTAC – Консорциум по клиническому протеомному анализу опухолей; iTRAQ – изобарические метки для относительного и абсолютного количественного анализа.

Note: ATP – adenosine triphosphate; NAD – nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form); HR – homologous recombination; PARP – Poly (ADP-ribose) polymerase; PARPi – PARP inhibitors; EMT – epithelial-mesenchymal transition; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; WB – Western blotting; ИHC – immunohistochemistry; TMA – tissue microarray; TCGA – The Cancer Genome Atlas; GEPIA – Gene Expression Profiling Interactive Analysis; CIN – cervical intraepithelial neoplasia; HGCIN – high-grade cervical intraepithelial neoplasia; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion; FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics; HIF-1 – hypoxia-inducible factor 1; HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1-alpha; PFK1 – phosphofruktokinase-1; PFKFB3 – 6-phosphofruktose-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3; LDHA – lactate dehydrogenase A; HK2 – hexokinase 2; PKM2 – pyruvate kinase M2; PDK – pyruvate dehydrogenase kinase; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; MAPK – mitogen-activated protein kinase; CPTAC – Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium; iTRAQ – isobaric tags for relative and absolute quantitation.

Ключевые ферменты цикла трикарбоновых кислот при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / Key enzymes of tricarboxylic acid cycle in malignant neoplasms of female reproductive system

Общие сведения / Background

Цикл трикарбоновых кислот (ТКК), также известный как цикл Кребса, представляет собой центральное звено окислительного метаболизма, обеспечивающее клетку энергией, биосинтетическими предшественниками и поддержанием редокс-гомеостаза. Вопреки классическому представлению о предпочтении опухолевыми клетками аэробного гликолиза (эффект Варбурга), накопленные данные свидетельствуют о том, что многие ЗНО, включая гинекологические опухоли, в значительной степени полагаются на активность цикла ТКК, особенно на фоне онкогенных мутаций и нарушений функций генов-супрессоров [51]. Метаболическая пластичность опухолевых клеток обуславливает адаптивное перераспределение потоков метаболитов, и цикл ТКК в этом процессе играет не только энергетическую, но и регуляторную роль [51]. Установлено, что мутации изоцитратдегидрогеназы (англ. isocitrate dehydrogenase 1 and 2, IDH1/2) приводят к образованию онкометаболита 2-гидроксиглутарата, нарушающего эпигенетическую регуляцию и способствующего опухолевой трансформации [52]. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы (англ. succinate dehydrogenase, SDH) сопровождается накоплением сукцината и стабилизацией HIF-1 α , что усиливает экспрессию генов, ответственных за ангиогенез и гликолиз. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназа (англ. oxoglutarate dehydrogenase complex; комплекс оксоглутаратдегидрогеназы, OGDH) обеспечивает образование глутамата, вовлеченного в синтез нуклеотидов и аминокислот, а также способствует росту опухолевых

клеток в условиях глутаминовой зависимости. Нарушение функции фумаратгидратазы (англ. fumarate hydratase, FH), как наблюдается при синдроме Герлиха, ассоциировано с агрессивными формами рака, в том числе с карциномой эндометрия. Цитратсинтаза (англ. citrate synthase, CS), катализирующая первый этап цикла ТКК, контролирует вход ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) и, как показано, участвует в адаптации опухолевых клеток к гипоксическим условиям [53].

Цитратсинтаза / Citrate synthase

Цитратсинтаза – ключевой митохондриальный фермент цикла ТКК, катализирующий первую и лимитирующую стадию биохимической последовательности, заключающуюся в конденсации щавелевоуксусной кислоты и ацетил-КоА с образованием цитрата [53]. Эта реакция играет критическую роль в обеспечении опухолевых клеток энергией и биосинтетическими предшественниками, особенно в условиях метаболической перестройки, характерной для злокачественного фенотипа.

Патологическая активация CS была выявлена при ряде гинекологических опухолей. Так, L. Chen с соавт. на основании анализа экспрессии мРНК и уровня белка CS в опухолевых и нормальных тканях яичников продемонстрировали стойкое повышение экспрессии CS при эпителиальном РЯ. Установлено, что гиперэкспрессия CS способствует ключевым онкогенным процессам – усилению клеточной пролиферации, инвазии и миграции, а также снижает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксической химиотерапии. Эти данные указывают на потенциал CS как биомаркера и мишени таргетной терапии при РЯ [54].

При РЭ А. Cormio с соавт. выявили повышенную активность CS, что было связано с активацией сигнального каскада, опосредованного коактиватором гамма-1, активируемый пролифератором пероксисом 1-альфа (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) – центральным регулятором митохондриального биогенеза и окислительного метаболизма. Этот феномен свидетельствует о вовлеченности митохондриальной дисфункции и энергетического сдвига в патогенез РЭ [55].

В отличие от вышеуказанных нозологических форм, при РШМ С.С. Lin с соавт. зафиксировали снижение экспрессии CS, которое коррелировало с прогрессированием онкогенеза. Эксперименты с подавлением экспрессии CS в клеточных линиях продемонстрировали переход опухолевых клеток к гликолитическому метаболизму и индукцию ЕМТ – важного механизма инвазии и метастазирования. Примечательно, что реактивация p53 могла обратить ЕМТ-переход, индуцированный нокдауном CS, что указывает на тесную взаимосвязь между метаболизмом, сигнальной трансдукцией и злокачественным фенотипом [56].

Таким образом, CS представляет собой важный метаболический узел, играющий разнонаправленную роль в патогенезе гинекологических опухолей. Повышенная экспрессия CS при РЯ и РЭ ассоциируется с опухолевым ростом и лекарственной устойчивостью, тогда как её снижение при РШМ отражает метаболическое перепрограммирование в сторону гликолиза. В клинической онкологии CS рассматривается как перспективная терапевтическая мишень и прогностический биомаркер, особенно в контексте метаболически направленных стратегий лечения.

Изоцитратдегидрогеназа / Isocitrate dehydrogenase

Изоцитратдегидрогеназа (англ. isocitrate dehydrogenase, IDH) – ключевой фермент цикла ТКК, катализирующий окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат (англ. alpha-ketoglutarate, α -KG) с образованием восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (англ. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH). У человека IDH представлена 3 изоформами: цитозольной IDH1 и митохондриальными IDH2 и IDH3, кодируемыми 5 различными генами [52]. Эти ферменты играют не только метаболическую, но и эпигенетическую роль, участвуя в регуляции клеточной дифференцировки, гомеостаза и опухолевой трансформации.

Повышенная экспрессия IDH1 была выявлена при ряде гинекологических ЗНО, включая РЯ, РШМ и РЭ. Так, Z. Wei с соавт. продемонстрировали значительное повышение экспрессии IDH1 в тканях РЯ по сравнению с прилегающими нормальными тканями. Эти результаты подчеркивают возможную роль IDH1 как терапевтической мишени, при этом силибинин – натуральный флавонолигнан показал перспективность в качестве ингибитора IDH1, подавляющего рост опухоли [57].

В контексте РШМ, J. Zhang с соавт. проанализировали экспрессию IDH1 при эндоцервикальной аденокарциноме и обнаружили, что ее повышение коррелирует с более низкой безрецидивной выживаемостью. Это указывает на прогностическую значимость IDH1 в РШМ, где высокая экспрессия может служить маркером агрессивного течения заболевания [58].

При РЭ M. Bai с соавт. также отметили нарушение регуляции IDH1 как на уровне опухолевых тканей, так и в клеточных линиях. Особенно важно, что фармакологическая модуляция экспрессии IDH1 с использованием метформина усиливала чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, тем самым открывая новые возможности для индивидуализированного подхода к лечению РЭ [59].

Таким образом, IDH1 выступает не только как ключевой метаболический фермент в патогенезе гинекологических опухолей, но и как потенциальная терапевтическая мишень и

прогностический биомаркер, особенно в рамках подходов, нацеленных на метаболическое и эпигенетическое перепрограммирование опухолевых клеток.

Роль других ферментов цикла трикарбоновых кислот в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / The role for other enzymes of tricarboxylic acid cycle in malignant neoplasms of female reproductive system

Цикл ТКК, центральный путь клеточного энергетического метаболизма, включает множество ферментов, играющих ключевую роль в поддержании биосинтетического и редокс-гомеостаза. Помимо CS и IDH, особое внимание заслуживают такие компоненты, как OGDH и дигидролипоамиддегидрогеназа (англ. dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD), роль которых в патогенезе гинекологических злокачественных новообразований начала активно изучаться.

Комплекс оксоглутаратдегидрогеназы (OGDH), также известный как α -кетоглутаратдегидрогеназа, представляет собой ключевой ферментный компонент мультиэнзимного комплекса OGDHC, катализирующий необратимое преобразование α -кетоглутарата в сукцинил-КоА. Это реакция, ограничивающая скорость метаболизма α -кетокислот, и, следовательно, жизненно важна для регулирования энергетического обмена и эпигенетических процессов в клетке. Несмотря на ограниченность данных по экспрессии OGDH при гинекологических опухолях, исследование T. Sen с соавт. показало, что в клеточных линиях РШМ наблюдается повышение уровня мРНК и белка – OGDH-подобного фермента (англ. oxoglutarate dehydrogenase-like, OGDHL). Активация OGDHL оказывала ингибирующее влияние на путь PI3K/АКТ (англ. phosphoinositide 3-kinase/proteinkinase B; фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В), что сопровождалось снижением клеточной пролиферации и выживаемости. Эти данные указывают на OGDHL как на возможный антипролиферативный фактор, способный ограничивать прогрессирование РШМ [60].

Другим критически важным ферментом является DLD-E3 – составляющая комплекса α -кетоглутаратдегидрогеназы, а также компонент других митохондриальных мультиферментных комплексов, включая пируватдегидрогеназный комплекс. DLD тесно взаимодействует с митохондриальной цепью переноса электронов, участвуя в поддержании редокс-баланса. Согласно данным набора СРТАС, уровень экспрессии DLD был достоверно повышен при серозной цистаденокарциноме яичников и РЭ, причем у пациенток с РЯ высокая экспрессия DLD ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. В экспериментах на клеточной линии ОСЗ было установлено, что экспрессия DLD значительно превышает таковую в нормальных эпителиальных клетках яичников IOSE80 (англ. immortalized ovarian surface epithelial cell line 80; иммортализованная клеточная линия эпителия поверхностного слоя яичника 80). При этом ингибирование DLD с помощью микроРНК вызывало

выраженное изменение соотношения внутриклеточных форм NAD⁺/NADH, что указывает на его значимую роль в регуляции энергетического и редокс-метаболизма опухолевых клеток [61].

Таким образом, как OGDHL, так и DLD участвуют в ключевых точках метаболической пластичности опухолей и представляют интерес в качестве прогностических биомаркеров, а также потенциальных мишеней для метаболически ориентированной терапии при РЯ, РЭ и РШМ.

В **таблице 3** суммированы ферменты цикла ТКК в ЗНО женской репродуктивной системы.

Таблица 3. Ферменты цикла трикарбоновых кислот в злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.

Table 3. Enzymes of tricarboxylic acid cycle in malignant neoplasms of female reproductive system.

Фермент Enzyme	Тип опухоли Tumor type	Особенности экспрессии / значение Expression features/value
CS	Рак яичников Ovarian cancer	Гиперэкспрессия при эпителиальном РЯ; способствует пролиферации, инвазии и химиорезистентности [54] Overexpression in epithelial ovarian cancer; promotes proliferation, invasion, and chemoresistance [54]
CS	Рак эндометрия Endometrial cancer	Повышенная активность; активация PGC-1 α и митохондриального биогенеза [55] Increased activity; activation of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis [55]
CS	Рак шейки матки Cervical cancer	Снижение экспрессии; переход к гликолизу и индукция ЕМТ; обратим через p53 [56] Decreased expression; shift to glycolysis and induction of EMT; reversible via p53 [56]
IDH1	Рак яичников Ovarian cancer	Повышенная экспрессия; ингибирование силибинином снижает рост опухоли [57] Elevated expression; silibinin inhibition reduces tumor growth [57]
IDH1	Рак шейки матки Cervical cancer	Ассоциирована с низкой безрецидивной выживаемостью при аденокарциноме [58] Associated with low recurrence-free survival in adenocarcinoma [58]
IDH1	Рак эндометрия Endometrial cancer	Нарушение регуляции; метформин повышает чувствительность к терапии [59] Dysregulated expression; metformin increases therapy sensitivity [59]
OGDHL	Рак шейки матки Cervical cancer	Повышение экспрессии; ингибирует PI3K/АКТ; снижает пролиферацию [60] Increased expression; inhibits PI3K/AKT; reduces proliferation [60]
DLD	Рак яичников / Рак эндометрия	Гиперэкспрессия; нарушает NAD ⁺ /NADH баланс; ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [61]

	Ovarian cancer / Endometrial cancer	Overexpression; disrupts NAD ⁺ /NADH balance; associated with poor prognosis [61]
--	-------------------------------------	--

Примечание: CS – цитратсинтаза; IDH – изоцитратдегидрогеназа; OGDHL – α -кетоглутаратдегидрогеназа-подобный фермент; DLD – дигидролипоамиддегидрогеназа; PGC-1 α – коактиватор γ -рецепторов, регулирующий митохондриальный биогенез; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; PI3K/АКТ – фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В; NAD⁺/NADH – никотинамидадениндинуклеотид (окисленная/восстановленная форма).

Note: CS – citrate synthase; IDH – isocitrate dehydrogenase; OGDHL – alpha-ketoglutarate dehydrogenase-like enzyme; DLD – dihydroliipoamide dehydrogenase; PGC-1 α – gamma receptor coactivator regulating mitochondrial biogenesis; EMT – epithelial-mesenchymal transition; PI3K/АКТ – phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B; NAD⁺/NADH – nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized/reduced form).

Ключевые ферменты пентозофосфатного пути при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы / Key enzymes of the pentose phosphate pathway in malignant neoplasms of female reproductive system

Общие сведения / Background

Пентозофосфатный путь, также известный как гексозомонофосфатный шунт, представляет собой важное метаболическое ответвление от гликолиза, играющее ключевую роль в поддержании редокс-гомеостаза и биосинтетической активности клетки. В отличие от гликолиза, направленного на генерацию энергии в форме АТФ, PPP не участвует в непосредственном синтезе энергии, однако обеспечивает продукцию NADPH), необходимого для нейтрализации активных форм кислорода, а также рибозо-5-фосфата – предшественника нуклеотидов, требуемых для активного клеточного деления. Активность этого пути особенно возрастает в опухолевых клетках, включая ЗНО гинекологической локализации (РЯ, РШМ и РЭ) [8]. Ведущими ферментами окислительного отдела PPP являются глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (англ. glucose-6-phosphate dehydrogenase G6PD), 6-фосфоглюконолактонгидролаза (англ. 6-phosphogluconolactone hydrolase PGLS) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (англ. 6-phosphogluconate dehydrogenase 6PGD), где G6PD выполняет регуляторную функцию, определяя направление глюкозо-6-фосфата в этот путь [62].

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа / Glucose-6-phosphate dehydrogenase

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PD) является ключевым регулятором окислительного отделения PPP, инициируя превращение β -D-глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконолактон с одновременным восстановлением NADP до NADPH. Последний играет центральную роль в поддержании редокс-гомеостаза, антиоксидантной защиты и

биосинтеза липидов и нуклеотидов, что особенно актуально для опухолевых клеток с высокой пролиферативной активностью и уровнем окислительного стресса [62].

Повышенная экспрессия G6PD была задокументирована при ряде ЗНО женской репродуктивной системы, включая РЯ, РШМ и РЭ. В исследовании S. Bose с соавт. с использованием ОТ-ПЦР и анализа активности фермента было выявлено, что экспрессия G6PD значимо повышена в метастатических очагах РЯ, особенно в сальниковом микроокружении, характеризующемся высоким уровнем окислительного стресса [63]. Экспериментальное ингибирование G6PD *in vitro* и *in vivo* приводило к подавлению роста опухоли, что демонстрирует терапевтический потенциал таргетирования этого фермента.

Q. Feng с соавт. установили связь между экспрессией G6PD и химиорезистентностью: в клетках РЯ, резистентных к паклитакселу, экспрессия G6PD была существенно выше, чем в чувствительных линиях. Механизмом устойчивости, по их данным, является опосредованное G6PD повышение уровня глутатион-S-трансферазы P1 (англ. glutathione-S-transferase P1 GSTP1), способствующей инактивации противоопухолевых препаратов [64]. Таким образом, G6PD рассматривается как перспективная мишень для преодоления лекарственной резистентности при РЯ.

Масс-спектрометрический анализ экзосом, выделенных из агрессивных клеточных линий РЯ (OVCA429 и HO8910PM), подтвердил наличие высоких уровней G6PD [65], что указывает на возможность использования этого фермента в качестве диагностического и прогностического биомаркера.

В контексте РШМ, исследование J. Cui с соавт. показало значительное увеличение экспрессии G6PD в ВПЧ16/18-положительных опухолях по сравнению с ВПЧ-отрицательными. Также установлено, что микроРНК-206 ингибирует экспрессию G6PD, подавляя пролиферацию и ухудшая прогноз при ВПЧ-положительном РШМ [66]. Аналогичные данные были представлены Y.F. Chang с соавт., которые выявили прямое участие вирусного онкопротеина ВПЧ16 Е6 в повышении экспрессии G6PD, способствуя росту и метастазированию опухоли [67].

Дополнительный анализ В. Liu с соавт. с использованием базы данных TIMER (англ. Tumor Immune Estimation Resource; ресурс оценки иммунного микроокружения опухоли) подтвердил, что уровни G6PD статистически значимо выше в опухолевых тканях РШМ по сравнению с нормальными, что подчеркивает его значение как потенциальной терапевтической мишени [68].

Таким образом, G6PD представляет собой ключевой элемент метаболического перепрограммирования опухолевых клеток при РЯ, РШМ и РЭ. Он вовлечен в регуляцию окислительно-восстановительного баланса, развитие химиорезистентности и поддержание

опухолевого роста. На данный момент не опубликовано клинических исследований, которые бы убедительно продемонстрировали эффективность ингибирования G6PD как стратегии таргетной терапии у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы.

6-фосфоглюконатдегидрогеназа / 6-phosphogluconate dehydrogenase

6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6PGD) – фермент окислительного отдела PPP, катализирующий превращение 6-фосфоглюконата в рибулозо-5-фосфат с одновременным образованием NADPH. Этот процесс имеет критическое значение для обеспечения редокс-гомеостаза и биосинтеза нуклеотидов, играя важную роль в поддержании пролиферации и выживания опухолевых клеток. Повышенная активность 6PGD ассоциирована с прогрессированием ЗНО и развитием химиорезистентности, что делает его привлекательной терапевтической мишенью в онкогинекологической практике.

W. Zheng с соавт. выявили, что экспрессия 6PGD значительно выше в тканях эпителиального РЯ по сравнению с прилегающими неопухолевыми тканями. ИГХ-анализ показал положительную экспрессию фермента в 69,7 % образцов и сильную положительную экспрессию в 47,4 % случаев. Более того, высокий уровень экспрессии 6PGD коррелировал с худшими показателями общей выживаемости, что подчеркивает его прогностическую значимость при РЯ. Важно, что клетки РЯ, устойчивые к цисплатину, демонстрировали более высокую экспрессию 6PGD по сравнению с чувствительными клетками, указывая на его участие в развитии лекарственной устойчивости и возможную роль в обходе механизмов действия платиносодержащих препаратов [69].

H. Guo с соавт. изучили экспрессию 6PGD в контексте РШМ, выявив значительное повышение уровня мРНК и белка фермента в клеточных линиях опухоли по сравнению с нормальными эпителиальными клетками шейки матки. Данные ИГХ также подтвердили избыточную экспрессию 6PGD в опухолевых тканях. Функциональные эксперименты показали, что 6PGD вносит вклад преимущественно в стимуляцию пролиферации и миграции клеток, не оказывая существенного влияния на их выживаемость. При этом фармакологическое ингибирование 6PGD активировало АМПК (англ. AMP-activated proteinkinase; аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа)-зависимые пути, усиливая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, что открывает перспективы его применения в качестве адъювантной мишени для повышения эффективности лечения [70].

В то же время в отношении РЭ экспрессионные и функциональные характеристики 6PGD остаются малоизученными, что требует дальнейших исследований для уточнения его роли в патогенезе и потенциального клинического значения.

Таким образом, 6PGD представляет собой важный метаболический регулятор, участвующий в обеспечении клеточной пролиферации и лекарственной устойчивости при

гинекологических опухолях. На сегодняшний день клинические исследования, подтверждающие эффективность ингибиторов 6PGD у пациенток с злокачественными ЗНО женской репродуктивной системы, не зарегистрированы.

Транскетолазоподобный белок 1 / Transketolase-like protein 1

Транскетолазоподобный белок 1 (англ. transketolase-like protein 1, ТКТЛ1) представляет собой ключевой фермент, связывающий окислительный и неокислительный отделы PPP с гликолитическим путем Эмбдена–Мейергофа–Парнаса. ТКТЛ1 также играет центральную роль в метаболической перекрестной регуляции между анаэробным гликолизом и липогенезом, опосредованным образованием ацетил-КоА, что придает ему важность как в регуляции биоэнергетики опухолевых клеток, так и в синтезе макромолекул, необходимых для пролиферации и выживания. Его активность особенно важна в условиях метаболического стресса (включая гипоксию), где ТКТЛ1 способствует адаптации опухоли и устойчивости к терапии, поддерживая гликолитический фенотип, характерный для эффекта Варбурга.

Клиническая значимость ТКТЛ1 была продемонстрирована в ряде ЗНО, включая РЯ, РШМ и РЭ. М. Krockenberger с соавт. показали, что экспрессия ТКТЛ1 была достоверно выше в серозных папиллярных аденокарциномах яичников по сравнению с муцинозными карциномами, пограничными новообразованиями и нормальными тканями. Это указывает на вклад ТКТЛ1 в прогрессирование РЯ и его потенциальную прогностическую значимость [71].

У. Zhu с соавт. выявили аномально высокую экспрессию и ферментативную активность ТКТЛ1 в клеточных линиях РШМ по сравнению с нормальными цервикальными эпителиальными клетками. Ингибирование ТКТЛ1 вызывало значительное снижение пролиферации, инвазии, миграции и гликолитической активности опухолевых клеток. Экспериментальные данные показывают, что ТКТЛ1 опосредует метаболические эффекты через активацию сигнального пути АКТ (англ. protein kinase B; протеинкиназа B) и последующую регуляцию НК2 и PFKFB3 – ключевых ферментов гликолиза и метаболического перепрограммирования опухолевых клеток [72].

В отношении РЭ, М. Krockenberger с соавт. сообщили о значительном повышении экспрессии ТКТЛ1 в злокачественных тканях по сравнению с доброкачественными эндометриальными образцами. Это подтверждает универсальную роль ТКТЛ1 в метаболической адаптации и агрессии опухоли в гинекологической онкопатологии [73].

Полученные данные подчеркивают не только биологическое значение PPP в патогенезе гинекологических опухолей, но и его потенциал в качестве мишени для метаболической терапии. Ингибиторы ключевых ферментов PPP, прежде всего G6PD,

рассматриваются как перспективные средства для повышения чувствительности опухолевых клеток к цитотоксическим агентам и модуляции внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса.

В **таблице 4** суммированы сведения о роли ферментов PPP в ЗНО женской репродуктивной системы.

Таблица 4. Ферменты пентозофосфатного пути при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.

Table 4. Pentose phosphate pathway enzymes in malignant neoplasms of the female reproductive system.

Фермент Enzyme	Тип опухоли Tumor type	Особенности экспрессии / значение Expression features / value
G6PD	Рак яичников Ovarian cancer	Повышена при метастазах; ингибирование подавляет рост опухоли [63] Elevated in metastases; inhibition suppresses tumor growth [63]
G6PD	Рак шейки матки Cervical cancer	Выше в HPV16/18-положительных опухолях; ингибируется miR-206 [66, 67] Higher in HPV16/18-positive tumors; inhibited by miR-206 [66, 67]
G6PD	Рак эндометрия Endometrial cancer	Ассоциирована с химиорезистентностью, регулируется GSTP1 и GSH [64] Associated with chemoresistance; regulated by GSTP1 and GSH [64]
6PGD	Рак яичников Ovarian cancer	Повышена при раке яичников; коррелирует с цисплатин-резистентностью и сниженной выживаемостью [69] Elevated in ovarian cancer; correlates with cisplatin resistance and reduced survival [69]
6PGD	Рак шейки матки Cervical cancer	Избыточная экспрессия; ингибирование активирует АМПК и повышает чувствительность к терапии [70] Overexpression; inhibition activates AMPK and increases therapy sensitivity [70]
TKTL1	Рак яичников Ovarian cancer	Выше в серозных аденокарциномах; прогностическое значение [71] Higher in serous adenocarcinomas; prognostic significance [71]
TKTL1	Рак шейки матки Cervical cancer	Аномально высокая экспрессия; участвует в активации АКТ, НК2 и PFKFB3 [72] Abnormally high expression; involved in activation of АКТ, НК2, and PFKFB3 [72]
TKTL1	Рак эндометрия Endometrial cancer	Повышена при злокачественных опухолях эндометрия; способствует агрессии опухоли [73] Elevated in malignant endometrial tumors; promotes tumor aggressiveness [73]

Примечание: G6PD – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 6PGD – 6-фосфоглюконатдегидрогеназа; TKTL1 – транскетололазоподобный белок 1; HPV – вирус папилломы человека; GSTP1 – глутатион-S-трансфераза P1; GSH – восстановленный глутатион; АМПК – АМР-активируемая протеинкиназа; АКТ – протеинкиназа В; НК2 – гексокиназа II; PFKFB3 – 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза 3.

Note: G6PD – glucose-6-phosphate dehydrogenase; 6PGD – 6-phosphogluconate dehydrogenase; TKTL1 – transketolase-like protein 1; HPV – human papillomavirus; GSTP1 – glutathione S-transferase P1; GSH – reduced glutathione; AMPK – AMP-activated protein kinase; AKT – protein kinase B; HK2 – hexokinase II; PFKFB3 – 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3.

Ограничения существующих исследований / Limitations of available studies

Несмотря на значительный прогресс в понимании роли глюкозного метаболизма в патогенезе опухолей женской репродуктивной системы, ряд существенных ограничений продолжает сдерживать трансляцию полученных данных в клиническую практику. Экспрессия ключевых ферментов гликолиза и других метаболических путей демонстрирует высокую межиндивидуальную и межопухольевую вариабельность, зависящую от гистологического подтипа, стадии заболевания, статуса мутаций (например, *BRCA*, *TP53*) и уровня гипоксии. Это затрудняет выработку универсальных диагностических или прогностических алгоритмов. Большинство опубликованных данных основаны на *in vitro* моделях, клеточных линиях или архивных тканевых биоптатах, что не всегда отражает реальную метаболическую гетерогенность *in vivo*. Применение результатов, полученных в этих условиях, требует осторожной экстраполяции при интерпретации клинической значимости.

Кроме того, несмотря на идентификацию перспективных молекулярных мишеней, таких как PKM2, HK2, LDHA и PFKFB3, отсутствуют масштабные клинические исследования, посвященные оценке эффективности ингибиторов этих ферментов в рамках терапии ЗНО женской репродуктивной системы. Большинство предполагаемых терапевтических стратегий остаются на доклиническом уровне.

Также следует отметить недостаточную представленность исследований, посвященных роли SGLT-транспортеров и их ингибиторов при ЗНО, за исключением РЯ. Недостаток информации по РШМ и РЭ ограничивает возможность генерализации полученных выводов.

Для устранения перечисленных ограничений необходимы мультицентровые исследования с участием широких когорт пациенток, а также развитие клинически релевантных моделей, учитывающих метаболическую пластичность и микроокружение опухоли.

Заключение / Conclusion

Метаболизм глюкозы играет центральную роль в патогенезе, прогрессировании и устойчивости к терапии гинекологических ЗНО, включая РЯ, РШМ и РЭ. Проведенный анализ свидетельствует о том, что ключевые ферменты, вовлеченные в транспорт глюкозы,

гликолиз (включая эффект Варбурга), цикл ТКК и PPP, демонстрируют стабильную гиперэкспрессию в опухолевых тканях, Это, в свою очередь, способствует метаболическому перепрограммированию, усиливает инвазивные свойства опухоли, снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз заболевания.

Повышенная экспрессия таких ферментов, как GLUT1, HK2, PKM2, PFKFB3, HIF-1 α , LDHA, IDH и G6PD, ассоциируется с усилением пролиферативной активности и инвазивного потенциала опухолевых клеток при ЗНО женской репродуктивной системы. Отдельные молекулы, включая PDK1, PFK1, G6PD, TKTL1 и CS, демонстрируют потенциальную прогностическую значимость и рассматриваются как перспективные мишени для последующего фармакологического воздействия. Однако на данный момент клиническая эффективность таргетной или комбинированной терапии, направленной на эти метаболические пути, при ЗНО женской репродуктивной системы остается в стадии изучения.

Несмотря на накопленные данные, гликолитические и связанные с ними метаболические пути остаются сложными и взаимосвязанными, что требует дальнейших мультидисциплинарных исследований для уточнения их вклада в онкогенез и прогноз заболевания. Будущие работы должны быть направлены на интеграцию молекулярных характеристик метаболизма с клиническими данными, что позволит оптимизировать раннюю диагностику, прогностическую стратификацию и терапевтические подходы в онкогинекологии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 01.06.2025. В доработанном виде: 06.07.2025. Принята к печати: 23.07.2025. Опубликована онлайн: 28.07.2025.	Received: 01.06.2025. Revision received: 06.07.2025. Accepted: 23.07.2025. Published online: 28.07.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a

<p>на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.</p>	<p>publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.</p>
---	---

Литература:

1. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клинико-популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025;71(2):306–17. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317>.
2. Гозман Е.С. Генетические маркеры трансформации пограничных опухолей яичников в высококодифференцированный рак яичников. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;18(4):24–9. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4\(80\)-24-29](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4(80)-24-29).
3. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L. et al. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>.
4. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н., Джавахишвили М.Г. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):30–40. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130>.
5. Yasuda M. New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles. *Pathol Int*. 2024;74(10):557–73. <https://doi.org/10.1111/pin.13471>.
6. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
7. Locasale J.W., Cantley L.C. Altered metabolism in cancer. *BMC Biol*. 2010;8:88. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-88>.
8. Хлебкова Ю.С., Высоких М.Ю., Межевитинова Е.А. и др. Метаболическое репрограммирование клеток как фактор индукции и прогрессии предрака и рака шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):26–35. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.26-35>.
9. Pliszka M., Szablewski L. Glucose transporters as a target for anticancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4184. <https://doi.org/10.3390/cancers13164184>.
10. Han L., Qu Q., Aydin D. et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature*. 2022;601(7892):274–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04211-w>.

11. Радкевич Е.Р., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа как потенциальные противоонкогенные средства. *Сахарный диабет*. 2025;28(2):243–51. <https://doi.org/10.14341/DM13224>.
12. Tsunokake S., Iwabuchi E., Miki Y. et al. SGLT1 as an adverse prognostic factor in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;201(3):499–513. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07024-9>.
13. Cantuaria G., Magalhaes A., Penalver M. et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2000;79(1):33–7. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5910>.
14. Mendez L.E., Mancini N., Cantuaria G. et al. Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecol Oncol*. 2002;86(2):138–43. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6745>.
15. Khabaz M.N., Qureshi I.A., Al-Maghrabi J.A. GLUT 1 expression is a supportive mean in predicting prognosis and survival estimates of endometrial carcinoma. *Ginekol Pol*. 2019;90(10):582–8. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0102>.
16. Rudlowski C., Moser M., Becker A.J. et al. GLUT1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer. *Oncology*. 2004;66(5):404–10. <https://doi.org/10.1159/000079489>.
17. Baczewska M., Supruniuk E., Wojczuk K. et al. Energy substrate transporters in high-grade ovarian cancer: gene expression and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8968. <https://doi.org/10.3390/ijms23168968>.
18. Tsukioka M., Matsumoto Y., Noriyuki M. et al. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep*. 2007;18(2):361–7.
19. Lai B., Xiao Y., Pu H. et al. Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1455–61. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2166-5>.
20. Шарафутдинова К.И., Шляпина В.С., Баева А.И. и др. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):103–10. <https://doi.org/10.14341/probl13282>.
21. Федорова М.С., Карпова И.Ю., Липатова А.В. и др. Ингибирование гексокиназы 2 приводит к снижению экспрессии ферментов гликолиза ПФКР, ВРГМ и GPIV клеточной линии РКО. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(8):932–6.

22. Tan V.P., Miyamoto S. HK2/hexokinase-II integrates glycolysis and autophagy to confer cellular protection. *Autophagy*. 2015;11(6):963–4. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1042195>.
23. Campos M., Albrecht L.V. Hitting the sweet spot: how glucose metabolism is orchestrated in space and time by phosphofructokinase-1. *Cancers (Basel)*. 2023;16(1):16. <https://doi.org/10.3390/cancers16010016>.
24. Wiese E.K., Hitosugi T. Tyrosine kinase signaling in cancer metabolism: PKM2 paradox in the Warburg effect. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:79. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00079>.
25. Sharma D., Singh M., Rani R. Role of LDH in tumor glycolysis: regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2022;87:184–95. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.11.007>.
26. Yan S., Li Q., Li S. et al. The role of PFKFB3 in maintaining colorectal cancer cell proliferation and stemness. *Mol Biol Rep*. 2022;49(10):9877–91. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07513-y>.
27. Zheng N., Wei J., Wu D. et al. Master kinase PDK1 in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(6):188971. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188971>.
28. Zhou S., Li D., Xiao D. et al. Inhibition of PKM2 enhances sensitivity of olaparib to ovarian cancer cells and induces DNA damage. *Int J Biol Sci*. 2022;18(4):1555–68. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62947>.
29. Abudula A., Rouzi N., Xu L. et al. Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(1):78–87. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4359>.
30. Lin Y., Meng F., Lu Z. et al. Knockdown of PKM2 suppresses tumor progression in human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4191–202. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178219>.
31. Lai Y.J., Chou Y.C., Lin Y.J. et al. Pyruvate kinase M2 expression: a potential metabolic biomarker to differentiate endometrial precancer and cancer that is associated with poor outcomes in endometrial carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4589. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234589>.
32. Liu X., Zuo X., Sun X. et al. Hexokinase 2 promotes cell proliferation and tumor formation through the Wnt/ β -catenin pathway-mediated cyclin D1/c-myc upregulation in epithelial ovarian cancer. *J Cancer*. 2022;13(8):2559–69. <https://doi.org/10.7150/jca.71894>.

33. Cui N., Li L., Feng Q. et al. Hexokinase 2 promotes cell growth and tumor formation through the Raf/MEK/ERK signaling pathway in cervical cancer. *Front Oncol.* 2020;10:581208. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581208>.
34. Bolaños-Suárez V., Alfaro A., Espinosa A.M. et al. The mRNA and protein levels of the glycolytic enzymes lactate dehydrogenase A (LDHA) and phosphofructokinase platelet (PFKP) are good predictors of survival time, recurrence, and risk of death in cervical cancer patients. *Cancer Med.* 2023;12(14):15632–49. <https://doi.org/10.1002/cam4.6123>.
35. Cao M., Liu Z., You D. et al. TMT-based quantitative proteomic analysis of spheroid cells of endometrial cancer possessing cancer stem cell properties. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):119. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03348-x>.
36. Koukourakis M.I., Kontomanolis E., Giatromanolaki A. et al. Serum and tissue LDH levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(3):162–8. <https://doi.org/10.1159/000183250>.
37. Priego-Hernández V.D., Arizmendi-Izazaga A., Soto-Flores D.G. et al. Expression of HIF-1 α and genes involved in glucose metabolism is increased in cervical cancer and HPV-16-positive cell lines. *Pathogens.* 2022;12(1):33. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010033>.
38. Magar A.G., Morya V.K., Kwak M.K. et al. A molecular perspective on HIF-1 α and angiogenic stimulator networks and their role in solid tumors: an update. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3313. <https://doi.org/10.3390/ijms25063313>.
39. Daponte A., Ioannou M., Mylonis I. et al. Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study. *BMC Cancer.* 2008;8:335. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-335>.
40. Wong C., Wellman T.L., Lounsbury K.M. VEGF and HIF-1alpha expression are increased in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):513–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.022>.
41. Zhu C., Ding H., Yang J. et al. Downregulation of proline hydroxylase 2 and upregulation of hypoxia-inducible factor 1 α are associated with endometrial cancer aggressiveness. *Cancer Manag Res.* 2019;11:9907–12. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S223421>.
42. Li N., Li H., Wang Y. et al. Quantitative proteomics revealed energy metabolism pathway alterations in human epithelial ovarian carcinoma and their regulation by the antiparasite drug ivermectin: data interpretation in the context of 3P medicine. *EPMA J.* 2020;11(4):661–94. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00224-z>.
43. Yuan Y., Guo-Qing P., Yan T. et al. A study of PKM2, PFK-1, and ANT1 expressions in cervical biopsy tissues in China. *Med Oncol.* 2012;29(4):2904–10. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0154-z>.

44. Jiang Y.X., Siu M.K.Y., Wang J.J. et al. Regulates chemoresistance, metastasis and stemness via IAP proteins and the NF- κ B signaling pathway in ovarian cancer. *Front Oncol.* 2022;12:748403. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.748403>.
45. Da Q., Huang .L, Huang C. et al. Glycolytic regulatory enzyme PFKFB3 as a prognostic and tumor microenvironment biomarker in human cancers. *Aging (Albany NY).* 2023;15(10):4533–59. <https://doi.org/10.18632/aging.204758>.
46. Shi L., Pan H., Liu Z. et al. Roles of PFKFB3 in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17044. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.44>.
47. Xiao Y., Jin L., Deng C. et al. Inhibition of PFKFB3 induces cell death and synergistically enhances chemosensitivity in endometrial cancer. *Oncogene.* 2021;40(8):1409–24. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01621-4>.
48. Yao S., Shang W., Huang L. et al. The oncogenic and prognostic role of PDK1 in the progression and metastasis of ovarian cancer. *J Cancer.* 2021;12(3):630–43. <https://doi.org/10.7150/jca.47278>.
49. Liu Y., Qiu S., Zheng X. et al. LINC00662 modulates cervical cancer cell proliferation, invasion, and apoptosis via sponging miR-103a-3p and upregulating PDK4. *Mol Carcinog.* 2021;60(6):365–76. <https://doi.org/10.1002/mc.23294>.
50. Sidorkiewicz I., Józwiak M., Buczyńska A. et al. Identification and subsequent validation of transcriptomic signature associated with metabolic status in endometrial cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):13763. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40994-w>.
51. Zong W.X., Rabinowitz J.D., White E. Mitochondria and cancer. *Mol Cell.* 2016;61(5):667–76. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
52. Pirozzi C.J., Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(10):645–61. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00521-0>.
53. Schlichtholz B., Turyn J., Goyke E. et al. Enhanced citrate synthase activity in human pancreatic cancer. *Pancreas.* 2005;30(2):99–104. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000153326.69816.7d>.
54. Chen L., Liu T., Zhou J. et al. Citrate synthase expression affects tumor phenotype and drug resistance in human ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(12):e115708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115708>.
55. Cormio A., Guerra F., Cormio G. et al. The PGC-1 α -dependent pathway of mitochondrial biogenesis is upregulated in type I endometrial cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(4):1182–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.114>.

56. Lin C.C., Cheng T.L., Tsai W.H. et al. Loss of the respiratory enzyme citrate synthase directly links the Warburg effect to tumor malignancy. *Sci Rep.* 2012;2:785. <https://doi.org/10.1038/srep00785>.
57. Wei Z., Ye S., Feng H. et al. Silybin suppresses ovarian cancer cell proliferation by inhibiting isocitrate dehydrogenase 1 activity. *Cancer Sci.* 2022;113(9):3032–43. <https://doi.org/10.1111/cas.15470>.
58. Zhan J., Yang .F, Ge C., Yu X. Multi-omics approaches identify necroptosis-related prognostic signature and associated regulatory axis in cervical cancer. *Int J Gen Med.* 2022;15:4937–48. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S366925>.
59. Bai M., Yang L., Liao H. et al. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy through IDH1-induced Nrf2 expression via an epigenetic mechanism. *Oncogene.* 2018;37(42):5666–81. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0360-7>.
60. Sen T., Sen N., Noordhuis M.G. et al. OGDHL is a modifier of AKT-dependent signaling and NF-κB function. *PLoS One.* 2012;7(11):e48770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048770>.
61. Qi H., Zhu D. Oncogenic role of copper-induced cell death-associated protein DLD in human cancer: a pan-cancer analysis and experimental verification. *Oncol Lett.* 2023;25(5):214. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13800>.
62. Yang H.C., Stern A., Chiu D.T. G6PD: A hub for metabolic reprogramming and redox signaling in cancer. *Biomed J.* 2021;44(3):285–92. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.001>.
63. Bose S., Huang Q., Ma Y. et al. G6PD inhibition sensitizes ovarian cancer cells to oxidative stress in the metastatic omental microenvironment. *Cell Rep.* 2022;39(13):111012. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111012>.
64. Feng Q., Li X., Sun W. et al. Targeting G6PD reverses paclitaxel resistance in ovarian cancer by suppressing GSTP1. *Biochem Pharmacol.* 2020;178:114092. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114092>.
65. Yi H., Zheng X., Song J. et al. Exosomes mediated pentose phosphate pathway in ovarian cancer metastasis: a proteomics analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):15719–28.
66. Cui J., Pan Y., Wang J. et al. MicroRNA-206 suppresses proliferation and predicts poor prognosis of HR-HPV-positive cervical cancer cells by targeting G6PD. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5946–52. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9326>.
67. Chang Y.F., Yan G.J., Liu G.C. et al. HPV16 E6 promotes the progression of HPV infection-associated cervical cancer by upregulating glucose-6-phosphate dehydrogenase expression. *Front Oncol.* 2021;11:718781. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718781>.

68. Liu B., Fu X., Du Y. et al. Pan-cancer analysis of G6PD carcinogenesis in human tumors. *Carcinogenesis*. 2023;44(6):525–34. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgad043>.
69. Zheng W., Feng Q., Liu J. et al. Inhibition of 6-phosphogluconate dehydrogenase reverses cisplatin resistance in ovarian and lung cancer. *Front Pharmacol*. 2017;8:421. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00421>.
70. Guo H., Xiang Z., Zhang Y., Sun D. Inhibiting 6-phosphogluconate dehydrogenase enhances chemotherapy efficacy in cervical cancer via AMPK-independent inhibition of RhoA and Rac1. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(4):404–11. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1937-x>.
71. Krockenberger M., Honig A., Rieger L. et al. Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):101–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00799.x>.
72. Zhu Y., Qiu Y., Zhang X. TKTL1 participated in malignant progression of cervical cancer cells via regulating AKT signal mediated PFKFB3 and thus regulating glycolysis. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):678. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02383-z>.
73. Krockenberger M., Engel J.B., Schmidt M. et al. Expression of transketolase-like 1 protein (TKTL1) in human endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2010;30(5):1653–9.

References:

1. Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F. et al. Cancer care in Russia: ovarian cancer, prevalence, registration quality, survival (clinical and population study). [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi v Rossii: rak yaichnikov, rasprostranennost', kachestvo ucheta, vyzhivaemost' bol'nyh (kliniko-populyacionnoe issledovanie)]. *Voprosy onkologii*. 2025;71(2):306–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317>.
2. Gozman E.S. Genetic markers of transformation of borderline ovarian tumors into highly differentiated ovarian cancer. [Geneticheskie markery transformacii pogranichnyh opuholej yaichnikov v vysokodifferencirovannyj rak yaichnikov]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2021;18(4):24–9. (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4\(80\)-24-29](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4(80)-24-29).
3. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L. et al. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>.
4. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N., Javakhishvili M.G. The value of human papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous cervix lesions. [Znachenie genotipirovaniya virusa papillomy cheloveka v diagnostike predrakovykh porazhenij shejki matki]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):30–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130>.

5. Yasuda M. New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles. *Pathol Int.* 2024;74(10):557–73. <https://doi.org/10.1111/pin.13471>.
6. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
7. Locasale J.W., Cantley L.C. Altered metabolism in cancer. *BMC Biol.* 2010;8:88. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-88>.
8. Khlebkova Yu.S., Vysokikh M.Yu., Mezhevitina E.A. et al. Metabolic reprogramming of cells as a factor for induction and progression of cervical precancer and cancer. [Metabolicheskoe reprogrammirovanie kletok kak faktor indukcii i progressii predraka i raka shejki matki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;(4):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.26-35>.
9. Pliszka M., Szablewski L. Glucose transporters as a target for anticancer therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4184. <https://doi.org/10.3390/cancers13164184>.
10. Han L., Qu Q., Aydin D. et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature.* 2022;601(7892):274–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04211-w>.
11. Radkevich E.R., Severina A.S., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as potential anticancer agents. [Ingibitory natrij-glyukoznogo kotransportera 2 tipa kak potencial'nye protivoonkogennye sredstva]. *Saharnyj diabet.* 2025;28(2):243–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13224>.
12. Tsunokake S., Iwabuchi E., Miki Y. et al. SGLT1 as an adverse prognostic factor in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(3):499–513. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07024-9>.
13. Cantuaria G., Magalhaes A., Penalver M. et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):33–7. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5910>.
14. Mendez L.E., Mancini N., Cantuaria G. et al. Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecol Oncol.* 2002;86(2):138–43. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6745>.
15. Khabaz M.N., Qureshi I.A., Al-Maghrabi J.A. GLUT 1 expression is a supportive mean in predicting prognosis and survival estimates of endometrial carcinoma. *Ginekol Pol.* 2019;90(10):582–8. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0102>.
16. Rudlowski C., Moser M., Becker A.J. et al. GLUT1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer. *Oncology.* 2004;66(5):404–10. <https://doi.org/10.1159/000079489>.

17. Baczevska M., Supruniuk E., Bojczuk K. et al. Energy substrate transporters in high-grade ovarian cancer: gene expression and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8968. <https://doi.org/10.3390/ijms23168968>.
18. Tsukioka M., Matsumoto Y., Noriyuki M. et al. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep.* 2007;18(2):361–7.
19. Lai B., Xiao Y., Pu H. et al. Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1455–61. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2166-5>.
20. Sharafutdinova K.I., Shlyapina V.S., Baeva A.I. et al. Diabetes mellitus and the female reproductive system tumors. [Saharnyj diabet i opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy]. *Problemy endokrinologii.* 2023;69(3):103–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl13282>.
21. Fedorova M.S., Karpova I.Y., Lipatova A.V. et al. Knockdown of hexokinase 2 results in a decreased expression level of the glycolytic enzymes PFKP, BPGM, and GPI in RKO cellline. [Ingibirovanie geksokinazy 2 privodit k snizheniyu ekspressii fermentov glikoliza PFKP, BPGM i GPI v kletchoj linii RKO]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii.* 2017;21(8):932–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/VJ17.315>.
22. Tan V.P., Miyamoto S. HK2/hexokinase-II integrates glycolysis and autophagy to confer cellular protection. *Autophagy.* 2015;11(6):963–4. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1042195>.
23. Campos M., Albrecht L.V. Hitting the sweet spot: how glucose metabolism is orchestrated in space and time by phosphofructokinase-1. *Cancers (Basel).* 2023;16(1):16. <https://doi.org/10.3390/cancers16010016>.
24. Wiese E.K., Hitosugi T. Tyrosine kinase signaling in cancer metabolism: PKM2 paradox in the Warburg effect. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:79. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00079>.
25. Sharma D., Singh M., Rani R. Role of LDH in tumor glycolysis: regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2022;87:184–95. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.11.007>.
26. Yan S., Li Q., Li S. et al. The role of PFKFB3 in maintaining colorectal cancer cell proliferation and stemness. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9877–91. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07513-y>.
27. Zheng N., Wei J., Wu D. et al. Master kinase PDK1 in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878(6):188971. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188971>.

28. Zhou S., Li D., Xiao D. et al. Inhibition of PKM2 enhances sensitivity of olaparib to ovarian cancer cells and induces DNA damage. *Int J Biol Sci.* 2022;18(4):1555–68. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62947>.
29. Abudula A., Rouzi N., Xu L. et al. Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):78–87. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4359>.
30. Lin Y., Meng F., Lu Z. et al. Knockdown of PKM2 suppresses tumor progression in human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4191–202. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178219>.
31. Lai Y.J., Chou Y.C., Lin Y.J. et al. Pyruvate kinase M2 expression: a potential metabolic biomarker to differentiate endometrial precancer and cancer that is associated with poor outcomes in endometrial carcinoma. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4589. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234589>.
32. Liu X., Zuo X., Sun X. et al. Hexokinase 2 promotes cell proliferation and tumor formation through the Wnt/ β -catenin pathway-mediated cyclin D1/c-myc upregulation in epithelial ovarian cancer. *J Cancer.* 2022;13(8):2559–69. <https://doi.org/10.7150/jca.71894>.
33. Cui N., Li L., Feng Q. et al. Hexokinase 2 promotes cell growth and tumor formation through the Raf/MEK/ERK signaling pathway in cervical cancer. *Front Oncol.* 2020;10:581208. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581208>.
34. Bolaños-Suárez V., Alfaro A., Espinosa A.M. et al. The mRNA and protein levels of the glycolytic enzymes lactate dehydrogenase A (LDHA) and phosphofructokinase platelet (PFKP) are good predictors of survival time, recurrence, and risk of death in cervical cancer patients. *Cancer Med.* 2023;12(14):15632–49. <https://doi.org/10.1002/cam4.6123>.
35. Cao M., Liu Z., You D. et al. TMT-based quantitative proteomic analysis of spheroid cells of endometrial cancer possessing cancer stem cell properties. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):119. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03348-x>.
36. Koukourakis M.I., Kontomanolis E., Giatromanolaki A. et al. Serum and tissue LDH levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(3):162–8. <https://doi.org/10.1159/000183250>.
37. Priego-Hernández V.D., Arizmendi-Izazaga A., Soto-Flores D.G. et al. Expression of HIF-1 α and genes involved in glucose metabolism is increased in cervical cancer and HPV-16-positive cell lines. *Pathogens.* 2022;12(1):33. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010033>.
38. Magar A.G., Morya V.K., Kwak M.K. et al. A molecular perspective on HIF-1 α and angiogenic stimulator networks and their role in solid tumors: an update. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3313. <https://doi.org/10.3390/ijms25063313>.

39. Daponte A., Ioannou M., Mylonis I. et al. Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study. *BMC Cancer*. 2008;8:335. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-335>.
40. Wong C., Wellman T.L., Lounsbury K.M. VEGF and HIF-1alpha expression are increased in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):513–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.022>.
41. Zhu C., Ding H., Yang J. et al. Downregulation of proline hydroxylase 2 and upregulation of hypoxia-inducible factor 1 α are associated with endometrial cancer aggressiveness. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9907–12. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S223421>.
42. Li N., Li H., Wang Y. et al. Quantitative proteomics revealed energy metabolism pathway alterations in human epithelial ovarian carcinoma and their regulation by the antiparasite drug ivermectin: data interpretation in the context of 3P medicine. *EPMA J*. 2020;11(4):661–94. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00224-z>.
43. Yuan Y., Guo-Qing P., Yan T. et al. A study of PKM2, PFK-1, and ANT1 expressions in cervical biopsy tissues in China. *Med Oncol*. 2012;29(4):2904–10. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0154-z>.
44. Jiang Y.X., Siu M.K.Y., Wang J.J. et al. Regulates chemoresistance, metastasis and stemness via IAP proteins and the NF- κ B signaling pathway in ovarian cancer. *Front Oncol*. 2022;12:748403. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.748403>.
45. Da Q., Huang L., Huang C. et al. Glycolytic regulatory enzyme PFKFB3 as a prognostic and tumor microenvironment biomarker in human cancers. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(10):4533–59. <https://doi.org/10.18632/aging.204758>.
46. Shi L., Pan H., Liu Z. et al. Roles of PFKFB3 in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17044. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.44>.
47. Xiao Y., Jin L., Deng C. et al. Inhibition of PFKFB3 induces cell death and synergistically enhances chemosensitivity in endometrial cancer. *Oncogene*. 2021;40(8):1409–24. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01621-4>.
48. Yao S., Shang W., Huang L. et al. The oncogenic and prognostic role of PDK1 in the progression and metastasis of ovarian cancer. *J Cancer*. 2021;12(3):630–43. <https://doi.org/10.7150/jca.47278>.
49. Liu Y., Qiu S., Zheng X. et al. LINC00662 modulates cervical cancer cell proliferation, invasion, and apoptosis via sponging miR-103a-3p and upregulating PDK4. *Mol Carcinog*. 2021;60(6):365–76. <https://doi.org/10.1002/mc.23294>.

50. Sidorkiewicz I., Józwick M., Buczyńska A. et al. Identification and subsequent validation of transcriptomic signature associated with metabolic status in endometrial cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):13763. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40994-w>.
51. Zong W.X., Rabinowitz J.D., White E. Mitochondria and cancer. *Mol Cell.* 2016;61(5):667–76. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
52. Pirozzi C.J., Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(10):645–61. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00521-0>.
53. Schlichtholz B., Turyn J., Goyke E. et al. Enhanced citrate synthase activity in human pancreatic cancer. *Pancreas.* 2005;30(2):99–104. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000153326.69816.7d>.
54. Chen L., Liu T., Zhou J. et al. Citrate synthase expression affects tumor phenotype and drug resistance in human ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(12):e115708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115708>.
55. Cormio A., Guerra F., Cormio G. et al. The PGC-1alpha-dependent pathway of mitochondrial biogenesis is upregulated in type I endometrial cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(4):1182–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.114>.
56. Lin C.C., Cheng T.L., Tsai W.H. et al. Loss of the respiratory enzyme citrate synthase directly links the Warburg effect to tumor malignancy. *Sci Rep.* 2012;2:785. <https://doi.org/10.1038/srep00785>.
57. Wei Z., Ye S., Feng H. et al. Silybin suppresses ovarian cancer cell proliferation by inhibiting isocitrate dehydrogenase 1 activity. *Cancer Sci.* 2022;113(9):3032–43. <https://doi.org/10.1111/cas.15470>.
58. Zhan J., Yang .F, Ge C., Yu X. Multi-omics approaches identify necroptosis-related prognostic signature and associated regulatory axis in cervical cancer. *Int J Gen Med.* 2022;15:4937–48. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S366925>.
59. Bai M., Yang L., Liao H. et al. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy through IDH1-induced Nrf2 expression via an epigenetic mechanism. *Oncogene.* 2018;37(42):5666–81. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0360-7>.
60. Sen T., Sen N., Noordhuis M.G. et al. OGDHL is a modifier of AKT-dependent signaling and NF-κB function. *PLoS One.* 2012;7(11):e48770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048770>.
61. Qi H., Zhu D. Oncogenic role of copper-induced cell death-associated protein DLD in human cancer: a pan-cancer analysis and experimental verification. *Oncol Lett.* 2023;25(5):214. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13800>.

62. Yang H.C., Stern A., Chiu D.T. G6PD: A hub for metabolic reprogramming and redox signaling in cancer. *Biomed J.* 2021;44(3):285–92. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.001>.
63. Bose S., Huang Q., Ma Y. et al. G6PD inhibition sensitizes ovarian cancer cells to oxidative stress in the metastatic omental microenvironment. *Cell Rep.* 2022;39(13):111012. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111012>.
64. Feng Q., Li X., Sun W. et al. Targeting G6PD reverses paclitaxel resistance in ovarian cancer by suppressing GSTP1. *Biochem Pharmacol.* 2020;178:114092. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114092>.
65. Yi H., Zheng X., Song J. et al. Exosomes mediated pentose phosphate pathway in ovarian cancer metastasis: a proteomics analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):15719–28.
66. Cui J., Pan Y., Wang J. et al. MicroRNA-206 suppresses proliferation and predicts poor prognosis of HR-HPV-positive cervical cancer cells by targeting G6PD. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5946–52. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9326>.
67. Chang Y.F., Yan G.J., Liu G.C. et al. HPV16 E6 promotes the progression of HPV infection-associated cervical cancer by upregulating glucose-6-phosphate dehydrogenase expression. *Front Oncol.* 2021;11:718781. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718781>.
68. Liu B., Fu X., Du Y. et al. Pan-cancer analysis of G6PD carcinogenesis in human tumors. *Carcinogenesis.* 2023;44(6):525–34. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgad043>.
69. Zheng W., Feng Q., Liu J. et al. Inhibition of 6-phosphogluconate dehydrogenase reverses cisplatin resistance in ovarian and lung cancer. *Front Pharmacol.* 2017;8:421. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00421>.
70. Guo H., Xiang Z., Zhang Y., Sun D. Inhibiting 6-phosphogluconate dehydrogenase enhances chemotherapy efficacy in cervical cancer via AMPK-independent inhibition of RhoA and Rac1. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(4):404–11. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1937-x>.
71. Krockenberger M., Honig A., Rieger L. et al. Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):101–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00799.x>.
72. Zhu Y., Qiu Y., Zhang X. TKTL1 participated in malignant progression of cervical cancer cells via regulating AKT signal mediated PFKFB3 and thus regulating glycolysis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):678. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02383-z>.
73. Krockenberger M., Engel J.B., Schmidt M. et al. Expression of transketolase-like 1 protein (TKTL1) in human endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(5):1653–9.

Сведения об авторах / About the authors:

Ковалева Екатерина Юрьевна / Ekaterina Yu. Kovaleva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8154-8187>.

Кантимирова Розалия Рустамовна / Rozaliya R. Kantimirova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2930-9958>.

Гунина Татьяна Константиновна / Tatyana K. Gunina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2004-9537>.

Власенко Елизавета Владимировна / Elizaveta V. Vlasenko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6275-8355>.

Салычин Даниил Олегович / Daniil O. Salychin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8513-1030>.

Хулагова Дана Саидовна / Dana S. Khulagova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8915-5604>

Кочкин Алексей / Aleksey Kochkin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1391-7993>

Маматкова Виктория Александровна / Victoria A. Mamatkova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4877-2792>.

Жаков Николай Сергеевич / Nikolai S. Zhakov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9837-145X>.

Безматерных Глеб Константинович / Gleb K. Bezmaternykh. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7981-6957>.

Фоменко Елена Юрьевна / Elena Yu. Fomenko. E-mail: razuvaeva.elena_98@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4638-8015>.

Муллагалиева Альфия Аликовна / Alfiya A. Mullagalieva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5196-9457>.

Али Фатима Самир кызы / Fatima S. Ali. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7723-9954>.

Иманова Ругая Нафиз кызы / Rugaya N. Imanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5273-2214>.