

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

©А. А. Млинко¹ <https://orcid.org/0000-0001-6920-3453>

©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

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТОКОЛІВ ІНДУКЦІЇ ТА СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – оцінити вплив ожиріння та визначити ефективність протоколів індукції овуляції та стимуляції суперовуляції у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріал і методи. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій і літературних джерел із бази PubMed за останні 5 років, що стосуються досліджень у галузі репродуктивної медицини щодо впливу синдрому полікістозних яєчників та ожиріння на репродуктивний потенціал жінки і методи індукції овуляції та стимуляції суперовуляції у даної групи пацієнток.

Результати. Аналіз літературних даних свідчить, що вибір методів досягнення овуляції та настання бажаної вагітності у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та ожирінням має бути індивідуалізованим. Помірна втрата ваги, досягнута через модифікацію способу життя, є першою лінією терапії та сприяє покращенню репродуктивних функцій. Фармакологічне лікування ожиріння, зокрема, застосування агоністів рецепторів глюкагоно-подібного пептиду-1, таких як ліраглутид, продемонструвало ефективність у зниженні маси тіла та покращенні метаболічних показників у пацієнток із СПКЯ. Летрозол, інгібітор ароматази, вважається препаратом першої лінії для індукції овуляції у жінок із СПКЯ та ановуляторним безпліддям, забезпечуючи вищі показники кумулятивної вагітності та народжуваності, порівняно з кломіфеном цитратом. Використання міо-інозитулу може зменшити потребу в гонадотропінах та покращити відповідь яєчників. Антагоністи гонадотропін-релізинг гормону демонструють кращий профіль безпеки, знижуючи ризик синдрому гіперстимуляції яєчників, тоді як прогестин-примована стимуляція яєчників може бути ефективною альтернативою. Довгий ГнРГ-агоністичний протокол забезпечує вищі показники імплантації, проте підвищує ризик ускладнень.

Висновки. Синдром полікістозних яєчників – складне гетерогенне захворювання, що потребує комплексного підходу до менеджменту. Таким чином, досягнення овуляції у цієї групи пацієнток потребує комплексного підходу з урахуванням метаболічних особливостей та ризиків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; ожиріння; синдром полікістозних яєчників; лікування; овуляція; екстракорпоральне запліднення.

Вступ. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є однією з найпоширеніших ендокринних патологій у жінок репродуктивного віку та основною причиною ановуляторного безпліддя [1]. За даними різних досліджень, він трапляється у 5–15 % жінок і характеризується гіперандрогенізмом, порушенням овуляції та полікістозною морфологією яєчників [2].

Важливою проблемою в лікуванні пацієнток зі СПКЯ є супутнє ожиріння, яке спостерігається у 40–80 % випадків і значно ускладнює перебіг захворювання, знижуючи чутливість до лікування та підвищуючи ризик ускладнень [3].

Стимуляція овуляції є основним методом лікування безпліддя у пацієнток зі СПКЯ [4]. Вибір оптимального протоколу стимуляції має критичне значення, оскільки в цієї категорії жінок часто

знижена відповідь яєчників на стимуляцію або, навпаки, підвищений ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [5, 6].

На сьогодні застосовують різні підходи, зокрема, додавання препаратів інозитулу до протоколів стимуляції овуляції [7], використання антагоністів та агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) [8], а також прогестинових протоколів [9].

Мета дослідження – проаналізувати сучасні протоколи стимуляції та індукції овуляції у пацієнток із СПКЯ та ожирінням, оцінити їхню ефективність і безпеку, вплив на репродуктивні результати, а також визначити оптимальні підходи до лікування цієї категорії жінок.

Матеріал і методи дослідження. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукової публікації і літературних джерел із бази

PubMed за останні 5 років, що стосуються досліджень у галузі репродуктивної медицини щодо особливостей стимуляції овуляції у пацієток із синдромом полікістозних яєчників та ожирінням.

Результати й обговорення. Ожиріння призводить до підвищеного ризику зниження фертильності та безпліддя, головним чином через порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій осі, погіршення якості ооцитів і зміненої рецептивності ендометрія [10]. У жінок з ожирінням спостерігаються гірші репродуктивні результати, незалежно від способу зачаття, а вищий індекс маси тіла (ІМТ) пов'язаний із гіршим прогнозом фертильності [11]. Синдром полікістозних яєчників є однією з провідних причин безпліддя та найпоширенішим ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку [12].

Зниження ваги є важливим фактором, що впливає на фертильність і результати вагітності [13]. Сучасні експериментальні та клінічні дані вказують на існування патофізіологічного зв'язку між ожирінням, змінами кінетики глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) і патогенезом синдрому полікістозних яєчників [14]. Все більше досліджень демонструють ефективність втручань, спрямованих на зниження маси тіла, у покращанні репродуктивних показників у жінок [15].

Фармакологічне лікування ожиріння у пацієток із СПКЯ може бути ефективним доповненням до змін способу життя, особливо у випадках, коли консервативні методи не дають бажаних результатів. GLP-1 РА, такі як ліраглутид і семаглутид, продемонстрували найвищу ефективність у зниженні маси тіла в цій популяції пацієток. Хоча інгібітори SGLT-2 та PDE-4 також є потенційно корисними, необхідні додаткові дослідження для підтвердження їхньої ефективності та безпеки у жінок із СПКЯ [2, 19, 23, 25, 26].

Індукція овуляції є одним із методів боротьби з ановуляторним безпліддям у жінок із СПКЯ [2]. Для цього застосовують препарати з групи антиестрогенів, зокрема кломіфен цитрат і летрозол [27]. Кломіфен цитрат – це препарат першого вибору для індукції овуляції у жінок із СПКЯ. Він зв'язується з естрогеновими рецепторами в гіпоталамусі, що приводить до підвищення рівня гонадотропінів і стимуляції розвитку фолікулів [28]. Летрозол – ароматазний інгібітор, що знижує рівень естрогену, стимулюючи вивільнення гонадотропінів. У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні порівнювали ефективність і безпеку "step"-протоколів для кломіфену цитрату та летрозолу у жінок із синдромом полікістозних яєчників. У дослідженні взяли участь 100 жінок із СПКЯ та безпліддям, яких випадковим чином поділили на дві групи: одна отримувала

кломіфен цитрат у дозах 50 мг, 100 мг і 150 мг протягом п'яти днів, інша – летрозол у дозах 2,5 мг, 5 мг і 7,5 мг протягом п'яти днів. Результати показали, що частота овуляції була вищою у групі летрозолу (86,0 %) порівняно з групою кломіфену цитрату (72,0 %), хоча ця різниця не була статистично значущою ($p=0,086$). Час від менструації до овуляції був значно коротшим у групі летрозолу ($17,20\pm 1,32$ дні), порівняно з групою кломіфену цитрату ($24,08\pm 1,56$ дні, $p<0,001$).

Дослідження показало, що летрозол є ефективним і безпечним методом індукції овуляції у жінок із СПКЯ, маючи перевагу у вигляді коротшого часу до овуляції, порівняно з кломіфеном цитратом [29].

Стимуляція овуляції є основним методом лікування безпліддя у жінок із СПКЯ. Однак застосування допоміжних репродуктивних технологій у цієї групи пацієток вимагає особливих навичок, оскільки вони можуть зіткнутися з такими проблемами, як надмірна або недостатня реакція яєчників, високий рівень незрілих яйцеклітин, порушення запліднення, знижений потенціал розвитку ембріонів, низький рівень народжуваності та підвищений ризик синдрому гіперстимуляції яєчників [2].

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є серйозним ускладненням, що виникає майже виключно після стимуляції яєчників під час процедур екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [30]. Гіперстимуляція яєчників може призвести до вивільнення вазоактивних пептидів, які підвищують судинну проникність. Це, своєю чергою, спричиняє гіповолемію, асцит і плевральні випоти. Внаслідок цього гемоконцентрація підвищує ризик венозної тромбоемболії та ураження органів. Пацієнтки найчастіше скаржаться на біль і здуття живота, нудоту, блювання, задишку та зменшення кількості сечі. У тяжких випадках можуть спостерігатися електролітні порушення, плевральний випіт або венозна тромбоемболія. Автори підкреслюють важливість профілактичних заходів для зниження ризику розвитку СГЯ. До факторів ризику належать вік пацієток до 30 років, синдром полікістозних яєчників, велика кількість отриманих яйцеклітин (>20), а також проведення свіжого переносу ембріонів після ЕКЗ, що привело до вагітності. Ретельний моніторинг та індивідуалізований підхід до стимуляції яєчників можуть допомогти мінімізувати ризики та забезпечити безпеку пацієток під час лікування безпліддя [30–34].

Усе більше авторів шукають нові підходи до стимуляції суперовуляції у пацієток із синдромом полікістозних яєчників, які проходять екстракорпоральне запліднення, щоб запобігти виникнен-

ню синдрому гіперстимуляції яєчників і підібрати найкращу комбінацію препаратів.

Так, група італійських дослідників вивчала вплив препаратів міо-інозитулу на процес контрольованої оваріальної стимуляції [35]. Інозитолі, зокрема міо-інозитол (MI) та D-хіро-інозитол (DXI), є інсуліносенсibiliзувальними агентами, що впливають на кілька ланок патогенезу СПКЯ. MI активує роботу глюкозних транспортерів і сприяє утилізації глюкози, тоді як DXI стимулює синтез глікогену. Збалансоване співвідношення цих ізомерів є важливим для нормалізації гормональної секреції та функції яєчників. Дослідження показали, що застосування MI у жінок із СПКЯ сприяє зниженню інсулінорезистентності, нормалізації рівня глюкози та інсуліну в крові, а також зменшенню проявів гіперандрогенії. Це може привести до покращення метаболічного профілю та зниження ризику розвитку метаболічного синдрому. MI позитивно впливає на репродуктивні функції, сприяючи відновленню регулярної овуляції та покращенню якості яйцеклітин і ембріонів [36–38]. Метою дослідження італійських авторів було визначити, чи здатне пероральне додавання міо-інозитулу зменшити кількість необхідних гонадотропінів і тривалість стимуляції яєчників як у жінок із синдромом полікістозних яєчників, так і без нього.

Автори провели систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань, відібравши вісім досліджень із загальною кількістю 812 учасниць. Результати мета-аналізу показали, що додавання міо-інозитулу значно зменшує кількість використаних гонадотропінів ($p < 0,00001$) і тривалість стимуляції яєчників ($p = 0,0007$), порівняно з контрольною групою. Ці ефекти спостерігалися як у жінок із СПКЯ, так і без нього, хоча зменшення тривалості стимуляції було значущим лише у групі зі СПКЯ. Зменшення кількості необхідних гонадотропінів і тривалості стимуляції яєчників має кілька потенційних переваг. По-перше, це може знизити вартість лікування, оскільки гонадотропіни є дорогими препаратами. По-друге, скорочення тривалості стимуляції може зменшити ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників – серйозного ускладнення, яке часто трапляється у пацієнток зі СПКЯ [7].

У статті «Порівняння стандартних протоколів з антагоністами ГнРГ та довгих протоколів з агоністами ГнРГ у циклах ЕКЗ/ІКСІ у жінок із синдромом полікістозних яєчників: систематичний огляд та мета-аналіз» науковці порівнювали ефективність традиційних протоколів з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормону та довгих протоколів з агоністами ГнРГ у жінок із синдромом полікістозних яєчників, які проходять цикли екстракорпорального запліднення або інтрацитоплазматичної

ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). Дослідження, опубліковане в журналі Scientific Reports у 2022 році, мало на меті визначити, який із протоколів є безпечнішим та ефективнішим для цієї категорії пацієнток. Було включено десять досліджень із загальною кількістю 1214 пацієнток. Основними оцінюваними показниками були частота живонароджень, частота настання вагітності та частота синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Результати мета-аналізу показали, що використання протоколів з антагоністами ГнРГ призводить до значно нижчої частоти СГЯ (відносний ризик = 0,58; 95 % довірчий інтервал: 0,44–0,77), коротшої тривалості стимуляції яєчників та меншого споживання гонадотропінів, порівняно з довгими протоколами з агоністами ГнРГ. Авторі дійшли до висновку, що традиційні протоколи з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормону є безпечнішим та економічно вигіднішим вибором для жінок із СПКЯ, які проходять цикли ЕКЗ або ІКСІ, без компромісу щодо клінічних результатів. Зниження ризику синдрому гіперстимуляції яєчників та зменшення тривалості стимуляції роблять ці протоколи привабливими для використання в клінічній практиці. Однак автори наголошують на необхідності подальших досліджень для підтвердження цих висновків та оптимізації підходів до лікування пацієнток із СПКЯ [39].

Усе більше публікацій на тему прогестин-примованої стимуляції яєчників (Progesterin-Primed Ovarian Stimulation), що є сучасним підходом у контрольованій стимуляції яєчників, який використовують у програмах допоміжних репродуктивних технологій, зокрема при екстракорпоральному заплідненні [9, 40]. Цей метод передбачає застосування прогестинів (синтетичних прогестеронових препаратів) під час фолікулярної фази менструального циклу для запобігання передчасному підйому лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та овуляції [41]. У дослідженні, опублікованому у квітні 2024 року, яке мало на меті визначити ефективність двох різних протоколів стимуляції яєчників у жінок із синдромом полікістозних яєчників та встановити, який із протоколів є ефективнішим та безпечнішим для цієї категорії пацієнток, автори провели систематичний огляд та мета-аналіз, включивши вісім досліджень із загальною кількістю 2156 жінок із СПКЯ. Серед них 1085 пацієнток отримували протокол з антагоністами ГнРГ, а 1071 – прогестин-примовану стимуляцію яєчників. Основними оцінюваними показниками були частота синдрому гіперстимуляції яєчників, доза використаних гонадотропінів, стан ооцитів та результати вагітності.

Результати мета-аналізу показали, що група PPOS була пов'язана з нижчим ризиком розвитку СГЯ (стандартна середня різниця [SMD] = 9,24; 95 %

довірчий інтервал [CI]: 2,50–34,21; $P = 0,0009$) та потребувала більшої дози гонадотропінів (SMD = -0,34; 95 % CI: -0,56 – -0,13; $P = 0,002$), порівняно з групою, де було використано антагоністи ГнРГ [42].

Отже, прогестин-примована стимуляція яєчників може слугувати альтернативою для жінок із СПКЯ, які не досягли успіху з протоколом з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону. Однак, зважаючи на обмежену кількість та якість включених досліджень, необхідні подальші високоякісні дослідження для підтвердження цих висновків.

Висновки. Фармакологічне лікування ожиріння, зокрема застосування препаратів, що знижують синтез або гальмують дію андрогенів, може сприяти покращенню метаболічного профілю та відновленню овуляторних циклів. Летрозол є більш ефективним засобом для індукції овуляції у пацієток із СПКЯ, порівняно із кломіфен цитратом, допомагаючи досягти бажаної вагітності. Вплив різних протоколів стимуляції овуляції на жінок із синдромом полікістозних яєчників та ожирінням виявився суттєвим у покращенні репродуктивних результатів, як показують результати огляду літератури. Виявлено, що комбіновані підходи до лікування, включаючи використання ГнРГ-антагоністів та препаратів інозиту, можуть значно підвищити ефективність стимуляції овуляції та зменшити потребу в гонадотропінах. Використання прогестин-примованої стимуляції яєчників

може слугувати альтернативою для жінок із СПКЯ. Ожиріння та метаболічні порушення істотно впливають на результативність лікування, тому інтеграція зниження маси тіла та корекції гормонального фону є важливими компонентами терапії.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи метаболічні особливості жінок із синдромом полікістозних яєчників, персоналізований підхід до вибору комбінації препаратів для стимуляції овуляції в цій групі пацієток вимагає детального аналізу індивідуальних факторів, що можуть впливати на результативність екстракорпорального запліднення. Подальші дослідження в цьому напрямку сприятимуть розробці більш точних методів лікування, які забезпечать кращі результати для жінок із СПКЯ та ожирінням.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

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

А. А. Млинко – концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних; написання статті;

С. О. Галнікіна – редагування та остаточне затвердження статті;

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

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

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach / H. Nautiyal et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 3. P. 540. URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030540>.
2. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome / H. J. Teede et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>.
3. Dhar S., Bhattacharjee P. Clinical-exome sequencing unveils the genetic landscape of polycystic ovarian syndrome (PCOS) focusing on lean and obese phenotypes: implications for cost-effective diagnosis and personalized treatment. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75719-0>
4. Challenges in diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence / E. Asanidze et al. *Gynecological Endocrinology*. 2021. Vol. 37, No. 9. P. 819–822. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943344>
5. 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>

6. Thakre N., Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 14, No. 5. P. 315–319. URL: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631797>
7. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study / K. Rajasekaran et al. *Gynecological Endocrinology*. 2021. Vol. 38, No. 2. P. 140–147. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1981282>
8. Gonadotropins and Their Analogs: Current and Potential Clinical Applications / R. C. Anderson et al. *Endocrine Reviews*. 2018. Vol. 39, No. 6. P. 911–937. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00052>
9. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses / B. Ata et al. *Human Reproduction Update*. 2020. Vol. 27, No. 1. P. 48–66. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa040>
10. Glueck C. J., Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 108–120.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>

11. The Impact of Nutritional Therapy in the Management of Overweight/Obese PCOS Patient Candidates for IVF / C. Meneghini et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, No. 20. P. 4444. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15204444>

12. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions / A. Aversa et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>

13. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome / S. S. Lim et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007506.pub4>

14. Cena H., Chiovato L., Nappi R. E. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 105, No. 8. P. e2695-e2709. URL: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>

15. Preconception lifestyle advice for people with infertility / T. Boedt et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Vol. 2021, No. 4. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008189.pub3>

16. Liraglutide and polycystic ovary syndrome: is it only a matter of body weight? / G. Pugliese et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02084-6>

17. López M., Nogueiras R. Ghrelin. *Current Biology*. 2023. Vol. 33, No. 21. P. R1133–R1135. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.009>

18. Hong S.-H., Choi K. M. Gut hormones and appetite regulation. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000859>

19. Drucker D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*. 2022. Vol. 57. P. 101351. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>

20. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study / K. E. Elkind-Hirsch et al. *Fertility and Sterility*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>

21. The effectiveness and safety of liraglutide in treating overweight/obese patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / J. J. Ge et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01666-6>

22. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with PCOS and obesity / M. Jensterle et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1111/dom.14944>

23. Lee P. C., Ganguly S., Goh S. Y. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obesity Reviews*. 2018. Vol. 19, No. 12. P. 1630–1641. URL: <https://doi.org/10.1111/obr.12755>

24. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study / Z. Javed et al. *Clinical Endocrinology*. 2019. Vol. 90, No. 6. P. 805–813. URL: <https://doi.org/10.1111/cen.13968>

25. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to other oral glucose-lowering medications in the treatment of type 2 diabetes / A. P. Stoian et al. *Metabolism*. 2020. Vol. 109. P. 154295. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154295>

26. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on transforming growth factor- β 1 signal transduction pathways in the ovarian fibrosis of polycystic ovary syndrome rats / F. Wang et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018. V. 45, No. 3. P. 600–608. URL: <https://doi.org/10.1111/jog.13847>

27. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome / S. Franik et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Vol. 2022, No. 9. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010287.pub4>

28. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome / Z. Liu et al. *Obstetrics & Gynecology*. 2023. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005070>

29. Al-Thwaynee S., Swadi A. A. J. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. *Journal of Medicine and Life*. 2023. Vol. 16, No. 5. P. 725–730. URL: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0069>

30. Rosenberg H., Rangwala S., Magee B. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Canadian Medical Association Journal*. 2024. Vol. 196, No. 29. P. E1012. URL: <https://doi.org/10.1503/cmaj.240213>

31. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.11.013>

32. Beyond the Umbrella: A Systematic Review of the Interventions for the Prevention of and Reduction in the Incidence and Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Who Undergo In Vitro Fertilization Treatments / S. Palomba et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 18. P. 14185. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241814185>

33. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI / B. Sun et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615957>

34. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): A Narrative Review and Legal Implications / G. Gullo et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2024. Vol. 14, No. 9. P. 915. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm14090915>

35. A Markov-model simulation of IVF programs for PCOS patients indicates that coupling myo-Inositol with rFSH is cost-effective for the Italian Health System / A. Beresniak et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44055-0>

36. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. S. Laganà et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018. Vol. 298, No. 4. P. 675–684. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4861-y>

37. Breakthroughs in the Use of Inositols for Assisted Reproductive Treatment (ART) / F. Facchinetti et al. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 31, No. 8. P. 570–579. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.003>

38. Myo-inositol in assisted reproductive technology from bench to bedside / A. Etrusco et al. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.09.005>

39. Kadoura S., Alhalabi M., Nattouf A. H. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08400-z>

40. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses / B. Ata et al. *Human Reproduction Update*. 2020. Vol. 27, No. 1. P. 48–66. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa040>

41. Eftekhari M., Hoseini M., Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2019. URL: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5103>

42. GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / R. Deng et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07269-1>

REFERENCES

1. Nautiyal H, Imam SS, Alshehri S, Ghoneim MM, Afzal M, Alzarea SI, Güven E, Al-Abbasi FA, Kazmi I. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicines*. 2022;10(3):540. URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030540>

2. Teede HJ, Tay CT, Laven JJ, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>

3. Dhar S, Bhattacharjee P. Clinical-exome sequencing unveils the genetic landscape of polycystic ovarian syndrome (PCOS) focusing on lean and obese phenotypes: implications for cost-effective diagnosis and personalized treatment. *Sci Rep*. 2024;14(1). URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75719-0>

4. Asanidze E, Kristesashvili J, Parunashvili N, Karelshvili N, Etsdashvili N. Challenges in diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(9):819-22. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943344>

5. 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>

6. Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Rev Endocrinol Amp Metab*. 2019;14(5):315-9. URL: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631797>

7. Rajasekaran K, Malhotra N, Mahey R, Khadgawat R, Kalaivani M. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2021;38(2):140-7. URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1981282>

8. Anderson RC, Newton CL, Anderson RA, Millar RP. Gonadotropins and Their Analogs: Current and Potential Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):911-37. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00052>

9. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian

stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020;27(1): 48-66. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa040>

10. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>

11. Meneghini C, Bianco C, Galanti F, Tamburelli V, Dal Lago A, Licata E, Gallo M, Fabiani C, Corno R, Miriello D, Rago R. The Impact of Nutritional Therapy in the Management of Overweight/Obese PCOS Patient Candidates for IVF. *Nutrients*. 2023;15(20):4444. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15204444>

12. Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol*. 2020;11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>

13. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007506.pub4>

14. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2020; 105(8):e2695-e2709. URL: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>

15. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2021(4). URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008189.pub3>

16. Pugliese G, de Alteriis G, Muscogiuri G, Barrea L, Verde L, Zumbolo F, Colao A, Savastano S. Liraglutide and polycystic ovary syndrome: is it only a matter of body weight? *J Endocrinol Investig*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02084-6>

17. López M, Nogueiras R. Ghrelin. *Curr Biol*. 2023; 33(21):R1133–R1135. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.009>

18. Hong SH, Choi KM. Gut hormones and appetite regulation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Amp Obes*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000859>

19. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>
20. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>
21. Ge JJ, Wang DJ, Song W, Shen SM, Ge WH. The effectiveness and safety of liraglutide in treating overweight/obese patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Endocrinol Investig.* 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01666-6>
22. Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, Janez A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with PCOS and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2022. URL: <https://doi.org/10.1111/dom.14944>
23. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018; 19(12):1630-41. URL: <https://doi.org/10.1111/obr.12755>
24. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, Khan AY, Kilpatrick ES, Atkin SL, Sathyapalan T. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol.* 2019; 90(6):805-13. URL: <https://doi.org/10.1111/cen.13968>
25. Stoian AP, Sachinidis A, Stoica RA, Nikolic D, Patti AM, Rizvi AA. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to other oral glucose-lowering medications in the treatment of type 2 diabetes. *Metabolism.* 2020; 109:154295. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154295>
26. Wang F, Zhang ZF, He YR, Wu HY, Wei SS. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on transforming growth factor- β 1 signal transduction pathways in the ovarian fibrosis of polycystic ovary syndrome rats. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 45(3):600-8. URL: <https://doi.org/10.1111/jog.13847>
27. Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 2022(9). URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010287.pub4>
28. Liu Z, Geng Y, Huang Y, Hu R, Li F, Song Y, Zhang M. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome. *Obstet Amp Gynecol.* 2023; Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005070>
29. Al-Thwaynee S, Swadi AA. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. *J Med Life.* 2023; 16(5):725-30. URL: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0069>
30. Rosenberg H, Rangwala S, Magee B. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Can Med Assoc J.* 2024; 196(29):E1012. URL: <https://doi.org/10.1503/cmaj.240213>
31. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.11.013>
32. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Besharat A, Caserta D, Humaidan P. Beyond the Umbrella: A Systematic Review of the Interventions for the Prevention of and Reduction in the Incidence and Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Who Undergo In Vitro Fertilization Treatments. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18):14185. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241814185>
33. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, Dai S, Sun Y. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol.* 2021;11. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615957>
34. Gullo G, Cucinella G, Stojanovic V, Stojkovic M, Bruno C, Streva AV, Lopez A, Perino A, Marinelli S. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): A Narrative Review and Legal Implications. *J Pers Med.* 2024;14(9):915. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm14090915>
35. Beresniak A, Russo M, Forte G, Laganà AS, Oliva MM, Aragona C, Chiantera V, Unfer V. A Markov-model simulation of IVF programs for PCOS patients indicates that coupling myo-inositol with rFSH is cost-effective for the Italian Health System. *Sci Rep.* 2023;13(1). URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44055-0>
36. Laganà AS, Vitagliano A, Noventa M, Ambrosini G, D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):675-84. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4861-y>
37. Facchinetti F, Espinola MS, Dewailly D, Ozay AC, Prapas N, Vazquez-Levin M, et al. Breakthroughs in the Use of Inositols for Assisted Reproductive Treatment (ART). *Trends Endocrinol Amp Metab.* 2020;31(8):570-9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.003>
38. Etrusco A, Laganà AS, Chiantera V, Buzzaccarini G, Unfer V. Myo-inositol in assisted reproductive technology from bench to bedside. *Trends Endocrinol Amp Metab.* 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.09.005>
39. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022; 12(1). URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08400-z>
40. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020;27(1):48-66. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa040>
41. Eftekhar M, Hoseini M, Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2019. URL: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5103>
42. Deng R, Wang J, He J, Lei X, Zi D, Nong W, Lei X. GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07269-1>

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

S. V. Khmil^{1,2}, A. A. Mlynko¹, 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 "The Clinic of Professor Stefan Khmil», Ternopil, Ukraine*

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF OVULATION INDUCTION AND STIMULATION PROTOCOLS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND OBESITY

SUMMARY. The aim – to evaluate the impact of obesity and determine the effectiveness of ovulation induction and superovulation stimulation protocols in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) in assisted reproductive technologies.

Material and Methods. A systematic review and comparative analysis of scientific publications and literature sources from the PubMed database over the past 5 years related to research in the field of reproductive medicine on the impact of polycystic ovary syndrome and obesity on the reproductive potential of women and methods of ovulation induction and superovulation stimulation in this group of patients was conducted.

Results. The analysis of literature data shows that the choice of methods to achieve ovulation and the desired pregnancy in patients with polycystic ovary syndrome and obesity should be individualized. Moderate weight loss achieved through lifestyle modification is the first line of therapy and helps to improve reproductive functions. Pharmacologic treatment of obesity, in particular the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists such as liraglutide, has been shown to be effective in reducing body weight and improving metabolic parameters in patients with PCOS. Letrozole, an aromatase inhibitor, is considered a first-line drug for inducing ovulation in women with PCOS and anovulatory infertility, providing higher cumulative pregnancy and fertility rates than clomiphene citrate. The use of myo-inositol may reduce the need for gonadotropins and improve ovarian response. Gonadotropin-releasing hormone antagonists show a better safety profile, reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome, while progestin-primed ovarian stimulation can be an effective alternative. Long-term GnRH agonist protocol provides higher implantation rates but increases the risk of complications.

Conclusions. Polycystic ovary syndrome is a complex heterogeneous disease that requires an integrated approach to management. Thus, achieving ovulation in this group of patients requires an integrated approach, taking into account metabolic characteristics and risks.

KEY WORDS: infertility; obesity; polycystic ovary syndrome; treatment; ovulation; in vitro fertilization.

Отримано 01.02.2025

Електронна адреса для листування: klinika_khmil@ukr.net