

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДТРИМКИ ОВАРІАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ. Огляд

Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

nik3061@ gmail.com

Актуальність. Відомо, що на безпліддя страждає 12,5 % жінок. Корекція порушень менструального циклу є важливим напрямом підтримки репродуктивного здоров'я жінки.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фізіології, етіопатогенезу та фармакотерапії жінок із порушеннями оваріально-менструального циклу.

Методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «оваріально-менструальний цикл», «фармакологічна підтримка».

Результати. Представлено сучасні дані про фізіологію, гуморальну регуляцію оваріально-менструального циклу. Підкреслена роль позитивного і негативного зворотного зв'язку між рівнем естрадіолу і прогестерону та активністю гонадотропних гормонів передньої долі гіпофізу, інсуліновими регуляторними шляхами. Описано основні зміни центральної нервової системи та поведінкові особливості залежно від фази менструального циклу. Охарактеризовано напрями фармакологічної підтримки та стимулювання овуляції. Наведено механізм дії та показання для застосування пероральних гіпоглікемічних та гонадотропних лікарських засобів, переваги і місце кожного у підтримці та стимулюванні оваріально-менструального циклу. Метформін ефективний у жінок, резистентних до кломіфену і може поєднуватися з кломіфеном, зокрема при лікуванні синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Ситагліптин покращує овуляцію при СПКЯ, виявляє більшу ефективність в комбінації з метформіном. Гонадотропіни стимулюють яєчники, сприяючи виробництву і дозріванню яйцеклітин, прогестерон готує внутрішній шар матки до закріплення зародка і допомагає виносити плід. Переважно вони використовуються у жінок з СПКЯ, у яких неефективні інші лікарські засоби. Зазначено деякі результати фармакогенетичних досліджень, ефективність, зокрема, застосування фолікуло-стимулюючого гормону залежно від генетичних поліморфізмів його рецептора.

Висновки. В сучасних умовах застосування фармакологічних засобів є важливим напрямом підтримки і стимулювання оваріально-менструального циклу для покращення жіночої репродуктивної функції.

Ключові слова: оваріально-менструальний цикл, фармакологічна підтримка.

Актуальність. Жіноче безпліддя в наш час є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки воно відмічається у 12,5 % всіх жінок [1]. Протягом усього життя жінка має в середньому 450 менструацій, і оваріально-менструальний цикл є основою підготовки організму жінки до вагітності [2]. Корекція порушень менструального циклу є важливим напрямом підтримки репродуктивного здоров'я жінки.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фізіології, етіопатогенезу та фармакотерапії жінок із порушеннями оваріально-менструального циклу.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «оваріально-менструальний цикл», «фармакологічна підтримка».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фізіологія оваріально-менструального циклу

Репродуктивна система жінки регулярно циклічно змінюється, періодично набуваючи

готовності до вагітності та запліднення. З початку статевого дозрівання гонадотропін-релізінг-гормон (GnRH) в гіпоталамусі пульсуюче виділяється і транспортується в передню долю гіпофіза, де він активує свій рецептор, стимулюючи секрецію фолікуло-стимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ). ЛГ, активуючи фермент десмолазу холестерину, стимулює тека-клітини яєчників виробляти прогестерон і андростендіон. Андростендіон дифундує до сусідніх гранульозних клітин. ФСГ стимулює гранульозні клітини перетворювати андростендіон в тестостерон, а потім шляхом активації ферменту ароматази – у естрадіол [2].

Перша фолікулярна (проліферативна) фаза менструального циклу відбувається з першого по 14 день менструального циклу (при середній його тривалості 28 днів), зміна тривалості фолікулярної фази визначає зміну тривалості менструального циклу [2]. Основним гормоном цієї фази є естрадіол. Збільшення вивільнення естрадіолу на початку циклу відбувається за рахунок активі-

зації рецепторів ФСГ у фолікулі. Метою цієї фази є нарощування шару ендометрію матки, створення сприятливих умов для можливого надходження сперми [2].

Ендометрій – це динамічна тканина, яка циклічно реагує на циркулюючі рівні стероїдних гормонів яєчників [3]. В проліферативній фазі циклу під впливом естрадіолу активуються гени, що беруть участь у синтезі ДНК і регуляції клітинного циклу, а також гени, що кодують іонні канали, клітинну адгезію та ангіогенні фактори [3]. Збільшується ріст ендометрію, збільшується кількість стромы і залоз, глибина артерій, які живлять ендометрій, спіральних артерій. Виникають канали у шийці матки, що дозволяють проникати спермі [2]. Під час цієї фази примордіальний фолікул починає дозрівати в фолікул Граафа. Навколишні фолікули починають дегенерувати, коли фолікул Граафа стає зрілим фолікулом. Це налаштовує фолікул для овуляції.

Овуляція завжди настає за 14 днів до менструації. Наприкінці проліферативної фази рівень естрадіолу високий через дозрівання фолікула та збільшення вироблення гормону. Протягом цього часу естрадіол забезпечує позитивний зворотний зв'язок щодо вироблення ФСГ та ЛГ. Овуляція відбувається при досягненні критичного рівня естрадіолу (≥ 200 пкг/мл). Високі рівні ФСГ і ЛГ називають сплеском (піком) ЛГ. В результаті дозрілий фолікул розривається, і вивільняється ооцит. Наприкінці овуляції рівень естрадіолу знижується [2].

Наступною фазою менструального циклу є лютеїнова (секреторна) фаза. Домінуючим гормоном є прогестерон, стимульований ЛГ, щоб підготувати жовте тіло та ендометрій до можливої імплантації заплідненої яйцеклітини.

Після сплеску ЛГ в ранній секреторній, середньо-секреторній (вікно імплантації) і пізній секреторній фазах спостерігаються різні профілі експресії генів. Рання секреторна фаза характеризується активізацією багатьох генів і сімейств генів, які беруть участь у клітинному метаболізмі, метаболізмі стероїдних гормонів, а також деяких секретованих глікопротеїнів. Середня секреторна фаза характеризується кількома біологічними процесами, включаючи активізацію генів, що кодують секретовані глікопротеїни, гени імунної відповіді з акцентом на вроджений імунітет та гени, що беруть участь у механізмах детоксикації. На пізній секреторній фазі, коли тканина готується до десквамації, спостерігається помітна регуляція запальної реакції разом із ферментами, що розкла-

дають матрикс, і генами, які серед інших беруть участь у гемостазі [3].

Коли лютеїнова фаза закінчується, прогестерон викликає негативний зворотний зв'язок щодо передньої долі гіпофіза, щоб понизити рівні ФСГ і ЛГ, а згодом і рівні естрадіолу та прогестерону. Ближче до кінця секреторної фази естрадіол та прогестерон виробляються жовтим тілом (утворюється в яєчнику в місці розриву зрілого фолікула). Якщо настає вагітність, запліднена яйцеклітина імплантується в ендометрій, а жовте тіло буде зберігатися і підтримувати гормональний рівень. Якщо запліднення не відбувається, жовте тіло регресує, а рівні естрадіолу та прогестерону в сироватці крові швидко знижуються [2].

Шар ендометрію, який змінювався протягом менструального циклу, не може підтримуватися. Настає менструація, менструальна кров переважно артеріальна, лише на 25% венозна. Звичайна тривалість менструального циклу становить 3-5 днів (від 1 дня до 8 днів), обсяг крововтрати може варіюватися від незначних кров'янистих виділень до 80 мл (в середньому 30 мл). На кількість крововиділення можуть впливати різні фактори, в тому числі лікарські засоби, товщина ендометрію, захворювання крові, порушення згортання крові тощо [2].

У деяких випадках під час менструального циклу не відбувається овуляція (ановуляторні цикли), вони частіше відмічаються в перші 12–18 міс після настання першої менструації і перед настанням менопаузи. При цьому жовте тіло зазвичай не виявляється, а вплив прогестерону на ендометрій відсутній, але естроген спричиняє ріст ендометрія, і проліферативний ендометрій стає достатньо товстим, щоб зруйнуватися і почати відшаровуватися. Час, необхідний для виникнення кровотечі, коливається, але зазвичай вона відбувається менше ніж за 28 днів після попередньої менструації. Крововиділення також непостійні, їх об'єм від мізерного до відносно рясного [2].

Гуморальна регуляція менструального циклу

Оскільки рівні естрадіолу або прогестерону підвищуються залежно від фаз менструального циклу, виникає негативний зворотний зв'язок до передньої частки гіпофіза, щоб понизити продукцію рівнів ФСГ і ЛГ, а потім і рівні естрадіолу та прогестерону (рис. 1) [4]. Винятком є період овуляції. При овуляції, як тільки досягається критична кількість естрадіолу, за рахунок позитивного зворотного зв'язку з передньою долею гіпофіза забезпечується пік (сплеск) продукції ФСГ і ЛГ. Крім

того, в системі зворотного зв'язку гранульозними клітинами виробляються інгібін і активін, які відповідно пригнічують і стимулюють вивільнення ФСГ з передньої долі гіпофіза. Цей механізм зворотного зв'язку контролюється шляхом збільшення, щоб підвищити вироблення гормонів, або зменшення, щоб знизити вироблення гормонів, кількості рецепторів GnRH у передній долі гіпофіза [2].

Концентрації циркулюючих гормонів щитоподібної залози у здорових жінок пов'язані з незначними відмінностями в гормональній регуляції менструального циклу [5].

Глюкоза на додаток до своєї добре встановленої ролі забезпечення енергією може також мати інсулін-опосередковані сигнальні функції в кліти-

нах яєчників, за участю АМФ-залежної протеїнкінази та/або гексозаміну. Інсулінові регуляторні шляхи активні в яєчнику, вони взаємодіють один з одним, а також із сигнальними шляхами ФСГ і ЛГ, що дозволяє інсуліну здійснювати прямий модулюючий вплив на функцію яєчників [6].

Вплив оваріально-менструального циклу на діяльність ЦНС та поведінку

Жіночі репродуктивні гормони прогестерон і естроген регулюють збудливість ЦНС [7], реактивність і структуру кортико-лімбічних мозкових регіонів [8]. Оскільки багато жінок відчувають перименструальні зміни у фізичних, психологічних і фізіологічних симптомах, ці зміни можуть вплинути на особливості соціальної поведінки [9].

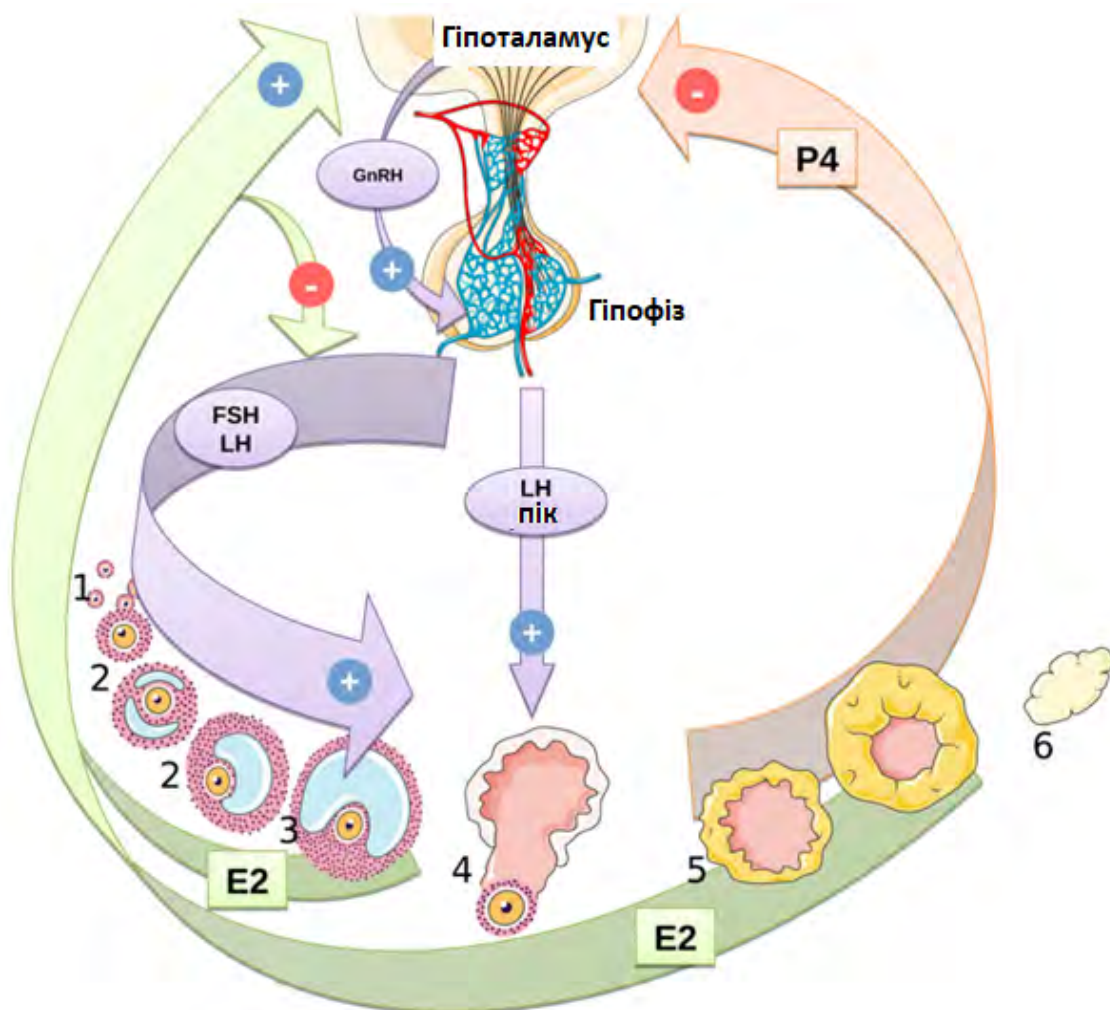


Рис. 1. Схема регуляторних шляхів менструального циклу. Під час фолікулярної фази (1: статеві клітини; 2: ростучий фолікул; 3: зрілий фолікул; 4: овуляція; 5: формування жовтого тіла; 6: деградація жовтого тіла), зворотний зв'язок під дією естрадіолу (E2) забезпечує зменшення секреції фолікулостимулюючого гормону (FSH), що веде до селекції одного фолікула для овуляції. Секреція гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH) посилюється естрадіолом і пригнічується прогестероном (P4), індукуючи пік лютеїнізуючого гормону (LH) і відповідно овуляцію. Естрадіол переважно продукується фолікулами і жовтим тілом, а прогестерон – жовтим тілом [4]

Естрадіол і прогестерон можуть антагоністично модулювати дофамінергічну передачу як агоніст і антагоніст дофаміну, відповідно. Встановлено послідовне зниження рівня навчання уникненню у фолікулярній фазі порівняно з лютеїновою фазою. Підвищений рівень прогестерону в лютеїновій фазі підтримує здатність вчитися на негативних результатах своїх дій, тоді як підвищення рівня естрадіолу у фолікулярній фазі заважало цій здатності [10].

Оваріальні гормони впливають на сон [11], зокрема доведено, що передменструальний сон гірший, ніж у середині циклу [12].

Гормони прогестерон та естрадіол модулюють нейронну пластичність гіпокампу, мигдалини та префронтальної кори, тому коливання гормонального рівня протягом менструального циклу впливають на активність у цих областях, а також на продуктивність поведінкової пам'яті щодо емоційно збуджуючих подій [13].

Фаза менструального циклу, мабуть, є специфічним для жінок фактором, що впливає на деякі форми поведінки, що викликає залежність, так мотивація вживання алкоголю та нікотину також може відрізнитися залежно від фази менструального циклу [14]. Більше споживання етанолу спостерігається в передменструальному періоді порівняно з серединою циклу [15].

Хоча є дані, що виконавчий ефект після тренування не залежить від гормональних змін у менструальному циклі [16], двофазні реакції естрогену та прогестерону протягом менструального циклу суттєво впливають на фізіологічні реакції, які сприяють підвищенню фізичної активності та адаптації у жінок [17]. Анкетування спортсменок – гравців регбі показало переважання таких фізіологічних і психологічних симптомів, пов'язаних з менструальним циклом: дисменорея, зниження рівня енергії, занепокоєння, відволікання, коливання емоцій і зниження мотивації; вплив менструації на різні аспекти повсякденного життя та продуктивності [18]. Через значну варіацію ендогенних стероїдів у сечі менструальний цикл є одним із найбільших значимих факторів, що заважають визначенню стероїдного профілю спортсменки і відповідно діагностиці допінгу у жінок [19].

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що подовження фаз домінування естрогену погіршувало когнітивні функції, доведено роль естрадіолу в стимуляції збудливості нейронної мережі та сприйнятливості до судом, підвищення рівня бета-амілоїду. Навпаки, стадії з домінуванням прогестерону та гонадекто-

мія послаблювали ці когнітивні дефіцити [20].

У жінок у пременопаузі високий рівень естрадіолу послаблює зміни активації мозку та негативну реакцію на психосоціальний стрес. Жінки з високим рівнем естрадіолу демонстрували значно меншу дезактивацію в лімбічних областях під час психосоціального стресу порівняно з жінками з низьким рівнем естрадіолу [21].

Відмічено естрадіол-залежну депресивну реакцію у здорових жінок, які проходять короточасну маніпуляцію статевими гормонами за допомогою GnRHа, що пов'язано зі змінами транспортера серотоніну (ключового регулятора синаптичного серотоніну), роз'єднанням гіпокампу та надмірною активністю мозку [22].

Встановлено високий рівень збудження та симптоми, що відображають підвищену міжособистісну реактивність, такі як драгівливість, гнів, реактивна агресія та чутливість до відторгнення, в лютеїновій фазі, досягаючи піку в перименструальній фазі, з найнижчим рівнем у фазі овуляції [23; 24].

Заклопотаність вагою значно змінювалася протягом менструального циклу, з найвищими рівнями в передменструальній та менструальній фазах. В якійсь мірі це пояснюється змінами в емоційному харчуванні [25].

Клінічні прояви порушень овуляторно-менструального циклу

Дисменорея – найбільш поширене гінекологічне порушення серед підлітків і молодих жінок. Це циклічне повторення больового синдрому, зумовлене комплексом нейровегетативних та обмінних порушень, які супроводжують відторгнення ендометрія [26].

Серед причин олігоменореї: недостатній синтез гормонів, що регулюють оваріально-менструальний цикл; вроджені вади розвитку статевої системи (інфантилізм матки, полікістоз чи недорозвинення яєчників тощо); перенесені гінекологічні або інфекційні захворювання (полікістоз яєчників, ендометрит, ендометріоз, аднексит тощо); новоутворення статевих органів та гіпоталамо-гіпофізарної області; перенесені гінекологічні операції; ендокринні захворювання; безконтрольний прийом гормональних препаратів; розлади харчової поведінки і різкі зміни маси тіла; гіповітаміноз.

Варто відмітити, що жіноча репродуктивна система і ендоканабіноїдна система тісно пов'язані між собою. Гормональні коливання протягом менструального циклу призводять до змін у експресії канабіноїдних рецепторів, ендоканабіноїдів та

пов'язаних з ними синтетичних та метаболічних ферментів у мозку, яєчниках, яйцєводах, матці та в кровообігу. Канабіноїди можуть здійснювати інгібуючий ефект на вивільнення гіпоталамусом GnRH і зміну регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної вісі, що може призвести до порушення репродуктивної системи [27].

Клініко-фармакологічні аспекти лікування порушень оваріально-менструального циклу

Чоловіки і жінки можуть критично відрізнятися реакцією на медикаментозне лікування [28].

Лікарські засоби для підвищення фертильності найбільш ефективні для жінок, які страждають одним з наступних станів: проблеми з овуляцією; синдром полікістозних яєчників (СПКЯ); порушення харчової поведінки та проблеми з масою тіла (недостатня або надмірна) через дотримання суворих спортивних режимів.

При лікуванні дисменореї рекомендують переривати каскад запалення (надмірне утворення ейкозаноїдів простагландинів і лейкотрієнів): призначають нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Терапія другої лінії – комбіновані оральні контрацептиви, які пригнічують овуляцію, в результаті знижується рівень прогестерону, зменшується концентрація ейкозаноїдів в базальному шарі ендотелію, що веде до зниження скоротли-

вої активності матки та внутрішньоматкового тиску. У підлітків для лікування дисменореї використовують лише засоби першої лінії. Приблизно у 90 % жінок, котрі застосовують комбіновані оральні контрацептиви, спостерігаються регулярні менструальні цикли, а кількість втраченої крові зменшується в середньому на 50 %. Для лікування порушень менструального циклу дані засоби призначають з 5-го по 25-й день циклу протягом 4–6 міс [26].

Щодо застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, щоденне використання малих доз ацетилсаліцилової кислоти не призвело до будь-яких змін у менструальному циклі, фолікулярній фазі, тривалості лютеїнової фази або рівнях гормонів протягом менструального циклу порівняно з плацебо [29].

Відомо про дію інсуліносенсibiliзуючих препаратів метформіну та тіазолідиніону розиглітазону на фолікулярні клітини [6].

Метформін давно використовується для лікування СПКЯ. Механізм його дії може бути обумовлений наявністю перехресних зв'язків між сигнальними шляхами інсуліну та ЛГ (рис. 2). Позитивний вплив метформіну на репродуктивні параметри, такі як зниження гіперандрогенії та індукування овуляції зокрема пояснюється його

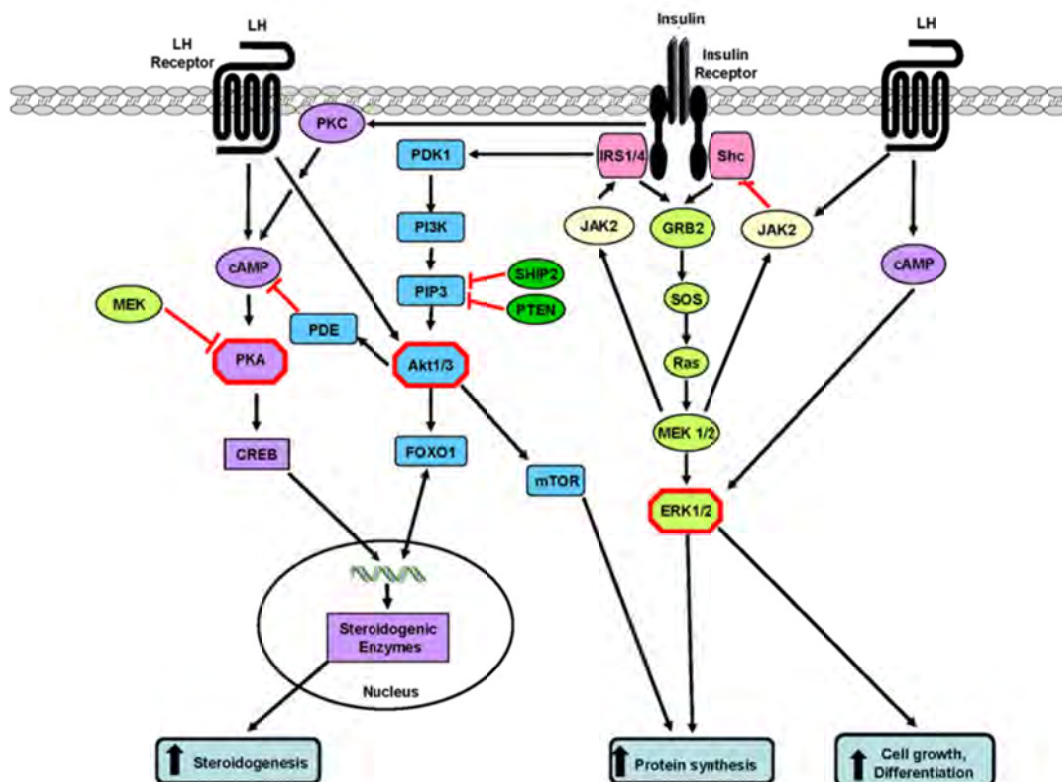


Рис. 2. Деякі можливі місця перехресних зв'язків (критичні вузли) між сигнальними шляхами інсуліну та лютеїнізуючого гормону в тека-клітинах [5]

інсуліносенсibiliзуючою дією. Однак останнього часу з'являється все більше даних щодо прямого впливу метформіну на стероїдогенез яєчників. У гранульозних клітинах людини метформін взаємодіє з інсуліновим рецептором (IR), активує IRS-1 і IRS-2, що призводить до посиленої інсуліностимульованої транслокації GLUT4 до плазматичної мембрани через активацію Akt PI3K. Метформін безпосередньо збільшує експресію мРНК IR та IGF-IR, і зменшує експресію ароматази через шлях MAPK ERK1/2. Під час дозрівання яйцеклітини вона отримує більшу частину енергії від кумулюючих клітин, які метаболізують глюкозу з утворенням пірувату і лактату, а метформін стимулює вироблення лактату гранульозними клітинами. Ліпіди є іншим джерелом енергії для дозрівання яйцеклітин, метформін посилює β-окислення жирних кислот [6].

Метформін ефективний у жінок, резистентних до кломіфену (блокує дію естрогену, що за механізмом зворотного зв'язку збільшує рівні ЛГ і ФСГ) і може поєднуватися з кломіфеном. Знижуючи рівень інсуліну, метформін знижує рівень тестостерону, що дозволяє забезпечити нормальну овуляцію.

Порушення рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом PPARγ в яєчниках призводить до жіночої субфертильності. Тіазолідиніони є класом пероральних інсуліносенсibiliзуючих агентів, які діють як ліганди PPARγ, активуючи PPARγ, вони регулюють синтез стероїдних гормонів у гранульозних клітинах [6].

Передача сигналів інсуліну через Akt1 може стимулювати фосфодіестеразу (PDE) для інгібування деградації циклічного аденозин-монофосфата (сAMP) і, таким чином, посилити вироблення андрогену, стимульованого лютеїнізуючим гормоном (ЛГ); аналогічно інсулін, що діє через Akt1 і FOXO1, може посилити стимульований ЛГ стероїдогенез. Діючи через mTOR та/або ERK, ЛГ може посилити проліферацію клітин і синтез білка, а також інгібувати апоптоз. ЛГ, що діє безпосередньо або через цАМФ, може посилити інсулінову стимуляцію ERK, в той же час, ЛГ може стимулювати JAK2, який інгібує Shc активацію ERK. Баланс цих протилежних дій може модулювати стимульовану інсуліном проліферацію клітин і синтез білка. Стимулюючи зв'язки показані чорним, а інгібіторні – червоним.

Ситагліптин покращує овуляцію при СПКЯ. Комбінація ситагліптину та метформіну виявилась більш ефективною, ніж монотерапія даного синдрому [30].

Міо-інозитол та D-хіро-інозитол відіграють важливу роль у процесах передачі інсуліну та гормонального синтезу в яєчниках, а також у дозріванні ооцитів, заплідненні, імплантації та розвитку після імплантації. За результатами багатьох досліджень, підтверджуються позитивний вплив інозитолів на метаболічні, гормональні та репродуктивні порушення при СПКЯ – як окремо, так і в поєднанні з іншими препаратами для посилення їхнього терапевтичного ефекту й біодоступності. Їх характеризує також сприятливий профіль безпеки, порівняно з іншими методами індукції овуляції. Концентрація естрадіолу зростала лише у групі міо-інозитулу протягом першого тижня лікування, що сприяло дозріванню фолікулів. Після лікування піковий рівень прогестерону був вищим у пацієнтів, які отримували міо-інозитол [31].

Як фармакологічні агенти для підтримки та стимулювання оваріально-менструального циклу використовуються репродуктивні гормони [32]. Гонадотропіни (ФСГ, ЛГ, хоріонічний гонадотропін людини) стимулюють яєчники, сприяючи виробництву і дозріванню яйцеклітин, прогестерон готує внутрішній шар матки до закріплення зародка і допомагає виносити плід. Переважно вони використовуються у жінок з СПКЯ, у яких неефективні інші лікарські засоби. Фармакотерапія – важлива складова також допоміжних репродуктивних технологій. При цьому стимуляція яєчників відіграє вирішальну роль. Доступність гонадотропінів та аналогів GnRH дозволила розробити декілька схем стимуляції. Найчастіше використовують хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) та рекомбінантний ФСГ в комбінації з агоністами або антагоністами GnRH. Стимуляція циклів рекомбінантним ФСГ, мабуть, має більш високий ризик передчасного підвищення прогестерону у пізній фолікулярній фазі. Антагоніст і агоніст GnRH мають подібний рівень живонародженості. Однак антагоністи GnRH суттєво знижують ризик розвитку СПКЯ. Більше того, із введенням антагоністів GnRH стало можливим запуск овуляції болюсом агоніста GnRH як альтернативи ХГЛ [33]. Для стимулювання зростання фолікулів частіше призначають кломіфен, рекомбінантний ФСГ. ЛГ має синергічний вплив з ФСГ щодо стимулювання нормального росту фолікулів і овуляції (рис. 3) [34].

Прогестерон лютеїнової фази може усунути p53-дефектні клітини фалопієвих труб через вплив на прогестеронові рецептори, індукуючи некроптоз в епітелії через шлях TNF-альфа/RIPK1/RIPK3/

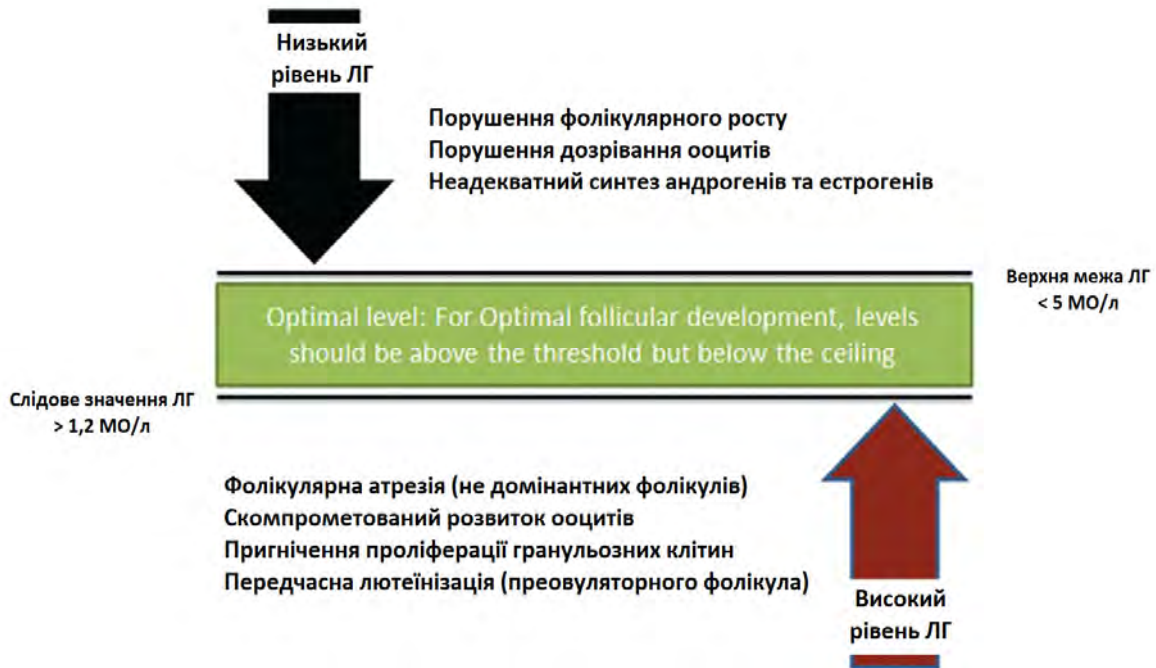


Рис. 3. Терапевтичне вікно лютеїнізуючого гормону [34]

MLKL Ці результати розкривають механізм добре відомої здатності прогестерону запобігати раку яєчників [35].

Бромокриптин використовується для корекції гормонального дисбалансу, при якому яєчники не здатні щомісяця випускати зрілі яйцеклітини. Особливо ефективний для жінок, з високим рівнем пролактину, що асоціюється із зниженням рівня естрогену (табл. 1).

Доведено, що антральні фолікули в лютеїновій фазі забезпечують стимуляцію яєчників. Подвійна стимуляція яєчників в одному менструальному циклі дає більше можливостей для отримання яйцеклітин у пацієнтів з низькою реакцією. Вдається отримати більше ооцитів за короткий період часу [36].

Більшість досліджень зосереджені на розвитку ранніх антральних фолікулів до преовуляторної стадії та використанні екзогенного ФСГ для лікування безпліддя. Доведено, що преантральні фолікули зазнають регуляції з боку ФСГ та локальних внутрішньоєєчникових факторів. Натрійуретичний фактор С-типу, отриманий з гранульозних клітин, не лише пригнічує остаточне дозрівання ооцитів для розпаду зародкових пухирців перед овуляцією, але також сприяє зростанню преантрального та антрального фолікулів. Крім того, кілька факторів, що походять з ооцитів і гранульозних клітин, стимулюють ріст преантрального фолікула, діючи через рецепторні тирозинкінази, рецепторні серинкінази та інші сигнальні

шляхи. З'ясування внутрішньоєєчникових механізмів, що лежать в основі раннього фолікулогенезу, може дозволити розробити нові терапевтичні стратегії для пацієнтів із діагностованою первинною недостатністю яєчників, СПКЯ і поганою відповіддю яєчників на стимуляцію ФСГ, а також для безплідних жінок старшого репродуктивного віку [37].

Особливо великого значення останнього часу набуває вивчення фармакогенетичних аспектів підтримки овуляторно-менструального циклу. Так, встановлено, що поліморфізм рецепторів андрогенів пов'язаний з ризиком низької оваріальної відповіді і раннім старінням яєчників [38].

Відомо, що у жінок при стимуляції яєчників сильно варіює реакція яєчників на ФСГ. Серед побічних ефектів фармакологічної стимуляції овуляції – багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників (при використанні кломіфену); позаматкова вагітність. Перспективним є попереднє виявлення пацієнтів, у яких буде надто слабка або надто сильна відповідь на стандартне лікування, тому велике значення має запровадження фармакогенетичних підходів до стимулювання яєчників і насамперед для корегування доз перед лікуванням. Проводиться пошук генних асоціацій, що визначають індивідуальну мінливість відповіді на стимулювання яєчників [39]. Зокрема описано клінічні прояви поліморфізму гену рецептора до ФСГ (табл. 2).

**Клініко-фармакологічні особливості лікарських засобів, які використовуються
для підтримки оваріально-менструального циклу**

Лікарський засіб	Фармакологічна група	Механізм дії	Шлях введення	Метаболізм	Виведення
Кломіфен	Стимулятори овуляції	Антагоніст рецепторів естрогенів у гіпоталамусі та яєчниках. У малих дозах посилює секрецію пролактину, ФСГ, ЛГ і стимулює овуляцію. У великих дозах гальмує секрецію гонадотропінів.	Оральнo	В печінці	З жовчю, фекаліями, ентерогепатична рециркуляція, T _{1/2} – 5–7 діб
Метформін	Пероральні гіпоглікемічні засоби	Знижує рівень тестостерону, що дозволяє забезпечити нормальну овуляцію	Оральнo	Не метаболізується	З сечею в незміненому вигляді, T _{1/2} – 6,5 год.
Розиглітазон	Пероральні гіпоглікемічні засоби	Регулює синтез стероїдних гормонів у гранульозних клітинах	Оральнo	В печінці CYP2B8 та CYP 2C9	З сечею 63 %. З калом 23 %, T _{1/2} – 3-4 год.
Хоріонічний гонадотропін людський	Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції	Активність відповідає дії ЛГ стимулює виробництво естрадіолу і прогестерону	Внутрішньом'язово або підшкірно	Не відомо	З сечею 80-90%, T _{1/2} на I етапі 8-12 год, на II етапі – 23–37 год.
Бромокриптин	Інгібітори пролактину	Агоніст дофамінових рецепторів, відновлює нормальну секрецію ЛГ	Оральнo	CYP3A4	94% з калом, 6% - із сечею. T _{1/2} – 15 год
Фолітропін-бета	Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції	Рекомбінантний ФСГ	Внутрішньом'язово або підшкірно	Не відомо	Печінкою та нирками, T _{1/2} – 40 год
Дидрогестерон	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої системи	Заміщує деякі функції прогестерону	Оральнo	CYP3A4	63% із сечею

Клінічні прояви та патогенетичні ефекти найбільш поширених варіантів субодиноці FSH-R і FSH-B [40]

Генетичний поліморфізм	Варіант	Патогенетичний ефект	Клінічний прояв
<i>FSH-R RS1394205</i>	A	Знижена транскрипційна активність. Знижений рівень білка	Вищі дози гонадотропіну під час контрольованої стимуляції яєчників. Зменшена кількість отриманих ооцитів
<i>FSH-R RS6165</i>	G	Порушення чутливості до ліганду	Зменшена кількість отриманих ооцитів. Вищі дози гонадотропіну під час контрольованої стимуляції яєчників. Менша кількість ембріонів
<i>FSH-B RS6169</i>	C	Не відомо	Розвиток СПКЯ Під час контрольованої стимуляції яєчників ефекту не виявлено
<i>FSH-B RS10835638</i>	T	Знижена транскрипційна активність	Зниження базального рівня ФСГ Подовження менструального циклу Затримка менопаузи

ВИСНОВКИ

Отже, в наш час застосування фармакологічних засобів є важливим напрямом підтримки і стимулювання оваріально-менструального циклу для покращення жіночої репродуктивної функції.

Розуміння основних ланок регуляції оваріально-менструального циклу, механізмів позитивного і негативного зворотного зв'язку між рівнем естрадіолу і прогестерону та активністю гонадотропних гормонів передньої долі гіпофізу, інсуліновими регуляторними шляхами дозволяє рекомендувати із урахуванням основної причини патології для підтримки та стимуляції овуляції засоби гіпоглікемічної дії (метформін, ситагліптин, розиглітазон), гонадотропіни, комбіновані оральні контрацептиви, агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин. Крім того овуляторна стимуляція є важливою складовою допоміжних репродуктивних технологій. Серед перспективних напрямів – застосування персоналізованих підходів на основі фармакогенетики, зокрема із урахуванням генетичних поліморфізмів рецепторів ФСГ.

REFERENS

- Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, Glasier A, Sonnenberg P, Field N, Mercer CH, Johnson AM, Wellings K. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod.* 2016; 31(9): 2108-2118. DOI: 10.1093/humrep/dew123.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/9/2108/2913864?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365525/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991655/>
- Thiyagarajan D, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls [Internet]. 2021.
View at:
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020>
- Giudice LC. Review Open Access Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2006; 4(Suppl 1):S4. DOI: 10.1186/1477-7827-4-S1-S4.
View at:
Publisher Site: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-4-S1-S4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118168/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1775064/>
- Bois FY, Golbamaki-Bakhtyari N, Kovarich S, Tebbi C, Gabb HA, Lemazurier E. High-Throughput Analysis of Ovarian Cycle Disruption by Mixtures of Aromatase Inhibitors. *Environmental Health Perspectives.* 2017;125(7): 077012. DOI: 10.1289/EHP742.
View at:
Publisher Site: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP742>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886606/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744692/>
- Jacobson MH., Howardsa PP, Darrova LA, Meadowsd JW, Kesnerd JS, Spencere JB, Terrell ML, Marcus M. Thyroid hormones and menstrual cycle function in a longitudinal cohort of premenopausal women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018 May; 32(3): 225-234. DOI: 10.1111/ppe.12462.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppe.12462>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517803/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980701/>
- Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem. J.* 2016; 473(11): 1483-1501. DOI: 10.1042/BCJ20160124
View at:
Publisher Site: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/473/11/1483/49189/Insulin-signalling-and-glucose-transport-in-the?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234585/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888492/>
- Joshi S, Jaideep K. Neurosteroid regulation of GABA_A receptors: a role in catamenial epilepsy. *Brain Res.* 2019; 1703: 31-40. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.031.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000689931830101X?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481795/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107446/>
- Dubol M, Epperson CN, Sacher J, Pletzer B, Derntl B, Lanzenberger R, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60: 100878. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100878.

- View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302220300698?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098847/>
9. Kiesner J. Evolution, the Menstrual Cycle, and Theoretical Overreach. *Perspect Psychol Sci.* 2020; 15(4): 1113-1130. DOI:10.1177/1745691620906440.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745691620906440>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539582/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334061/>
10. Diekhof EK, Korf S, Ott F, Schädlich C, Holtfrerich SKC. Avoidance Learning Across the Menstrual Cycle: A Conceptual Replication. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2020; 11:231. DOI: 10.3389/fendo.2020.00231.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00231/full>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390943/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193994/>
11. Brown AMC, Gervais NJ. Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. *Endocrinology.* 2020; 161(9): bqaa128. DOI: 10.1210/endo/bqaa128:10.1210/endo/bqaa128.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/endo/article/161/9/bqaa128/5879359>
12. Romans SE, Kreindler D, Einstein G, Laredo S, Petrovic MJ, Stanley J. Sleep quality and the menstrual cycle. *Sleep Med.* 2015; 16(4):489-95. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.12.001.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945714004900?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747332/>
13. Bayer J, Schultz H, Gamer M, Sommer T. Menstrual-cycle dependent fluctuations in ovarian hormones affect emotional memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;110:55-63. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.01.017.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742714000252?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492058/>
14. Joyce K, Good KP, Tibbo P, Brown J, Stewart SH. Addictive behaviors across the menstrual cycle: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2021;24(4):529-542. DOI: 10.1007/s00737-020-01094-0.
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-020-01094-0>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404701/>
15. Thomas SG, Czoty PW. Effect of menstrual cycle on ethanol drinking in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 194: 205-209. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.001.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871618307026?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453105/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312462/>
16. Dirk KL, Belfry GR, Heath M. Exercise and Executive Function during Follicular and Luteal Menstrual Cycle Phases. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(4):919-927. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002192.
 View at:
 Publisher Site: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/04000/Exercise_and_Executive_Function_during_Follicular.18.aspx
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652244/>
17. Sims ST, Heather AK. Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases. *Experimental Physiology.* 2018;103(10):1309-1317. DOI: 10.1113/EP086797.
 View at:
 Publisher Site: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/EP086797>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051938/>
18. Findlay RJ, Macrae EHR, Whyte Y, Easton C, Forrest LJ (née Whyte). How the menstrual cycle and menstruation affect sporting performance: experiences and perceptions of elite female rugby players. *Br J Sports Med.* 2020;54(18):1108-1113. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101486.
 View at:
 Publisher Site: <https://bjsm.bmj.com/content/54/18/1108>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349965/>
19. Schulze J, Suominen T, Bergström H, Ericsson M, Bergman LB, Ekström L. Urinary steroid profile

- in relation to the menstrual cycle. *Drug Test Anal.* 2021;13:550-557. DOI: 10.1002/dta.2960.
View at:
Publisher Site: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dta.2960?af=R>
20. Broestl L, Worden K, Moreno AJ, Davis EJ, Wang D, Garay B, Singh T, Verret L, Palop JJ, Dubal DB. Ovarian Cycle Stages Modulate Alzheimer Related Cognitive and Brain Network Alterations in Female Mice. *Disorders of the Nervous System.* 2018; 5(6):ENEURO.0132-17.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0132-17.2018.
View at:
Publisher Site: <https://www.eneuro.org/content/5/6/ENEURO.0132-17.2018>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627643/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325547/>
21. Albert K, Pruessner J, Newhouse P. Estradiol Levels Modulate Brain Activity and Negative Responses to Psychosocial Stress across the Menstrual Cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 59: 14-24. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.022.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453015001730?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123902/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492530/>
22. Frokjaer VG. Pharmacological sex hormone manipulation as a risk model for depression. *J Neurosci Res.* 2020;98(7):1283-1292. DOI: 10.1002/jnr.24632.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.24632>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399989/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383584/>
23. Peters JR, Eisenlohr-Moul TA. Ovarian Hormones as a Source of Fluctuating Biological Vulnerability in Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21(11): 109. DOI:10.1007/s11920-019-1096-y.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-019-1096-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624929/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047501/>
24. Peters JR, Owens SA, Schmalenberger KM, Eisenlohr-Moul TA. Differential Effects of the Menstrual Cycle on Reactive and Proactive Aggression in Borderline Personality Disorder. *Aggress Behav.* 2020; 46(2): 151-161. DOI:10.1002/ab.21877.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ab.21877>
25. Hildebrandt BA, Racine SE, Keel PK, Burt A, Neale M, Boker S, Sisk CL, Klump KL. The Effects of Ovarian Hormones and Emotional Eating on Changes in Weight Preoccupation Across the Menstrual Cycle. *Int J Eat Disord.* 2015; 48(5): 477-486. DOI:10.1002/eat.22326.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eat.22326>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965609/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277499/>
26. Vovk IB. [Features of the use of combined oral contraceptives with contraceptive and treatment-prophylactic purposes]. *Medical aspects of a healthy woman.* 2018; 5(118):24-31. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2018/5%28118%29/pages-24-31/osoblivosti-zastosuvannya-kombinovanih-oralnih-kontraceptiviv-z-kontraceptivnoyu-ta-likuvalno-profilaktichnoyu-metoyu->
27. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med.* 2016; 89(2): 175-191.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354844>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918871/>
28. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(3): 143-157. DOI:10.2165/00003088-200948030-00001.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200948030-00001>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385708/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644551/>
29. Evans MB, Nobles CJ, Kim K, Hill MJ, DeCherney AH, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Schisterman EF. Low-dose aspirin in reproductive health: effects on menstrual cycle characteristics. *Fertil Steril.* 2020; 114(6): 1263-1270. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.022.

- View at:
 Publisher Site: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30594-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30594-X/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896390/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722096/>
30. Daneshjou D, Mehranjani MS, Modarres SZ, Shariatzadeh MA. Sitagliptin/Metformin: A New Medical Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(12):890-892. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.002.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(20\)30175-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020301752%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(20)30175-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020301752%3Fshowall%3Dtrue)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059962/>
31. Zaychenko GV. [The role of inositol in the management of polycystic ovary syndrome depending on a woman's reproductive plans]. 2021. [Internet]. [in Ukrainian]
 View at:
 Publisher Site: <https://health-ua.com/article/66398-rol-nozitolv-umenedzhment-sindromu-polkstozihi-yachnikv-zalezho-vd-reprodu>
32. Hampson E. A brief guide to the menstrual cycle and oral contraceptive use for researchers in behavioral endocrinology. *Horm Behav.* 2020;119:104655. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104655.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0018506X19304623?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843564/>
33. Fatemi HM, Blockeel C, Devroey P. Ovarian stimulation: today and tomorrow. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(3):392-7. DOI: 10.2174/138920112799362007.
 View at:
 Publisher Site: <http://www.eurekaselect.com/article/21463>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21657998/>
34. Raju GAR, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, Haripriya G, Govindarajan M, Patel NH, Patki AS. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):227-34. DOI: 10.4103/0974-1208.126285.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2013;volume=6;issue=4;spage=227;epage=234;aulast=Rama>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672160/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963304/>
35. Wu N-Y, Huang H-S, Chao TH, Chou HM, Fang C, Qin C-Z, Lin C-Y, Chu T-Y, Zhou HH. Progesterone Prevents High-Grade Serous Ovarian Cancer by Inducing Necroptosis of p53-Defective Fallopian Tube Epithelial Cells. *Cell Reports.* 2017; 18(11):2557-2565. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.049.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(17\)30247-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717302474%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(17)30247-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717302474%3Fshowall%3Dtrue)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297660/>
 PubMed Central:
36. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):684-91. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.08.009.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(14\)00485-4/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(14)00485-4/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444501/>
37. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BCJ. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 2015 Feb;36(1):1-24. DOI: 10.1210/er.2014-1020.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/edrv/article/36/1/1/2354672?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202833/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309737/>
38. Lledo B, Ll acer J, Ortiz JA, Martinez B, Morales R, Bernabeu R. A pharmacogenetic approach to improve low ovarian response: The role of CAG repeats length in the androgen receptor gene. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 227:41-45. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.001.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(18\)30277-X/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(18)30277-X/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886316/>

39. Lledo B, Ortiz JA, Llacer J, Bernabeu R. Pharmacogenetics of ovarian response. *Pharmacogenomics*. 2014;15(6):885-93. DOI: 10.2217/pgs.14.49.
View at:
Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.14.49>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897293/>
40. Conforti A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Bagnulo F, Peluso S, Carbone L, Rella FD, Placido GD, Ubaldi FM, Huhtaniemi I, Alviggi C. Pharmacogenetics of FSH Action in the Female. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:398. DOI: 10.3389/fendo.2019.00398.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00398/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293516/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606727/>

Article history:
Received: 01.03.2022
Revision requested: 12.03.2022
Revision received: 22.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE SUPPORT. Review

Turchak D.V., Khaitovych M.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. It is known that 12.5% of women suffer from infertility. Correction of menstrual disorders is an important way to maintain a woman's reproductive health.

Objective is to consider current data on the physiology, etiopathogenesis and pharmacotherapy of women with ovarian-menstrual disorders.

Methods. Analysis of the data presented in PubMed, by keywords "ovarian-menstrual cycle", "pharmacological support".

Results. Modern data on physiology, humoral regulation of the ovarian-menstrual cycle are presented. The role of positive and negative feedback between estradiol and progesterone levels and the activity of anterior pituitary gonadotropic hormones and insulin regulatory pathways is emphasized. The main changes of the central nervous system and behavioral features depending on the phase of the menstrual cycle are described. The directions of pharmacological support and stimulation of ovulation are described. The mechanisms of action and indications for the use of oral hypoglycemic and gonadotropic drugs, the benefits and place of each in the maintenance and stimulation of the ovarian-menstrual cycle are presented. Metformin is effective in clomiphene-resistant women and may be combined with clomiphene, particularly in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). Sitagliptin improves ovulation in PCOS, is more effective in combination with metformin. Gonadotropins stimulate the ovaries, promoting the production and maturation of eggs, progesterone prepares the inner layer of the uterus to fix the embryo and helps to bear fruit. They are mainly used in women with PCOS in whom other drugs are ineffective. Some results of pharmacogenetic researches, efficiency, in particular, use of follicle-stimulating hormone depending on genetic polymorphisms of its receptor are noted.

Conclusions. In modern conditions, the use of pharmacological agents is an important area of support and stimulation of the ovarian-menstrual cycle to improve female reproductive function.

Keywords. Ovarian-menstrual cycle, pharmacological support.