



**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВВЕДЕНИЯ АГОНИСТОВ ИЛИ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ.**

**Мамадалиева Дилдора Муродилловна**

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



**Аннотация.** Использование различных протоколов стимуляции овуляции рекомбинантными гонадотропинами требует дифференцированной оценки эффективности стимуляции пациенток, в зависимости от последующего введения агонистов или антагонистов ГнРГ, которая мало представлена в доступной литературе.

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

**GnRH AGONISTLARI YOKI ANTAGONISTLARINING KIRITILISHIGA QARAB TURLI PROTOKOLLARNING SAMARADORLIGINI QIYOSIY TAHLIL QILISH.**

**Annotatsiya.** Rekombinant gonadotropinlar bilan ovulyatsiyani stimulyatsiya qilishning turli protokollaridan foydalanish GnRH agonistlari yoki antagonistlarining keyingi kiritilishiga qarab, bemorlarni stimulyatsiya qilish samaradorligini tabaqalashtirilgan baholashni talab qiladi, bu esa mavjud adabiyotlarda kam namoyon bo'ladi.

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

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT PROTOCOLS DEPENDING ON THE ADMINISTRATION OF GnRH AGONISTS OR ANTAGONISTS.**

**Abstract.** The use of different ovulation stimulation protocols with recombinant gonadotropins requires a differentiated assessment of the effectiveness of stimulation in patients, depending on the subsequent administration of GnRH agonists or antagonists, which is poorly represented in the available literature.

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

**Актуальность.** В последние десятилетия проблема бесплодия среди женщин фертильного возраста приобретает значимую актуальность (от 17,2% до 24,0%) и эта тенденция не демонстрирует снижения, что приводит к существенному повышению медицинских, социальных и финансовых затрат [1]. Наиболее важным этапом в программах



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является получение достаточного количества зрелых яйцеклеток, способных к оплодотворению. Стимуляция овуляторной функции яичников и возможность использования наиболее качественных яйцеклеток позволяют выбрать эмбрионы, пригодные для переноса в полость матки.

Для стимуляции яичников применяются различные лекарственные препараты, оказывающие стимулирующее воздействие на фолликулогенез [2]. Их выбор основывается на объективной оценке исходного репродуктивного состояния пациентки и особенностях воздействия конкретных гонадотропинов.

Наиболее распространенные препараты, используемые в протоколах ВРТ: высокоочищенные препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) с сохраненной активностью ЛГ; рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (р-ФСГ), созданный методом генной инженерии; комбинированные препараты, содержащие р-ФСГ и р-ЛГ. Современные технологии генной инженерии позволили создать препараты, содержащие комбинацию р-ФСГ и р-ЛГ, что расширяет возможности индивидуализации стимуляционных протоколов.

Несмотря на противоречивые результаты различных метаанализов относительно эффективности конкретных лекарственных средств, использование данных о параметрах фолликуло- и оогенеза показывает, что уровень ЛГ во время овариальной стимуляции существенно влияет на качество ооцитов и вероятность наступления беременности. Так, исследования демонстрируют, что низкое содержание ЛГ может негативно сказаться на репродуктивных исходах [4]. Представленный анализ протоколов стимуляции овуляции вряд ли можно назвать полным, учитывая то, что в состав исследуемых групп входили пациентки, получающие стимуляцию рекомбинантными гонадотропинами. Однако дифференцированная оценка эффективности стимуляции пациенток, получающих рекомбинантные гонадотропины с последующим введением агонистов или антагонистов ГнРГ, мало представленная в доступной литературе, послужила основанием для проведения исследования.

**Цель исследования:** дифференцированный анализ эффективности стимуляции пациенток, получающих ЧМГ или р-ЛГ с агонистами ГнРГ с начала стимуляции или с антагонистами ГнРГ с 6–7-го дня.

**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  $\geq 30$  и  $\leq 45$  лет на момент включения в исследование;

отсутствие тяжелой соматической патологии;

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



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

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-анамнестических, 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 бластоцист. Эмбриологический этап оценивался по числу зрелых ооцитов (МП), качеству эмбрионов и частоте наступления клинической беременности.

**Полученные результаты.** В соответствии с поставленной целью и задачами для проведения сравнительного анализа индуцированного цикла исследуемые пациентки были разделены на 4 группы. 1А группу составили 60 пациенток, стимуляция у которых проводилась р-ФСГ с добавлением ЧМГ и введения агониста ГнРГ с начала стимуляции (2–3-й день менструального цикла), в 1В группу вошли 54 пациентки, стимуляция у которых проводилась р-ФСГ с добавлением ЧМГ и введения антагониста ГнРГ с 6–7-го дня стимуляции, 2А группа включила 50 пациенток, стимуляция у которых проводилась р-ФСГ с добавлением р-ЛГ и введения агониста ГнРГ со 2–3-го дня и 2В группа состояла из 42 пациенток, стимуляция у которых проводилась р-ФСГ с добавлением р-ЛГ и введения антагониста ГнРГ с 6–7-го дня стимуляции овуляции.

Пациентки ретроспективно анализировались после пункции или переноса эмбрионов. Основные параметры, включающие протокол стимуляции, его продолжительность, дозировки, а также исходы эмбриональных циклов, были сопоставлены в двух группах: с антагонистами ГнРГ (34,2%) и с агонистами ГнРГ (65,8%). Средняя длительность стимуляции составила 9 дней (антГнРГ) и 10 дней (аГнРГ). Средняя дозировка гонадотропинов — 2151 МЕ (антГнРГ) и 2295 МЕ (аГнРГ). В день триггера финальной созревания овариальных фолликулов использовался хорионический гонадотропин (ХГЧ) в 89,2% случаев при среднем числе преовуляторных фолликулов: 8,9 (аГнРГ) и 9,3 (антГнРГ). В подгруппах старшего репродуктивного возраста (40-43 года) наблюдалось снижение количества фолликулов.

По достижении диаметра фолликулов  $\geq 17$  мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов. В 89,2% случаев был использован препарат хорионического гонадотропина (ХГ). Через 35 ч после введения триггера овуляции при помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (48,5%) и ИКСИ (51,5%). Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах.



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 3-и и 5-е сутки после оплодотворения. Поддержку лютеиновой фазы, а также ведение посттрансферного периода осуществляли согласно общепринятой методике [5]. На 14-й день после переноса эмбрионов производили оценку уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -хГЧ). При положительном результате  $\beta$ -хГЧ через 21 день после переноса пациенткам было выполнено УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение и наблюдение за беременностью осуществляли индивидуально в каждом конкретном случае.

Нами был проведен анализ параметров цикла после проведения стимуляции у женщин в протоколах с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ. В группе с агонистами гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ) продолжительность стимуляции составила 10 дней, тогда как в группе с антагонистами гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ) на день короче – 9 дней. Средняя дозировка гонадотропинов у пациенток в группе с аГнРГ соответствовала 2295 МЕ п/к, у женщин в группе с антГнРГ – 2151 МЕ п/к. В день назначения триггера финального созревания ооцитов в группе пациенток, проходящих лечение в программе ВРТ по протоколу с аГнРГ, среднее число преовуляторных фолликулов составляло 8,9, при этом в подгруппе пациенток старшего репродуктивного возраста (40–43 года) среднее число фолликулов диаметром более 17 мм соответствовало 7,3. В группе пациенток с антГнРГ среднее число доминантных фолликулов в день назначения триггера составляло 9,3, а в подгруппе пациенток старшего репродуктивного возраста (40–43 года) – 6,9. Частота получения дегенеративных ооцитов была одинаковой в каждой возрастной группе и не превышала 5%. Относительное количество blastocyst хорошего качества составляло 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группе данный показатель соответствовал 54,6%. Исходя из результатов анализа видно, что пациентки всех исследуемых групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим параметрам. Стоит отметить, что пациентки 1А группы имели более старший средний возраст ( $35,7 \pm 4,3$  лет), а пациентки 2А группы чаще имели первичное (36%) и более длительное ( $10,7 \pm 5,5$  лет) бесплодие, чем пациентки других групп, однако отличия статистически не значимые.

Частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбрионов составляла 44,4% в 1-й группе (25–29 лет), у пациенток старшего репродуктивного возраста (40–43 года) частота наступления клинической беременности составила 25,0%. Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ малого таза на протокол в сроке 12–13 нед. из числа наступивших составляла 86,0% в 1-й подгруппе (25–29 лет) и 66,0% во 2-й группе (40–43 года). Средняя частота родов живым плодом на перенос эмбрионов без разделения на протоколы соответствовала 31,5% в 1-й группе (25–29 лет), тогда как в старшей возрастной группе (40–43 года) показатель составил только 15,0%. Таким образом, терапия ЧМГ+рФСГ была эффективна независимо от возрастных параметров пациенток, в т.ч. и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, о чем свидетельствовал высокий процент наступления клинической беременности, а также рождения живым плодом.

**Обсуждение.** Проведенный дифференцированный анализ эффективности стимуляции пациенток, получающих ЧМГ или р-ЛГ с агонистами ГнРГ с начала стимуляции или с антагонистами ГнРГ с 6–7-го дня позволил получить более полную информацию об эффективности стимуляции.

Известно, что ЛГ начинает оказывать стимулирующее влияние на растущие фолликулы, достигшие размера не менее 10 мм в диаметре, т.е. к 6-му дню стимуляции.

По возрасту, возрасту менархе, ИМТ, показателям овариального резерва, продолжительности бесплодия, количеству повторных попыток ЭКО пациентки 4-х групп были также сопоставимы, как и пациентки предыдущего этапа исследования. Несмотря на нормальные показатели АМГ, ФСГ, размеры яичников, среднее количество антральных фолликулов у пациенток 4-х групп соответствовало низкому овариальному резерву ( $6,0 \pm 2,9$ ,



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

6,0±3,2, 5,8±3,1, 6,1±3,1 соответственно). Таким образом, сниженный овариальный резерв, длительное бесплодие, наличие повторных неудачных предшествующих попыток ЭКО у исследуемых пациенток 4-х групп также усугубляло прогноз на эффективность ЭКО.

Наибольшая стартовая доза р-ФСГ, ЛГ, курсовая доза р-ФСГ и а также общее количество индуктора, затраченного в процессе стимуляции, отмечались в 2А группе (добавление р-ЛГ со 2–3-го дня), что свидетельствует о более медленном росте фолликулов у пациенток в этой группе. Однако количество пунктированных фолликулов и продолжительность стимуляции овуляции во всех 4-х группах статистически не отличалось. Наибольшая курсовая доза ЛГ отмечалась в 1А группе (добавление ЧМГ со 2–3-го дня). Соотношение затраченных ЛГ к ФСГ у пациенток 4 групп распределились следующим образом 1:2, 1:3, 1:3 и 1:3 соответственно. Расчет экономичности применяемых протоколов показал, что наиболее затратным был 2А протокол (курсовая доза гонадотропина 2865,8±1163,3 МЕ), а менее затратными оказались протоколы 1А и 1В (2473,9±1016,6 МЕ и 2346,1±916,7 МЕ). Протокол 2В имел средние экономические затраты по сравнению с другими протоколами (2695,8±995,1 МЕ).

Сравнительный анализ эмбриологического этапа 4-х ЛГ-содержащих протоколов стимуляции показал, что добавление ЧМГ или р-ЛГ в процессе стимуляции овуляции по-разному влияет на фолликуло-, и оогенез. Среднее количество пунктированных фолликулов, полученных зрелых и дегенеративных яйцеклеток, количество полученных эмбрионов, в том числе хорошего качества, во всех 4-х группах статистически не отличалось.

## **Выводы.**

1. Выбор протокола стимуляции яичников в программах ВРТ необходимо осуществлять с учетом гормонального статуса пациентки.
2. Оптимальное содержание ЛГ и сочетание гонадотропинов способствуют повышению качества ооцитов, успешности оплодотворения и наступления беременности.
3. Продолжающиеся исследования в области гормональной терапии позволяют совершенствовать индивидуализированные подходы к стимуляции и повышать эффективность методов ВРТ.

## **Литература:**

1. Mamadaliyeva D. M., Gafurova F. A. The Study of Clinical, Anamnestic, and Hormonal Parameters in Patients with Infertility Prior to Assisted Reproductive Technology (ART) Protocols // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(5): 1600-1602 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251505.64
2. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneyeva I.V., Koloda YU.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. Female infertility: clinical guidelines. 2021. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/hared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf>.
3. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>.
4. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(4):194–199. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194>.
5. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>.
6. Levi Setti P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endoc Investig*. 2015;38(5):497–503. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI  
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

**2 - TOM, MAXSUS SON. 2026**

**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

7. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(6):1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010>.
8. Chen C.D., Chiang Y.T., Yang P.K., Chen M.J., Chang C.H., Yang Y.S., Chen S.U. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(4):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.001>.
9. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017>.
10. Lehert P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J., Saunders H., Arriagada P. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and metaanalysis. *Repr Biol Endocrin*. 2014;12:17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17>.
11. Vuong T.N., Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant folliclestimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged  $\geq 35$  years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188–1195. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev038>.
12. Mochtar M.H., Danhof N., Olugbenga Ayeleke R., van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3>.