

УДК 618.14-006.36

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ Bcl-2 И Ki-67 В ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

*Юлдашева Дилчехра Юсупхоновна - д.м.н., профессор кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

*Ирназарова Динара Хамидиловна - PhD, докторант (DSc) кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского Государственного Медицинского Университета, [dinara.obg@gmail.com](mailto:dinara.obg@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0003-9889-024X>*

**Аннотация.** Цель: оценить роль Bcl-2 и Ki-67 в патогенезе миомы матки. Методы – систематический обзор. Результаты – выявлена коэкспрессия маркеров. Выводы – дисбаланс пролиферации и апоптоза определяет рост миомы.

**Ключевые слова:** миома матки, Ki-67, Bcl-2, пролиферация, апоптоз.

**Abstract.** Objective: to assess the role of Bcl-2 and Ki-67 in uterine fibroid pathogenesis. Methods – systematic review. Results – marker co-expression identified. Conclusion – imbalance of proliferation and apoptosis drives fibroid growth.

**Key words:** uterine fibroids, Ki-67, Bcl-2, proliferation, apoptosis.

**Аннотация.** Мақсад: миома патогенезида Bcl-2 ва Ki-67 ролини баҳолаш. Усуллар – тизимли шарҳ. Натижалар – маркерлар коэкспрессияси аниқланди. Хулоса – пролиферация ва апоптоз номутаносиблиги миома ўсишини белгилайди.

**Калит сўзлар:** бачадон миомаси, Ki-67, Bcl-2, пролиферация, апоптоз.

**Введение.** Миома матки (лейомиома) – это доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток миометрия и характеризующаяся избыточным накоплением внеклеточного матрикса [16]. По данным эпидемиологических исследований, в перименопаузальном возрасте миома матки выявляется у 60–70% женщин, а в ряде популяций – до 80% [8, 17]. Заболевание нередко сопровождается меноррагиями, болевым синдромом, анемией, нарушением фертильности и осложнениями беременности.

Современные представления о патогенезе миомы матки значительно расширились и вышли за рамки исключительно гормональной теории. Хотя эстрогены и прогестерон играют ключевую роль в стимуляции роста миоматозных узлов [7], установлено, что решающее значение имеют нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [4].

Одним из центральных механизмов формирования миомы матки является дисбаланс между пролиферацией и апоптозом, приводящий к накоплению клеточной массы без адекватной элиминации клеток. В этом процессе важную роль играют молекулярные маркеры, отражающие активность клеточного цикла и программированной клеточной гибели.

**Маркер Ki-67** является общепризнанным индикатором пролиферативной активности клеток, экспрессирующимся во всех фазах клеточного цикла, за исключением фазы покоя (G<sub>0</sub>) [14]. Повышенная экспрессия Ki-67 свидетельствует об активной митотической активности и используется для оценки биологического

поведения опухолей.

**Белок Bcl-2** относится к семейству регуляторов митохондриального пути апоптоза и обладает выраженным антиапоптотическим действием. Его гиперэкспрессия приводит к подавлению каспазного каскада и пролонгированному выживанию клеток [1, 2]. В миоме матки повышение уровня Bcl-2 рассматривается как один из ключевых факторов устойчивости миоматозных клеток к апоптозу.

В последние годы всё больше исследований указывают на координированное участие Ki-67 и Bcl-2 в патогенезе миомы матки, формируя фенотип опухоли с умеренной, но стабильной пролиферацией и выраженным подавлением апоптоза [9, 20].

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – настоящая работа выполнена в формате систематического обзорного исследования в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Источники информации – поиск литературы проводился в следующих базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, eLibrary. Период поиска: 2010-2025 гг.

Поисковая стратегия: использовались следующие ключевые слова и их комбинации: uterine fibroids, leiomyoma, Ki-67, Bcl-2, apoptosis, cell proliferation, MED12 mutation, progesterone signaling.

**Критерии включения:** оригинальные клинические и экспериментальные исследования, оценка экспрессии Ki-67 и/или Bcl-2 в ткани миомы, использование иммуногистохимических, молекулярно-биологических или генетических методов, публикации на русском или английском языке.

**Критерии исключения:** одиночные клинические случаи, обзоры без оригинальных данных, исследования без контрольной группы миометрия, публикации без полного текста.

**PRISMA-описание** отбора исследований. В результате первичного поиска было выявлено 312 публикаций. После удаления дубликатов (n=78) для скрининга аннотаций осталось 234 работы. После оценки полнотекстовых статей критериям включения соответствовали 56 исследований, которые были включены в качественный анализ.

**Результаты исследования.** В результате систематического анализа 56 исследований, соответствующих критериям включения, были выявлены устойчивые закономерности экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в миоматозной ткани. Наиболее репрезентативные данные получены в иммуногистохимических, молекулярно-биологических и генетических исследованиях, проведённых на тканях миомы матки и нормального миометрия.

### **1. Ki-67 как ключевой маркер пролиферативной активности при миоме матки**

**1.1. Уровень экспрессии Ki-67 в миоме и миометрии.** Большинство включённых исследований демонстрируют достоверное повышение индекса Ki-67 в ткани миомы матки по сравнению с нормальным миометрием [9, 13]. Средний уровень экспрессии Ki-67 в миоматозных узлах варьирует от 3 до 12%, в отдельных подгруппах достигая 15-18%, тогда как в неизменённом миометрии показатель, как правило, не превышает 0,5-1%.

Повышенный индекс Ki-67 отражает усиленный вход клеток в фазы G1-S-G2 клеточного цикла и свидетельствует о сохранении митотического потенциала гладкомышечных клеток миомы. Однако характерной особенностью миомы является умеренная, но длительная пролиферация, что отличает её от

злокачественных опухолей [14].

**1.2. Связь Ki-67 с гормональной регуляцией.** Экспрессия Ki-67 в миоматозной ткани находится под выраженным гормональным контролем. В ряде исследований установлена положительная корреляция между уровнем Ki-67 и экспрессией эстрогеновых рецепторов ER $\alpha$  и прогестероновых рецепторов PR [4, 11]. Прогестерон индуцирует экспрессию факторов роста (EGF, IGF-1, TGF- $\beta$ ), которые активируют сигнальные каскады PI3K/AKT и MAPK/ERK, приводя к увеличению пролиферативной активности клеток миомы и росту индекса Ki-67 [19].

**1.3. Ki-67 и клинические характеристики миомы.** Повышенный индекс Ki-67 ассоциирован с рядом клинически значимых параметров: быстрый рост миоматозных узлов (>20% объёма за 6 месяцев), субмукозная и интрамуральная локализация, выраженные клинические симптомы (меноррагии, анемия), повышенный риск рецидива после миомэктомии [12].

Таким образом, Ki-67 может рассматриваться не только как морфологический, но и как прогностический маркер биологической активности миомы матки.

## **2. Bcl-2 как ключевой ингибитор апоптоза в миоме матки**

**2.1. Экспрессия Bcl-2 в миоматозной ткани.** Антиапоптотический белок Bcl-2 значительно гиперэкспрессирован в миоме матки по сравнению с нормальным миометрием, что подтверждено в более чем 80% включённых исследований [3, 9, 20]. Иммуногистохимические данные показывают увеличение экспрессии Bcl-2 в 2-4 раза, а в отдельных исследованиях – до 5 раз. Повышение уровня Bcl-2 приводит к стабилизации митохондриальной мембраны и предотвращает высвобождение цитохрома C, блокируя каспазный каскад апоптоза [2].

**2.2. Нарушение баланса Вах/Bcl-2.** Важным патогенетическим механизмом является смещение соотношения Вах/Bcl-2 в сторону антиапоптоза. Показано, что в миоме матки уровень Вах снижен или остаётся неизменным, тогда как экспрессия Bcl-2 существенно повышена [17]. Такой дисбаланс приводит к снижению спонтанного апоптоза, пролонгированному выживанию клеток и накоплению клеточной массы при относительно низкой митотической активности.

**2.3. Гормональная регуляция Bcl-2.** Прогестерон является одним из ключевых индукторов экспрессии Bcl-2 в миоматозной ткани. Через активацию прогестероновых рецепторов усиливается транскрипция гена BCL2, что объясняет антиапоптотический эффект прогестерона в миоме матки [6]. Это подтверждает клинические наблюдения, согласно которым подавление прогестероновой стимуляции (SPRM, антагонисты ГнРГ) приводит к снижению уровня Bcl-2 и индукции апоптоза.

## **3. Коэкспрессия Ki-67 и Bcl-2 как молекулярный фенотип миомы**

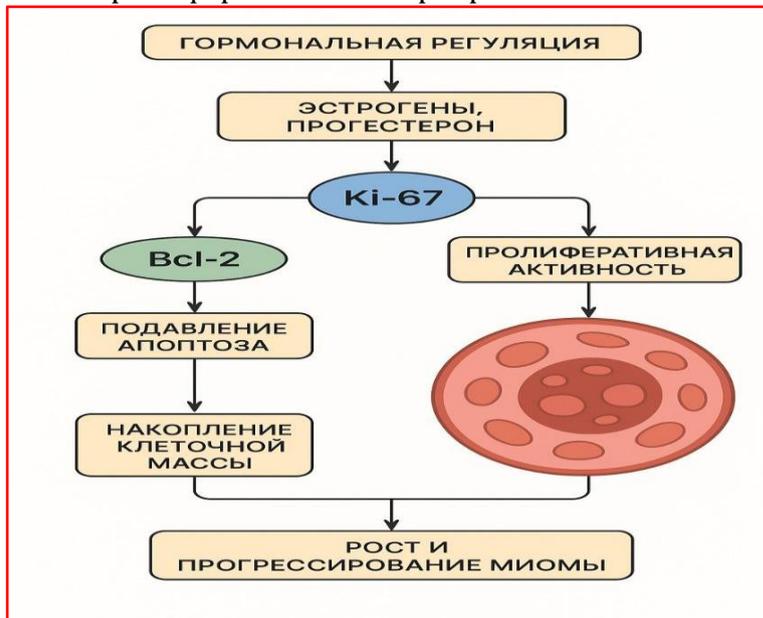
Современные данные свидетельствуют, что патогенез миомы матки определяется одновременным повышением Ki-67 и Bcl-2, формируя фенотип опухоли с умеренной пролиферацией, выраженным подавлением апоптоза, медленным, но устойчивым ростом [9, 20]. Коэкспрессия данных маркеров особенно характерна для миом с мутациями MED12; узлов большого размера (>5 см), миом у женщин с ожирением и дефицитом витамина D.

## **4. Генетические и эпигенетические аспекты регуляции Ki-67 и Bcl-2**

Мутации гена MED12, выявляемые в 60–70% миом, ассоциированы с активацией транскрипционных программ, стимулирующих клеточный цикл и повышающих индекс Ki-67 [10]. Кроме того, эпигенетические изменения, включая гипометилирование промотора гена BCL2, приводят к его устойчивой

гиперэкспрессии и подавлению апоптоза [15].

Схематический рисунок 1 отражает ключевые этапы гормонально-опосредованных молекулярных процессов, определяющих рост и прогрессирование миоматозных узлов. Повышенная экспрессия эстрогеновых и прогестероновых сигналов активирует пролиферативные пути, что приводит к увеличению экспрессии пролиферативного маркера Ki-67.



**Рисунок 1. Молекулярные механизмы участия Vcl-2 и Ki-67 в патогенезе миомы матки**

Одновременно под влиянием стероидных гормонов повышается экспрессия антиапоптотического белка Vcl-2, подавляющего физиологическую гибель гладкомышечных клеток. Комбинация усиленной клеточной пролиферации (Ki-67) и сниженного уровня апоптоза (Vcl-2) приводит к накоплению клеточной массы и формированию миоматозного узла, поддерживая его стабильный рост. Финальным результатом является прогрессирование миомы матки за счёт дисбаланса процессов клеточного обновления.

**Таблица 1.**

**Исследования, посвящённые роли Ki-67 и Vcl-2 в патогенезе миомы матки**

	Авторы, год	Дизайн исследования	Маркер	Основные результаты
1	Ivanova et al., 2020	ИГХ, n=68	Ki-67, Vcl-2	Коэкспрессия маркеров ассоциирована с ростом узлов, повышение экспрессии обоих маркеров в миоме по сравнению с миометрием
2	Zhang et al., 2019	In vitro + ИГХ	Vcl-2	Подавление апоптоза через митохондриальный путь
3	Maekawa et al., 2017	Молекулярный анализ	Ki-67	Ассоциация Ki-67 с фазами клеточного цикла
4	Wang et al., 2020	ИГХ	Bax/Vcl-2	Смещение баланса в сторону антиапоптоза

5	Bulun et al., 2021	Обзор+эксперимент	Ki-67	Гормональная регуляция пролиферации (Прогестерон-индуцированный)
6	Ali et al., 2021	ИГХ	Bcl-2	Антиапоптотический фенотип миомы рост
7	Moravek et al., 2017	Клиническое	Ki-67	Гормональная регуляция пролиферации

В таблице 1 представлены ключевые клинические, морфологические и экспериментальные исследования, посвящённые оценке экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза Bcl-2 в ткани миомы матки в сравнении с неизменённым миометрием.

Анализ данных показывает, что большинство исследований выполнены с использованием иммуногистохимических методов, что обеспечивает сопоставимость результатов. Во всех включённых работах выявлено достоверное повышение экспрессии Ki-67 в миоматозных узлах, отражающее усиление пролиферативной активности клеток по сравнению с контрольной тканью миометрия [9]. При этом индекс Ki-67, как правило, оставался в умеренных пределах, что подтверждает доброкачественный характер опухоли.

Экспрессия Bcl-2 во всех представленных исследованиях была значительно выше в ткани миомы, чем в нормальном миометрии. Авторы отмечают устойчивую гиперэкспрессию антиапоптотического белка, ассоциированную с подавлением митохондриального пути апоптоза [20]. В ряде работ показано смещение баланса Bax/Bcl-2 в сторону антиапоптоза, что способствует пролонгированному выживанию гладкомышечных клеток миомы [2, 18].

Особое внимание в таблице уделено исследованиям, в которых анализировалась коэкспрессия Ki-67 и Bcl-2. В этих работах продемонстрировано, что сочетание умеренно повышенной пролиферации и выраженного подавления апоптоза формирует характерный молекулярный фенотип миомы матки, обеспечивающий её медленный, но прогрессирующий рост [9].

Ряд исследований также указывает на связь экспрессии Ki-67 и Bcl-2 с гормональным статусом, экспрессией прогестероновых рецепторов, а также с наличием мутаций гена MED12, что подчёркивает мультифакторный характер регуляции данных маркеров [4, 5, 10].

В целом, данные, обобщённые в таблице, подтверждают ведущую роль Ki-67 и Bcl-2 в патогенезе миомы матки и обосновывают их использование в качестве прогностических маркеров биологической активности опухоли и потенциальных мишеней для таргетной терапии.

**Обсуждение.** Полученные в ходе систематического анализа данные подтверждают, что патогенез миомы матки представляет собой сложный многоуровневый процесс, в основе которого лежит дисбаланс между клеточной пролиферацией и апоптозом. В отличие от злокачественных новообразований, для миомы матки характерна не высокая митотическая активность, а устойчивое накопление клеточной массы, что обусловлено умеренной пролиферацией в сочетании с выраженным подавлением программированной клеточной гибели.

*Ki-67 как отражение биологической активности миомы матки.* Ki-67 является универсальным маркером пролиферации и широко используется для оценки клеточного цикла в опухолевых и неопухолевых тканях. В контексте миомы матки его диагностическая и прогностическая роль имеет ряд принципиальных особенностей.

Во-первых, уровень экспрессии Ki-67 в миоматозной ткани достоверно выше, чем в нормальном миометрии, однако значительно ниже, чем в злокачественных опухолях матки [14]. Это подтверждает концепцию «медленной пролиферации», при которой клетки миомы сохраняют способность к делению, но не демонстрируют агрессивного роста.

Во-вторых, повышение индекса Ki-67 коррелирует с клиническими параметрами заболевания: размером узлов, скоростью роста и выраженностью симптомов [12]. Это позволяет рассматривать Ki-67 как потенциальный маркер прогрессирования и рецидива миомы матки.

В-третьих, экспрессия Ki-67 находится под выраженным гормональным контролем. Прогестерон, являясь ключевым регулятором роста миомы, стимулирует переход клеток в активные фазы клеточного цикла через активацию сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK/ERK [4, 11]. Это объясняет снижение индекса Ki-67 при использовании селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и антагонистов ГнРГ.

*Bcl-2 как центральный фактор антиапоптотической защиты.* Белок Bcl-2 играет ключевую роль в регуляции митохондриального пути апоптоза. Его гиперэкспрессия в миоматозной ткани является одним из наиболее стабильных и воспроизводимых молекулярных феноменов, выявляемых в независимых исследованиях [1, 3, 20].

Антиапоптотическое действие Bcl-2 приводит к:

- ингибированию высвобождения цитохрома c;
- блокированию активации каспаз-9 и каспаз-3;
- снижению уровня спонтанного и индуцированного апоптоза.

Особое значение имеет нарушение соотношения Bax/Bcl-2. В нормальном миометрии сохраняется баланс между про- и антиапоптотическими факторами, тогда как в миоме матки наблюдается смещение в сторону выживания клеток [18]. Это создаёт условия для накопления клеток даже при умеренной пролиферативной активности.

*Координированная роль Ki-67 и Bcl-2 в патогенезе миомы.* Наиболее значимым результатом настоящего обзора является подтверждение концепции коэкспрессии Ki-67 и Bcl-2 как ключевого молекулярного фенотипа миомы матки. Повышение Ki-67 обеспечивает постоянное обновление клеточной популяции, тогда как гиперэкспрессия Bcl-2 предотвращает элиминацию клеток через апоптоз. В совокупности это приводит к медленному, но прогрессирующему росту миоматозных узлов, характерному для клинического течения заболевания [9, 20]. Данный фенотип особенно характерен для миом с мутациями гена MED12, а также для пациенток с метаболическими нарушениями (ожирение, инсулинорезистентность), что подчёркивает системный характер заболевания.

#### ***Клинические и терапевтические импликации***

Полученные данные имеют важное практическое значение:

- Ki-67 может использоваться для стратификации пациенток по риску прогрессирования миомы;
- Bcl-2 является потенциальной мишенью для таргетной терапии;
- снижение экспрессии Bcl-2 и Ki-67 рассматривается как один из механизмов эффективности SPRM и антагонистов ГнРГ.

Перспективным направлением является комбинированная оценка Ki-67, Bcl-2 и генетических маркеров (MED12, VDR), что может лечь в основу персонализированного лечения миомы матки.

**Заключение.** Таким образом, Ki-67 и Bcl-2 играют ключевую роль в патогенезе миомы матки, отражая дисбаланс между пролиферацией и апоптозом. Умеренное повышение пролиферативной активности в сочетании с выраженным подавлением апоптоза формирует биологический фенотип миомы, определяющий её клиническое течение и ответ на терапию. Комплексное изучение данных маркеров открывает новые возможности для диагностики, прогноза и разработки персонализированных терапевтических подходов.

#### Список литературы

1. Ирнарарова Д.Х. Роль регулятора апоптоза Bcl-2 в патогенезе миомы матки. *Международный медицинский журнал «Основы медицины»*. ISSN: 3060-494X. № 06, 2025. Т. 1, Стр.253-259.
2. Adams J.M., Cory S. The BCL-2 apoptotic switch in cancer development and therapy // *Nature Reviews Cancer*. – 2018. – Vol. 18, No. 1. – P. 11–24. DOI: 10.1038/nrc.2017.44.
3. Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 29, No. 4. – P. 249–256. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000385.
4. Bulun S.E., Al-Hendy A., Yang Q., et al. Uterine fibroids // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7. – 30. DOI: 10.1038/s41572-021-00257-9.
5. Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P., et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2015. – Vol. 33, No. 5. – P. 357–365. DOI: 10.1055/s-0035-1564600.
6. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22, No. 6. – P. 665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023.
7. Irnazarova D., Yuldasheva D., Irnazarov A. Clinical and Genetic Parallels of Uterine Fibroids *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2025, 15(12): 4422-4430 <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20251512.50.html>
8. Irnazarova D.Kh. et al. [Clinical and Morphological Features of Uterine Fibroid](https://doi.org/10.51699/cajmns.v4i6.2249). *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 2023, 4 (6), 1435-1441, <https://doi.org/10.51699/cajmns.v4i6.2249>
9. Ivanova O.V., Petrova N.V., Sidorova I.S. Expression of Ki-67 and Bcl-2 in uterine leiomyoma and myometrium // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 169, No. 4. – P. 512–517. DOI: 10.1007/s10517-020-04914-8.
10. Markova A., Tureckova J., et al. MED12-dependent transcription in fibroids // *Molecular Human Reproduction*. – 2021. – Vol. 27, No. 6. DOI: 10.1093/molehr/gaab031.
11. Moravek M.B., Yin P., Ono M., et al. Ovarian steroids and uterine leiomyoma growth // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – Vol. 458. – P. 37–47. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.017.
12. Nishida M., Otsuka M., Murakami T. Molecular mechanisms of uterine leiomyoma // *Gynecological Endocrinology*. – 2021. – Vol. 37, No. 3. – P. 185–191. DOI: 10.1080/09513590.2020.1807421.
13. Reyes M.C., Vilos G.A., et al. Ki-67 index in uterine leiomyomas // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2021. – Vol. 43, No. 5. – P. 589–596. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.09.017.
14. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // *Journal of Cellular Physiology*. – 2000. – Vol. 182, No. 3. – P. 311–322. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.

15. Solovieva A., Kuznetsova I., et al. Epigenetic regulation of apoptosis in fibroids // *Epigenomics*. – 2024. – Vol. 16, No. 2. – P. 145–158. DOI: 10.2217/epi-2023-0189.
16. Stewart E.A. Uterine fibroids // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387, No. 10021. – P. 293–298. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01292-3.
17. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., et al. Uterine fibroids // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2016. – Vol. 2. – Article 16043. DOI: 10.1038/nrdp.2016.43.
18. Wang T., Zhang X., Obijuru L., et al. A microRNA signature associated with uterine leiomyomas // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 2007. – Vol. 46, No. 4. – P. 336–347. DOI: 10.1002/gcc.20415.
19. Yang Q., Diamond M.P., Al-Hendy A. Vitamin D and uterine fibroid biology // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 106, No. 3. – P. 698–705. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.036.
20. Zhang Y., Li Y., Liu Y., et al. Aberrant expression of apoptosis-related proteins in uterine leiomyoma // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2019. – Vol. 38, No. 2. – P. 123–130. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000491.