

DOI: 10.52705/2788-6190-2026-02-2  
УДК 618.14-007.61-06:616.379-008.64:616-092-08

# Клініко-метаболичні та прозапальні механізми формування резистентності до прогестинової терапії при рецидивуючій гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку

А. Д. Вітюк<sup>1</sup>, М. П. Дворник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Повторний розвиток гіперпластичних змін ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку асоціюється зі складною взаємодією ендокринних, метаболічних та імунзапальних механізмів. У клінічній практиці значна частина пацієнток демонструє недостатню або нестійку відповідь на стандартну прогестинову терапію, що супроводжується повторним формуванням патологічної проліферації ендометрія навіть після досягнення тимчасового морфологічного регресу.

Сучасні дослідження свідчать, що ключову роль у прогресуванні рецидивуючих форм захворювання можуть відігравати інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння, хронічне цитокін-опосередковане запалення та порушення рецепторної відповіді ендометрія на прогестерон. В умовах тривалої гіперінсулінемії та прозапальної активації формується несприятливий метаболічний фон, який підтримує проліферативні процеси та знижує ефективність гормональної терапії.

**Мета дослідження:** оцінити роль інсулінорезистентності та системного запалення у формуванні резистентності до прогестинової терапії у жінок із рецидивуючою гіперплазією ендометрія та визначити клініко-метаболичні предиктори неефективності лікування.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано протягом 2022–2026 років і мало проспективний клініко-аналітичний характер із комплексною оцінкою клінічних, метаболічних та прозапальних показників. Проведено дослідження 120 жінок віком 36–45 років. В основну групу увійшли 60 пацієнток із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. Залежно від результатів лікування жінок розподілили на пацієнток з позитивною відповіддю (n = 34) та пацієнток

**Перинатологія та репродуктологія:** від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

з недостатньою відповіддю ( $n = 26$ ). До групи порівняння включено 30 жінок із первинною гіперплазією ендометрія, до контрольної групи – 30 практично здорових жінок.

Обстеження включало клінічну, ультразвукову, гістологічну та лабораторну оцінку. Визначали індекс маси тіла, окружність талії, показники вуглеводного та ліпідного обміну, HOMA-IR, рівні інсуліну, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, естрадіолу та прогестерону.

**Результати.** У пацієток із прогестиновою резистентністю встановлено достовірно вищі показники HOMA-IR, інсуліну, IL-6, TNF- $\alpha$  та CRP порівняно з responders і контрольною групою. Найбільш виражені зміни спостерігалися у жінок з ожирінням та абдомінальним типом жирового розподілу.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між HOMA-IR і товщиною ендометрія ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), а також між IL-6 та частотою рецидивів ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ). Незалежними предикторами неефективності терапії визначено HOMA-IR  $>3,5$ , IL-6  $>7$  пг/мл, ожиріння та знижений рівень прогестерону.

**Висновки.** Інсулінорезистентність та хронічне системне запалення є важливими компонентами патогенезу прогестинової резистентності при рецидивуючій гіперплазії ендометрія. Інтеграція метаболічних і прозапальних маркерів у клінічний алгоритм дозволяє персоналізувати лікування та прогнозувати ризик рецидиву.

**Ключові слова:** рецидивуюча гіперплазія ендометрія, прогестинорезистентність, інсулінорезистентність, системне запалення, IL-6, TNF- $\alpha$ , HOMA-IR, персоналізована терапія.

У структурі гінекологічної патології гіперпластичні процеси ендометрія залишаються однією з основних причин аномальних маткових кровотеч, порушення репродуктивної функції та онкологічної настороженості у жінок пізнього репродуктивного віку [1–4]. Особливу клінічну проблему становлять рецидивуючі форми захворювання, для яких характерна нестабільна відповідь на терапію та висока частота повторного розвитку патологічних змін [2–6].

За останні роки значно змінився клінічний профіль пацієток із рецидивуючою гіперплазією ендометрія (ГЕ). Все частіше патологія поєднується з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та іншими компонентами метаболічного синдрому [5–9]. Це дозволяє розглядати рецидивуючу гіперплазію не лише як локальний ендометріальний процес, а як прояв системної метаболічної дисфункції [8–11].

Окрему увагу привертає роль хронічного низькоінтенсивного запалення. Підвищення рівнів IL-6, TNF- $\alpha$  та С-реактивного білка супроводжується зміною міжклітинної сигналізації, активацією ангиогенезу та порушенням чутливості тканин до прогестерону [9–14]. У таких умовах формується проліферативний фенотип ендометрія зі схильністю до повторного рецидивування [10–14].

Водночас на сьогодні залишаються недостатньо визначеними критерії прогнозування недостатньої відповіді на прогестинову терапію у пацієток із рецидивуючим перебігом захворювання, що і визначило актуальність цього дослідження [4, 7, 11, 15].

**Мета дослідження:** оцінити роль інсулінорезистентності та системного запалення у формуванні резистентності до прогестинової терапії у жінок із рецидивуючою ГЕ та визначити клініко-метаболічні предиктори неефективності лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне одноцентрове дослідження із залученням жінок пізнього репродуктивного віку, у яких оцінювали клінічні особливості рецидивуючих гіперпластичних процесів ендометрія та їхній взаємозв'язок із метаболічними і про-запальними змінами.

До дослідження було включено 120 жінок віком 36–45 років. Формування клінічних груп проводили з урахуванням характеру перебігу гіперпластичного процесу, наявності рецидивів та клініко-морфологічної відповіді на попереднє лікування. Обстеження і динамічне спостереження здійснювали на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та Головного військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України у 2022–2026 роках.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

До основної групи увійшли 60 жінок із рецидивуючою неатиповою гіперплазією ендометрія. До групи порівняння включено 30 жінок із первинною гіперплазією ендометрія, до контрольної групи – 30 практично здорових жінок відповідного віку без ознак структурної патології ендометрія.

У межах основної групи жінок додатково розподілили залежно від відповіді на прогестинову терапію:

- ІА група – пацієнтки з позитивною відповіддю на лікування (responders, n = 34);
- ІБ група – пацієнтки з відсутністю повного морфологічного регресу або повторним рецидивом після лікування (non-responders, n = 26).

*Критерії включення у дослідження:*

- вік 36–45 років;
- морфологічно підтверджена неатипова гіперплазія ендометрія;
- наявність  $\geq 2$  рецидивів протягом останніх 24 міс;
- відсутність гормональної терапії протягом останніх 6 міс.

*Критерії виключення з дослідження:*

- атипова гіперплазія;
- рак ендометрія;
- декомпенсований цукровий діабет;
- системні автоімунні захворювання;
- гострі запальні процеси.

Усім пацієнткам проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження; гістероскопію; гістологічне дослідження ендометрія; оцінювали ІМТ та окружність талії; визначали показники вуглеводного обміну; оцінювали HOMA-IR; визначали рівні IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP; гормональний профіль.

Клінічними методами визначали індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, рівень артеріального тиску, характер менструального циклу, частоту рецидивів, репродуктивний анамнез.

У ранню фолікулярну фазу циклу проводили гормональні дослідження: визначали фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), естрадіол, прогестерон, пролактин, тестостерон. Метаболічний профіль оцінювали глюкозу натще, інсулін, індекс HOMA-IR, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди.

Маркери системного запалення визначали С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Завдяки морфологічним та інструментальним методам усім пацієнткам виконували гістероскопію, роздільне діагностичне вишкрібання, гістологічне дослідження ендометрія, трансвагінальне ультразвукове дослідження, доплерометрію матково-ендометріального кровотоку.

Ефективність лікування оцінювали через 6 та 12 міс після завершення терапії.

Статистичне оброблення результатів проводили із застосуванням програм SPSS 26.0 та Statistica 12.0. Для порівняння кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента та ANOVA. Кореляційний аналіз виконували за методом Пірсона. Незалежні предиктори резистентності визначали за допомогою багатofакторної логістичної регресії з розрахунком OR та 95 % ДІ. Прогностичну цінність моделі оцінювали методом ROC-аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження проведено порівняльний аналіз основних клініко-метаболічних характеристик пацієнток. Особливу увагу приділяли оцінюванню антропометричних параметрів, показників вуглеводного обміну та вираженості інсулінорезистентності, оскільки саме ці фактори сьгодні розглядаються як один із ключових патогенетичних механізмів формування рецидивуючої гіперплазії ендометрія [5–8].

На етапі первинної клінічної оцінки встановлено, що пацієнтки ІБ групи характеризувалися більш несприятливим метаболічним профілем. У них частіше спостерігалися абдомінальне ожиріння, збільшення окружності талії та ознаки порушення вуглеводного обміну (табл. 1).

Порівняння антропометричних і метаболічних показників засвідчило чітке відокремлення ІБ групи за профілем інсулінорезистентності. Вищі значення НОМА-ІR та інсуліну натще у цих пацієнток вказують на наявність метаболічного фону, здатного підтримувати проліферативну активність ендометрія незалежно від проведеної гормональної терапії. Саме тому у пацієнток із неповною відповіддю на лікування метаболічні зміни слід розглядати не як супутній стан, а як активний чинник збереження патологічної проліферації [8, 11, 13].

Важливо, що у пацієнток ІБ групи поєднання ожиріння та інсулінорезистентності супроводжувалося більшою частотою повторних рецидивів та більшою товщиною ендометрія за даними ультразвукового дослідження. Це дозволяє розглядати метаболічні порушення не лише як супутній фон, а як безпосередній компонент патогенезу рецидивуючої гіперплазії ендометрія.

Таблиця 1

### Клініко-метаболічна характеристика пацієнток досліджуваних груп

Показник	ІА група, n = 34	ІБ група, n = 26	Контроль, n = 30
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 ± 3,9	31,4 ± 4,6*	24,6 ± 2,8
Окружність талії, см	88,6 ± 7,1	97,2 ± 8,4*	79,4 ± 5,8
Інсулін, мкОд/мл	13,2 ± 3,8	19,6 ± 5,4*	8,9 ± 2,1
НОМА-ІR	2,9 ± 0,8	4,6 ± 1,2*	1,8 ± 0,5

*Примітка.* Дані наведено як  $M \pm SD$ .

- різниця статистично значуща порівняно з ІА групою та контрольною групою,  $p < 0,05$ ;

- ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2

**Маркери системного запалення у пацієнток досліджуваних груп**

Показник	ІА група, n = 34	ІБ група, n = 26	Контроль, n = 30
CRP, мг/л	3,8 ± 1,4	7,2 ± 1,9*	1,9 ± 0,7
IL-6, пг/мл	5,1 ± 1,8	9,4 ± 2,7*	2,8 ± 1,1
TNF-α, пг/мл	7,4 ± 2,2	12,6 ± 3,1*	4,1 ± 1,3

Примітка. Дані наведено як  $M \pm SD$ ;

- різниця статистично значуща порівняно з ІА групою та контрольною групою,  $p < 0,05$ ;

- CRP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin-6; TNF-α – tumor necrosis factor alpha.

Наступним етапом дослідження була оцінка прозапального профілю пацієнток. Аналіз рівнів IL-6, TNF-α та CRP дозволив встановити виражену активацію системного запалення у жінок із недостатньою відповіддю на прогестинову терапію.

Встановлено, що найвищі показники прозапальних цитокінів реєструвалися саме у пацієнток ІБ групи, що може свідчити про тісний взаємозв'язок між хронічним запаленням, інсулінорезистентністю та патологічною проліферацією ендометрія.

Підвищення IL-6, TNF-α та CRP у пацієнток ІБ групи вказує на участь системної запальної відповіді у формуванні нестійкого терапевтичного ефекту. Такий прозапальний профіль може змінювати локальне ендометріальне мікросередовище, посилювати ангіогенез, оксидативний стрес і знижувати чутливість тканини до прогестеронового впливу. Поєднання цитокінової активації з інсулінорезистентністю формує несприятливий біологічний фон для повторного розвитку гіперпластичних змін.

Особливу увагу привертає поєднання високих рівнів IL-6 та TNF-α з вираженою інсулінорезистентністю. Імовірно, саме така комбінація створює умови для формування так званого метаболічно підтримуваного проліферативного фенотипу ендометрія, за якого чутливість до прогестинової терапії поступово знижується.

Крім того, хронічне системне запалення може змінювати експресію прогестеронових рецепторів, активувати ангіогенез, підтримувати оксидативний стрес, посилювати клітинну проліферацію.

Це частково пояснює, чому навіть після тимчасового морфологічного регресу у частини пацієнток виникають повторні рецидиви захворювання.

Для оцінки взаємозв'язку між клінічними, метаболічними та прозапальними показниками проведено кореляційний аналіз.

Встановлено прямий статистично значущий зв'язок між HOMA-IR та товщиною ендометрія ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ); IL-6 та частотою рецидивів ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ); TNF-α та тривалістю захворювання ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, збільшення вираженості інсулінорезистентності та системного запалення супроводжувалося більш тяжким та рецидивуючим перебігом патологічного процесу.

Для визначення прогностичної цінності досліджуваних маркерів проведено ROC-аналіз.

Для більш наочного представлення прогностичної цінності досліджуваних маркерів проведено ROC-аналіз із побудовою ROC-кривих для HOMA-IR, IL-6 та TNF-α (рисунок). Даний метод дозволяє оцінити здатність показника прогнозувати ризик недостатньої відповіді на прогестинову терапію у пацієнток із рецидивуючими гіперпластичними процесами ендометрія.

**Прогностична значущість метаболічних та прозапальних маркерів щодо ризику недостатньої відповіді на прогестинову терапію**

Показник	AUC	Чутливість	Специфічність
НОМА-IR	0,81	78,4 %	74,1 %
IL-6	0,79	73,6 %	71,8 %
TNF- $\alpha$	0,74	69,2 %	68,1 %

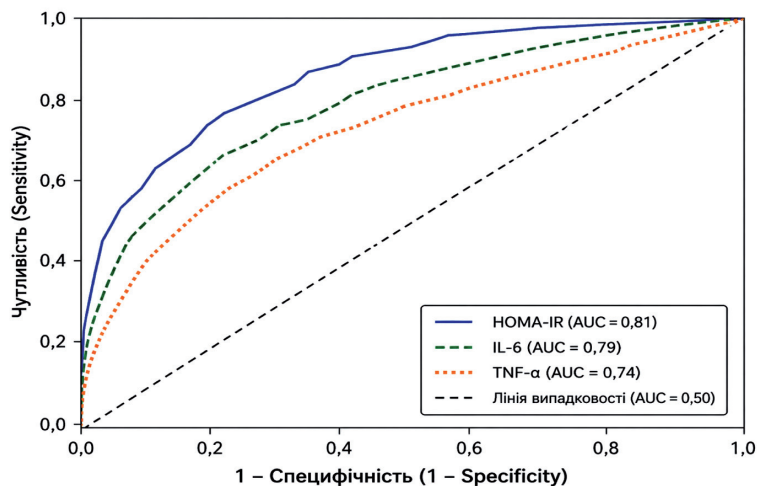
Примітка. AUC – площа під ROC-кривою.

Під час аналізу ROC-кривих принципово важливими були:

- площа під ROC-кривою (AUC), яка відображає загальну прогностичну точність маркера; співвідношення чутливості та специфічності;
- здатність маркера диференціювати пацієнок із високим ризиком прогестинової резистентності.

Встановлено, що найбільшу прогностичну значущість продемонстрував показник НОМА-IR (AUC = 0,81), що свідчить про високий рівень діагностичної точності та підтверджує важливу роль інсулінорезистентності у формуванні недостатньої відповіді на лікування. Достатньо високі показники AUC також були характерні для IL-6 (AUC = 0,79), що підтверджує суттєвий вплив хронічного системного запалення на перебіг патологічного процесу (див. рисунок).

Менш виражену, однак статистично значущу прогностичну цінність продемонстрував TNF- $\alpha$  (AUC = 0,74), який, імовірно, бере участь у підтриманні прозапально-го проліферативного мікросередовища ендометрія.



**ROC-аналіз прогностичної значущості НОМА-IR, IL-6 та TNF- $\alpha$  щодо ризику недостатньої відповіді на прогестинову терапію**

Таким чином, результати ROC-аналізу підтверджують доцільність комплексної оцінки метаболічних та прозапальних маркерів для прогнозування ризику прогестинової резистентності та персоналізації терапевтичної тактики у пацієнок із рецидивуючими формами гіперплазії ендометрія.

Отримані результати підтверджують високу прогностичну значущість HOMA-IR та IL-6 щодо ризику недостатньої ефективності прогестинової терапії.

Особливо важливо, що поєднання метаболічних та прозапальних порушень дозволяє більш точно прогнозувати ризик повторного рецидиву, ніж оцінка лише морфологічних характеристик ендометрія.

Саме тому комплексний підхід до ведення таких пацієнок повинен включати:

- оцінку метаболічного статусу;
- контроль системного запалення;
- персоналізовану гормональну терапію;
- корекцію факторів ризику метаболічного синдрому.

Проведений аналіз продемонстрував, що недостатня відповідь на прогестинову терапію формується не ізольовано, а на тлі поєднання метаболічної дисфункції та цитокинової активації [5–10]. Найбільш несприятливий профіль мали пацієнтки ІБ групи, у яких підвищення HOMA-IR поєднувалося з вищими рівнями IL-6, TNF- $\alpha$  та CRP [8–14]. Така комбінація може підтримувати проліферативну активність ендометрія навіть після тимчасового морфологічного покращення [9–14].

Клінічна цінність цих результатів полягає в тому, що стандартна оцінка лише гістологічної картини не дозволяє повною мірою прогнозувати подальший перебіг захворювання [2, 4, 7]. У пацієнок із метаболічно несприятливим фенотипом ендометрії залишається функціонально вразливим до повторної проліферації, а тому ізольоване призначення прогестинів може не забезпечувати тривалого контролю захворювання [8, 11, 13].

Показники HOMA-IR та IL-6 у цьому контексті мають не лише лабораторне, а й клініко-прогностичне значення [10–14]. Їх включення до алгоритму спостереження дозволяє раніше виділяти пацієнок високого ризику, яким потрібна не тільки гормональна терапія, а й корекція інсулінорезистентності, маси тіла та системного запалення.

Практичне значення дослідження полягає у можливості персоналізації лікувальної тактики. У пацієнок із вираженою інсулінорезистентністю доцільним є не лише застосування прогестинової терапії, але й комплексна корекція метаболічних порушень, модифікація способу життя та контроль хронічного системного запалення [7–10, 14, 15].

## ВИСНОВКИ

1. У жінок із рецидивуючою гіперплазією ендометрія прогестинова резистентність асоціюється з вираженими проявами інсулінорезистентності та хронічного системного запалення.

2. Найбільш несприятливий клініко-метаболічний профіль спостерігається у пацієнок ІБ групи, для яких характерні високі показники HOMA-IR, IL-6, TNF- $\alpha$  та абдомінальне ожиріння.

3. ROC-аналіз підтвердив високу прогностичну цінність HOMA-IR та IL-6 щодо ризику недостатньої відповіді на прогестинову терапію, що дозволяє розглядати їх як потенційні маркери персоналізації лікування.

4. Наростання інсулінорезистентності та системного запалення асоціюється з більш тяжким перебігом патологічного процесу та вищою частотою рецидивів.

5. Інтеграція метаболічних і прозапальних маркерів у клінічний алгоритм дозволяє персоналізувати лікувальну тактику та прогнозувати ризик повторного рецидиву.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення молекулярних механізмів прогестинової резистентності у жінок із рецидивуючою гіперплазією ендометрія, зокрема оцінка експресії прогестеронових рецепторів, PTEN, Ki-67 та маркерів ангиогенезу.

Доцільним також є проведення проспективних досліджень щодо ефективності комбінованої терапії, яка поєднує прогестини з корекцією інсулінорезистентності та системного запалення, а також розроблення персоналізованих прогностичних моделей ризику рецидиву захворювання.

## Clinical, metabolic and pro-inflammatory mechanisms of progesterone resistance formation in recurrent endometrial hyperplasia in women of late reproductive age

A. D. Vitiuk, M. P. Dvornyk

Recurrent hyperplastic changes of the endometrium in women of late reproductive age are increasingly associated with metabolic and inflammatory disturbances that may influence the response to hormonal therapy. In clinical practice, a considerable proportion of patients demonstrate incomplete regression of endometrial proliferation or repeated recurrence after conservative progestin treatment.

Recent evidence suggests that obesity, insulin resistance, chronic low-grade inflammation, and altered progesterone receptor sensitivity may contribute to persistence of proliferative endometrial changes. Long-term metabolic imbalance accompanied by elevated inflammatory cytokines creates conditions that may reduce the effectiveness of progestin therapy and support recurrent disease progression [8–12].

*The objective:* to evaluate the role of insulin resistance and systemic inflammation in the development of resistance to progestin therapy in women with recurrent endometrial hyperplasia and to identify clinical and metabolic predictors of treatment failure.

**Materials and methods.** A prospective cohort clinical and laboratory study was conducted involving 120 women aged 36–45 years. The main group consisted of 60 patients with recurrent non-atypical endometrial hyperplasia. Depending on treatment outcomes, patients were divided into responders ( $n = 34$ ) and non-responders ( $n = 26$ ). The comparison group included 30 women with primary endometrial hyperplasia, while the control group consisted of 30 apparently healthy women.

The examination included clinical, ultrasound, histological, and laboratory assessment. Body mass index, waist circumference, carbohydrate and lipid metabolism parameters, HOMA-IR, insulin, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, estradiol, and progesterone levels were determined.

**Results.** Patients with progesterone resistance demonstrated significantly higher levels of HOMA-IR, insulin, IL-6, TNF- $\alpha$ , and CRP compared with responders and the control group. The most pronounced changes were observed in women with obesity and abdominal fat distribution. A direct correlation was identified between HOMA-IR and endometrial thickness ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.001$ ), as well as between IL-6 levels and recurrence frequency ( $r = 0.44$ ;  $p < 0.01$ ). Independent predictors of ineffective therapy included HOMA-IR  $> 3.5$ , IL-6  $> 7$  pg/mL, obesity, and decreased progesterone levels.

**Conclusions.** Insulin resistance and chronic systemic inflammation are important components of the pathogenesis of progesterone resistance in recurrent endometrial hyperplasia. Integration of metabolic and pro-inflammatory markers into clinical algorithms makes it possible to personalize treatment and predict the risk of recurrence.

**Keywords:** recurrent endometrial hyperplasia, progesterone resistance, insulin resistance, systemic inflammation, IL-6, TNF- $\alpha$ , HOMA-IR, personalized therapy.

### Відомості про авторів

**Вітюк Алла Дмитрівна** – ПЗВО «Академія Добробут», м. Київ

ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: [allaventura84@gmail.com](mailto:allaventura84@gmail.com)

**Дворник Марія Павлівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені

П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0009-0007-5976-1022; e-mail: [dvornik19881201@gmail.com](mailto:dvornik19881201@gmail.com)

### Information about the authors

**Vitiuk Alla D.** – PIHE “Dobrobut Academy”, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: [allaventura84@gmail.com](mailto:allaventura84@gmail.com)

**Dvornyk Maria P.** – Shupuk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0009-0007-5976-1022; e-mail: [dvornik19881201@gmail.com](mailto:dvornik19881201@gmail.com)

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhász-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2022;306:407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-021-06380-5>
2. Ding Y, Fan Y, Li X, Wang Y, Wang J, Tian L. Metabolic syndrome is an independent risk factor for time to complete remission of fertility-sparing treatment in atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma patients. Reproductive Biology and Endocrinology. 2022;20:134. DOI: 10.1186/s12958-022-01006-0. URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-022-01006-0>
3. Šišljagić D, Hafner D, Vranešić Bender D, Tadin I. The interplay of uterine health and obesity: impact of adiposity and endocrine interactions. Biomedicines. 2024;12(12):2801. DOI: 10.3390/biomedicines12122801. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/12/2801>
4. Lv M, Zhang X, et al. Progesterin resistance and corresponding management of endometrial carcinoma and hyperplasia. Frontiers in Oncology. 2022;12:1030311. DOI: 10.3389/fonc.2022.1030311. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1030311/full>
5. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2018;231:104–110. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211518305134>
6. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2019;98(9):1086–1099. DOI: 10.1111/aogs.13587. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13587>
7. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;9:CD012658. DOI: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012658.pub2/full>
8. Mu N, Wang Y, Yang J, et al. Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer. Oncology Letters. 2020;20(5):156. DOI: 10.3892/ol.2020.12017. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.12017>
9. Kong W, et al. A prospective cohort study of metformin as an adjuvant therapy for fertility-sparing treatment in patients with endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:849794. DOI: 10.3389/fendo.2022.849794. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.849794/full>
10. Kuai D, Liang L, Wang Y, et al. Weight-loss and metformin-use improve the reversal rate in patients with endometrial hyperplasia. International Journal of Women's Health. 2024;16:1801–1812. DOI: 10.2147/IJWH.S489778. URL: <https://>

- [www.dovepress.com/weight-loss-and-metformin-use-improve-the-reversal-rate-in-patients-wi-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH](http://www.dovepress.com/weight-loss-and-metformin-use-improve-the-reversal-rate-in-patients-wi-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH)
11. Pérez-Martín AR, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Cancers*. 2022;14(19):4999. DOI: 10.3390/cancers14194999. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/19/4999>
  12. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, et al. Insulin resistance and endometrial cancer. *Cancers*. 2020;12(9):2559. DOI: 10.3390/cancers12092559. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2559>
  13. Hernandez AV, Pasupuleti VA, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2015;51(18):2747–2758. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804915008515>
  14. Terlikowska KM, et al. Clinical value of selected markers of angiogenesis, inflammation, insulin resistance and obesity in type 1 endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2020;20:921. DOI: 10.1186/s12885-020-07415-x. URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07415-x>
  15. Wang L, Yu X, Deng Q, Wang Y, Qin J. A review of the risk factors associated with endometrial hyperplasia in the premenopausal period. *Diagnostics*. 2024;14(12):1358. DOI: 10.3390/diagnostics14121358. URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/12/1358>
  16. Chou AJ, et al. Endometrial atypical hyperplasia and risk of progression to cancer. *Diagnostics*. 2024;14(22):2471. DOI: 10.3390/diagnostics14222471. URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/22/2471>
  17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(4):1006–1026. DOI: 10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798986/>
  18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometrial intraepithelial neoplasia or atypical endometrial hyperplasia. *Clinical Consensus*. 2023. URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-consensus/articles/2023/09/management-of-endometrial-intraepithelial-neoplasia-or-atypical-endometrial-hyperplasia>
  19. Горбунова ОВ, Дворник МП. Гормонально-метаболичні предиктори рецидивуючої гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2025;5(4):70–76. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-10. URL: <https://journals.zsmu.edu.ua/index.php/prp/article/view/2788-6190-2025-4-10>
  20. Дворник МП. Персоналізований алгоритм лікування та прогностична модель ризику рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2026;6(1):41–52. DOI: 10.52705/2788-6190-2026-01-5. URL: <https://journals.zsmu.edu.ua/index.php/prp/article/view/2788-6190-2026-01-5>

*Стаття надійшла до редакції 20.04.2026.*

*Прийнята до друку 18.05.2026*

*Опубліковано 19.06.2026*