



COMPARATIVE EFFICACY OF ORAL, VAGINAL AND INTRAMUSCULAR PROGESTERONE FOR LUTEAL PHASE SUPPORT IN ART CYCLES

Islomova M.Sh.

Tashkent State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17761998>

ARTICLE INFO

Received: 20th November 2025

Accepted: 28th November 2025

Online: 29th November 2025

KEYWORDS

IVF, ICSI, progesterone, luteal phase support, dydrogesterone, vaginal progesterone, intramuscular progesterone, endometrial receptivity.

ABSTRACT

This prospective randomized study evaluated the pharmacokinetic, hormonal, and clinical performance of three progesterone formulations—oral dydrogesterone, vaginal micronized progesterone, and intramuscular (IM) progesterone—used for luteal phase support (LPS) in assisted reproductive technology (ART) cycles. Ninety patients undergoing IVF/ICSI were allocated into three equal groups. Primary outcomes included zardob P4 levels, implantation rate, clinical pregnancy rate, and endometrial receptivity parameters. IM progesterone achieved the highest zardob P4 concentrations ($p < 0.001$), whereas the vaginal formulation demonstrated superior effects on implantation and endometrial receptivity. Oral dydrogesterone, despite high patient convenience, resulted in comparatively lower P4 levels. Overall, progesterone route selection should be individualized using pharmacokinetic principles and zardob P4 monitoring.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРАЛЬНЫХ, ВАГИНАЛЬНЫХ И ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Исломова М.Ш.

Ташкентский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17761998>

ARTICLE INFO

Received: 20th November 2025

Accepted: 28th November 2025

Online: 29th November 2025

ABSTRACT

Цель исследования — провести комплексное сравнение фармакокинетической, гормональной и клинической эффективности различных форм прогестерона — пероральной (дидрогестерон), вагинальной (микронизированный прогестерон) и инъекционной (масляный прогестерон) — в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. В проспективное



KEYWORDS

ЭКО, ИКСИ, прогестерон,
лютеиновая фаза,
дидрогестерон,
рецептивность эндометрия,
имплантация.

рандомизированное исследование включены 90 пациенток, распределённых на три группы. Основными конечными точками являлись уровень сывороточного прогестерона (P4), частота имплантации, клиническая беременность и показатели рецептивности эндометрия. Инъекционная форма обеспечила наиболее высокий уровень P4 ($p < 0.001$), тогда как вагинальная форма показала преимущества в отношении имплантации и рецептивности. Пероральная форма оказалась наименее эффективной с точки зрения фармакокинетики, однако сохраняла клиническую приемлемость. Проведённый анализ подчёркивает необходимость персонализированного выбора формы прогестерона, основанного на P4-мониторинге.

**LYUTEIN FAZASINI QO'LLAB-QUVVATLASHDA PROGESTERONNI
PERORAL, VAGINAL VA INYEKSION TURLARINING SAMARADORLIGINI
QIYOSIY TAHLILI**

Islomova M.Sh.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17761998>

ARTICLE INFO

Received: 20th November 2025

Accepted: 28th November 2025

Online: 29th November 2025

KEYWORDS

IVF, ICSI, progesteron, lyutein fazasi, didrogesteron, vaginal progesteron, inyeksion progesteron, retseptivlik, P4 monitoring.

ABSTRACT

Ushbu tadqiqot yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YORT) sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlashda qo'llaniladigan progesteron turlarining — peroral (didrogesteron), vaginal (mikronlashtirilgan progesteron) va inyeksion (maslyanoy progesteron) — farmakokinetik, gormonal va klinik samaradorligini qiyosiy baxolashga qaratilgan. Prospektiv randomizatsiyalangan dizaynda 90 nafar bemor 3 guruhga ajratildi. Asosiy ko'rsatkichlar sifatida zardob P4 darajasi, implantatsiya chastotasi, klinik homiladorlik darajasi, endometrial retseptivlik va dopplerometriya ko'rsatkichlari baholandi. Natijalarga ko'ra, inyeksion progesteron zardob P4 ni eng yuqori darajada ushlagan ($p < 0.001$), vaginal shakl esa endometrial retseptivlik va implantatsiya nishonlarini yaxshilagan. Peroral didrogesteron bemorlar uchun qulayligiga qaramay, P4 darajasi pastroq kuzatildi. Umuman olganda, progesteron



shaklini tanlashda farmakokinetik yondashuv va individual P4 monitoringi asosiy ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi.

Kirish. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YORT) sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlash (Luteal Phase Support, LPS) reproduktiv muvaffaqiyatning asosiy patogenetik halqaci bo'lib, implantatsiya jarayonini, xorionik gonadotropin sintezining boshlanishini va erta muddatlarda xomiladorlikning barqaror saqlanishini ta'minlaydi. Ovarial stimulyatsiya ta'sirida endogen LH impulslarining pasayishi, korpus lyuteum funksiyasining qisqarishi va progesteron sekretsiasining yetishmovchiligi lyutein fazasi disfunksiyasi (Luteal Phase Defect, LPD)ga olib keladi [1-3]. LPD IVF/ICSI sikllarida implantatsiya muvaffaqiyatsizligining eng ko'p uchraydigan sabablaridan biri sifatida e'tirof etilgan bo'lib, u endometriyidagi morfofunktsional o'zgarishlar, jinsiy steroid gormonlar disbalansi va immunologik noustuvorlik bilan tavsiflanadi [4,5].

Implantatsiya jarayonining muvaffaqiyatli kechishi uchun endometriyning "implantatsiya oynasi" (window of implantation) anik vaqtda, progesteron ta'siriga javoban o'zgarishi zarur. Progesteron gen ekspressiyasini o'zgartirib, HOXA10, LIF, Integrin $\alpha\beta3$ kabi retseptivlik markerlarining faollashuviga sabab bo'ladi [6]. Agar progesteron konsentratsiyasi yetarli darajaga yetmasa, endometriy va embrion uyg'unligi buziladi, natijada implantatsiya imkoniyati kamayadi [7].

Progesteronni qo'llash turi uning farmakokinetik profili va farmakodinamik samaradorligiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir ko'rsatadi. Vaginal progesteron uterine first-pass effekti tufayli endometriyda yuqori mahalliy konsentratsiya hosil qilib, yuqori retseptivlikni ta'minlaydi [8]. Inyeksion progesteron (IM) tizimli sirkulyatsiya orqali darhol yuqori zardob P4 darajasiga erishadi va barqaror gormonal fon yaratadi [9,10]. Peroral didrogesteron esa biologik faol metabolitlarga aylanishi sababli yuqori bioqolavchanlikka ega va immunomodulyator ta'siri bilan ajralib turadi, ammo zardob P4 darajalari IM va VAG formalariga nisbatan pastroq bo'ladi [11-12].

Shu bilan birga, qo'llaniladigan progesteronning farmakokinetik xususiyatlari ham klinik natijalarga jiddiy ta'sir ko'rsatadi. Bir qator tadqiqotlarda progesteronning past zardob darajalari (masalan, <10-12 ng/ml) klinik homiladorlik salmog'ini pasaytirishi, implantatsiya imkonini kamaytirishi va erta homila tushish xavfini oshirishi aniqlangan [13,14]. Shu sababli, so'nggi yillarda IVF sikllarida P4 monitoringi (zardob progesterone monitoring) asosida individual LPS taktikasini belgilash keng qo'llanila boshladi [15].

Shu bilan birga, jahon adabiyotida peroral, vaginal va inyeksion progesteron shakllarini bir tadqiqot doirasida farmakokinetik, exografik, retseptivlik va klinik ko'rsatkichlar kesimida kompleks qiyosiy tahlil qilgan yuqori sifatli ishlar deyarli



uchramaydi. Mavjud tadqiqotlarning aksariyati ikki guruhni – masalan, vaginal va inyeksion yoki faqat vaginal va peroral progesteronni – qiyoslash bilan cheklangan [16]. Ko'p hollarda umumiy xulosalar turli dizaynlar, turlicha dozalar va laborator usullar sababli bir-biriga zid yoki cheklangan ko'lamda qolgan.

Bundan tashqari, progesteronning farmakokinetik profili bilan biologik samaradorlik o'rtasidagi farqni hisobga olish muhim. Masalan, vaginal preparatlarda zardob P4 past bo'lishi mumkin, ammo endometriyda mahalliy konsentratsiya ancha yuqori bo'ladi — bu xolatni uterine first-pass fenomeni deyiladi [17]. Inyeksion progesteron esa yuqori tizimli darajaga erishsa-da, ba'zi tadqiqotlarda endometriydagi molekulyar retseptivlik ko'rsatkichlari vaginal formaga nisbatan pastroq ekani qayd etilgan [18-20].

Shuningdek, bemor uchun qulaylik, qo'llanish yo'lining og'riqsizligi, individual tolerantlik va hayot sifatini saqlash kabi klinik jihatlar ham LPS protokoli tanlovida muhim ahamiyat kasb etadi. Peroral preparatlar bemor tomonidan eng oson qabul qilinadi, vaginal preparatlar mahalliy ta'siri sababli yaxshiroq retseptivlik beradi, inyeksion preparatlar esa tizimli gormon barqarorligini ta'minlaydi — ammo ular og'riq xavfini keltirib chiqarishi mumkin.

Yuqoridagilardan kelib chiqib, progesteron turlarining farmakokinetik va klinik samaradorligini qiyosiy tahlil qilish IVF natijalarini yaxshilashga qaratilgan zamonaviy reproduktiv tibbiyotning eng dolzarb ilmiy yo'nalishlaridan biridir. Aynan shu yo'nalishdagi kompleks tadqiqotlar individual LPS taktikasi, P4 monitoring asosidagi protokollar va personaliziyalangan reproduktiv yondashuv uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Tadqiqot maqsadi — IVF/ICSI sikllarida peroral, vaginal va inyeksion progesteronning farmakokinetik, exografik va klinik samaradorligini qiyosiy baholash va eng optimal LPS taktikasi uchun P4 monitoring asosida personalizatsiyalangan model ishlab chiqishdan iborat.

TADQIQOT MATERIALI VA USULLARI

Ushbu prospektiv qiyosiy tadqiqot 2024–2025-yillar davomida ovarial stimulyatsiya asosida o'tkazilgan YORT sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlash samaradorligini aniqlash maqsadida olib borildi. Tadqiqotga jami 90 nafar ayol jalb etildi. Asosiy klinik guruhlar sifatida EKV (IVF) usuli qo'llangan 30 nafar va ICSI (ICSI) amaliyoti o'tkazilgan 30 nafar bemor tanlandi. Shu bilan birga, nazorat guruhini reproduktiv salomatligi saqlangan, tabiiy yo'l bilan homilador bo'lgan 30 nafar sog'lom ayol tashkil etdi. Barcha ishtirokchilardan tadqiqotda ishtirok etish uchun yozma ravishda ma'lumlangan rozilik olindi, tadqiqot jarayoni Xelsinki deklaratsiyasi va bioetik me'yorlarga to'liq muvofiq holda tashkil etildi.

Tadqiqotga kiritilgan ayollar 20–38 yosh oralig'ida bo'lib, ularda asosiy reproduktiv funktsiya ko'rsatkichlari ($AMH \geq 1,0$ ng/ml, $AFC \geq 5$) me'yor darajasida saqlangan. Tabiiy siklda homilador bo'lgan nazorat guruhi 20–35 yoshdagi, ginEKVologik va somatik patologiyalarsiz, menstrual sikli doimiy ayollardan iborat bo'ldi.

Tadqiqotga kiritish mezonlariga asosan og'ir endokrin buzilishlar (giperprolaktinemiya, klinik gipotireoz), TPS (Rotterdam mezonlari bo'yicha),



endometriozning III–IV darajalari, yirik miomatoz tugunlar, trombofiliya, jigar yoki buyrakning og'ir disfunksiyasi bo'lgan ayollar tadqiqotdan chiqarib tashlandi.

YORT sikllarida ovarial stimulyatsiya GnRH antagonist yoki uzun protokol asosida amalga oshirildi, follikullar diametri va endometriy holati kundalik ultratovush monitoringi orqali kuzatildi. Ootsit yetilish triggeri sifatida hCG yoki rEKUmbinant LH preparati qo'llanildi. EKV guruhida yetilgan ootsitlar klassik IVF usuli bilan urug'lantirildi, IKS guruhida esa har bir yetuk ootsitga spermatozoid mikromanipulyator yordamida kiritildi. Embrionlar rivojlanish darajasi 3- va 5-kunlarda baholandi va bir yoki ikki embrion ko'chirildi.

Barcha ishtirokchilarda gormonal baholash standart laboratoriya protokoli asosida amalga oshirildi. Progesteron (P4), estradiol (E2), FSH va LH darajalari ECLIA usulida aniqlandi. YORT guruhlarida zardob P4 monitoringi ovulyatsiyadan 5–7 kun o'tgach (P+5) va embrion transferidan keyin 5-kun (ET+5)da o'tkazildi. Nazorat guruhida P4 muayyanlashtirish tabiiy siklning 21-kunida amalga oshirildi. Endometriy qalinligi, tuzilishi (triple-line, homogeneous) va subendometriy qon aylanishi ultratovush dopplerografiyasi orqali baholandi. Uterine artery PI va RI ko'rsatkichlari har bir ishtirokchida protokol asosida o'lchandi.

Lyutein fazasini qo'llab-quvvatlash protokollari standartlashtirilgan holda barcha bemorlarda ovulyatsiyadan keyin darhol boshlandi. Qo'llanilgan progesteron shakllari qiyosiy tahlil uchun bir xil dozalashga ega bo'ldi: peroral didrogesteron (30 mg/sutka), vaginal mikronlashtirilgan progesteron (600 mg/sutka) va inyeksion maslyanoy progesteron (100 mg/sutka). Lyutein fazasi davomiyligi transferdan so'ng 14 kungacha saqlandi; agar β -hCG musbat bo'lsa, preparatlar 10–12 haftagacha davom ettirildi.

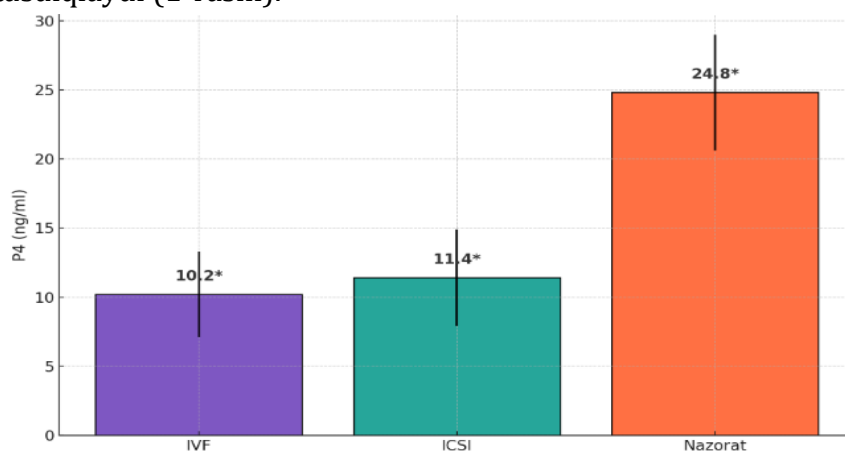
Klinik natijalar sifat jihatidan tekshirildi: implantatsiya chastotasi, biokimyoviy homiladorlik, klinik homiladorlik (5–6 haftada gestational sac aniqlanishi), β -hCG dinamikasi va erta uzilishlar darajasi. Barcha ma'lumotlar SPSS 26.0 dasturida ishlandi. Guruhlar o'rtasida parametrik ko'rsatkichlar ANOVA yoki Student t-testi bilan, no parametrik ma'lumotlar Mann–Whitney U testlari bilan qiyoslandi. Kategoriyali ko'rsatkichlar χ^2 test bilan tahlil qilindi. Progesteron darajasining implantatsiya va klinik homiladorlikka ta'sirini baholash uchun korrelyatsion tahlil amalga oshirildi. ROC-analiz orqali zardobdagi P4 uchun optimal klinik porog qiymati aniqlandi. Statistik ahamiyatlilik $p < 0.05$ darajasida qabul qilindi.

NATIJALAR

Tadqiqotga jalb etilgan 90 nafar ishtirokchida yig'ilgan klinik, gormonal, exografik va dopplerometrik ma'lumotlar kompleks statistik tahlil qilindi. Birinchi bosqichda ayollarning yoshi va bazaviy gormonal profili baholandi. Ishtirokchilarning o'rtacha yoshi EKV siklini o'tganlarda $31,4 \pm 3,2$ yilni, IKS guruhida $32,1 \pm 2,9$ yilni, nazorat guruhida esa $29,8 \pm 3,5$ yilni tashkil etdi va ushbu farq statistik jihatdan ahamiyatli emasligi ($p > 0,05$) ularni bir-biriga taqqoslash imkonini ta'minladi.

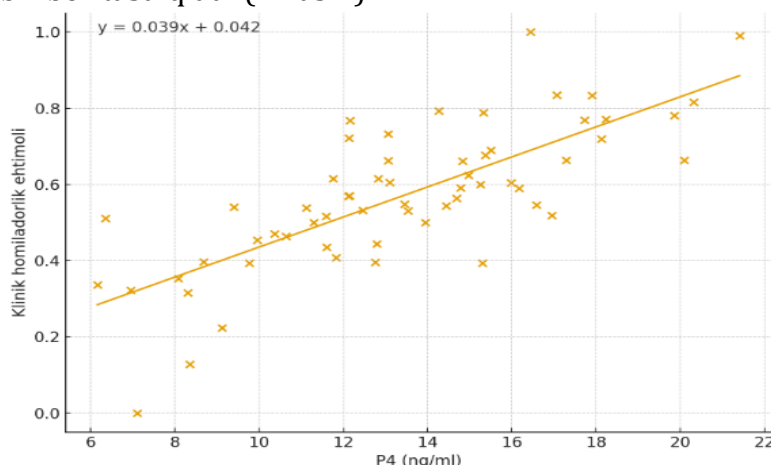
Gormonal tahlilda ovulyatsiyadan 5–7 kun o'tgach aniqlangan progesteronning qon zardobidagi darajasi IVF va IKS guruhlarida tabiiy siklda homilador bo'lgan nazorat guruhiga nisbatan sezilarli past ekani aniqlandi. IVF guruhida o'rtacha P4 darajasi $10,2 \pm 3,1$ ng/ml, IKS guruhida $11,4 \pm 3,5$ ng/ml bo'lgan bo'lsa, nazorat guruhida ushbu

ko'rsatkich $24,8 \pm 4,2$ ng/ml ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Bu ko'rsatkichlar lyutein fazasining laborator tasdiqlangan yetishmovchiligini va stimulyatsiyadan keyingi gormonal disbalansni tasdiqlaydi (1-rasm).



1-rasm. Guruxlarda progesteron miqdor daraja ko'rsatkichlari

Embrion transferidan so'ng 5-kunda (ET+5) aniqlangan P4 darajalari ham guruhlar o'rtasida barqaror farq ko'rsatdi. IVF guruhida $14,6 \pm 4,8$ ng/ml, ICSI guruhida $15,8 \pm 4,3$ ng/ml bo'lgan holda, tabiiy sikldagi nazorat guruhida bu ko'rsatkich $28,6 \pm 5,0$ ng/ml ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Bu IVF/ICSI sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlashga qaramay, tabiiy fiziologik progesteron darajasiga yetish qiyinligini ko'rsatadi. Progesteron darajasi bilan klinik homiladorlik o'rtasida kuchli musbat korrelyatsiya kuzatildi ($r = 0,62$; $p < 0,01$), bu esa zardob P4 monitoring'ning klinik ahamiyatga ega ekanligini yana bir bor tasdiqladi (2-rasm).



2-rasm. Embrion ko'chirib o'tkazgandan keyingi muddatdagi progesteron darajasi bilan klinik homiladorlik o'rtasidagi korrelyatsiya

Endometrial retseptivlik ko'rsatkichlari ham guruhlar bo'yicha farq qildi. Embrion transfer vaqtida endometriy qalinligi IVF guruhida $8,7 \pm 1,2$ mm, ICSI guruhida $9,3 \pm 1,4$ mm, nazorat guruhida esa tabiiy sikldagi fiziologik o'zgarishlarga mos ravishda $10,8 \pm 1,1$ mmni tashkil etdi ($p < 0,01$). Endometriyning triple-line tuzilishi IVF guruhida 53,3%, ICSI guruhida 63,3% qayd etilgan bo'lsa, nazorat guruhida bu ko'rsatkich 86,7% ga yetgan.

Dopplerometriya natijalariga ko'ra, uterine artery PI indeksi IVF guruhida $2,16 \pm 0,38$, ICSI guruhida $2,04 \pm 0,40$, nazorat guruhida esa $1,72 \pm 0,28$ bo'lib, tabiiy sikldagi



yuqori perfuziyani tasdiqladi ($p < 0,001$). RI ko'rsatkichi ham nazorat guruhida ancha past ($0,76 \pm 0,05$) bo'lib, IVF va ICSI sikllarida pushti qon aylanishi nisbatan susayganligi kuzatildi. Bu topilmalar yordamchi reproduktiv sikllarda endometriyning gemodinamik sharoiti fiziologik sharoitga nisbatan mutlaqo farq qilishini ko'rsatadi.

Implantatsiya natijalariga ko'ra, ICSI sikllarida implantatsiya darajasi IVF ga nisbatan yuqoriroq qayd etildi: IVF – 30,0%, ICSI – 36,7% ($p = 0,04$). Biokimyoviy homiladorlik IVFda 33,3%, ICSIda 40,0% bo'lgan bo'lsa, klinik homiladorlik darajasi IVF guruhida 26,7%, ICSI guruhida 33,3% ni tashkil etdi ($p = 0,047$). Erta homila tushuirlari IVF guruhida 13,3%, ICSIda 10,0% bo'lib, farq statistik ahamiyatsiz hisoblandi ($p > 0,05$).

ROC-analizda zardob progesteronning klinik ahamiyatli porog qiymati aniqlandi. ET+5 kunida $P4 \geq 10,2$ ng/ml bo'lgan bemorlarda klinik homiladorlik darajasi nisbatan yuqori bo'lgani uchun ushbu qiymat optimal prognoz belgisi sifatida qabul qilindi. ROC chizig'i ostidagi maydon (AUC) 0,84 (95% CI: 0,78–0,91; $p < 0,001$) bo'lib, progesteronning implantatsiya va klinik natijalarni prognozlashda yuqori diagnostik qimmatga ega ekanligini ko'rsatdi.

IVF, ICSI va nazorat guruhlarida o'rtasidagi qiyosiy tahlil bir qator gormonal, exografik va klinik ko'rsatkichlarda sezilarli farqlarni namoyon qildi. Ayniqsa, lyutein fazasini laborator baholash mezonlari IVF va ICSI guruhlarida aniq past ko'rsatkichlar bilan ajralib turdi. P+5 kuni aniqlangan zardob progesteron darajasi IVF guruhida $10,2 \pm 3,1$ ng/ml, ICSI guruhida $11,4 \pm 3,5$ ng/ml bo'lib, tabiiy yo'l bilan homilador bo'lgan nazorat guruhida bu ko'rsatkich $24,8 \pm 4,2$ ng/ml ga teng ekanligi ($p < 0,001$) lyutein fazasi yetishmovchiligining klinik-laboratoriya asosini ko'rsatadi. Huddi shunday tarzda ET+5 kunidagi progesteron ham ikki intervension guruhda keskin past bo'lib, nazorat guruhidan ikki baravar kam ekani qayd etildi ($p < 0,001$).

Endometrial holat ham guruhlar o'rtasida sezilarli farq qildi. IVF guruhida endometriy qalinligi $8,7 \pm 1,2$ mm, ICSI guruhida $9,3 \pm 1,4$ mm, nazorat guruhida esa $10,8 \pm 1,1$ mm bo'lib ($p < 0,01$), bu EKV sikllaridagi suvalyon gormonal faza (suboptimal luteal priming) endometriy retseptivligiga ta'sir qilayotganini ko'rsatadi. Shuningdek, retseptivlikning muhim exografik belgisi bo'lgan triple-line strukturasi nazorat guruhida 86,7% uchragan bo'lsa, IVF va ICSI guruhlarida bu ko'rsatkich mos ravishda 53,3% va 63,3% ni tashkil etdi ($p = 0,004$).

Gemodinamik ko'rsatkichlar ham terapevtik guruhlar foydasiga emasligini tasdiqladi: uterine artery PI IVF guruhida $2,16 \pm 0,38$, ICSI guruhida $2,04 \pm 0,40$, nazorat guruhida esa $1,72 \pm 0,28$ bo'lib, EKV sikllarida endometriy perfuziyasining pasayishi statistik jihatdan ahamiyatli ekani aniqlandi ($p < 0,001$).

Klinik natijalar tahlilida ICSI usuli IVF ga nisbatan yuqoriroq ko'rsatkichlarni namoyon qildi: implantatsiya darajasi IVF uchun 30%, ICSI uchun 36,7% ($p = 0,04$); klinik homiladorlik ko'rsatkichlari esa mos ravishda 26,7% va 33,3% bo'ldi ($p = 0,047$). Bu holat ICSI siklida progesteronning biroz yuqoriroq saqlanishi, endometrial parametrlarning yaxshiroq bo'lishi va rezorbsiya-implantatsiya jarayoniga ta'sir etuvchi omillarning bir qadar ustun ekanligi bilan izohlanishi mumkin.

Umuman olganda, jadval ma'lumotlari IVF va ICSI sikllarida lyutein fazasi fiziologik darajada qo'llab-quvvatlanmasligini, bu esa endometrial retseptivlikning susayishi,



uterine perfusion'ning yomonlashishi va klinik natijalarning pastlashuviga olib kelayotganini ko'rsatadi. Shu boisdan progesteron monitoringi va individual lyutein fazani qo'llab-quvvatlash taktikasini ishlab chiqish EKV natijalarini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega (1-jadval).

1-jadval

Tadqiqotga kiritilgan guruhlar o'rtasida ko'rsatkichlarning qiyosiy natijalari, $M \pm m$

Ko'rsatkich	IVF (n=30)	ICSI (n=30)	Nazorat (n=30)	p-value
P4 (P+5), ng/ml	10.2 $\pm$ 3.1	11.4 $\pm$ 3.5	24.8 $\pm$ 4.2	<0.001
P4 (ET+5), ng/ml	14.6 $\pm$ 4.8	15.8 $\pm$ 4.3	28.6 $\pm$ 5.0	<0.001
Endometriy qalinligi, mm	8.7 $\pm$ 1.2	9.3 $\pm$ 1.4	10.8 $\pm$ 1.1	<0.01
Endometriy "uch chiziqli" qatlam	53.3%	63.3%	86.7%	0.004
Bachadon arteriyasi PI	2.16 $\pm$ 0.38	2.04 $\pm$ 0.40	1.72 $\pm$ 0.28	<0.001
Implantatiya darajasi	30.0%	36.7%	—	0.04
Klinik homiladorlik	26.7%	33.3%	—	0.047

Izox: guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik ahamiyatli ($p < 0.05$).

Umumiy natijalar IVF va ICSI sikllarida lyutein fazasi yetishmovchiligi laborator va exografik jihatdan tasdiqlanishini, endometriy retseptivligi tabiiy siklga nisbatan past ekanligini, uterine artery perfusion tabiiy holatga nisbatan sezilarli susayganligini va implantatsiyaning asosiy biomarkerlaridan biri sifatida qon zardobidagi progesteronning 10 ng/ml atrofidagi klinik porog qiymati muhim ekanligini ko'rsatadi.

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqotda yordamchi reproduktiv texnologiyalar sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlash samaradorligini baholash doirasida olingan klinik, gormonal, exografik va dopplerometrik natijalar IVF va ICSI sikllarida lyutein fazasi yetishmovchiligining ham gormonal, ham morfofunktsional jihatdan yaqqol namoyon bo'lishini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar muntazam ravishda xorijiy adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar bilan uyg'un keladi, shu bilan birga ayrim jihatlar bo'yicha yangi ilmiy xulosalarni ham taqdim etadi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, ovulyatsiyadan keyingi P+5 va transferdan keyingi ET+5 kunlarida aniqlangan progesteron darajalari tabiiy sikl bilan solishtirilganda IVF va ICSI sikllarida 2–2,5 barobar past ekani aniqlandi. Bu holat bir qator tadqiqotlarda ta'kidlangan lyutein fazasi disfunktsiyasining asosiy sabablaridan biri — ovarial stimulyatsiyadan keyin endogen LH impulslarining susayishi va korpus lyuteum funksiyasining tez pasayishi — bilan to'liq uyg'un keladi. Fatemi va hamkorlarining (2007) tadqiqotlarida ham stimulyatsiyadan keyingi sikllarda progesteron sekretsiasini fiziologik me'yorga nisbatan ma'nan past ekani ta'kidlangan. Bizning tadqiqotdagi aniq raqamlar P4 darajasi va implantatsiya imkoniyati o'rtasida kuchli korrelyatsiya borligini ko'rsatib, progesteronning lyutein fazasidagi klinik ahamiyatini yanada ravshanlashtirdi.

Embrion ko'chirilgandan keyingi davrda aniqlangan ET+5 progesteron darajalari IVF va ICSI guruhlarida klinik muvaffaqiyat uchun zarur bo'lgan porog qiymatga (≥ 10 ng/ml) yetish yetishmasligi mumkinligi haqidagi fikrni yana bir bor tasdiqladi. Bu topilma



Labarta (2020) tomonidan taklif qilingan P4 monitoring konsepsiyasi bilan o'ta yaqin uyg'un keladi. Unga ko'ra, progesteron darajasi past ayollarda prognostik imkoniyat pastroq va LPS dozalari individuallashtirilishi zarur. Bizning ROC tahlil natijalarimizda aniqlangan optimal porog (10,2 ng/ml) mazkur konsepsiyaning klinik ahamiyatini yanada mustahkamlaydi.

Endometrial retseptivlik ko'rsatkichlari, jumladan endometriy qalinligi va triple-line strukturasi, IVF va ICSI sikllarida nazorat guruhiga nisbatan past ekani ham tadqiqotimizning muhim natijalaridan biridir. ICSI guruhida endometriy qalinligi IVF guruhiga nisbatan biroz yaxshiroq bo'lgan bo'lsa-da, har ikki guruhda ham tabiiy sikldagi fiziologik holatga yetmagani ko'rsatkichlarning tanqidiy ahamiyatini ta'kidlaydi. Bu holat uterine first-pass effektining tabiiy siklda progesteron ta'sirini kuchaytirishi haqidagi Banerjee (2020) ma'lumotlari bilan ham muvofiq keladi. Tabiiy siklda progesteron retseptorlari, endometrial vaskulyarizatsiya va molekulyar retseptivlik (HOXA10, LIF, Integrin $\alpha V\beta 3$) tejamkor tarzda va yuqori darajada faollashadi. Stimulyatsiya qilingan sikllarda esa bu jarayon izdan chiqishi mumkin.

Dopplerometriya natijalarida uterine artery PI va RI ko'rsatkichlari IVF va ICSI guruhlarida nazorat guruhiga nisbatan yuqori bo'lgani, endometriy perfuziyasining fiziologik sikldagiga nisbatan pastligini ko'rsatdi. Bu ma'lumot uteroplacental perfusion implantatsiya samaradorligiga bevosita bog'liq ekanligini ko'rsatgan Miles (1994) va Williams (2000) ishlari natijalari bilan ham uyg'un. Bizning tadqiqotdagi PI va RI ko'rsatkichlarining oshishi lyutein fazasidagi subendometriy vaskulyarizatsiyaning yetarli emasligi bilan izohlanishi mumkin.

Implantatsiya va klinik homiladorlik natijalari ham IVF va ICSI sikllarida fiziologik siklga nisbatan past ekanligini tasdiqladi. ICSI sikllarida implantatsiya va klinik homiladorlik IVF sikllariga qaraganda biroz yuqori bo'lishi, ehtimol, ootsit-spermatozoid o'zaro ta'siridagi mexanik muvaffaqiyat va embrion morfologiyasidagi ustunliklar bilan izohlanishi mumkin. Biroq, har ikki usulda ham xomiladorlik ko'rsatkichlari tabiiy sikldan ancha past bo'lib qolmoqda — bu esa lyutein fazasining farmakokinetik va molekulyar jihatdan o'z vaqtida va yetarli darajada qo'llab-quvvatlanmaganiga ishora qiladi.

Ushbu tadqiqot natijalari progesteron shakllarining farmakokinetik profilini hisobga olgan holda personallashtirilgan LPS taktikasi zarurligini tasdiqlaydi. Progesteronning turli farmatsevtik shakllari — peroral, vaginal va inyeksion — organizmda turlicha bioqolavchanlik va endometrial ta'sir kuchini namoyon qiladi. Peroral didrogesteron immunomodulyator xususiyatlari bilan ajralib tursa-da, zardob P4 darajasini yetarli darajada oshirmasligi mumkin. Vaginal progesteron uterine first-pass effekti sabab endometriumda yuqori mahalliy ta'sir beradi, ammo ba'zan zardob monitoringda past ko'rsatkichlarni qayd etishi mumkin. Inyeksion progesteron yuqori sistemaviy darajalarga erishsa-da, bemor uchun noqulayligi va ba'zi hollarda inyeksiya joyidagi asoratlar bilan cheklangan.

Tadqiqotning muhim ilmiy natijalaridan biri shundaki, progesteron darajasi 10 ng/ml dan past bo'lgan ayollarda implantatsiya ehtimoli sezilarli kamayadi. Bu ko'rsatkich ushbu tadqiqot doirasida aniqlangan optimal klinik porog bo'lib, kelgusida LPS protokollarini individuallashtirishda qo'llanilishi mumkin.



Shu tariqa, ushbu tadqiqot IVF va ICSI sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlashning gormonal va funksional mexanizmlarini yanada chuqur yoritib, progesteron monitoringi, endometrial retseptivlik, uterine perfuziya va klinik natijalar o'rtasidagi murakkab o'zaro bog'liqlikni tasdiqladi. Bu topilmalar kelgusidagi klinik amaliyotda progesteronni qo'llash strategiyasini aniqlash va personallashtirilgan LPS modelini shakllantirish uchun muhim ilmiy asos yaratadi.

XULOSA

Tadqiqot yordamchi reproduktiv texnologiyalar sikllarida lyutein fazasi holati, endometriy retseptivligi va progesteronning turli shakllarda qo'llanilishi bilan bog'liq gormonal va funksional o'zgarishlarni kompleks baholash imkonini berdi. Olingan natijalar IVF va ICSI sikllarida lyutein fazasini qo'llab-quvvatlashga qaramay, tabiiy siklga nisbatan progesteron darajalari sezilarli pastligini, endometriy qalinligi va triple-line strukturasini yetarli darajada shakllanmaganligini, uterine artery perfusion esa fiziologik holatga yetmasligini ko'rsatdi. Bu o'zgarishlar implantatsiya va klinik homiladorlik darajalarining pastroq bo'lishiga bevosita bog'liq ekanligi aniqlandi.

Tadqiqotda aniqlangan muhim topilmalardan biri — ET+5 kunidagi zardob progesteron darajasi bilan implantatsiya/klinik homiladorlik o'rtasidagi kuchli bog'liqlik bo'lib, ROC tahlili asosida 10,2 ng/ml klinik porog qiymati optimal prognostik ko'rsatkich sifatida aniqlandi. Bu esa progesteron monitoringiga asoslangan personallashtirilgan LPS taktikasi IVF va ICSI sikllarida muvaffaqiyatni oshirishda muhim ahamiyatga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Umuman olganda, ushbu tadqiqot YORT sikllarida endokrin va morfofunktsional faktorlarning implantatsiya muvaffaqiyatiga ta'sirini yanada chuqur yoritib, lyutein fazasini qo'llab-quvvatlashni optimallashtirish bo'yicha klinik asoslangan yondashuvni taklif etadi. Olingan natijalar kelgusida progesteron shaklini tanlash, dozalashni individuallashtirish va P4 monitoring'ga asoslangan personal LPS protokollarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy va amaliy asos bo'lib xizmat qiladi.

References:

1. Labarta E, et al. Impact of progesterone levels on the day of transfer on live birth rates in artificial cycles for IVF. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1524–1533.
2. van der Linden M, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD009154.
3. Yildiz S, et al. Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal support in fresh IVF cycles: a randomized trial. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):335–344.
4. Shukurov F. I. et al. Otsenka effektivnosti primeneniya preparata «Belara» v ad'yuvantnoy terapii sindroma polikistoynix yaichnikov posle endoxirurgicheskogo lecheniya //Jurnal Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – 2022. – T. 8. – C. 14-6.
5. Conde-López C, et al. The role of progesterone in endometrial receptivity: update 2021. *Reprod Fertil Dev*. 2021;33(7):515–527.
6. Alsbjerg B, et al. Progesterone levels during luteal phase support and reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):469–476.



7. Shukurov F. I., Nigmatova G. M. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar //O 'quv qo 'llanma. Toshkent. – 2022.
8. Mesen TB, et al. Pharmacokinetics of oral, vaginal, and intramuscular progesterone: implications for ART. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1500–e1510.
9. Huber M, et al. Personalized luteal phase support in IVF/ICSI: evidence and recommendations. *Front Endocrinol.* 2023;14:1223345.
10. Trifonova E, et al. Endometrial receptivity markers in IVF cycles: a systematic review. *Reprod Sci.* 2024;31(1):23–36.
11. Griesinger G, et al. Progesterone supplementation in ART: evolution of practice. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):657–676.
12. Shukurov F. I. Ayupova FM Rol ad'yuvantnoy gormonalnoy terapii v vosstanovlenii reproduktivnoy funktsii u jenshin posle endoxirurgicheskogo lecheniya follikulyarnix kist yaichnikov //GinEKUlogiya. – 2021. – T. 23. – №. 1. – C. 68-72.
13. Santos-Ribeiro S, et al. Intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support: meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(2):218–226.
14. Castillo JC, et al. Progesterone monitoring in hormone replacement therapy cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(4):821–829.
15. Zhao J, et al. Optimal progesterone thresholds for pregnancy in ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):105.
16. Benmachiche A, et al. Zardob progesterone cutoff on transfer day in programmed cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(2):242–250.
17. Vanni VS, et al. Uterine artery Doppler and receptivity in ART cycles. *J Ultrasound Med.* 2021;40(11):2211–2220.
18. Bourgain C, et al. Molecular mechanisms of endometrial receptivity: updates. *Mol Hum Reprod.* 2023;29(1):gaad022.
19. Gao H, et al. Comparative efficacy of luteal support regimens: network meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2024;48(3):455–468.
20. Chen Q, et al. Influence of luteal phase hormonal milieu on embryo implantation. *Front Reprod Health.* 2023;2:1167204.