

© Валерія Марічереда, Дар'я Дробот

Одеський національний медичний університет

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВІСФАТИНУ ЯК АДИПОЦИТОКІНОВОГО БІОМАРКЕРА У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ОЖИРІННЯМ

**Мета дослідження** – оцінити клінічну прогностичну значущість та метаболічну асоціацію рівня вісфатину в жінок із патологією ендометрія на тлі ожиріння порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла (ІМТ).

**Матеріали та методи.** На базі Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету було обстежено 103 пацієнтки, яких було розподілено на такі групи: Ia – жінки з гіперплазією ендометрія без атипії (n=39), Ib – пацієнтки з атиповою гіперплазією/EIN (n=9), II – жінки з раком ендометрія (n=25), III – пацієнтки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (n=16) та IV – здорові жінки (n=14). Діагноз верифікували за результатами гістологічного дослідження біоптатів ендометрія та макропрепаратів. Проводили антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла відповідно до критеріїв ВООЗ. Рівень вісфатину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Інсулінорезистентність оцінювали за індексом HOMA-IR. Додатково аналізували наявність коморбідної патології (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання) з метою оцінки її зв'язку з рівнем вісфатину та морфофункціональними змінами ендометрія.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Маса тіла та ІМТ у клінічних групах перевищували контроль, із тенденцією до ожиріння. Рівень вісфатину мав високу варіабельність без чітких міжгрупових відмінностей, однак зростав зі ступенем ожиріння при гіперплазії ендометрія (p=0,028). Найвищий індекс HOMA зафіксовано у групі III, що свідчить про виражену інсулінорезистентність. Виявлено достовірний зв'язок між підвищеним вісфатином і цукровим діабетом (p=0,003), а також тенденцію до зростання ризику гіпертензії при ожирінні. Результати підтверджують роль метаболічних порушень у патології ендометрія та значення вісфатину (NAMPT) як маркера, пов'язаного з ожирінням і метаболічним дисбалансом.

**Висновки.** Патологія ендометрія асоціюється з ожирінням та інсулінорезистентністю як ключовими метаболічними порушеннями. Рівень вісфатину характеризується значною варіабельністю та демонструє тенденцію до зростання зі збільшенням ступеня ожиріння, зокрема при гіперпластичних процесах. Встановлено його достовірний зв'язок із наявністю цукрового діабету. Отримані дані дозволяють розглядати вісфатин як потенційний біомаркер метаболічно-асоційованих гіперпластичних змін ендометрія.

**Ключові слова:** ендометрій; гіперплазія; ожиріння; карцинома; інсулінорезистентність.

Valeriya Marichereda, Daria Drobot

Odesa National Medical University

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF VISFATIN AS AN ADIPOCYTOKINE BIOMARKER IN WOMEN WITH OBESITY-ASSOCIATED ENDOMETRIAL PATHOLOGY

**The aim of the study** – to evaluate the prognostic significance and metabolic association of visfatin levels in women with endometrial pathology associated with obesity compared to women with normal body mass index (BMI).

**Materials and Methods.** A total of 103 patients were examined at the Multidisciplinary Medical Center of Odesa National Medical University. The participants were divided into the following groups: Ia – women with endometrial hyperplasia without atypia (n=39), Ib – atypical hyperplasia/EIN (n=9), II – endometrial cancer (n=25), III – patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) (n=16), and IV – healthy women (n=14). The diagnosis was verified by histological examination of endometrial biopsy specimens and surgical materials.

Anthropometric assessment with BMI calculation was performed according to WHO criteria. Serum visfatin levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Insulin resistance was assessed using the HOMA-IR index. Additionally, comorbidities (diabetes mellitus and cardiovascular diseases) were analyzed to evaluate their association with visfatin levels and morphofunctional changes of the endometrium.

**Results and Discussion.** Body weight and BMI in clinical groups exceeded those in the control group, showing a tendency toward obesity. Visfatin levels demonstrated high variability without clear intergroup differences; however, they increased with the degree of obesity in patients with endometrial hyperplasia (p=0.028). The highest HOMA-IR values were observed in the PCOS group, indicating pronounced insulin resistance. A significant association was found between elevated visfatin levels and diabetes mellitus (p=0.003), along with a trend toward increased hypertension risk in obese patients. These findings confirm the role of metabolic disturbances in endometrial pathology and highlight visfatin (NAMPT) as a marker associated with obesity and metabolic imbalance.

**Conclusions.** Endometrial pathology is associated with obesity and insulin resistance as key metabolic factors. Visfatin levels show considerable variability but tend to increase with higher degrees of obesity, particularly in hyperplastic processes. A significant association with diabetes mellitus was established. These results suggest that visfatin may be considered a potential biomarker of metabolically associated endometrial alterations.

**Key words:** endometrium; hyperplasia; obesity; carcinoma; insulin resistance.

**ВСТУП.** Ожиріння є однією з провідних медичних і соціальних проблем сучасності, що суттєво впливає на репродуктивне здоров'я жінок та асоціюється з порушенням гормонального гомеостазу і розвитком гіперпластичних процесів, зокрема в ендометрії [1]. Відомо, що гіперплазія ендометрія частіше зустрічається у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням, що зумовлено складними метаболічними та ендокринними змінами [2]. Одним із ключових патогенетичних ланцюгів, які пояснюють цей взаємозв'язок, є дія адипокінів – біологічно активних речовин, що продукуються жировою тканиною [3]. Серед них особливу увагу привертає вісфатин (PBEF1), який бере участь у регуляції енергетичного обміну, окисленні жирних кислот та підтриманні клітинного гомеостазу. Крім того, він залучений до процесів запалення, проліферації, апоптозу та ангіогенезу, а також до біосинтезу NAD<sup>+</sup> і внутрішньоклітинної сигналізації [4]. Підвищені рівні вісфатину асоціюються з інсуліно-резистентністю, хронічним субклінічним запаленням і ожирінням – станами, що є доведеними факторами ризику розвитку гіперпластичних і неопластичних процесів ендометрія. Передбачають, що вісфатин реалізує свої ефекти через активацію сигнальних шляхів NF-κB, PI3K/Akt та MAPK, сприяючи проліферації клітин, пригніченню апоптозу та стимуляції ангіогенезу [5]. В умовах ожиріння адипозна тканина функціонує як активний ендокринний орган, що продукує широкий спектр прозапальних цитокінів й адипокінів, формуючи мікрооточення, сприятливе для розвитку гіперестрогенії, інсулінорезистентності та проліферативних змін ендометрія. У цьому контексті визначення рівня вісфатину в сироватці крові, особливо у поєднанні з метаболічними показниками (ІМТ, інсулін, НОМА-ІR), може мати важливе діагностичне та прогностичне значення. Оцінка його рівня та встановлення зв'язку зі ступенем проліферативних змін ендометрія відкривають перспективи для формування моделей стратифікації ризику гіперплазії та раку ендометрія.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити прогностичну значущість та метаболічну асоціацію рівня вісфатину в жінок із патологією ендометрія на тлі ожиріння порівняно з жінками з нормальним ІМТ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 103 стаціонарних та амбулаторних хворих на базі Багато-профільного медичного центру Одеського національного медичного університету. За результатами обстеження їх було поділено на групи:

- група Іа – жінки з гістологічно підтвердженою гіперплазією ендометрія без атипії (n=39) (відповідно до класифікації ВООЗ 2014 р.);
- група Іб – жінки з атиповою гіперплазією ендометрія/ЕІN (n=9) (відповідно до класифікації ВООЗ 2014 р.);
- група ІІ – пацієнтки з раком ендометрія (n=25);
- група ІІІ (порівняльна) – жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), діагностованим відповідно до Роттердамських критеріїв (n=16);
- група ІV (контрольна) – клінічно здорові жінки без патологій ендометрія (n=14).

Для всіх груп було проведено морфологічну верифікацію діагнозу шляхом гістологічного дослідження біоптатів ендометрія та макропрепаратів, отриманих під час пайпель-біопсії, гістероскопії або гістеректомії. Антропометричне обстеження включало вимірювання маси

тіла (у кілограмах) та зросту (у метрах) із подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за загальноприйнятою формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$ .

Ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ.

Кількісне визначення вісфатину проводили методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору Elisa Kit, Fine Test, Китай, згідно з інструкцією виробника. Пробу сироватки попередньо відбирали з венозної крові, центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Оптичну щільність вимірювали на мікропланшетному рідері при довжині хвилі 450 нм.

Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою індексу НОМА-ІR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували на підставі рівнів глюкози та інсуліну плазми крові натще. Концентрацію глюкози визначали ферментативним методом, а рівень інсуліну – методом імуноферментного аналізу. Індекс НОМА-ІR обчислювали за формулою:

$$\text{НОМА-ІR} = (\text{глюкоза натще, ммоль/л} \times \text{інсулін натще, мкОд/мл}) / 22,5.$$

Показник НОМА-ІR > 2,5 розцінювали як наявність інсулінорезистентності. Для більш детального аналізу взаємозв'язку між рівнем вісфатину та станом ендометрія додатково оцінювали наявність коморбідної патології в обстежених пацієнток. Зокрема, враховували наявність метаболічних та соматичних захворювань, що можуть впливати на метаболічний профіль та запальні процеси в організмі. До таких станів відносили цукровий діабет та захворювання серцево-судинної системи. Аналіз коморбідності проводили на підставі даних анамнезу, медичної документації та результатів клініко-лабораторного обстеження. Отримані дані використовували для подальшого кореляційного аналізу із рівнем вісфатину в сироватці крові та морфофункціональними характеристиками ендометрія.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Середнє значення маси тіла в групі Іа становило 86,9 кг (95 % ДІ: 79,8–93,9 кг). У групі Іб цей показник дорівнював 84,5 кг (95 % ДІ: 75,9–93,1 кг), тоді як у групі ІІ – 85,4 кг (95 % ДІ: 76,1–94,7 кг). У групі ІІІ середня маса тіла становила 80,1 кг (95 % ДІ: 67,2–93,0 кг), а в контрольній групі – 70,7 кг (95 % ДІ: 61,5–79,9 кг). Найбільший середній зріст було відзначено серед пацієнток зі СПКЯ – 172 см (95 % ДІ: 166–178 см), тоді як в інших групах цей показник перебував у діапазоні 164–167 см (p < 0,05). Також було розраховано індекс маси тіла (ІМТ). У групі Іа середній ІМТ становив 31,6 (95 % ДІ: 29,0–34,3), у групі Іб – 31,7 (95 % ДІ: 28,5–34,9), а в групі ІІ – 31,3 (95 % ДІ: 17,4–45,2). У жінок зі СПКЯ середнє значення ІМТ дорівнювало 27,0 (95 % ДІ: 17,3–36,7), тоді як у контрольній групі цей показник становив 25,9 (95 % ДІ: 21,8–29,9). У групі пацієнток Іа рівень вісфатину характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю та правосторонньою асиметричним розподілом. Медіанне значення концентрації становило 0,57 нг/мл (ІQR 0,19–1,27), середній рівень – (1,33±1,81) нг/мл. Мінімальне зареєстроване значення становило 0,060 нг/мл, максимальне – 8,114 нг/мл. Водночас у 9 жінок концентрація вісфатину перевищувала верхню межу визначення аналітичного методу, у зв'язку з чим ці значення були позначені як такі, що перевищують референтний діапазон вимірювання та не могли бути кількісно визначені. У

групі Іб рівень вісфатину перебував у межах від 0,1213 до 2,073 нг/мл, із медіанним значенням 0,631 нг/мл. У п'яти пацієнток рівень вісфатину перевищував верхню межу визначення, що свідчить про значне підвищення цього показника у частини хворих. У групі ІІ рівень вісфатину коливався від 0,0075 до 7,445 нг/мл, при цьому медіанне значення становило приблизно 0,555 нг/мл. У трьох пацієнток рівень вісфатину перевищував верхню межу визначення, що свідчить про наявність значного індивідуального розкиду. У групі ІІІ рівень вісфатину варіював від 0,324 до 3,345 нг/мл, із медіанним значенням близько 0,611 нг/мл. У чотирьох пацієнток показники перевищували верхню межу визначення, що свідчить про наявність значного міжіндивідуального розкиду. Отримані дані вказують на неоднорідність метаболічного профілю в даній групі та можливу асоціацію підвищеного рівня вісфатину з порушеннями метаболічного гомеостазу при СПКЯ.

У групі практично здорових жінок рівень вісфатину коливався від 0,0437 до 9,411 нг/мл, медіанне значення становило приблизно 0,540 нг/мл. У трьох обстежених показники перевищували верхню межу визначення, що вказує на наявність вираженої індивідуальної варіабельності навіть серед жінок без клінічно значущої патології. Отримані результати свідчать про можливу фізіологічну варіабельність рівня вісфатину та його залежність від індивідуальних метаболічних особливостей організму.

У таблиці 1 представлено розподіл рівнів вісфатину залежно від ступеня ожиріння в досліджуваних групах. Встановлено, що показники вісфатину варіюють залежно від ступеня ожиріння (рис. 1), однак статистично значущі

відмінності виявлено лише в окремих групах. Зокрема, у групі пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія спостерігали достовірне підвищення рівня вісфатину зі збільшенням ступеня ожиріння ( $p=0,028$ ).

В інших групах статистично значущих відмінностей залежно від ступеня ожиріння не виявлено ( $p>0,05$ ).

Аналіз індексу НОМА продемонстрував статистично значущу варіабельність показників інсулінорезистентності серед обстежених груп. Найвищі значення індексу НОМА було виявлено в пацієнток групи ІІІ, де середній показник становив  $4,27 \pm 2,12$ , що суттєво перевищувало відповідні значення в інших групах. Медіана в цій групі становила 4,3, що вказує на виражену інсулінорезистентність. У жінок групи Іа середній рівень НОМА становив  $3,16 \pm 2,08$ , із широким діапазоном значень (від 1,3 до 12,6), що свідчить про значну гетерогенність метаболічного статусу в цій когорті. Медіанне значення дорівнювало 2,5, що відповідає пороговому рівню інсулінорезистентності. У групі Іб середній індекс НОМА становив  $2,73 \pm 1,11$ , що дещо перевищувало контрольні значення, однак було нижчим порівняно з групою Іа. У пацієнток із раком ендометрія середній рівень НОМА складав  $2,50 \pm 0,96$ , при медіані 2,2, що свідчить про помірно виражені метаболічні порушення. У контрольній групі середнє значення індексу НОМА становило  $2,37 \pm 1,14$ , медіана – 2,05, що є найнижчим показником серед усіх досліджуваних груп. Графік залежності індексу НОМА від ІМТ представлено на рисунку 2.

При аналізі коморбідних станів було встановлено, що існує кореляційний зв'язок між рівнем вісфатину та

Таблиця 1. Залежність вісфатину від ступеня ожиріння

Група	Ступінь ожиріння				Σ	p
	0	1	2	3		
ІІ	0,57±0,13 95 % ДІ: 0,33–0,82 0,072236–0,9845 n=7	0,84±0,54 95 % ДІ: -0,21–1,9 0,04805–5,1117 n=9	2,7±2,38 95 % ДІ: -1,96–7,36 0,007485–7,445 n=3	1,37±0,7 95 % ДІ: 0–2,74 0,04343–2,405 n=3	1,08±0,39 95 % ДІ: 0,33–1,84 0,007485–7,445 n=22	0,385
Іа	0,91±0,37 95 % ДІ: 0,19–1,62 0,06014–4,356 n=14	0,86±0,37 95 % ДІ: 0,13–1,58 0,1456–3,227 n=8	1,61±0,71 95 % ДІ: 0,22–3,0 0,1937–3,847 n=5	4,09±2,07 95 % ДІ: 0,04–8,14 1,269–8,114 n=3	1,33±0,33 95 % ДІ: 0,68–1,98 0,06014–8,114 n=30	0,028
Іб	0,51±0,12 95 % ДІ: 0,27–0,75 0,3896–0,631 n=2	0,12 n=1	–	2,07 n=1	0,8±0,44 95 % ДІ: -0,05–1,66 0,1213–2,073 n=4	0,113
ІV	1,98±1 95 % ДІ: 0,02–3,95 0,04374–9,411 n=9	0,54 n=1	0,24 n=1	–	1,69±0,84 95 % ДІ: 0,06–3,33 0,04374–9,411 n=11	0,798
ІІІ	0,53±0,06 95 % ДІ: 0,41–0,65 0,4528–0,6534 n=3	–	0,37±0,33 95 % ДІ: -0,28–1,02 0,03814–0,7011 n=2	–	0,47±0,12 95 % ДІ: 0,24–0,69 0,03814–0,7011 n=5	0,582
Σ	1,06±0,3 95 % ДІ: 0,47–1,65 0,04374–9,411 n=35	0,79±0,29 95 % ДІ: 0,22–1,37 0,04805–5,1117 n=19	1,56±0,69 95 % ДІ: 0,2–2,92 0,007485–7,445 n=11	2,64±0,98 95 % ДІ: 0,72–4,55 0,04343–8,114 n=7	1,22±0,22 95 % ДІ: 0,79–1,65 0,007485–9,411 n=72	0,133
p	0,502	0,959	0,726	0,508	0,76	0,63

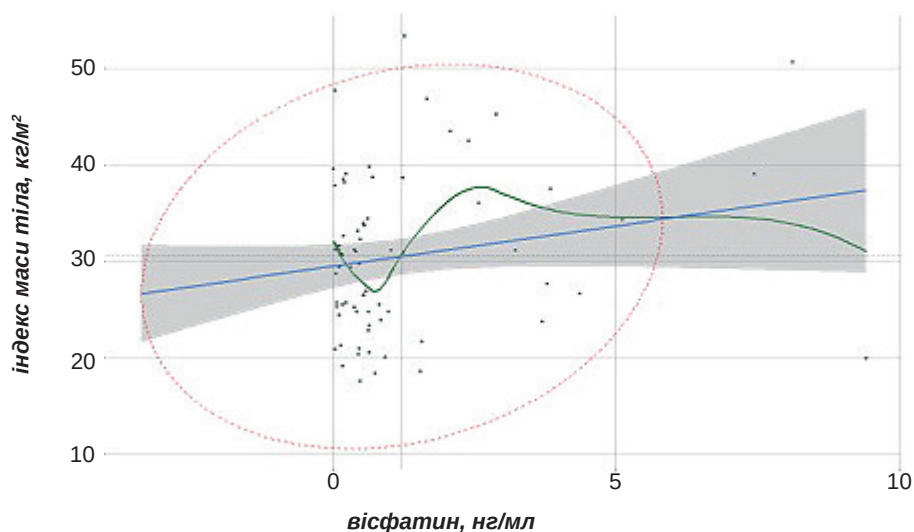


Рис. 1. Показники вісфатину варіюють залежно від ступеня ожиріння.

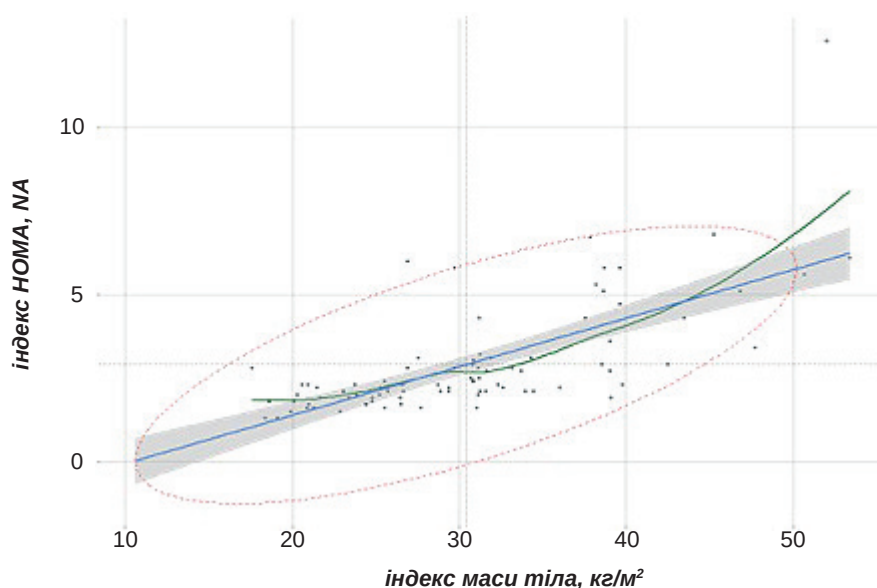


Рис. 2. Графік залежності індексу НОМА від ІМТ.

наявністю цукрового діабету. У таблиці 2 наведено розподіл рівнів вісфатину залежно від наявності цукрового діабету в різних клінічних групах. Встановлено, що у пацієток із раком ендометрія рівень вісфатину був достовірно вищим за наявності цукрового діабету порівняно з підгрупою без діабету ( $2,71 \pm 1,64$ ) проти ( $0,72 \pm 0,28$ ) нг/мл;  $p=0,044$ ). Аналогічну тенденцію спостерігали в групі з гіперпластичними процесами ендометрія, де рівень вісфатину був значно вищим у пацієток із цукровим діабетом ( $4,69 \pm 3,43$ ) нг/мл порівняно з жінками без діабету ( $1,09 \pm 0,25$ ) нг/мл;  $p=0,005$ ). У групі з атиповою гіперплазією також виявлено статистично значущі відмінності ( $p=0,029$ ), що свідчить про можливий вплив цукрового діабету на підвищення рівня вісфатину. У групах практично здорових жінок та пацієток із синдромом полікістозних яєчників аналіз обмежений відсутністю підгруп із цукровим діабетом, що не дозволяє провести

коректне порівняння. Загалом, при об'єднаному аналізі встановлено, що рівень вісфатину був достовірно вищим у пацієток із цукровим діабетом ( $3,18 \pm 1,22$ ) проти ( $1,01 \pm 0,19$ ) нг/мл;  $p=0,003$ ), що підтверджує зв'язок вісфатину з порушеннями вуглеводного обміну.

У ході аналізу взаємозв'язку між гіпертонічною хворобою та ступенем ожиріння (табл. 3) встановлено, що у пацієток з ожирінням спостерігають тенденцію до підвищення частоти гіпертонії порівняно з жінками без ожиріння. Зокрема, при порівнянні груп без ожиріння та з ожирінням I ступеня відношення шансів (OR) становило 2,96 (95 % ДІ 0,67–13,03;  $p=0,264$ ), а при ожирінні II ступеня –  $OR=2,59$  (95 % ДІ 0,94–7,15;  $p=0,108$ ), що свідчить про зростання ризику, однак без досягнення статистичної значущості. Порівняння між I та II ступенями ожиріння не виявило суттєвих відмінностей ( $OR=0,88$ ; 95 % ДІ 0,17–4,49;  $p=1,0$ ). При об'єднанні груп ожиріння I та II

Таблиця 2. Розподіл вісфатину залежно від наявності цукрового діабету

Група	Цукровий діабет		Σ	p
	немає	є		
II	0,72±0,28 95 % ДІ: 0,18–1,27 0,007485–5,1117 n=18	2,71±1,64 95 % ДІ: -0,52–5,93 0,4161–7,445 n=4	1,08±0,39 95 % ДІ: 0,33–1,84 0,007485–7,445 n=22	0,044
Ia	1,09±0,25 95 % ДІ: 0,6–1,58 0,06014–4,356 n=28	4,69±3,43 95 % ДІ: -2,03–11,4 1,258–8,114 n=2	1,33±0,33 95 % ДІ: 0,68–1,98 0,06014–8,114 n=30	0,005
Iб	0,38±0,15 95 % ДІ: 0,09–0,67 0,1213–0,631 n=3	2,07 n=1	0,8±0,44 95 % ДІ: -0,05–1,66 0,1213–2,073 n=4	0,029
IV	1,69±0,84 95 % ДІ: 0,06–3,33 0,04374–9,411 n=11	–	1,69±0,84 95 % ДІ: 0,06–3,33 0,04374–9,411 n=11	–
III	0,47±0,12 95 % ДІ: 0,24–0,69 0,03814–0,7011 n=5	–	0,47±0,12 95 % ДІ: 0,24–0,69 0,03814–0,7011 n=5	–
Σ	1,01±0,19 95 % ДІ: 0,63–1,39 0,007485–9,411 n=65	3,18±1,22 95 % ДІ: 0,79–5,57 0,4161–8,114 n=7	1,22±0,22 95 % ДІ: 0,79–1,65 0,007485–9,411 n=72	0,003
p	0,436	0,798	0,76	0,572

Таблиця 3. Взаємозв'язок між гіпертонічною хворобою та ступенем ожиріння

Relation	N	Немає			Є			Sensitivity	Specificity	OR	95 % CI	p value
		A	B	Σ	A	B	Σ					
A: Немає; B: 1 ступінь (м'який)	66	34	23	57	3	6	9	0,92	0,21	2,96	0,67–13,03	0,264
A: Немає; B: 2 ступінь (помірний)	79	34	23	57	8	14	22	0,81	0,38	2,59	0,94–7,15	0,108
A: 1 ступінь (м'який); B: 2 ступінь (помірний)	31	3	6	9	8	14	22	0,27	0,7	0,88	0,17–4,49	1
A: Немає; B: 1 ступінь (м'який) + 2 ступінь (помірний)	88	34	23	57	11	20	31	0,76	0,47	2,69	1,09–6,65	0,052
A: -+1; B: 2	88	37	29	66	8	14	22	0,82	0,33	2,23	0,83–6,04	0,176
A: 1 ступінь (м'який); B: Немає + 2 ступінь (помірний)	88	3	6	9	42	37	79	0,07	0,86	0,44	0,1–1,89	0,438

ступеня встановлено пограничну статистичну значущість (OR=2,69; 95 % ДІ 1,09–6,65; p=0,052), що може свідчити про можливу асоціацію між ожирінням та гіпертонічною хворобою. В інших порівняннях статистично значущих відмінностей не виявлено (p>0,05).

*Обговорення.* Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень, які підтверджують ключову роль метаболічних порушень у патогенезі гі-

перпластичних і неопластичних процесів ендометрія [6]. За даними великих епідеміологічних досліджень, ожиріння є одним із найвагоміших факторів ризику раку ендометрія: кожне підвищення індексу маси тіла (ІМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> асоціюється зі зростанням ризику розвитку захворювання приблизно на 50–60 % [7]. Основними механізмами є гіперестрогенемія, інсулінорезистентність та хронічне системне запалення [8]. Результати аналізу

індексу HOMA-IR у нашому дослідженні підтверджують, що інсулінорезистентність є важливою патогенетичною ланкою. Найбільш виражені зміни у пацієток із синдромом полікістозних яєчників відповідають міжнародним даним, де СПКЯ характеризується високою частотою інсулінорезистентності незалежно від ІМТ [9]. Водночас підвищені значення HOMA-IR у жінок із гіперплазією та раком ендометрія узгоджуються з результатами когортних досліджень, які демонструють, що гіперінсулінемія стимулює проліферацію ендометрія через активацію рецепторів інсуліну та IGF-1 [10]. Особливу увагу привертає роль вісфатину (NAMPT), який у сучасній міжнародній літературі розглядають як ключовий адипокін, що поєднує метаболічні та онкогенні ефекти [11]. Дослідження показують, що рівень вісфатину значно підвищується при ожирінні, метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу [12, 13]. Отриманий у нашому дослідженні достовірний зв'язок між рівнем вісфатину та ступенем ожиріння підтверджує концепцію адипозної тканини як активного ендокринного органа, що через секрецію адипокінів впливає на проліферативні процеси в ендометрії. Згідно з міжнародними даними, вісфатин має інсуліномімітичні властивості та здатний активувати інсулінові рецептори, сприяючи транспорту глюкози в клітини [14]. В умовах інсулінорезистентності спостерігають компенсаторне підвищення рівня як інсуліну, так і вісфатину, що узгоджується з виявленим нами зв'язком між його концентрацією та наявністю цукрового діабету. Крім того, вісфатин виконує функцію ферменту NAMPT, який бере участь у біосинтезі NAD<sup>+</sup>, що є критично важливим для клітинного метаболізму та енергетичного гомеостазу [15]. Це забезпечує його вплив на процеси проліферації, апоптозу та клітинного виживання. Експериментальні дослідження показали, що вісфатин активує сигнальні шляхи NF-κB, PI3K/Akt та MAPK, які відіграють ключову роль у канцерогенезі [16, 17]. Через ці механізми він сприяє проліферації клітин, інгібує апоптоз та стимулює ангиогенез. Незважаючи на відсутність у деяких випадках статистично значущих міжгрупових відмінностей, у нашому дослідженні простежується чітка тенденція до підвищення рівня вісфатину зі збільшенням ступеня ожиріння та вираженням метаболічних порушень. Подібні результати описано в міжнародних дослідженнях, де підкреслюють високу міжіндивідуальну варіабельність цього показника [13], що може обмежувати його діагностичну специфічність, але не зменшує його патогенетичної значущості.

**ВИСНОВКИ.** 1. У жінок із патологією ендометрія встановлено високу частоту ожиріння та інсулінорезистентності, що підтверджує їх провідну роль у патогенезі захворювання.

2. Рівень вісфатину характеризується значною варіабельністю та не має достовірних міжгрупових відмінностей, однак зростає зі збільшенням індексу маси тіла.

3. Встановлено статистично значуще підвищення рівня вісфатину залежно від ступеня ожиріння у пацієток із гіперплазією ендометрія ( $p=0,028$ ).

4. Інсулінорезистентність (за індексом HOMA-IR) є ключовою метаболічною ланкою патології ендометрія.

5. Виявлено достовірний зв'язок між рівнем вісфатину та наявністю цукрового діабету ( $p=0,003$ ).

6. Вісфатин може розглядатися як потенційний біомаркер метаболічно-асоційованих змін ендометрія, що потребує подальшої валідації.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати підтверджують мультифакторний характер розвитку патології ендометрія, в якому ожиріння, інсулінорезистентність і адипокіновий дисбаланс відіграють взаємопов'язану роль. Вісфатин може розглядатися як перспективний біомаркер метаболічно-асоційованих змін ендометрія, а також як потенційна терапевтична мішень, що відповідає сучасним тенденціям персоналізованої медицини.

**Джерела фінансування.** Не було використано зовнішніх джерел фінансування.

**Відповідність матеріалів статті щодо проведення обстежень/досліджень/лікування нормам біоетики.** Дослідження виконано відповідно до міжнародних рекомендацій, спрямованих на захист прав і безпеки пацієнтів, включаючи Гельсінську декларацію та звіт Бельмонта, рекомендацій Ради міжнародних організацій медичних наук і Міжнародної конференції з гармонізації належної клінічної практики.

**Внесок кожного з авторів згідно з таксономією CRediT.** Марічереда Валерія – концептуалізація, перевірка, ресурси, curaція даних, написання – рецензування та редактування, ведення, адміністрування проєкту. Дробот Дар'я – методологія, дослідження, формальний аналіз, програмне забезпечення, написання – початковий варіант рукопису, візуалізація.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

#### СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Diabetes, Obesity, and Endometrial Cancer: A Review / O. Hooks et al. *Curr Oncol*. 2025. 32 (12). P. 672. DOI: 10.3390/curroncol32120672.
2. Obesity as a catalyst for endometrial hyperplasia and cancer progression: a narrative review of epidemiology, molecular pathways, and prevention / I. M. Ordeanu et al. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13 (11). 2612. DOI: 10.3390/biomedicines13112612.
3. Jung U. J., Choi M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia

and nonalcoholic fatty liver disease. *Int Journ of Mol Sc*. 2014. Vol. 15 (4). 6184–6223. DOI: 10.3390/ijms15046184.

4. Dahl T. B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu Rev Nutr*. 2012. 32. 229-43. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150746.

5. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 / S. R. Kim et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. 357 (1). 150–156. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.03.105.

6. Correlation of metabolic factors with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer: development and assessment of a new predictive nomogram / H. Zhang et al. *Can Man Res.* 2021. Vol. 13. 7937–7949. DOI: 10.2147/CMAR.S335924.
7. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis / A. G. Renehan et al. *Lancet.* 2008. 371. P. 569–578.
8. Calle E. E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence. *Nat Rev Cancer.* 2004. 4. P. 579–591.
9. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 1997. 18. P. 774–800.
10. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008. 8. P. 915–928.
11. Role of adipokines chemerin, visfatin, and omentin in

- obesity and their inflammatory and metabolic implications / W. J. S. Pedro et al. *Biomedicines.* 2025. Vol. 13. 2321. DOI: 10.3390/biomedicines13102321.
12. Visfatin: a protein secreted by visceral fat / A. Fukuhara et al. *Science.* 2005. 307. 426–430.
13. Visfatin in overweight/obesity and metabolic syndrome / Y. H. Chang et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011. 93. P. 387–392.
14. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion / J. R. Revollo et al. *Cell Metab.* 2007. 6. 363–375.
15. Nampt: linking NAD biology to metabolism / A. Garten et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2009. 5. P. 528–537.
16. Visfatin promotes cancer progression via NF- $\kappa$ B pathway / H. Yang et al. *Oncol Rep.* 2016.
17. Visfatin induces proliferation via PI3K/Akt and MAPK / T. Q. Bi et al. *Oncol Lett.* 2015.

### REFERENCES

1. Hooks, O., Jhumkhwala, V., Sibson, K., Shrontz, A., Krishnan, S.S., & Ahmad, S. (2025). Diabetes, Obesity, and Endometrial Cancer: A Review. *Curr Oncol.*, 32(12), 672. DOI: 10.3390/curroncol32120672.
2. Ordeanu, I.M., Busuioc, C.J., Văduva, C.C., Pană, R.C., Petrescu, A.M., Văruț, R.M., ... & Popescu, M. (2025). Obesity as a catalyst for endometrial hyperplasia and cancer progression: a narrative review of epidemiology, molecular pathways, and prevention. *Biomedicines*, 13 (11), 2612. DOI: 10.3390/biomedicines13112612.
3. Jung, U.J., & Choi, M.S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int Journ of Mol Sc.*, 15 (4), 6184-6223. DOI: 10.3390/ijms15046184.
4. Dahl, T.B., Holm, S., Aukrust, P., & Halvorsen, B. (2012). Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu Rev Nutr.*, 32, 229-43. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150746.
5. Kim, S.R., Bae, S.K., Choi, K.S., Park, S.Y., Jun, H.O., Lee, J.Y., ... & Bae, M.K. (2007). Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun.*, 357(1), 150-6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.03.105.
6. Zhang, H., Kong, W., Han, C., Liu, T., Li, J., & Song, D. (2021). Correlation of metabolic factors with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer: development and assessment of a new predictive nomogram. *Can Man Res.*, 13. 7937-7949. DOI: 10.2147/CMAR.S335924.
7. Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M. et al. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 371, 569-578.
8. Calle, E.E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence. *Nat Rev Cancer*, 4, 579-591.
9. Dunaif, A. (1997). Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.*, 18, 774-800.
10. Pollak, M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 8, 915-928.
11. Pedro, W.J.S., Barbosa Júnior, F.V., Alves, F.N.B.R., Braga L.V., Alves, L.R., Afonso, J.P.R., ... & Capodaglio, P. (2025). Role of adipokines chemerin, visfatin, and omentin in obesity and their inflammatory and metabolic implications. *Biomedicines*, 13, 2321. DOI: 10.3390/biomedicines13102321.
12. Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M. et al. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat. *Science*, 307. 426-430.
13. Chang, Y.H., Chang, D.M., Lin, K.C. et al. (2011). Visfatin in overweight/obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.*, 93, 387-392.
14. Revollo, J.R., Körner, A., Mills, K.F. et al. (2007). Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion. *Cell Metab.*, 6, 363-375.
15. Garten, A., Petzold, S., Körner, A. et al. (2009). Nampt: linking NAD biology to metabolism. *Nat Rev Endocrinol.*, 5, 528-537.
16. Yang, H., Zhang, L. et al. (2016). Visfatin promotes cancer progression via NF- $\kappa$ B pathway. *Oncol Rep.*
17. Bi, T.Q., Che, X.M. et al. (2015). Visfatin induces proliferation via PI3K/Akt and MAPK. *Oncol Lett.*

Отримано 17.02.2026

Прийнято до друку 18.03.2026

Електронна адреса для листування: dr\_drobot@icloud.com