



TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100
TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF Ki-67 EXPRESSION AND HORMONAL STATUS IN ENDOMETRIAL PATHOLOGY AMONG WOMEN WITH INFERTILITY

Israilova Z.Sh., Agababyan L.R.
Samarkand State Medical University

Abstract

Introduction. Infertility remains one of the leading challenges in reproductive medicine, affecting up to 15% of couples, with 60% attributed to female factors. Endometrial pathology—including chronic endometritis, hypoplasia, adhesions, and endometriosis—plays a significant role in implantation failure. The immunohistochemical marker Ki-67 reflects endometrial proliferative activity and is useful for assessing its functional maturity. A comprehensive hormonal assessment provides additional diagnostic and prognostic value.

Objective: To assess the relationship between Ki-67 expression and reproductive hormone levels (LH, FSH, prolactin, estradiol, progesterone) in women with infertility and endometrial pathology.

Materials and Methods A retrospective study was conducted involving 70 women of reproductive age who underwent examination and treatment for secondary infertility at the private medical center “Mama and I.” All patients underwent the following procedures.

Immunohistochemical analysis of Ki-67 expression in endometrial tissue;

- Hormonal profiling (LH, FSH, prolactin, estradiol, progesterone);
- Medical history and clinical assessment. Inclusion criteria: secondary infertility, availability of immunohistochemistry and hormonal assay results.

Results

Normal Ki-67 expression was detected in 64.3% of women; in 35.7%, expression was reduced. Normal hormone levels were more frequently observed in the Ki-67 = 1 group. Decreased Ki-67 expression was significantly associated with low progesterone and elevated prolactin levels ($p < 0.05$). Progesterone showed the most deviation from reference levels.

The diagram (Fig.1) shows hormone distribution by Ki-67 expression. Pregnancy was achieved in over 35% of women with normal Ki-67, while in those with reduced Ki-67, pregnancy rates were minimal or absent (Fig.2). This difference was statistically significant ($p < 0.05$, χ^2 -test).

Keywords: infertility, Ki-67, endometrial proliferation, hormones, progesterone, prolactin, receptivity, implantation.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ Ki-67 И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Исраилова З.Ш., Агабабян Л.Р.

Самаркандский государственный медицинский университет

Абстракт. Бесплодие остаётся одной из приоритетных проблем современной репродуктивной медицины, охватывая до 15% супружеских пар, при этом до 60% случаев обусловлены женским фактором. Одним из ключевых звеньев в патогенезе нарушений фертильности выступает патология эндометрия — функционального слоя матки, обеспечивающего рецептивность к имплантации и успешное развитие беременности.

Цель исследования: оценить взаимосвязь между экспрессией пролиферативного маркера Ki-67 и уровнем репродуктивных гормонов у женщин с бесплодием, обусловленным патологией эндометрия.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 70 женщин с диагнозом вторичного бесплодия, проходивших обследование в Самаркандском государственном медицинском университете. Всем пациенткам проведены иммуногистохимическая оценка экспрессии Ki-67 и лабораторное исследование уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона.

Результаты исследования. У 64,3% пациенток экспрессия Ki-67 соответствовала норме, у 35,7% — была снижена. Нарушения гормонального гомеостаза, особенно гипопрогестеронемия и гиперпролактинемия, достоверно чаще

встречались при сниженной экспрессии Ki-67 ($p < 0,05$). У пациенток с Ki-67 = 1 беременность наступала значительно чаще (более 35%).

Выводы.

Снижение экспрессии Ki-67 связано с гормональными дисфункциями и низкой вероятностью наступления беременности. Маркер Ki-67 может быть использован в клинической практике как прогностический показатель рецептивности эндометрия и компонент индивидуализированного подхода к лечению бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, Ki-67, пролиферация эндометрия, гормоны, прогестерон, пролактин, рецептивность, имплантация.

Если нужно — могу выделить УДК, оформить как для журнала ВАК или включить в сборник конференции.

ENDOMETRIYA PATOLOGIYASI BOR BEPUSHT AYOLLARDA Ki-67 EKSPRESSIYASINI IMMUNOGISTOKIMYOVIY BAHOLASH VA GORMONAL STATUSI

Israilova Z.Sh., Agababayan L.R.

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

Annotatsiya. Kirish. Bepushtlik reproduktiv tibbiyotning dolzarb muammolaridan bo'lib, juftliklarning 15% gacha qismini qamrab oladi, ulardan 60% ayol omillari bilan bog'liq. Endometriy patologiyalari — xususan, surunkali endometrit, gipoplaziya, sinexiyalar va endometriozi — homila yopishish jarayoniga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Ki-67 belgisi endometriy hujayralarining proliferatsiya faoliyatini aks ettirib, ularning funksional yetilganligini baholashda qo'llaniladi. Shu bilan birga, gormonal profilni tahlil qilish tashxis va prognozda muhim ahamiyatga ega.

Tadqiqot maqsadi: Endometriy patologiyasi fonida bepusht ayollarda Ki-67 ekspressiyasi va reproduktiv gormonlar (LG, FSG, prolaktin, estradiol, progesteron) o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash.

Materiallar va usullar. Retrospektiv tadqiqot o'tkazildi, unga "Mama va men" xususiy tibbiyot markazida ikkilamchi bepushtlik bo'yicha tekshiruv va davolashdan o'tgan reproduktiv yoshdagi 70 nafar ayol jalb etildi. Barcha bemorlarga quyidagi tadbirlar o'tkazildi. Endometriy to'qimasida Ki-67 ekspressiyasini immunogistokimyoviy baholash;

- Gormonal ko'rsatkichlar (LG, FSG, prolaktin, estradiol, progesteron) aniqlash;
- Ginekologik va somatik anamnez tahlili. Kiritish mezonlari: ikkilamchi bepushtlik, to'liq immunogistokimyo va gormon natijalari mavjudligi.

Natijalar. Bemorlardan 64,3% da Ki-67 normada aniqlangan, 35,7% da pasaygan. Ki-67 normada bo'lgan ayollarda gormon ko'rsatkichlari fiziologik chegarada bo'lgan. Ekspressiya pasayganlarda esa progesteron yetishmovchiligi va prolaktin ko'rsatkichlarining oshishi kuzatildi ($p < 0,05$). Ayniqsa, progesteron darajasidagi og'ishlar e'tiborga loyiq.

1-rasmda gormonlar darajasi Ki-67 holatiga bog'liq holda ko'rsatilgan. 2-rasmda esa homiladorlikning Ki-67 bilan bog'liqligi aks etgan: Ki-67 normada bo'lgan ayollarda homiladorlik 35% dan oshgan, pasaygan ekspressiyada esa homiladorlik holatlari kam yoki umuman aniqlanmagan ($p < 0,05$, χ^2 testi).

Kalit so'zlar: bepushtlik, Ki-67, endometriy proliferatsiyasi, gormonlar, progesteron, prolaktin, reseptivlik, implantatsiya.

Актуальность

Бесплодие остаётся одной из приоритетных проблем современной репродуктивной медицины, охватывая до 15% супружеских пар, при этом до 60% случаев обусловлены женским фактором. Одним из ключевых звеньев в патогенезе нарушений фертильности выступает патология эндометрия — функционального слоя матки, обеспечивающего рецептивность к имплантации и успешное развитие беременности. Нарушения морфофункционального состояния эндометрия, такие как хронический эндометрит, гипоплазия, эндометриоз и синехии, способствуют снижению пролиферативной активности и ухудшению процессов имплантации.

Иммуногистохимический маркер Ki-67, отражающий уровень клеточной пролиферации, широко используется для объективной оценки регенераторной способности эндометрия и оценки его функциональной зрелости в зависимости от фазы менструального цикла. Снижение экспрессии Ki-67 указывает на децидуализацию, фиброзные изменения или воспалительный процесс, что неблагоприятно сказывается на наступлении беременности, особенно у женщин с вторичным бесплодием.

Дополнительную прогностическую ценность имеет комплексная оценка гормонального статуса, включающая уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола и прогестерона. Нарушения секреции этих гормонов сопровождаются патологическими состояниями эндометрия и способны снижать его рецептивность.

Таким образом, определение Ki-67 в сочетании с анализом гормонального профиля позволяет проводить более точную диагностику, персонализировать лечение и прогнозировать эффективность терапии у женщин с бесплодием на фоне патологии эндометрия.

Цель исследования Оценить взаимосвязь между экспрессией пролиферативного маркера Ki-67 и уровнем репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон) у женщин с бесплодием на фоне патологии эндометрия.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, включающее 70 женщин репродуктивного возраста, проходивших обследование и лечение по поводу вторичного бесплодия в частном медицинском центре “Мама и Я” всем пациенткам выполнены:

- иммуногистохимическая оценка экспрессии маркера Ki-67;
- определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона;
- анализ гинекологического и соматического анамнеза.

Критерии включения:

- возраст 20–40 лет;
- диагноз вторичное бесплодие;
- наличие результатов иммуногистохимии и гормонального обследования.

Результаты исследования.

У 64,3% пациенток экспрессия Ki-67 соответствовала норме, у 35,7% – снижена. Среди женщин с нормальной экспрессией Ki-67 нормальные значения ЛГ, ФСГ, пролактина и эстрадиола встречались в 70–85% случаев.

В настоящем исследовании проведена оценка пролиферативной активности эндометрия по уровню экспрессии маркера Ki-67 и её связь с показателями гормонального статуса у женщин с бесплодием. На диаграммах представлены распределения уровней ключевых репродуктивных гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола и прогестерона в зависимости от степени экспрессии Ki-67 (норма — код 1; сниженная экспрессия — код 2). Рис. 1

Гормональный статус в зависимости от экспрессии Ki-67

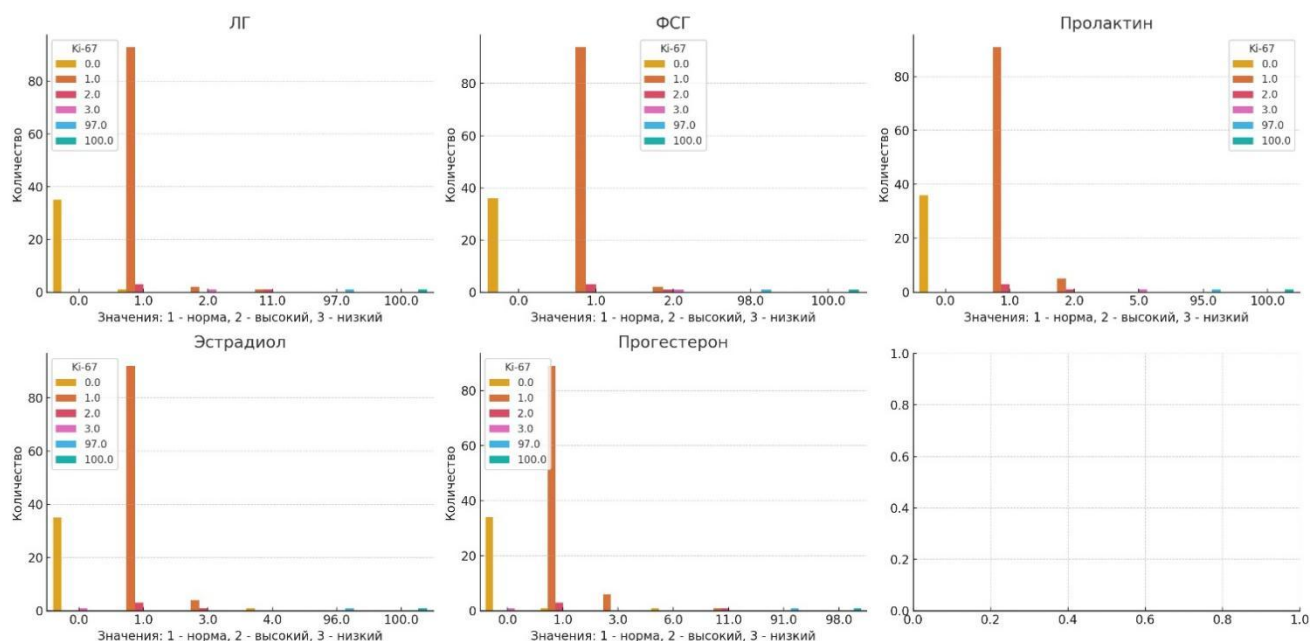


Рис 1 Гормональный статус в зависимости от экспрессии Ki-67

Лютеинизирующий гормон (ЛГ). У большинства пациенток с нормальной экспрессией Ki-67 (код 1) уровень ЛГ соответствовал физиологическим значениям (категория 1). В группе с нарушенной экспрессией Ki-67 чаще выявлялись как пониженные, так и повышенные значения ЛГ. Это может свидетельствовать о несогласованности гипоталамической регуляции и нарушении овуляторного цикла у пациенток с гипопластическим или воспалительно изменённым эндометрием. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) Аналогично ЛГ, у пациенток с Ki-67=1 преобладали нормальные значения ФСГ. У женщин с патологической экспрессией Ki-67 были зафиксированы отклонения как в сторону повышения, так и снижения, что может указывать на вторичный яичниковый дисфункциональный ответ, обусловленный хроническими эндометриальными изменениями. Высокий уровень пролактина чаще наблюдался при сниженной экспрессии Ki-67. Это подтверждает гиперпролактинемию как

возможный фактор, влияющий на угнетение пролиферативных процессов в эндометрии. Известно, что пролактин оказывает прямое воздействие на экспрессию рецепторов стероидных гормонов и может подавлять регенеративную активность слизистой. Нормальные уровни эстрадиола доминировали у женщин с Ki-67 в норме. В случаях сниженной экспрессии Ki-67 чаще встречались отклонения в сторону как гипо-, так и гиперэстрогении, что предполагает нарушение координации гормонального фона и клеточного ответа эндометрия. Прогестерон оказался наиболее чувствительным маркером к изменениям пролиферации. У женщин с нормальной экспрессией Ki-67 преобладали физиологические значения прогестерона. В группе с нарушением экспрессии значительно увеличивалась доля пациенток с низким уровнем прогестерона. Это может быть связано с недостаточностью лютеиновой фазы и хронической ановуляцией, что характерно для многих форм вторичного бесплодия, особенно на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Анализ данных показал, что отклонения гормональных показателей достоверно чаще встречались у женщин с нарушенной экспрессией Ki-67 ($p < 0.05$ по критерию χ^2). Особенно значимыми оказались различия по уровням пролактина и прогестерона, что подтверждает их участие в патогенезе гипорецептивного эндометрия.

При сниженной экспрессии Ki-67 наблюдалось достоверное увеличение доли пациенток с низким уровнем прогестерона ($p < 0.05$).

Связь экспрессии Ki-67 с наступлением беременности

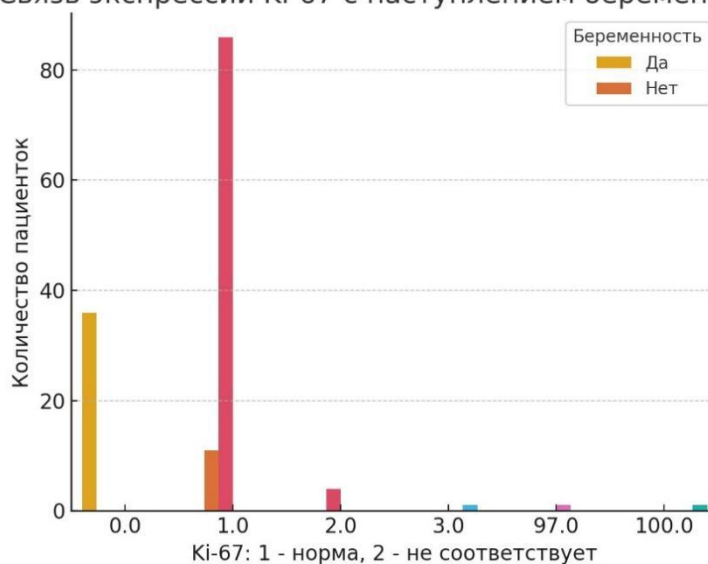


Рис.2 Связь экспрессии Ki-67 с наступлением беременности

На диаграмме представлено распределение пациенток с различными уровнями экспрессии Ki-67 в зависимости от наступления беременности. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации и активно экспрессируется в фазу регенерации и пролиферации эндометрия. Его экспрессия отражает функциональную готовность эндометрия к имплантации эмбриона. У пациенток с нормальной экспрессией Ki-67 (код 1) беременность наступила значительно чаще по сравнению с пациентками с нарушенной экспрессией (код 2 и выше). Более 35% женщин с Ki-67=1 достигли беременности, тогда как в подгруппах с пониженной экспрессией Ki-67 доля наступивших беременностей была минимальна или отсутствовала вовсе. В подгруппах с выраженным снижением Ki-67 (в том числе код 2 и нестандартизированные значения 97, 100), беременность либо не наступала, либо была крайне редким явлением. Нормальный уровень экспрессии Ki-67 указывает на активную пролиферацию и функциональную зрелость эндометрия, необходимую для его рецептивности в имплантационное окно. Наоборот, снижение экспрессии Ki-67 коррелирует с хроническими воспалительными и дистрофическими изменениями в эндометрии, при которых рецептивность эндометрия нарушена.

Полученные данные подтверждают, что экспрессия Ki-67 может рассматриваться как независимый прогностический маркер вероятности наступления беременности у женщин с бесплодием, обусловленным патологией эндометрия. При этом снижение Ki-67 указывает на необходимость предварительной терапии, направленной на восстановление морфофункционального состояния эндометрия перед программами вспомогательных репродуктивных технологий или попытками естественного зачатия.

Различие в частоте наступления беременности между группами с нормальной и нарушенной экспрессией Ki-67 оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$, χ^2 -критерий), что позволяет рассматривать данный маркер как чувствительный и специфичный прогностический параметр в клинической практике.

Обсуждение результатов Полученные данные демонстрируют чёткую взаимосвязь между снижением пролиферативной активности эндометрия, отражённой экспрессией маркера Ki-67, и нарушениями репродуктивной функции у женщин с бесплодием. У подавляющего большинства пациенток с нормальной экспрессией Ki-67 наблюдались физиологические уровни репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона), что коррелировало с высокой частотой наступления беременности. В то время как снижение Ki-67 было статистически достоверно ассоциировано с ановуляторными циклами, гипопрогестеронемией, гиперпролактинемией и другими гормональными дисфункциями ($p < 0.05$). Особенно показательной оказалась связь сниженной экспрессии Ki-67 с дефицитом прогестерона — гормона, играющего ключевую роль в трансформации пролиферативного эндометрия в секреторный. Этот факт указывает на лютеиновую недостаточность как один из центральных механизмов патологий имплантационного окна. Диаграмма (Рис. 2) подчёркивает, что вероятность наступления беременности значительно выше у пациенток с сохранённой пролиферативной активностью эндометрия (Ki-67 = 1). В группе с Ki-67, не соответствующим норме, частота наступления беременности была минимальна или полностью отсутствовала. Это подчёркивает, что экспрессия Ki-67 может служить важным критерием оценки функциональной готовности эндометрия к имплантации и, соответственно, прогноза на успешное зачатие.

Анализ данных также показал, что такие патологические состояния, как хронический эндометрит, СПКЯ, ановуляция и гипоплазия эндометрия, достоверно чаще встречались у пациенток с нарушенной экспрессией Ki-67, что подчёркивает морфофункциональную ассоциацию между воспалительно-дистрофическими изменениями и нарушениями клеточной пролиферации.

Таким образом, комплексная оценка пролиферативной активности и гормонального статуса позволяет более точно диагностировать субклинические формы эндометриальной дисфункции, что особенно важно при подготовке пациенток к программам ВРТ или для планирования естественного зачатия.

Выводы

1. У 35,7% женщин с бесплодием выявлено снижение экспрессии пролиферативного маркера Ki-67, что указывает на патологические изменения морфофункционального состояния эндометрия.
2. Сниженная экспрессия Ki-67 достоверно ассоциирована с нарушениями гормонального гомеостаза, особенно с низким уровнем прогестерона и повышенным уровнем пролактина ($p < 0.05$).
3. У женщин с нормальной экспрессией Ki-67 вероятность наступления беременности была значительно выше (более 35%), тогда как в группе с пониженной экспрессией беременность либо не наступала, либо была крайне редким явлением.
4. Маркер Ki-67 может быть рекомендован в клинической практике как надёжный и доступный инструмент для оценки рецептивности эндометрия и прогноза наступления беременности у женщин с бесплодием.
5. Комплексная оценка пролиферации (Ki-67) и гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон) позволяет персонализировать подход к лечению и подготовке пациенток к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Литература.

1. Артеменко Ю. С. Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте.
2. Котельникова Н. А. Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипичической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста //Российский вестник акушера-гинеколога. — 2024. — Т. 28. — № 6. — С. 59–65.
3. Кузьмина Е. А. и др. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями //Доктор. Ру. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 62–66.
4. Кузьмина Е. А. и др. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями //Доктор. Ру. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 62–66.
5. Матризаева Г. Д. и др. Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты //Клинический разбор. — С. 21.
6. Матризаева Г. Д. и др. Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты //Клинический разбор. — С. 21.
7. Оразов М. Р., Михалева Л. М. Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.
8. Оразов М. Р., Михалева Л. М. Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

9. Полина М. Л. и др. Молекулярные сигнатуры эндометрия, ассоциированные с «маточным фактором» бесплодия //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – № 3 (41). – С. 63–73.
10. Цхай В. Б., Гребенникова Э. К., Скуратова Ю. Н. Проблема рецидива эндометриом яичника: Обзор литературы //Медицинский вестник Юга России. – 2025. – Т. 16. – № 1. – С. 5–13.
11. Shukurov F. The results of immunohistochemical studies of the endometrial receptors in women with infertility caused by benign ovarian structural changes. Presented at: 7th International IVI Congress; 2017; Bilbao, Spain. p.1.