

©С. В. Хміль^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0892-9861>

©Ю. Б. Перак¹ <https://orcid.org/0000-0003-0786-615X>

©С. О. Галникіна^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-2062-5529>

©М. С. Хміль^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9263-2069>

©А. С. Хміль Досвальд^{1,2} <https://orcid.org/0009-0003-9137-1332>

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

²Медичний центр "Клініка професора Стефана Хміля", Тернопіль, Україна

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ПРОЦЕС ІМПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНА

РЕЗЮМЕ. Безпліддя є однією з основних проблем репродуктивної медицини. Зокрема, у жінок із СПКЯ це супроводжується інсулінорезистентністю та метаболічними порушеннями, що негативно впливають на овуляцію, якість ооцитів та імплантаційну здатність ендометрія. Допоміжні репродуктивні технології, а саме екстракорпоральне запліднення, є провідними методиками лікування таких пацієнок, однак їх ефективність часто знижується через порушення рецептивності ендометрія.

Мета роботи – проаналізувати вплив метаболічних порушень при СПКЯ на імплантацію ембріона, зокрема через гормональні та запальні механізми, на основі сучасних наукових досліджень.

Матеріал і методи. Проведено аналіз наукових публікацій з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за останні 10 років. Відбиралися рецензовані статті, що висвітлюють молекулярні механізми інсулінорезистентності, зміни ендометріального мікрооточення та їхній вплив на імплантацію.

Результати. Імплантація ембріона – це складний процес, що залежить від злагодженої взаємодії ендокринної, імунної та судинної систем, а також рецептивності ендометрія. При синдромі полікістозних яєчників порушення імплантації зумовлені гормональним дисбалансом, інсулінорезистентністю, дефектами ангиогенезу та хронічним запаленням, що знижує ймовірність успішного прикріплення ембріона; додатково метаболічний синдром погіршує рецептивність ендометрія через оксидативний стрес і порушення імунної толерантності. Рандомізовані дослідження та мета-аналізи свідчать, що не лише якісні характеристики ембріона, а й адекватна корекція імплантаційних порушень при СПКЯ та індивідуалізовані підходи до підготовки ендометрія перед імплантацією в програмах ЕКЗ є ключовими факторами успішності лікування безпліддя у даній когорті пацієнтів.

Висновки. Мультифакторний підхід до лікування безпліддя у пацієнок із СПКЯ та метаболічним синдромом включає корекцію способу життя, метаболічну та антиоксидантну терапію, що сприяє покращенню гормонального балансу, фолікулогенезу та рецептивності ендометрія. Персоналізований підхід до визначення вікна імплантації та застосування тесту ERA дозволяє підвищити ефективність ЕКЗ, знижуючи ризики невдалих імплантацій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; синдром полікістозних яєчників; метаболічний синдром; імплантація ембріона; вагітність; репродуктивні втрати; інсулінорезистентність; гормони.

Вступ. Безпліддя є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що охоплює значну частину населення репродуктивного віку [1]. Однією з основних причин безпліддя у жінок є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), який уражає до 15 % жінок у репродуктивному віці [2]. Ця патологія характеризується порушенням оваріальної функції, нерегулярним менструальним циклом, гіперандрогенією та інсулінорезистентністю [3–6]. У свою чергу, метаболічний синдром (МС), що супроводжується ожирінням, дисліпідемією та гіперінсулінемією, також має тісний зв'язок із СПКЯ, значно погіршуючи репродуктивні результати [7, 8]. Проблеми, пов'язані з лікуванням цих патологій, включають складність досягнення овуляції, високий ризик викиднів, а також порушення

нормального розвитку ендометрія, що ускладнює імплантацію ембріона [9].

Довгий час лікування безпліддя у пацієнок із СПКЯ та МС обмежувалося лише медикаментозною стимуляцією овуляції, що дозволяло досягати овуляції, але не завжди забезпечувало високі шанси на вагітність [10]. Зокрема, у пацієнок з інсулінорезистентністю та гіперандрогенією, характерними для СПКЯ та МС, використання традиційних методів стимуляції часто не приводило до стабільних результатів [11]. Однак, у сучасних умовах допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зокрема цикли екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та ембріотрансферу, стали основними методиками для вирішення проблеми безпліддя у таких пацієнок [12]. Вони дозволяють обійти труд-

нощі, пов'язані з порушенням овуляції, гормональними дисфункціями та іншими проблемами, які можуть впливати на репродуктивний потенціал. Однак, незважаючи на досягнення в галузі ЕКЗ, ефективність цих процедур не завжди є високою, особливо у жінок із СПКЯ та МС [13, 14]. Основною проблемою, що знижує результативність ЕКЗ, є порушення рецептивності ендометрія, що безпосередньо впливає на здатність до імплантації ембріона [15, 16].

Мета роботи. Виявити основні молекулярні та фізіологічні зміни, що виникають при метаболічних порушеннях у пацієток із СПКЯ, а також оцінити їх вплив на здатність до імплантації, зокрема через гормональні, запальні та інші механізми, шляхом аналізу сучасної наукової літератури.

Матеріал і методи дослідження. Аналітичний огляд наукових статей виконано із застосуванням системного підходу, зокрема методів інформаційного аналізу та синтезу даних. Проведено пошук, відбір та аналіз наукових праць щодо впливу інсулінорезистентності при синдромі полікістозних яєчників на процес імплантації ембріона у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. До аналізу включено оригінальні дослідження, мета-аналізи та систематичні огляди, опубліковані протягом останніх 10 років. Основними критеріями відбору були: рецензовані наукові публікації, що містять дані про молекулярні механізми інсулінорезистентності, зміни ендометріального мікрооточення та їхній зв'язок з імплантаційним потенціалом ембріона. Виключені були неопубліковані матеріали, тези конференцій та нерезцензовані джерела. Аналіз отриманих даних включав узагальнення основних механізмів патогенетичного впливу інсулінорезистентності на ендометріальну рецептивність, оцінку клінічних наслідків та перспективні терапевтичні стратегії.

Результати. Імплантація ембріона – складний багатоетапний процес, що потребує ідеальної координації між ендокринною, імунною та судинною системами, а також відповідного стану порожнини матки, ендометрія і високого імплантаційного потенціалу ембріона [17]. Вона складається з трьох основних послідовних етапів: спершу апоозиції, тоді адгезії бластоцисти до ендометрія та інвазії трофобласта [18–24].

Апоозицією називають контакт бластоцисти з потенційним місцем імплантації, найчастіше це верхня і задня стінки матки в середньосагітальній площині. Цей процес починається через 2–4 дні після потрапляння морули в порожнину матки. На цьому етапі ендометрій стає сприйнятливим до імплантації завдяки змінам у судинній проникності та впливу простагландинів, зокрема простагландину E2. Імплантація супроводжується локальною

прозапальною реакцією, що включає зміну експресії молекул адгезії (інтегрини, селектини, кадгерини), секрецію ліпідних медіаторів, цитокінів (LIF, IL-6), факторів росту (VEGF, IGF) [19, 20]. Важливу роль відіграє зміна експресії глікоделіну А та муцинів (MUC1), які регулюють адгезію. Одночасно зі змінами ендометрія бластоциста диференціюється у внутрішню клітинну масу (ембріон) та трофобласту (майбутню плаценту) [21].

До цього етапу відбуваються зміни в ендометрії, опосередковані впливом прогестерону, що секретується жовтим тілом. Перехід у секреторну фазу забезпечують гландулярні клітини ендометрія, які починають активно продукувати глікопротеїни, ферменти, фактори росту та цитокіни. Відбувається накопичення глікогену в цитоплазмі клітин, що забезпечує енергетичну підтримку для потенційного ембріона. Формується характерна структура: стромальні клітини зазнають декомпактної трансформації, стаючи більш пухкими, що полегшує вторгнення трофобласта. Збільшується кількість спіральних артерій, що забезпечує адекватне кровопостачання ендометрія. Завдяки цим змінам формується рецептивний ендометрій, готовий до імплантації у визначений період – вікно імплантації (приблизно з 6 по 10 день після овуляції, що відповідає 19–23 дню 28-денного менструального циклу) [17, 22].

Адгезія бластоцисти до рецептивного епітелію ендометрія є критичним етапом імплантації. Відбувається взаємодія рецепторів трофобласта та ендометрія, активуються внутрішньоклітинні сигнальні каскади PI3K/АКТ та MAPK, які стимулюють проліферацію трофобласта та його подальшу інвазію. Формується імунологічна толерантність (баланс Th1/Th2 клітин-хелперів, секреція TGF- β , HLA-G), що запобігає відторгненню ембріона [20].

Після адгезії трофобластні клітини починають проникати у тканини матки. Це включає руйнування базальної мембрани ендометрія та вторгнення в його строму. Трофобластні клітини диференціюються у цитотрофобласти та синцитіотрофобласти, які руйнують стінки материнських спіральних артерій, перетворюючи їх у широкі синусоїдальні судини. Це забезпечує низький судинний опір та високий кровотік між матір'ю та ембріоном. Ферменти, такі як матричні металопротеїнази (MMP) та активатори плазміногену, відіграють ключову роль у деградації позаклітинного матриксу, що сприяє міграції трофобластних клітин [23]. Васкуляризація стимулюється факторами росту VEGF, PlGF, IGF, що забезпечує розвиток плаценти.

У відповідь на інвазію трофобласта стромальні клітини ендометрія піддаються децидуалізації,

що забезпечує підтримку раннього розвитку ембріона. Важливу роль у процесі децидуалізації відіграють цитокіни, такі як LIF (фактор, що пригнічує лейкемію), інтерлейкіни (IL-1, IL-6) та гепаринз'язуючий епідермальний фактор росту (HB-EGF) [20]. Недостатня інвазія трофобластів може призвести до ускладнень вагітності, таких як затримка внутрішньоутробного росту плода (IUGR) або прееклампсія [24].

Фізіологічний перебіг імплантації залежить від чітко координованого гормонального впливу, рецептивності ендометрія та збалансованої імунної відповіді. Проте різні субфертильні стани можуть впливати на цей процес. У жінок із синдромом полікістозних яєчників виникають порушення на усіх ланках – від розладів овуляції до дефектного запліднення та імплантації і, відповідно, безпліддя [25]. Це свідчить про те, що ановуляція не є єдиною причиною безпліддя у пацієнток з СПКЯ, а поширеність ранніх акушерських втрат вказує напрямок наукового пошуку для розв'язання комплексної проблеми ендокринного жіночого безпліддя.

За даними різних досліджень встановлено, що низький відсоток імплантації та підвищена частота викиднів обумовлені не тільки поганою якістю ооцитів, а й патологією ендометрія [24]. Саме тому при використанні циклів із донорськими ембріонами частота успішних вагітностей після ЕКЗ у пацієнток з СПКЯ залишалась низькою [26]. Серед можливих причин і факторів виділяють гормональний дисбаланс (високі рівні вільного тестостерону та ЛГ у сироватці крові), порушення лютеїнової фази менструального циклу, аномальну експресію генів ендометрія, перебування рецепторів статевих гормонів тощо.

Основними патогенетичними порушеннями при СПКЯ є гіперандрогенія, гіперінсулінемія, дефект лютеальної фази та хронічне запалення [25]. Гіперандрогенія впливає на ендометріальну рецептивність, знижуючи експресію ключових молекул, таких як LIF, HOXA10 і HOXA11, що необхідні для прикріплення бластоцисти [27]. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність призводять до порушення ангиогенезу через дисфункцію ендотелію та змінену експресію VEGF [28, 29]. Дефект лютеальної фази спричиняє недостатню продукцію прогестерону, що унеможлиблює повноцінну секреторну трансформацію ендометрія, тоді як хронічне запалення, зумовлене підвищеними рівнями TNF- α і IL-6, сприяє гіперпроліферації без адекватної децидуалізації.

Як наслідок, у жінок із СПКЯ може відзначатися зменшення або зміщення вікна імплантації, що знижує ймовірність прикріплення ембріона. Дефекти адгезії та інвазії трофобласта можуть бути

пов'язані зі зниженою експресією $\alpha\beta 3$ -інтегринів і селектинів, що критично важливі для взаємодії ембріона з ендометрієм. Крім того, порушення судинного тону та гіперперфузія ендометрія внаслідок дисфункції ангиогенезу створюють несприятливі умови для нормального розвитку вагітності.

Метаболічний синдром, що часто супроводжує СПКЯ, також негативно впливає на імплантацію. Хронічне запалення та підвищений рівень прозапальних цитокінів порушують баланс між прозапальними імунними факторами та механізмами імунної толерантності, необхідними для успішної імплантації. Інсулінорезистентність змінює експресію генів, відповідальних за рецептивність ендометрія, зокрема HOXA10 та LIF, що може значно зменшувати ймовірність прикріплення ембріона. Надлишок андрогенів призводить до дисбалансу стероїдних гормонів, що негативно впливає на підготовку ендометрія до імплантації.

Порушення ангиогенезу, викликане зниженим рівнем VEGF і PlGF, призводить до недостатнього кровопостачання ендометрія, що ускладнює формування адекватного мікросередовища для імплантації [29]. Окислювальний стрес активує NF- κ B, що підтримує хронічний запальний стан і посилює порушення рецептивності ендометрія. Це, своєю чергою, може призводити до імплантаційної недостатності, підвищеного ризику ранніх втрат вагітності та невиношування [25].

Таким чином, порушення імплантації при СПКЯ є результатом комплексного впливу гормональних, метаболічних та імунних факторів [30]. Глибше розуміння цих механізмів може сприяти розробці ефективних методів корекції імплантаційних порушень у жінок із цим синдромом.

Обговорення. Для підвищення результативності ЕКЗ у пацієнток із СПКЯ та метаболічним синдромом активно розробляються патогенетично обґрунтовані методи корекції. Вони спрямовані на покращення оваріальної функції, підвищення рецептивності ендометрія та мінімізацію впливу метаболічних і запальних порушень.

Першим етапом є нормалізація способу життя, включаючи контроль маси тіла, фізичну активність та управління стресом, що має значний вплив на репродуктивні результати, зокрема на імплантацію ембріона та ефективність програм ЕКЗ [31, 32]. Зниження маси тіла у жінок із СПКЯ та метаболічним синдромом може покращити овуляцію, збільшити кількість якісних ооцитів та знизити ризик розвитку ускладнень, таких як синдром гіперстимуляції яєчників [33]. Регулярна фізична активність сприяє нормалізації гормонального фону, зокрема зменшенню рівня андрогенів та покращенню чутливості до інсуліну, що позитивно впливає на стан ендометрія і його рецеп-

тивність до імплантації [34]. Водночас, оптимізація рівня стресу та здоровий режим сну допомагають підтримувати стабільний рівень гормонів, що також сприяє кращій рецептивності ендометрія та підвищує ймовірність успішної імплантації ембріона [35]. Оскільки всі ці фактори можуть покращити загальні результати програми ЕКЗ, їх впровадження на етапі підготовки до циклу стимуляції або перенесення ембріона має важливе значення для досягнення бажаного результату.

Наступним кроком може бути застосування нутритивної підтримки у вигляді полівітамінів та біологічно активних добавок для комплексної підготовки до вагітності та корекції дефіцитів макро- і мікроелементів, а також метаболічних змін [36]. Одним із ключових напрямків метаболічної та антиоксидатної терапії є використання препаратів, що нормалізують інсуліновий метаболізм і зменшують оксидативний стрес [37]. Серед них вітамін В8 (інозитол), в тому числі комбінація міо-інозитулу та D-хіро-інозитулу, L-карнітин та α -ліпоєва кислота, які за даними багатьох мета-аналізів ефективно знижують рівень оксидативного стресу та запальних процесів, що позитивно впливає на якість ооцитів та ембріонів [38, 39]. Метформін як інсуліносенситайзер широко застосовується при тяжкій інсулінорезистентності, покращуючи оваріальну функцію та сприяючи нормалізації рівня інсуліну [40]. Дослідження також підтверджують його роль у підвищенні ймовірності імплантації та зниженні ризику синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) при ЕКЗ [28].

Комбінація міо-інозитулу (MI) та D-хіро-інозитулу (DCI) у фізіологічному співвідношенні 40:1 є найбільш ефективною для корекції метаболічних і гормональних порушень при синдромі полікістозних яєчників [41–45]. Це співвідношення відображає природний баланс інозитолів у тканинах, включаючи фолікулярну рідину та ендометрій, що забезпечує оптимальну корекцію порушень. Міо-інозитол бере участь у передачі сигналів інсуліну та регулює роботу оваріальних клітин, тоді як D-хіро-інозитол залучений до глікозного метаболізму та синтезу андрогенів. У пацієнток із СПКЯ порушений баланс між MI та DCI: в яєчниках відбувається надмірне перетворення MI у DCI, що сприяє гіперпродукції андрогенів, а в інших тканинах, таких як м'язи та печінка, спостерігається дефіцит DCI, що призводить до інсулінорезистентності [46]. Якщо застосовувати надмірні дози DCI, це може погіршити якість ооцитів, тому фізіологічне співвідношення 40:1 найефективніше відновлює баланс між чутливістю до інсуліну та функцією яєчників [47, 48]. Ця комбінація має численні переваги для пацієнток із СПКЯ та метаболічним синдромом. Вона покращує чутливість

до інсуліну, що знижує рівень інсуліну в крові і допомагає зменшити гіперінсулінемію [45]. Одnocześnie знижується рівень андрогенів, що позитивно впливає на симптоми гіперандрогенізму, такі як акне і гірсутизм. Покращення оваріальної функції сприяє нормальному фолікулогенезу, відновленню овуляції та зниженню ризиків синдрому гіперстимуляції яєчників, а підвищення якості ооцитів покращує результати ЕКЗ [49]. Крім того, ця комбінація сприяє рецептивності ендометрія, що підвищує шанси на успішну імплантацію ембріона [50].

Даними досліджень доведено, що у жінок із СПКЯ та метаболічним синдромом вікно імплантації може бути зміщене, що погіршує ефективність ЕКЗ [51]. Тест ERA (Endometrial Receptivity Analysis) дозволяє виявити зміщення цього вікна, яке може бути передчасним або запізним, що означає, що ендометрій не є рецептивним у стандартний період, коли зазвичай проводять перенесення ембріона [24]. Основними механізмами зміщення вікна імплантації є гіперінсулінемія, яка змінює експресію генів рецептивності ендометрія, хронічний запальний процес, що змінює мікрооточення ендометрія та його чутливість до гормонів, порушення секреції прогестерону, а також гіперандрогенія, яка негативно впливає на рецептивність ендометрія [52]. Дослідження показують, що у 20 % загальної популяції та у 25 % жінок з повторними невдачами імплантації тест ERA виявляє нерецептивний ендометрій у стандартний період перенесення ембріона, а зміщення вікна імплантації може бути до 12–24 годин або більше, що вимагає персоналізованого вибору для ембріотрансферу [53]. Втім, даних щодо поширеності цієї проблеми саме серед пацієнток із СПКЯ поки недостатньо.

Підсумовуючи проаналізовані дані, варто відмітити, що сучасний підхід до лікування пацієнток із безпліддям при СПКЯ та метаболічному синдромі потребує не лише адекватної стимуляції овуляції, а й комплексного підходу до корекції метаболічних і гормональних порушень, що включає ефективне застосування ДРТ разом з попередньою підготовкою ендометрія та нормалізацією метаболічного стану.

Висновки. 1. Пацієнтки з СПКЯ та МС мають складний патогенез безпліддя, що потребує мультифакторного підходу до лікування. Підтримка здорового способу життя повинна бути важливою частиною терапевтичної стратегії у жінок з порушеннями репродуктивної функції.

2. Антиоксидантна та метаболічна терапія потенційно нормалізує гормональний баланс, покращує чутливість до інсуліну, фолікулогенез, якість ооцитів та рецептивність ендометрія при безплід-

ді, пов'язаному із СПКЯ та метаболічним синдромом. Для корекції метаболічного статусу пацієнок із СПКЯ доцільно призначати міо- та D-хіроїнозитол (40:1) для покращення інсулінорезистентності, а також використовувати метформін при показаннях. Такий підхід значно покращує результати ЕКЗ, знижуючи ризики гіперстимуляції яєчників, і є важливим етапом у лікуванні таких пацієнок.

3. Оптимізація вікна імплантації у пацієнок із СПКЯ та метаболічним синдромом вимагає персоналізованого підходу. Перенос ембріонів за результатами тесту ERA дає змогу коригувати день ембріотрансфера відповідно до індивідуальних результатів щодо вікна імплантації.

Перспективи подальших досліджень. Одним із основних напрямків є дослідження впливу різних методів попередньої підготовки ендометрія, включаючи нутритивну підтримку, корекцію вітамінних і мінеральних дефіцитів, а також використання антиоксидантної та метаболічної терапії для оптимізації лікування безпліддя у пацієнок із СПКЯ та метаболічним синдромом. Важливим є вивчення індивідуалізації лікування на основі молекулярних і генетичних маркерів, які можуть впливати на рецептивність ендометрія та результати ЕКЗ.

Також перспективними є дослідження ролі нового покоління інозитолів у контексті корекції інсу-

лінорезистентності та гормональних порушень при СПКЯ, а також можливість застосування антиоксидантних препаратів у комплексному лікуванні. Крім того, потребують подальшого вивчення методи персоналізованого підбору прогестеронової підтримки та протизапальної терапії для підвищення ефективності ембріотрансферу. Варто сфокусуватись і на довгострокових результатах лікування, включаючи не лише поліпшення репродуктивних результатів, а й моніторинг здоров'я пацієнок після проведення процедур ЕКЗ, зокрема у контексті метаболічних змін і їхнього впливу на тривалість та якість життя жінок.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

С. В. Хміль – редагування, остаточне затвердження статті;

Ю. Б. Правак – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті;

С. О. Галнікіна – редагування статті;

А. С. Хміль Досвальд – аналіз та інтерпретація даних, написання і редагування статті;

М. С. Хміль – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global, regional, and national prevalence and trends of infertility among individuals of reproductive age (15–49 years) from 1990 to 2021, with projections to 2040 / Y. Liang et al. *Human Reproduction*. 2025. URL: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae292>.

2. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments / J. Collée et al. *Gynecological Endocrinology*. 2021. P. 1–6. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>.

3. Alsadi B. Clinical Features of PCOS. *Polycystic Ovarian Syndrome*. 2020. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.89961>.

4. LENTSCHER J. A., DeCHERNEY A. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2020. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000563>.

5. Among The Largest Population Which Age Group is the Most Having Polycystic Ovarian Syndrome / M. Bilal et al. *Saudi Journal of Medicine*. 2022. Vol. 7, no. 1. P. 42–44. URL: <https://doi.org/10.36348/sjm.2022.v07i01.007>.

6. Aubuchon M. Polycystic Ovarian Syndrome: A Diagnosis of Exclusion. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cham, 2022. P. 27–55. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-92589-5_3.

7. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women

with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction / D. Zhang et al. *Clinical Endocrinology*. 2019. Vol. 91, No. 3. P. 440–448. URL: <https://doi.org/10.1111/cen.14050>.

8. Effect of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance on Endocrine, Metabolic, and Reproductive Outcomes in Non-PCOS Women Undergoing Assisted Reproduction: A Retrospective Cohort Study / W.-Y. Cai et al. *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.736320>.

9. A review of factors influencing implantation of euploid blastocysts after in vitro fertilization / E. A. Reshef et al. *F&S Reviews*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2022.03.001>.

10. No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome / Smithson D. S., Vause T. D. R., Cheung A. P. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018. Vol. 40, No. 7. P. 978–987. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.12.004>.

11. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes / Kotlyar A. M., Seifer D. B. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023. Vol. 21, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01120-7>.

12. In vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis / K. Tang et al.

- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. Vol. 259. P. 146–152. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.023>.
13. Impact of insulin resistance on IVF/ICSI outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Li et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024. Vol. 299. P. 54–61. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.042>.
14. Association of insulin resistance surrogates with live birth outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization / S. Wu et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2025. Vol. 25, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07131-5>.
15. Benagiano G., Bianchi P., Brosens I. Endometrial Receptivity in PCOS. *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Cham, 2018. P. 41–61. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1_5.
16. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.-F. Sun et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592495>.
17. Endometrial Receptivity / Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun 7*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587449/>
18. Kim S.-M., Kim J.-S. A Review of Mechanisms of Implantation. *Development & Reproduction*. 2017. Vol. 21, No. 4. P. 351–359. URL: <https://doi.org/10.12717/dr.2017.21.4.351>.
19. Embryology, Week 1 / Khan YS, Ackerman KM. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Apr 17*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554562/>
20. Ochoa-Bernal M. A., Fazleabas A. T. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 6. P. 1973. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21061973>.
21. Human embryo implantation / J. Muter et al. *Development*. 2023. Vol. 150, No. 10. URL: <https://doi.org/10.1242/dev.201507>.
22. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes / M. Enciso et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w>.
23. Ojosnegros S., Seriola A., Godeau A. L., Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021 Vol. 27(3). P. 501–530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054. PMID: 33410481.
24. Lessey B. A., Young S. L. What exactly is endometrial receptivity?. *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 111, No. 4. P. 611–617. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
25. Albu A., Albu D. Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Infertility and Assisted Reproduction [Working Title]*. 2021. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.98624>.
26. Are Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Ideal Candidates for Oocyte Donation? / G. Q. Vaz et al. *BioMed Research International*. 2016. Vol. 2016. P. 1–5. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/5701609>.
27. Increased levels of testosterone associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) negatively affect HOXA10 and integrin [beta]3 expression in endometrial cells and embryo attachment using a trophoblast cell spheroid model / B. Reeves et al. *Endocrine Abstracts*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1530/endoabs.77.p236>.
28. Metformin Regulates Ovarian Angiogenesis and Follicular Development in a Female Polycystic Ovary Syndrome Rat Model / M. Di Pietro et al. *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, No. 4. P. 1453–1463. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1765>.
29. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and its receptors, soluble VEGFR-2 and VEGFR-3, in polycystic ovary syndrome / F. Z. Ozen et al. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1515/tjb-2023-0202>.
30. Induction of endometrial HOXA 10 gene expression by vitamin D and its possible influence on reproductive outcome of PCOS patients undergoing ovulation induction procedure / A. Shilpasree et al. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2022. Vol. 26, No. 3. P. 252. URL: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_90_22.
31. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome – 2023. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2023. No. 69. P. 59–79. URL: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.59-79>.
32. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics / S. Singh et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, No. 4. P. 1454. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>.
33. Gitsi E., Livadas S., Argyrakopoulou G. Nutritional and exercise interventions to improve conception in women suffering from obesity and distinct nosological entities. *Frontiers in Endocrinology*. 2024. Vol. 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1426542>.
34. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity / S. Cowan et al. *BMC Endocrine Disorders*. 2023. Vol. 23, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01208-y>
35. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF / N. Miller et al. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019. Vol. 39, No. 1. P. 93–101. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.01.012>.
36. Dietary supplements in polycystic ovary syndrome – current evidence / Y. Han et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2024. Vol. 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1456571>.
37. Effects of antioxidant intervention in patients with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis / J. Zhao et al. *Medicine*. 2022. Vol. 101, No. 32. P. e30006. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030006>.
38. Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms / R. Gharai et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021. Vol. 38, No. 11. P. 2817–2831. URL: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02342-7>.
39. Polycystic ovary syndrome and its management: In view of oxidative stress / K. Bhattacharya et al.

Biomolecular Concepts. 2024. Vol. 15, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1515/bmc-2022-0038>.

40. Impact of insulin sensitization on metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / S. N. S. Samarasinghe et al. *Obesity Reviews*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1111/obr.13744>.

41. The effects of Myo-inositol and D-chiro-inositol in a ratio 40:1 on hormonal and metabolic profile in women with PCOS classified as phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-type 1 by the EGOI Criteria / O. Pustotina et al. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1159/000536163>.

42. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. Januszewski et al. *Ginekologia Polska*. 2019. Vol. 90, No. 1. P. 7–10. URL: <https://doi.org/10.5603/gp.2019.0002>.

43. May myo-inositol and d-chiro-inositol (40:1) treatment be a good option on normal-weighted polycystic ovary syndrome patients without insulin resistance? / E. Colak et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020. Vol. 46, No. 12. P. 2605–2611. URL: <https://doi.org/10.1111/jog.14505>.

44. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model / A. Bevilacqua et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 234, No. 6. P. 9387–9398. URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>.

45. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios / Nordio M, Basciani S, Camajani E. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23(12). P. 5512–5521. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18223.

46. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review / M. Bizzarri

et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, No. 8. P. 1875. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15081875>.

47. Update on the combination of myo-inositol/d-chiro-inositol for the treatment of polycystic ovary syndrome / I. Lete et al. *Gynecological Endocrinology*. 2024. Vol. 40, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2301554>.

48. PCOS and Inositols: Controversial Results and Necessary Clarifications. Basic Differences Between D-Chiro and Myo-Inositol / G. Monastra et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.660381>.

49. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies / P. Merviel et al. *Reproductive Health*. 2021. Vol. 18, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01073-3>.

50. Lesoine B., Regidor P.-A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *International Journal of Endocrinology*. 2016. Vol. 2016. P. 1–5. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/4378507>.

51. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review / X. Bai et al. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021. Vol. 19, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00802-4>.

52. Matsuyama S., Whiteside S., Li S.-Y. Implantation and Decidualization in PCOS: Unraveling the Complexities of Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, No. 2. P. 1203. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25021203>.

53. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications / S. C. Rubin et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2023. Vol. 13, No. 5. P. 749. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>.

REFERENCES

1. Liang Y, Huang J, Zhao Q, Mo H, Su Z, Feng S, Li S, Ruan X. Global, regional, and national prevalence and trends of infertility among individuals of reproductive age (15–49 years) from 1990 to 2021, with projections to 2040. *Hum Reprod*. 2025. URL: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae292>

2. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2021;1-6. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>

3. Alsadi B. Polycystic Ovarian Syndrome: IntechOpen; 2020. Clinical Features of PCOS. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.89961>

4. Lentscher JA, DeCherney A. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Amp Gynecol*. 2020; Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000563>

5. Bilal M, Khadija S, Arshad N, Saleem S. Among The Largest Population Which Age Group is the Most Having

Polycystic Ovarian Syndrome. *Saudi J Med*. 2022; 7(1):42-4. URL: <https://doi.org/10.36348/sjm.2022.v07i01.007>

6. Aubuchon M. Polycystic Ovary Syndrome. Cham: Springer International Publishing; 2022. Polycystic Ovarian Syndrome: A Diagnosis of Exclusion; p. 27-55. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-92589-5_3

7. Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol*. 2019;91(3):440-8. URL: <https://doi.org/10.1111/cen.14050>

8. Cai WY, Luo X, Song J, Ji D, Zhu J, Duan C, Wu W, Wu XK, Xu J. Effect of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance on Endocrine, Metabolic, and Reproductive Outcomes in Non-PCOS Women Undergoing Assisted Reproduction: A Retrospective Cohort Study. *Front Med*. 2022; 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.736320>

9. Reshef EA, Robles A, Hynes JS, Turocy JM, Forman EJ. A review of factors influencing implantation of

- euploid blastocysts after in vitro fertilization. *F S Rev*. 2022; URL: <https://doi.org/10.1016/j.xfmr.2022.03.001>
10. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(7):978-987. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.12.004.
11. Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023; 21(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01120-7>
12. Tang K, Wu L, Luo Y, Gong B. In vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol*. 2021; 259:146-52. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.023>
13. Li F, Qi J, Li L, Yan TF. Impact of insulin resistance on IVF/ICSI outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol*. 2024; 299:54-61. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.042>
14. Wu S, Wu Y, Fang L, Lu X. Association of insulin resistance surrogates with live birth outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025; 25(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07131-5>
15. Benagiano G, Bianchi P, Brosens I. Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Cham: Springer International Publishing; 2018. Endometrial Receptivity in PCOS; p. 41-61. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1_5
16. Sun YF, Zhang J, Xu YM, Cao ZY, Wang YZ, Hao GM, Gao BL. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2020; 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592495>
17. Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. Endometrial Receptivity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
18. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Amp Reprod*. 2017; 21(4):351-9. URL: <https://doi.org/10.12717/dr.2017.21.4.351>
19. Khan YS, Ackerman KM. Embryology, Week 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
20. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6):1973. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21061973>
21. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150(10). URL: <https://doi.org/10.1242/dev.201507>
22. Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, Jurado I, Ferrández-Rives M, Rodríguez E, Pérez-Larrea E, Climent AB, Marron K, Sarasa J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep*. 2021; 11(1). URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w>
23. Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021 Apr 21; 27(3):501-530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054. PMID: 33410481.
24. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019; 111(4):611-7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
25. Albu A, Albu D. Infertility and Assisted Reproduction [Working Title]: IntechOpen; 2021. Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.98624>
26. Vaz GQ, Evangelista AV, Sartorio CA, Cardoso MC, Erthal MC, Gallo P, Oliveira MA. Are Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Ideal Candidates for Oocyte Donation? *BioMed Res Int*. 2016; 2016:1-5. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/5701609>
27. Reeves B, Sidat R, Harper C, Marriott A, Charnock J. Increased levels of testosterone associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) negatively affect *HOXA10* and integrin $\beta 3$ expression in endometrial cells and embryo attachment using a trophoblast cell spheroid model. *Endocr Abstr*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1530/endoabs.77.p236>
28. Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, Pascuali N, Bas D, Bianchi MS, Tesone M, Abramovich D. Metformin Regulates Ovarian Angiogenesis and Follicular Development in a Female Polycystic Ovary Syndrome Rat Model. *Endocrinology*. 2015; 156(4):1453-63. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1765>
29. Ozen FZ, Kaya-Sezginer E, Kirlangic OF, Tekeli Taskomur A, Aktan F, Kaplan G, Ozgurtas T. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and its receptors, soluble VEGFR-2 and VEGFR-3, in polycystic ovary syndrome. *Turk J Biochem*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1515/tjb-2023-0202>
30. Shilpasree A, Kulkarni V, Shetty P, Bargale A, Goni M, Oli A, Sarathkumar E, Patil V, Desai R. Induction of endometrial *HOXA 10* gene expression by vitamin D and its possible influence on reproductive outcome of PCOS patients undergoing ovulation induction procedure. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022; 26(3):252. URL: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_90_22
31. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108(10):2447-2469. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
32. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, Kumar M. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med*. 2023; 12(4):1454. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
33. Gitsi E, Livadas S, Argyrakopoulou G. Nutritional and exercise interventions to improve conception in women suffering from obesity and distinct nosological entities. *Front Endocrinol*. 2024; 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1426542>
34. Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, Blackmore R, Naderpoor N, Bennett C, Ee C, Rao V, Mousa A, Alesi S, Moran L. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet

- and physical activity. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01208-y>
35. Miller N, Herzberger EH, Pasternak Y, Klement AH, Shavit T, Yaniv RT, Ghetler Y, Neumark E, Eisenberg MM, Berkovitz A, Shulman A, Wisner A. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2019; 39(1):93-101. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.01.012>
36. Han Y, Hou Y, Han Q, Yuan X, Chen L. Dietary supplements in polycystic ovary syndrome—current evidence. *Front Endocrinol.* 2024;15. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1456571>
37. Zhao J, Sui X, Shi Q, Su D, Lin Z. Effects of antioxidant intervention in patients with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2022; 101(32):e30006. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030006>
38. Gharaei R, Mahdavinzhad F, Samadian E, Asadi J, Ashrafnezhad Z, Kashani L, Amidi F. Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(11):2817-31. URL: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02342-7>
39. Bhattacharya K, Dey R, Sen D, Paul N, Basak AK, Purkait MP, Shukla N, Chaudhuri GR, Bhattacharya A, Maiti R, Adhikary K, Chatterjee P, Karak P, Syamal AK. Polycystic ovary syndrome and its management: In view of oxidative stress. *Biomol Concepts.* 2024;15(1). URL: <https://doi.org/10.1515/bmc-2022-0038>
40. Samarasinghe SN, Ostarijas E, Long MJ, Erridge S, Purkayastha S, Dimitriadis GK, Miras AD. Impact of insulin sensitization on metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2024. URL: <https://doi.org/10.1111/obr.13744>
41. Pustotina O, Myers SH, Unfer V, Rasulova I. The effects of Myo-inositol and D-chiro-inositol in a ratio 40:1 on hormonal and metabolic profile in women with PCOS classified as phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Investig.* 2024. URL: <https://doi.org/10.1159/000536163>
42. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk AJ. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Polska.* 2019;90(1):7-10. URL: <https://doi.org/10.5603/gp.2019.0002>
43. Colak E, Ozcimen EE, Tohma YA, Ceran MU. May myo-inositol and d-chiro-inositol (40:1) treatment be a good option on normal-weighted polycystic ovary syndrome patients without insulin resistance? *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(12):2605-11. URL: <https://doi.org/10.1111/jog.14505>
44. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2018;234(6):9387-98. URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>
45. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Jun;23(12):5512-5521. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18223. PMID: 31298405.
46. Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023; 15(8):1875. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15081875>
47. Lete I, Martínez A, Lasaga I, Centurión E, Vesga A. Update on the combination of myo-inositol/d-chiro-inositol for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1). URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2301554>
48. Monastra G, Vucenik I, Harrath AH, Alwasel SH, Kamenov ZA, Laganà AS, Monti N, Fedeli V, Bizzarri M. PCOS and Inositols: Controversial Results and Necessary Clarifications. Basic Differences Between D-Chiro and Myo-Inositol. *Front Endocrinol.* 2021;12. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.660381>
49. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, Kerlan V. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health.* 2021;18(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01073-3>
50. Lesoine B, Regidor PA. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1-5. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/4378507>
51. Bai X, Zheng L, Li D, Xu Y. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00802-4>
52. Matsuyama S, Whiteside S, Li SY. Implantation and Decidualization in PCOS: Unraveling the Complexities of Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1203. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25021203>
53. Rubin SC, Abdulkadir M, Lewis J, Harutyunyan A, Hirani R, Grimes CL. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications. *J Pers Med.* 2023;13(5):749. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>

S. V. Khmil^{1,2}, Yu. B. Pravak¹, S. O. Halnykina^{1,2}, M. S. Khmil^{1,2}, A. S. Khmil Doswald^{1,2}

¹*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

²*Medical Center "Clinic of Professor Stefan Khmil", Ternopil, Ukraine*

HOW INSULIN RESISTANCE IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AFFECTS THE EMBRYO IMPLANTATION PROCESS

SUMMARY. Infertility is one of the main problems of reproductive medicine, in particular in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), which is accompanied by insulin resistance and metabolic disorders that negatively affect ovulation, oocyte quality and endometrial implantation capacity. Assisted reproductive technologies, in particular IVF, are the main methods of treatment for such patients, but their effectiveness is often reduced due to the impaired endometrial receptivity.

The aim – to analyze the effect of metabolic disorders in PCOS on embryo implantation, in particular through hormonal and inflammatory mechanisms, based on modern scientific research.

Material and Methods. We analyzed scientific publications from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases over the past 10 years. Peer-reviewed articles covering the molecular mechanisms of insulin resistance, changes in the endometrial microenvironment and their impact on implantation were selected.

Results. Embryo implantation is a complex process that depends on the coordinated interaction of the endocrine, immune and vascular systems, as well as the receptivity of the endometrium. In polycystic ovary syndrome, implantation disorders are caused by hormonal imbalance, insulin resistance, angiogenesis defects, and chronic inflammation, which reduces the likelihood of successful embryo attachment; additionally, metabolic syndrome impairs endometrial receptivity due to oxidative stress and impaired immune tolerance. Randomized trials and meta-analyses showed that not only the qualitative characteristics of the embryo, but also adequate correction of implantation disorders in PCOS and individualized approaches to endometrial preparation before implantation in IVF programs are key factors in the success of infertility treatment in this cohort of patients.

Conclusions. A multifactorial approach to the treatment of infertility in patients with PCOS and metabolic syndrome includes lifestyle correction, metabolic and antioxidant therapy, which helps to improve hormonal balance, folliculogenesis and endometrial receptivity. A personalized approach to determining the implantation window and the use of the endometrial receptivity analysis (ERA) test can increase the effectiveness of IVF, reducing the risk of failed implantations.

KEY WORDS: infertility; polycystic ovary syndrome; metabolic syndrome; embryo implantation; pregnancy; reproductive losses; insulin resistance; hormones.

Отримано 01.02.2025

Електронна адреса для листування: klinika_khmil@ukr.net