

<https://orcid.org/0009-0008-4756-6374> UDC: 616.36+616.348.002/616-002.44

**THE IMPACT OF EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS ON
LIVER FUNCTION AND ESTROGEN METABOLISM IN RATS:
ASSOCIATION WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

**Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina,
Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan Street, House 23.**

narzullayeva.oygul@bsmi.uz Narzullaeva Oygul Muradillojevna

Abstract: This article explores the effect of experimental ulcerative colitis (EUC) on liver function and estrogen metabolism in rats, as well as the relationship of these factors with endometrial hyperplasia. Ulcerative colitis, a chronic inflammatory disease of the intestine, can exert systemic effects on the body, including impairment of liver function and hormonal balance. In the course of the study, EUC was induced in rats. Morphological changes in liver tissue were assessed, and immunohistochemical (IHC) evaluation of hyperplastic endometrium was performed using the ER marker. The results demonstrated that EUC leads to significant impairments in hepatic function, which in turn affect circulating estrogen levels and its metabolism. Moreover, a strong correlation was observed between disrupted estrogen metabolism and the development of endometrial hyperplasia in EUC-induced rats. These findings indicate a potential mechanism through which intestinal inflammation may influence the reproductive system. The obtained results underscore the importance of investigating the interconnection between intestinal diseases and systemic hormonal alterations, which may have significant clinical implications for understanding disease pathophysiology and developing new therapeutic strategies.

Keywords: Ulcerative colitis, liver, endometrial hyperplasia, Wistar rats, estrogen, ER marker, IHC.

“ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНА У КРЫС: СВЯЗЬ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ”

Бухарский государственный медицинский институт.

Нарзуллаева Ойгул Мурадilloевна.

Резюме: В данной статье рассматривается влияние экспериментального язвенного колита (ЕЯК) на функцию печени и метаболизм эстрогена у крыс, а также связь этих факторов с гиперплазией эндометрия. Язвенный колит, являющийся хроническим воспалительным заболеванием кишечника, может оказывать системное воздействие на организм, включая функции печени и гормональный баланс.

В ходе исследования были проведены эксперименты на крысах, у которых был индуцирован ЕЯК. Оценивались морфологические изменения в печеночной функции, ИГХ исследования гиперплазированного эндометрия ER маркером. Результаты показали, что ЕЯК приводит к значительным нарушениям в функции печени, что, в свою очередь, влияет на уровень эстрогена и его метаболизм.

Кроме того, наблюдалась высокая корреляция между нарушениями в метаболизме эстрогена и развитием гиперплазии эндометрия у крыс с ЕЯК. Эти данные указывают на возможный механизм, через который воспалительные процессы в кишечнике могут влиять на репродуктивную систему. Полученные результаты подчеркивают важность изучения взаимосвязи между заболеваниями кишечника и системными гормональными изменениями, что может иметь значительные клинические последствия для понимания патофизиологии заболеваний и разработки новых подходов к их лечению.

Ключевые слова: Язвенный колит, печень, гиперплазия эндометрия, белые беспородные крысы, эстроген, ER маркер, ИГХ.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ЯРАЛИ КОЛИТНИНГ ОҚ ЗОТСИЗ
КАЛАМУШЛАРДА ЖИГАР ФУНКЦИЯСИ ВА ЭСТРОГЕН
МЕТАБОЛИЗМИГА ТАЪСИРИ: ЭНДОМЕТРИЙ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ
БИЛАН БОҒЛИҚЛИК”**

Бухоро давлат тиббиёт институти
Нарзуллаева Ойгул Мурадиллоевна

Резюме: Ушбу мақолада экспериментал ярали колит (ЭЯК) каламушларда жигар фаолияти ва эстроген метаболизмига қандай таъсир кўрсатиши, шунингдек, ушбу омилларнинг эндометрий гиперплазияси билан боғлиқлиги таҳлил қилинган. Ярали колит – ичакнинг сурункали яллиғланиш касаллиги сифатида организмнинг турли тизимларига, жумладан жигар фаолияти ва гормонал мувозанатга ҳам тизимли таъсир кўрсатиши мумкин. Тадқиқот давомида ЭЯК сунъий равишда индукция қилинган каламушлар устида экспериментлар ўтказилди. Жигар тўқималарида морфологик ўзгаришлар баҳоланди, эндометрий гиперплазиясида ER маркери орқали иммуногистохимёвий таҳлиллар олиб борилди. Натижалар шундан далolat бердики, ЭЯК жигар фаолиятида жиддий бузилишларга олиб келади ва бу ўз навбатида эстроген даражаси ҳамда унинг метаболизмига таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, ЭЯК бўлган каламушларда эстроген метаболизмидаги бузилишлар ва эндометрий гиперплазиясининг ривожланиши ўртасида юқори даражадаги корреляция кузатилди. Бу маълумотлар яллиғланиш жараёнлари орқали ичак касалликлари репродуктив тизимга ҳам таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. Олинган натижалар ичак касалликлари билан гормонал ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни чуқур ўрганиш зарурлигини таъкидлайди, бу эса клиник амалиёт ва касалликларни даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: Ярали колит, жигар, эндометрий гиперплазияси, оқ зотсиз каламушлар, эстроген, ER маркер, ИГХ.

Relevance of the Study.

Chronic inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC), are becoming increasingly prevalent in both clinical and experimental medicine. UC is an autoimmune disease characterized by prolonged inflammation of the large intestine's mucosa and can exert systemic effects, including on the liver and reproductive system.

Under chronic inflammation, the liver undergoes toxic-inflammatory overload, impairing key metabolic functions — particularly the inactivation of steroid hormones like estrogens. Normally, estrogens are conjugated and excreted by the liver. However, hepatic dysfunction leads to accumulation of biologically active estrogens in the blood.

The endometrium is highly sensitive to estrogens. Chronic exposure may cause endometrial hyperplasia — a proliferative pathology associated with precancerous risk.

Jess et al. (2012) were among the first to demonstrate a link between IBD and hyperplastic endometrial changes. Zhao et al. (2010) showed that estrogens activate genes such as c-Myc and cyclin A in endometrial cells, enhancing proliferation.

Principi et al. (2014) indicated altered estrogen receptor expression in UC and Crohn’s disease. Zhou et al. (2023) emphasized the role of dysbiosis in increased enterohepatic estrogen recirculation via microbial β -glucuronidases.

Prossnitz & Barton (2014) found that the membrane estrogen receptor GPER modulates both anti-inflammatory and proliferative signaling, potentially exacerbating hormonal effects during UC.

Thus, it is relevant to study the chain: intestinal inflammation \rightarrow hepatic dysfunction \rightarrow estrogen excess \rightarrow endometrial hyperplasia, especially using morphological and immunohistochemical methods.

Materials and Methods.

The experiment included 40 white adult female rats (3–4 months, 180–220 g), divided into two groups:

Control (n = 20): rectal saline administration.

Experimental (n = 20): UC induced with 1 ml of 4% acetic acid rectally.

On day 14, animals were euthanized. Liver and endometrial tissues were collected.

Liver fixed in 10% formalin, stained with H&E and Van Gieson.

Endometrium was studied via IHC using anti-ER (clone SP1, Dako).

ER staining was scored with the H-score method.

Results and Discussion.

UC caused systemic changes, especially in the liver: Venous stasis in sinusoids and central veins, Hydropic/vacuolar degeneration, Focal cell death with



karyopyknosis and nuclear fragmentation, Kupffer cell proliferation, Periportal lymphoid infiltrates and fibrosis.

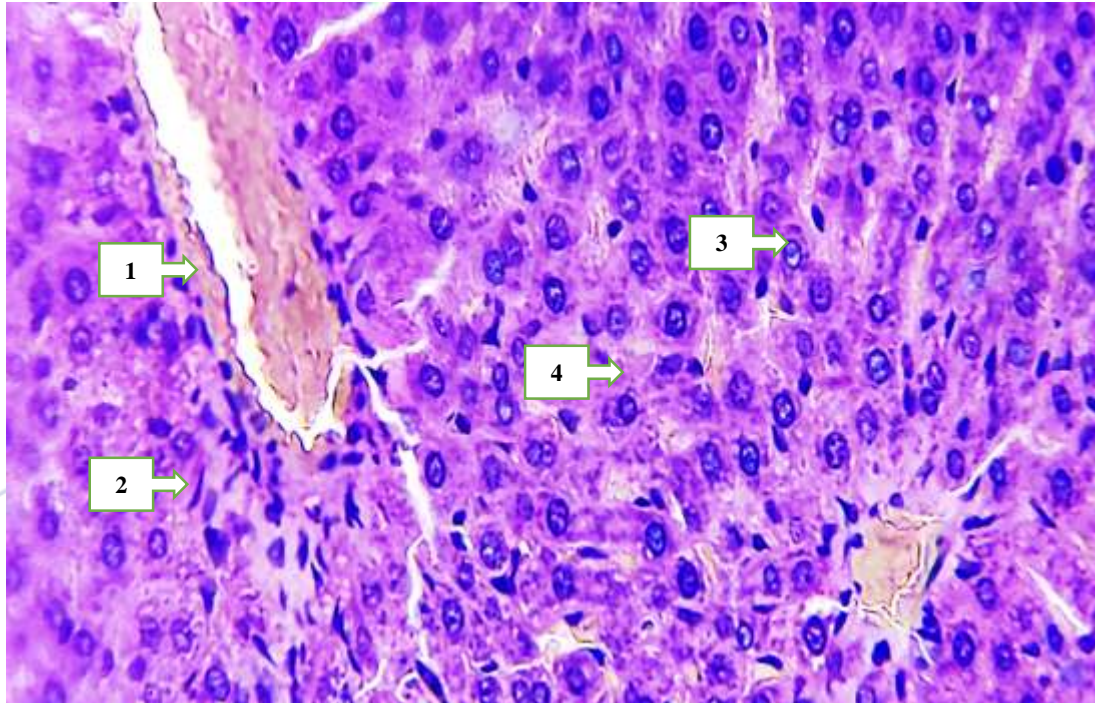


Figure 1. Histological examination of 6-month-old albino rats with modeled ulcerative colitis. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification: 20x100.

- 1. Fullness and blood congestion in the blood vessels;**
- 2. Formation of inflammatory infiltrate around the vessels;**
- 3. Destruction of hepatocytes;**
- 4. Diapedesis of blood cells.**

These changes confirmed impaired hepatic detoxification and estrogen inactivation.

Endometrium in 80–85% of experimental rats showed: Thickened mucosa, increased number and size of glands, Cystic dilation, pseudostratified proliferative epithelium, Hyperchromatic nuclei.



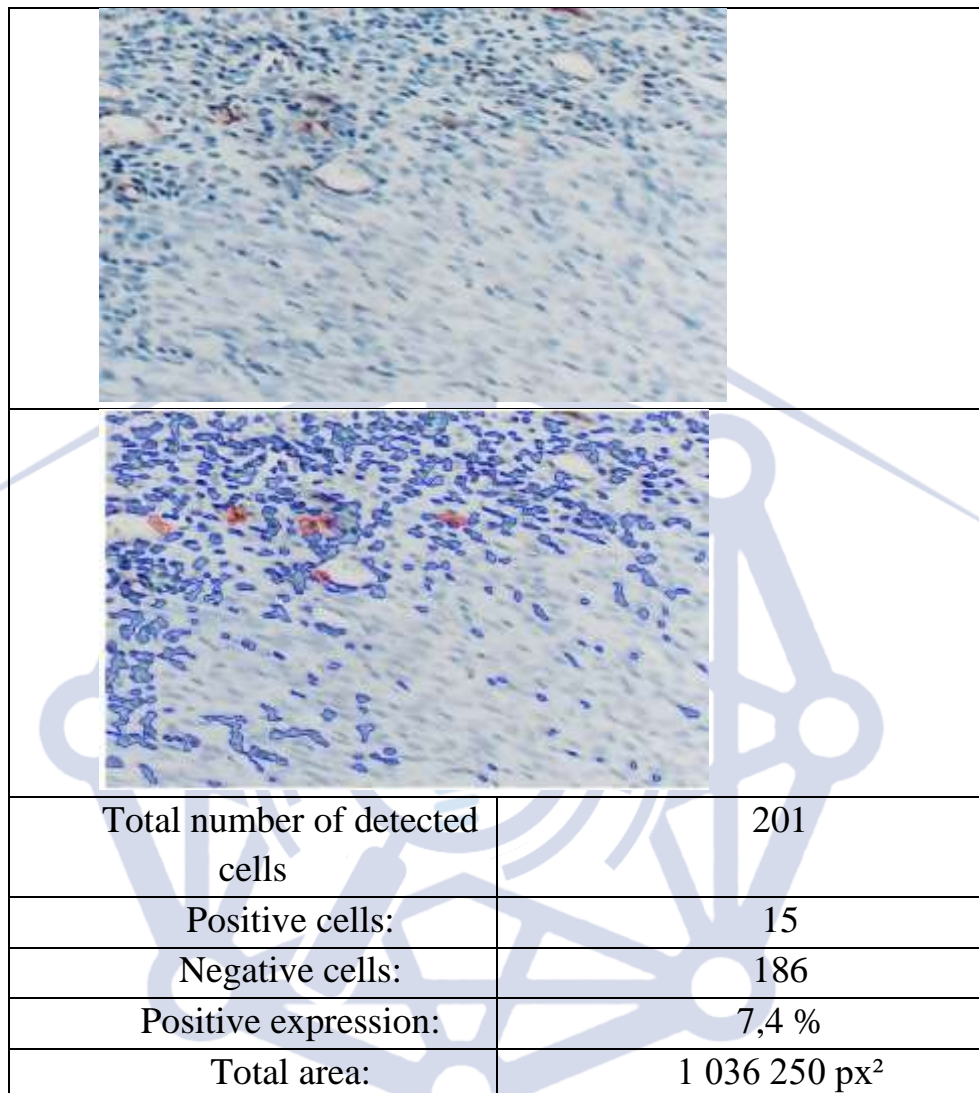


Figure 2. Microscopic view of the endometrium of rats after experimental ulcerative colitis and changes in the liver. The image is magnified 200 times. Scanned using QuPath-0.4.0 software. Positively expressed cells are shown in red.

ER expression was moderate (42–51%), suggesting that hyperplasia was caused by estrogen overload, not receptor hypersensitivity.



Literature Cited:

1. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review // *Int J Obes (Lond)*. - 2013. - Vol. 37 (5). - P. 634-9.
2. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II // *Gynecol Oncol*. - 2014. - Vol. 134 (2). - P. 393-402.
3. Cramer D.W. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer // *Hematol Oncol Clin North Am*. - 2012. - Vol. 26 (1). - P. 1-12
4. Arora V., Quinn M.A. Endometrial cancer // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2012. - Vol. 26 (3). - P. 311-24.
5. Win A.K., Reece J.C., Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Obstet Gynecol*. - 2015. - Vol. 125 (1). - P. 89-98.
6. Binder P.S., Mutch D.G. Update on prognostic markers for endometrial cancer // *Womens Health (Lond Engl)*. -2014. - Vol. 10 (3). - P. 277-88.
7. Costales A.B., Schmeler K.M., Broaddus R. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia // *Gynecol Oncol*. - 2014. - Vol. 135 (3). - P. 451-4.
8. Gol K., Saracoglu F., Ekici A. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women // *Gynecol Endocrinol*. - 2001. - Vol. 15. - P. 63-67.
9. Park J.C., Lim S.Y., Jang T.K. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome // *Clin Exp Reprod Med*. - 2011. - Vol. 38. - P. 42-46.
10. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? // *J Clin Oncol*. - 2013. - Vol. 31 (20). - P. 2607-18.
11. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis // *Endocrine*. -2014. - Vol. 45 (1). - P. 28-36.
- 1.2 Shafiee M.N., Chapman C., Barrett D. Reviewing the molecular mechanisms which increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): time for paradigm shift? // *Gynecol Oncol*. -2013. - Vol. 131 (2). - P. 489-92.