



**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ЦИКЛА И
ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОГО ЭТАПА В ПРОТОКОЛАХ ВРТ.**

Мамадалиева Дилдора Муродилловна

свободный соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины
Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников, Министерство Здравоохранения РУз.



Аннотация. Введение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало одной из наиболее значимых стратегий в лечении бесплодия, обеспечивая возможность наступления беременности у пациенток с различными формами репродуктивной патологии. Эффективность программ ЭКО напрямую зависит от адекватности стимуляции овуляции, качества полученных ооцитов и эмбрионов, а также от состояния эндометрия в цикле переноса.

Ключевые слова: человеческий менопаузальный гонадотропин, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, антагонист гонадотропин-рилизинг гормона, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона.

**YRT PROTOKOLLARIDA INDUKTSIYA QILINGAN TSIKL VA EMBRIOLOGIK
BOSQICH KO'RSATKICHLARINI TAHLIL QILISH.**

Annotatsiya. Yordamchi reproduktiv texnologiyalarni (Art) joriy etish reproduktiv patologiyaning turli shakllari bo'lgan bemorlarda homiladorlik ehtimolini ta'minlab, bepustlikni davolashda eng muhim strategiyalardan biriga aylandi. IVF dasturlarining samaradorligi to'g'ridan-to'g'ri ovulyatsiyani rag'batlantirishning etarligiga, olingan oositlar va embrionlarning sifatiga, shuningdek, transfer siklidagi endometrium holatiga bog'liq.

Kalit so'zlar: inson menopauzasi gonadotropini, rekombinant follikulani ogohlantiruvchi gormon, gonadotropinni chiqaradigan gormon antagonisti, in vitro urug'lantirish, embrion transferi.

**ANALYSIS OF INDICATORS OF THE INDUCED CYCLE AND THE EMBRYOLOGICAL
STAGE IN ART PROTOCOLS.**

Abstract. The introduction of assisted reproductive technologies (ART) has become one of the most significant strategies in the treatment of infertility, providing the possibility of pregnancy in patients with various forms of reproductive pathology. The effectiveness of IVF programs directly depends on the adequacy of ovulation stimulation, the quality of the oocytes and embryos obtained, as well as the condition of the endometrium during the transfer cycle.

Keywords: human menopausal gonadotropin, recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin-releasing hormone antagonist, in vitro fertilization, embryo transfer.



Актуальность. Расширение терапевтических возможностей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и использование этих методов как универсальных практически при всех формах бесплодия обусловило необходимость дифференцированного подбора протоколов стимуляции суперовуляции для отдельных групп пациенток. Этому способствовало наличие препаратов с различным составом гормонов: рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ), рФСГ+рЛГ, человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), содержащих или ФСГ, или ЛГ, либо оба гонадотропина [1, 2]. Задача настоящего периода заключается в выборе адекватного метода гонадотропной стимуляции с учетом состояния репродуктивной системы пациентки, для того чтобы добиться оптимальных результатов лечения и избежать осложнений [1, 3, 4].

Препараты чМГ содержат ФСГ и ЛГ. Наличие ФСГ в препаратах чМГ играет решающую роль в формировании когорты развивающихся фолликулов и отборе лидирующих фолликулов. В 90-х годах была разработана генно-инженерная технология получения ФСГ *in vitro*. Были получены высокоочищенные рекомбинантные гонадотропины, имеющие высокую биохимическую чистоту и удельную биологическую активность.

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ) стали использоваться в протоколах стимуляции функции яичников с конца 90-х годов для подавления преждевременного роста ЛГ [4, 8, 9].

Снижение частоты наступления беременности в программах ЭКО нередко связано с преждевременной лютеинизацией, отражением которой является повышение концентрации прогестерона (Р) в сыворотке крови в день введения триггера овуляции – человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). Впервые феномен преждевременной лютеинизации был описан в начале 90-х годов XX века [10]. Позднее в литературе появились первые сообщения об обратной зависимости между концентрацией Р в день чХГ и частотой наступления беременности в программе ЭКО, что послужило толчком к более детальному изучению этого феномена [11, 12]. В работе Bosch в 2010 г. были проанализированы 4000 циклов стимуляции и определено пороговое значение Р, которое составило 1,5 нг/мл. По данным различных авторов, частота преждевременной лютеинизации в циклах с антГнРГ варьирует от 13 до 71% [13]. Наблюдения Papanikolaou и соавт. свидетельствуют, что даже небольшой подъем концентрации Р выше этого пограничного уровня оказывает крайне неблагоприятное влияние на потенциал имплантации эмбрионов хорошего качества при их переносе в полость матки, что неминуемо сказывается на частоте наступления беременности [14]. В то же время другие авторы не находят взаимосвязи между преждевременной лютеинизацией и вероятностью наступления беременности [15].

Таким образом, несмотря на длительное использование в клинической практике гонадотропной стимуляции яичников, возникает ряд вопросов по поводу особенностей фолликуло- и стероидогенеза в яичниках при назначении различных групп гонадотропинов, что обусловило актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей индуцированного цикла и эмбриологического этапа у пациенток, проходивших лечение с применением различных протоколов стимуляции овуляции.

Материалы и методы. В исследование было включено 114 пациенток из 257 женщин, проходивших лечение бесплодия в отделении ВРТ клиники «Эрамед» в 2021-24 гг. Критериями включения в исследование служили:

- репродуктивный возраст ≥ 30 и ≤ 45 лет на момент включения в исследование;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

неэффективность ранее проводимой терапии бесплодия: вспомогательные репродуктивные технологии, реконструктивно-пластические операции на яичниках и маточных трубах, гормональная терапия;

концентрация функциональных сперматозоидов (КФС) – более 30 %.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту и диагнозу; у всех отсутствовали противопоказания для стимуляции овуляции в программах ЭКО и для вынашивания беременности. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка клинико-anamnestических данных, клинико-лабораторных показателей, показателей эмбриологического этапа, результатов инструментальных методов исследования проводилась в сравниваемых группах. Формирование групп проводилось в 2 этапа. На первом этапе – в зависимости от применяемого индуктора в процессе стимуляции, на втором этапе – в зависимости от добавления агонистов или антагонистов гонадолиберина. Пациентки были разделены на две основные группы в зависимости от применяемого протокола стимуляции овуляции: группа I – протоколы с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ) в комбинации с менопаузальным гонадотропином (ЧМГ); группа II – протоколы с использованием р-ФСГ в сочетании с рекомбинантным лютеинизирующим гормоном (р-ЛГ).

Обследование пациенток всех групп проводилось в несколько этапов. На первом этапе формировались сравниваемые группы в зависимости от применяемого протокола стимуляции овуляции для оценки исходных клинико-anamnestических, клинико-лабораторных данных, исходов предыдущих методов лечения бесплодия. На втором этапе проводился сравнительный анализ показателей индуцированного цикла и его эффективности в зависимости от применяемого протокола стимуляции. На третьем этапе проводился анализ гормонального профиля фолликулярной жидкости и периферической крови, корреляционная зависимость между ними и с показателями фолликуло- и оогенеза. На четвертом этапе разработаны рекомендации по выбору индивидуального протокола стимуляции овуляции, способствующему повышению эффективности ЭКО.

В протоколах исследования тщательно оценивался акушерско-гинекологический и андрологический анамнез, данные объективного обследования (общесоматического и гинекологического), показатели лабораторных и инструментальных (УЗИ) методов исследования. У всех обследованных пациенток был исключен эндометриоз, миома матки с величиной узла более 2 см в диаметре, новообразования органов репродуктивной системы, гипопфиза, кисты яичников больших размеров, пороки развития матки, мужской фактор.

У всех пациенток определялись показатели овариального резерва (ФСГ, АМГ, объём яичников), продолжительность стимуляции, курсовая доза гонадотропинов, количество полученных ооцитов, эмбрионов и перенесённых blastocysts. Эмбриологический этап оценивался по числу зрелых ооцитов (МII), качеству эмбрионов и частоте наступления клинической беременности.

Полученные результаты. Эффективность методов ВРТ во многом определяется характером ответа яичников на введение различных индукторов овуляции: количеством растущих фолликулов, количеством и качеством получаемых ооцитов и культивируемых эмбрионов. При анализе показателей индуцированного цикла и эмбриологического этапа при использовании двух протоколов стимуляции овуляции было выявлено, что Среднее количество пунктированных фолликулов в 1-й группе составило $5,09 \pm 2,35$, во 2-й – $4,93 \pm 2,35$, что соответствовало «бедному» овариальному ответу и достоверно не отличалось. Такие параметры как количество полученных яйцеклеток, количество зрелых, незрелых и дегенеративных яйцеклеток, количество полученных эмбрионов, а также количество эмбрионов хорошего качества у пациенток 2 групп не имели статистических отличий. Индекс



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

оплодотворения в обеих группах составил 73,0 и 71,3 % ($p_{1-2}>0,05$). Однако доля эмбрионов хорошего качества (степень фрагментации ≤ 20 % и соответствие стадии развития эмбриона суткам культивации) от общего числа полученных у пациенток 2-й группы (протокол р-ФСГ + р-ЛГ) составила 75 %, что достоверно выше, чем в 1-й группе (р-ФСГ + ЧМГ) – 67,6 % ($p_{1-2}=0,024$).

Криоконсервация лишних эмбрионов хорошего качества в 1-й группе проводилась в 17,3 % случаев, во 2-й группе – в 15,0 % ($p_{1-2}>0,05$). Среднее количество криоэмбрионов в 1-й и 2-й группах составило $0,39\pm0,92$ и $0,43\pm0,62$ ($p_{1-2}>0,05$).

Таблица 1.

Характеристика основных эмбриологических показателей у пациенток исследуемых групп

| Показатель | Исследуемая группа (n=206) | | Значение p |
|--|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| | 1-я группа р-ФСГ+ЧМГ n=114 | 2-я группа р-ФСГ+р-ЛГ n=92 | |
| Количество пунктированных фолликулов | $5,09\pm2,35$ | $4,93\pm2,35$ | 0,276 |
| Количество полученных яйцеклеток | $3,5\pm1,69$ | $3,41\pm1,69$ | 0,342 |
| Количество зрелых яйцеклеток | $3,04\pm1,26$ | $2,65\pm1,21^{**}$ | 0,0013 |
| Количество незрелых яйцеклеток | $0,46\pm0,54$ | $0,63\pm0,61^{*}$ | 0,026 |
| Количество дегенеративных яйцеклеток | $0,15\pm0,38$ | $0,1\pm0,33$ | 0,122 |
| Количество эмбрионов хорошего качества | $1,94\pm0,79$ | $1,89\pm1$ | 0,120 |
| Количество криоэмбрионов | $0,39\pm0,92$ | $0,43\pm0,62^{*}$ | 0,0264 |

Примечание –** статистически значимые различия при $p<0,01$;

* статистически значимые различия при $p<0,05$;

Перенос эмбрионов на 3-й день культивирования был произведен у 98 (51,3 %) пациенток в 1-й группе и у 77 (57,9 %) пациенток во 2-й группе ($p_{1-2}>0,05$). Доля эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, в этих группах статистически не различалась (9,9 и 5,3 % соответственно). Среднее количество перенесенных эмбрионов у пациенток в двух группах достоверно также не различалось ($1,3\pm0,7$ и $1,4\pm0,7$ соответственно). Среднее количество перенесённых эмбрионов составило $1,3\pm0,7$ и $1,4\pm0,7$ соответственно. Перенос бластоцист на 5-й день культивирования выполнялся у 51,3 % пациенток 1-й группы и 57,9 % - во 2-й группе.

Доля наступления клинической беременности составила 42,8 % в группе с р-ЛГ и 36,4 % — в группе с ЧМГ, что отражает тенденцию к повышению эффективности при добавлении р-ЛГ к протоколу стимуляции.

Стартовая и курсовая дозы ФСГ у пациенток 2-й группы составили $225,4\pm107,2$ и $2086,1\pm1046,9$ МЕ соответственно, что достоверно выше, чем у пациенток 1-й группы – $168,8\pm92$ и $1701,6\pm821,7$ МЕ. Стартовая доза ЛГ во 2-й группе также была статистически выше, чем в 1-й ($72,7\pm33,2$ и $75,8\pm33,3$ МЕ соответственно), однако курсовые дозы ЛГ в обеих группах статистически не отличались. Курсовая доза гонадотропинов во 2-й группе ($2780,7\pm1181,5$ МЕ) была достоверно выше, чем в 1-й ($2420,1\pm1128,4$ МЕ). Продолжительность стимуляции в двух протоколах статистически не отличалась (табл.2).



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

На основании этого можно сделать вывод, что в группе с добавлением в процессе стимуляции р-ЛГ отмечался более медленный рост фолликулов, что потребовало более высокой курсовой дозы гонадотропинов.

Таблица 4.2.1

Дозы гонадотропинов у пациенток исследуемых групп

| Показатель | Исследуемая группа (n=206) | | Значение Р |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| | 1-я группа р-ФСГ+ЧМГ n=114 | 2-я группа р-ФСГ+р-ЛГ n=92 | |
| | M±St.d | M±St.d | |
| Стартовая доза ФСГ, МЕ | 168,8±92 | 225,4±107,2*** | P<0,001 |
| Курсовая доза ФСГ, МЕ | 1701,6±821,7 | 2086,1±1046,9** | 0,007 |
| Стартовая доза ЛГ, МЕ | 72,7±33,2 | 75,8±33,3 | 0,244 |
| Курсовая доза ЛГ, МЕ | 702±347,9 | 693,3±304 | 0,445 |
| Курсовая доза гонадотропина, МЕ | 2420,1±1128,4 | 2780,7±1181,5* | 0,013 |
| Продолжительность стимуляции, дней | 9,8±3,4 | 9,6±3,3 | 0,262 |

На основании этого можно сделать вывод, что в группе с добавлением в процессе стимуляции р-ЛГ отмечался более медленный рост фолликулов, что потребовало более высокой курсовой дозы гонадотропинов.

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что включение рекомбинантного ЛГ в протоколы стимуляции овуляции способствует улучшению качества полученных ооцитов и эмбрионов, повышая имплантационный потенциал без существенного увеличения длительности стимуляции.

Добавление р-ЛГ оптимизирует физиологическое созревание фолликулов и поддерживает синергизм между ФСГ и ЛГ, что особенно важно для пациенток с умеренным овариальным резервом. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуального подбора протокола ВРТ на основании гормональных показателей и возраста женщины.

Проведенный сравнительный анализ показателей эмбриологического этапа программ ЭКО у пациенток 2-х исследуемых групп показал, что протокол стимуляции с добавлением р-ЛГ отличался статистически более высокими стартовыми дозами р-ФСГ и ЛГ, курсовой дозой р-ФСГ и дозой суммарного гонадотропина, однако длительность стимуляции и количество пунктированных фолликулов, полученных яйцеклеток и эмбрионов в этой группе статистически не отличалось от протокола с добавлением ЧМГ. Более того, доля эмбрионов хорошего качества во 2-й группе была наибольшей – 75 %. Можно сказать, что применение протокола с р-ЛГ не увеличило количество полученных эмбрионов, а улучшило их качество.

Таким образом, лучшее качество яйцеклеток и эмбрионов в протоколах стимуляции овуляции, где в качестве индуктора применяется р-ФСГ в сочетании с р-ЛГ, дает нам возможность сделать вывод, что добавление р-ЛГ может быть полезным для оптимизации исходов лечения.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Выводы.

1. Протокол стимуляции овуляции с использованием комбинации р-ФСГ и р-ЛГ обеспечивает более высокие показатели качества эмбрионов по сравнению с комбинацией р-ФСГ и ЧМГ.
2. Длительность стимуляции и число полученных ооцитов не зависят от вида применяемого ЛГ, однако качество эмбрионов и частота наступления беременности выше при применении рекомбинантных гонадотропинов.
3. Использование р-ЛГ позволяет повысить эффективность лечения бесплодия за счёт физиологичной стимуляции роста и созревания фолликулов.

Литература

1. Siristatidis C., Pouliakis A., Sergeantanis T.N. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37(8): 1923-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01845-z>.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil. Steril.* 2020; 113(2): 305-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>.
3. ACOG Committee. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(6): e377-84. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>.
4. Wang R., Danhof N.A., Tjon-Kon-Fat R.I., Eijkemans M.J.C., Bossuyt P.M.M., Mochtar M.H. et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 9(9): CD012692. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012692.pub2>.
5. Cariati F., D'Argenio V., Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 267. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-2019-8>.
6. Berek J.S., Novak E., Berek D.L. Berek & Novak's gynecology. 16th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019: 942-1000.
7. Yücel B., Kelekci S., Demirel E. Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: a cohort study. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(3): 527-31. <https://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.58843>.
8. Bosch E., Alviggi C., Lispi M., Conforti A., Hanyaloglu A.C., Chuderland D. et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 2021; 36(6): 1469-80. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab065>.
9. Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Бачурин А.В., Павлович С.В. Клиническая характеристика и эмбриологические показатели программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием неясного генеза. *Акушерство и гинекология.* 2022; 5: 83-90.
10. Buckett W., Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(4): 633-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.023>.
11. Abrahams N., Izhaki I., Younis J.S. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(6): 1143-52. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01467-0>.