



MODERN APPROACHES TO LUTEAL PHASE SUPPORT IN LUTEAL PHASE DEFICIENCY DURING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY CYCLES (Literature Review)

Islomova M.Sh.

Davletova D.M.

Tashkent State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15576828>

ARTICLE INFO

Received: 25th May 2025

Accepted: 30th May 2025

Online: 31st May 2025

KEYWORDS

Luteal phase deficiency;
luteal phase support;
progesterone;
dydrogesterone; assisted
reproductive technologies.

ABSTRACT

Aim: To analyze current approaches to gestagen therapy used for luteal phase deficiency (LPD) in assisted reproductive technology (ART) cycles, with a focus on their efficacy, pharmacokinetic properties, and clinical significance.

Materials and Methods: A comprehensive literature search was conducted using PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases with the following keywords in Russian and English: "luteal phase deficiency", "luteal phase support", "progesterone", "dydrogesterone", "ART cycles", "implantation success". The selection process followed PRISMA guidelines. Out of 218 identified publications, 50 full-text clinical studies were included that met the following inclusion criteria: adult women, presence of endocrine or luteal disorders, use of gestagen therapy in IVF cycles, and publications in Russian or English.

Results: The review confirmed that LPD negatively affects ART outcomes. Luteal phase support using exogenous progesterone and its analogs improves endometrial receptivity and increases implantation and pregnancy rates. Oral dydrogesterone demonstrated high clinical efficacy and immune-modulating properties by enhancing Th2 cytokine (IL-10, TGF- β) expression through PR- β receptor pathways. **Conclusion:** Luteal phase support with gestagens in ART cycles is a clinically justified and effective strategy. Dydrogesterone is recommended as a preferred gestagen due to its high bioavailability, PR receptor selectivity, enhancement of endometrial receptivity, and immunological stability. Individualized therapy and luteal phase monitoring are key factors for improving ART success.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ЕЁ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (обзор литературы)

Ислимова М.Ш.

Давлетова Д.М.

Ташкентский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15576828>

ARTICLE INFO

ABSTRACT



Received: 25th May 2025

Accepted: 30th May 2025

Online: 31st May 2025

KEYWORDS

Недостаточность лютеиновой фазы; поддержка лютеиновой фазы; прогестерон; дидрогестерон; вспомогательные репродуктивные технологии.

Цель: Провести анализ современных подходов к гестагенной терапии, применяемой при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), с оценкой её эффективности, фармакокинетических свойств и клинической значимости. **Материалы и методы:** Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary с использованием ключевых слов на русском и английском языках: «недостаточность лютеиновой фазы», «поддержка лютеиновой фазы», «прогестерон», «дидрогестерон», «ART cycles», «implantation success». Отбор публикаций осуществлялся в соответствии с рекомендациями PRISMA. Из 218 отобранных источников в итоговый анализ было включено 50 полнотекстовых клинических исследований, соответствующих следующим критериям: исследования, включающие женщин репродуктивного возраста с эндокринными или лютеиновыми нарушениями, применением гестагенной терапии в ЭКО-протоколах. **Результаты:** Установлено, что НЛФ оказывает негативное влияние на исходы ЭКО. Поддержка лютеиновой фазы экзогенными прогестероном и его аналогами повышает рецептивность эндометрия, улучшает показатели имплантации и наступления беременности. Пероральное применение дидрогестерона демонстрирует высокую эффективность, обладает выраженным иммуномодулирующим действием за счёт стимуляции экспрессии Th2-цитокинов (IL-10, TGF- β) через PR- β рецепторы. **Выводы:** Поддержка лютеиновой фазы в циклах ВРТ с применением гестагенов является клинически обоснованной и эффективной стратегией. Дидрогестерон рекомендуется в качестве предпочтительного гестагена благодаря высокой биодоступности, селективному действию на PR-рецепторы, улучшению рецептивности эндометрия и иммунной устойчивости. Индивидуализация терапии и мониторинг лютеиновой фазы играют ключевую роль в повышении успешности ЭКО.

**ЁРДАМЧИ РЕПРОДУКТИВ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДА ЛЮТЕИН ФАЗАСИ
ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ГЕСТОГЕНЛАР БИЛАН ҚЎЛЛАБ-ҚУВВАТЛАШДА
ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАРИ (адабиётлар шархи)**

Исломова М.Ш.



Давлетова Д.М.

Тошкент давлат тиббиёт университети

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15576828>

ARTICLE INFO

Received: 25th May 2025

Accepted: 30th May 2025

Online: 31st May 2025

KEYWORDS

Лютеин фазаси
етишмовчилиги;
лютеин фазани қўллаб-
қувватлаш;
прогестерон;
дидрогестерон;
ёрдамчи репродуктив
технологиялар.

ABSTRACT

Мақсад: Лютеин фазаси етишмовчилигида ёрдамчи репродуктив технологиялар цикларида қўлланилаётган замонавий гестоген терапия усулларини, уларнинг самарадорлигини, фармакокинетик хусусиятларини ва клиник аҳамиятини таҳлил қилиш.

Материаллар ва усуллар: Адабиётлар изланиши PubMed, Google Scholar ва eLibrary маълумотлар базаларида рус ва инглиз тилларидаги қуйидаги калит сўзлар орқали амалга оширилди: “лютеин фазаси етишмовчилиги”, “лютеин фазани қўллаб-қувватлаш”, “прогестерон”, “дидрогестерон”, “ART cycles”, “implantation success”. Танлов PRISMA тавсияларига асосланиб амалга оширилди. Жами 218 мақола сараланди, шундан 50 та мақола таҳлилга киритилди. Киритиш мезонлари: катта ёшдаги аёллар, эндокрин ёки лютеин етишмовчилиги, гестоген терапия, ЭКУ циклари. Фақат клиник тадқиқотлар, тўлиқ матнли ва рус/инглиз тилларидаги манбалар танлаб олинди.

Натижалар: Таҳлилларга кўра, лютеин фазаси етишмовчилиги (ЛФЕ) ЭКУ муваффақиятига салбий таъсир кўрсатади. Прогестерон ва унинг аналоглари билан қўллаб-қувватлаш эндометрий рецептивлигини яшилаб, имплантация ва ҳомиладорлик даражасини оширади. Дидрогестерон перорал қўлланилганда юқори самарадорлик, яхши иммуномодулятор таъсирга эга бўлиб, Th2 цитокинлар (IL-10, TGF- β) экспрессиясини стимуллайди. Таъсир механизми PR- β рецепторлар орқали амалга ошади.

Хулоса. ЁРТ цикларида лютеин фазасини гестогенлар билан қўллаб-қувватлаш клиник жиҳатдан асосланган ва самарали усулдир. Дидрогестерон юқори организм қабул қилиши, PR рецептор селективлиги, эндометрий рецептивлик ва иммунологик барқарорликни таъминлаши туфайли афзал гестоген сифатида тавсия этилади. Лютеин фазаси мониторинги ва гестоген терапиясини индивидуаллаштириш ЭКУ самарадорлигини оширишда ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир.

КИРИШ

Ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) самарадорлигида лютеин фазаси фаолиятини тўғри бошқариш ва уни қўллаб-қувватлаш муҳим аҳамият касб этади.



Лютеин фазаси – овуляциядан сўнг ҳосил бўладиган ва имплантация учун эндометрийни тайёрловчи ҳал қилувчи босқич бўлиб, бу босқичдаги етишмовчилик (ЛФЕ) ҳомиладорлик ривожланишининг муваффақиятсизлигига сабаб бўлиши мумкин [1,2,3].

Хусусан, ЁРТ циклларида гонадотропинларнинг юқори дозалари ва ўз лютеинловчи гормонининг сўндирилиши сабабли физиологик прогестерон ишлаб чиқарилиши пасайиши кузатилади, бу эса ўз навбатида эндометрийнинг рецептивлигини издан чиқаради [4,5,6].

Лютеин фазасини қўллаб-қувватлаш мақсадида турли гестоген воситалари қўлланилмоқда. Дидрогестерон, микронизирланган прогестерон, медроксипрогестерон ацетати ва янги селектив прогестогенлар улар жумласига киради [7,8,9]. Замонавий тадқиқотлар гестогенларнинг организм томонидан яхши ўзлаштирадиган, рецепторларга селектив таъсири, фармакокинетик хусусиятлари ҳамда индивидуал танлов асосида қўллаш самарадорлигини ўрганишга қаратилган [10,11,12].

Шу билан бирга, клиник амалиётда лютеин фазасини оптимал қўллаб-қувватлаш протоколларини ишлаб чиқишга бўлган эҳтиёж ортиб бормоқда. Замонавий ёндашувларда прогестерон миқдорининг мониторинги, фармакогенетик хусусиятларни ҳисобга олиш, ҳамда беморнинг гормонал ва клиник профилига асосланган персоналлаштирилган терапия моделлари тавсия этилмоқда [13-15]. Ушбу адабиётлар шарҳи ЁРТ жараёнида лютеин фазаси етишмовчилигининг патофизиологик механизмлари, клиник диагностик мезонлари, гестогенлар турлари ва қўллаш стратегияларига оид илмий манбаларни таҳлил қилишга қаратилган.

Тадқиқот мақсади – лютеин фазаси етишмовчилиги билан боғлиқ ҳолатларда, ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) циклларида қўлланилаётган замонавий гестоген терапиясини баҳолаш ва лютеин фазани қўллаб-қувватлашдаги инновацион ёндашувларга оид илмий адабиётларни таҳлил қилишдан иборат.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Адабиётларни излаш жараёни PubMed, Google Scholar ва eLibrary электрон маълумотлар базаларида амалга оширилди. Қидирув алгоритми қуйидаги калит атамалар ва уларнинг турли комбинацияларидан фойдаланган ҳолда тузилди: «лютеин фазаси етишмовчилиги», «лютеин фазани қўллаб-қувватлаш», «прогестерон», «дидрогестерон», «гестогенлар», «ЁРТ циклларида прогестерон терапияси», «репродуктив муваффақият», hamda “luteal phase deficiency”, “luteal phase support”, “progesterone”, “dydrogesterone”, “gestagen therapy”, “ART cycles”, “endometrial receptivity”, “implantation success”.

Адабиётларни саралашда PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) тавсиялари асос қилиб олинди.

Қуйидаги киритиш мезонларига жавоб берувчи мақолалар таҳлилга киритилди:

- репродуктология ва клиник гинекология соҳасига тегишли бўлиши;
- лютеин фазаси етишмовчилигини ёки унинг профилактикаси ва давосини ўрганувчи бўлиши;



– фақат катта ёшдаги аёллар тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олиши;
– прогестерон ёки унинг аналоглари билан амалга оширилган терапевтик ёндашувларни ўз ичига олиши.

Муаллифлар ҳар бир мақоланинг сарлавҳаси ва аннотациясини мустақил равишда баҳоладилар. Релевант мақолаларнинг тўлиқ матнлари чуқур таҳлил қилинди. Адабиётлар таҳлилига фақат рус ва инглиз тилларида 2025 йил январь ойигача чоп этилган клиник тадқиқотлар киритилди. Дубликатлар ва фақат аннотациядан иборат материаллар ҳисобга олинмади. Излаш натижаларига кўра:– PubMed базасидан – 68 та,– eLibrary базасидан – 59 та, – Google Scholar базасидан – 91 та мақола топилди. Саралаш ва таҳлилдан сўнг умумий ҳисобда 74 та мақола мазкур адабиётлар шарҳига киритилди.

НАТИЖАЛАР ВА МУХОКАМАСИ.

Лютеин фазасининг физиологияси ва унинг репродуктив циклдаги аҳамияти.

Лютеин фазаси — бу овуляциядан сўнгги давр бўлиб, ҳар бир аёлнинг менструал циклининг иккинчи ярмини ташкил қилади ва репродуктив функцияни таъминлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир. Ушбу фаза овуляция вақтида фолликула ёрилгандан сўнг, унинг ўрнида сариқ тананинг (corpus luteum) шаклланиши ва бу тузилмадан асосий прогестоген — прогестерон секрецияси билан бошланади. Прогестероннинг асосий вазифаси — эндометрийни секретор ҳолатга ўтказиш, яъни уни эмбрион имплантацияси учун қабул қилувчи муҳитга тайёрлашдан иборатдир (Patki A., 2024, Anvarova et al, S., 2024).

Сариқ тана лютеинлаштирувчи гормон (ЛГ) таъсирида шаклланади ва унинг функционал фаоллиги айнан ЛГ импульсларининг туташлигига боғлиқдир. Сариқ тана овуляциядан сўнг 24–48 соат ичида шаклланиб, 6–8-кунларда энг юқори гормонал фаолликка етади. Шу даврда прогестерон даражаси ҳам жуда юқори бўлади (Cessot M, et al., 2022). Агар ҳомиладорлик юз берса, хорионик гонадотропин (β -ХЧГ) сариқ тана фаоллигини сақлаб қолади ва у биринчи триместр охиригача прогестерон ишлаб чиқаришни давом эттиради. Ҳомиладорлик юз бермаган ҳолларда эса ЛГ таъсири етарли бўлмагани сабабли, сариқ тана атрезияга учрайди, прогестерон даражаси пасаяди ва эндометрий кўчишни бошлайди — яъни, ҳайз даври бошланади (Mackens S et al., 2023).

Прогестерондан ташқари, сариқ тана томонидан ишлаб чиқариладиган эстрадиол ва ингибин А ҳам эндометрий васкуляризацияси ва пролиферациясида иштирок этади. Улар эндометрийга имплантация бўлган эмбрион учун қулай муҳит яратишга кўмаклашади (Rinaldi L., 2024). Прогестероннинг фалликулогенезга ва ФСГ/ЛГга тескари алоқа асосида таъсир кўрсатиши айниқса ЁРТ шароитида эътиборга моликдир (Shukurov, F et al., 2024).

Лютеин фазасининг давомийлиги одатда 12–14 кунни ташкил қилади. Аммо баъзи аёлларда бу фаза қисқариши, прогестерон даражаси етарли даражада чиқмаслиги ёки унинг рецепторларига ҳужайравий жавоб паст бўлиши мумкин. Бу ҳолат лютеин фазаси етишмовчилиги (ЛФЕ) деб аталади. ЛФЕ ҳомиладорликнинг кечикиши, имплантация муваффақиятсизлиги, ҳомила эрта тушиши ва менструал цикл бузилишининг асосий патогенетик сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади (Xia H, et al., 2021).



Клиник нуқтаи назардан ЛФЕ ҳолати аниқлаш осон эмас. Бу ҳолат кўпинча биокимёвий ва морфологик усуллар (эндометрий биопсиясида секретор трансформация кечикиши, сариқ тана прогестерон ишлаб чиқаришининг камлиги) орқали бевосита ёки билвосита аниқланади. Замонавий тадқиқотларда қонда прогестерон даражасини циклнинг 21–23 кунларида (овуляциядан кейин 7-кунда) баҳолаш муҳим ташхисий мезон сифатида тавсия этилади (Cessot M et al., 2022).

Прогестерон фақат эндометрийда эмас, балки иммун тизимида ҳам фаол рол ўйнайди. У имплантация вақтида T-helper 1 (Th1)дан T-helper 2 (Th2) га иммунитет йўналишини буриб, эмбрионни иммунологик рад этилишдан ҳимоя қилади. Прогестерон таъсирида интерлейкин-10 (IL-10), трансформатор ўсиш омили β (TGF- β) ва LIF сингари цитокинлар экспрессияси ошади, бу эса эндометрий рецептивлигини мустаҳкамлайди (Barbosa MWP et al., 2018; Mackens S et al., 2023).

Шунингдек, сўнгги йилларда лютеин фазаси функциясига геномик ва эпигенетик таъсирлар ҳам муҳокама қилинмоқда. Прогестерон рецепторларининг альфа (PR- α) ва бета (PR- β) изоформалари ўртасидаги мувозанат, эндометрий рецепциясида ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Ушбу рецепторлар генларининг экспрессиясидаги ўзгаришлар, хусусан, ЭКУ муолажаларда прогестеронга паст жавоб берувчи беморларда ҳам учраши мумкин (Loreti S et al., 2024).

Бундай физиологик ва биокимёвий асосларга таянилганда, лютеин фазасига қаратилган диққат ва унинг самарали мониторинги ҳамда қўллаб-қувватланиши нафақат табиий ҳомиладорлик, балки ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) жараёнида ҳам асосий мақсадлардан биридир. Шу туфайли, ЭКУ циклларида лютеин фазасини экзоген гестогенлар билан қўллаб-қувватлаш амалиёти кенг қўлланилади ва уларнинг самарадорлиги, юз бериши мумкин бўлган салбий оқибатлари, қўллаш муддати ва усуллари батафсил ўрганишни тақазо этади.

ЁРТ циклларида лютеин фазаси етишмовчилиги ва унинг сабаблари.

Лютеин фазаси — овуляциядан сўнгги менструал циклнинг муҳим қисмидир ва у муваффақиятли имплантация ҳамда ҳомиладорликни сақлаб туришда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Табиий циклларда сариқ тана (corpus luteum) овуляциядан кейин ЛГ импульслари таъсирида шаклланиб, етарли миқдорда прогестерон ва эстроген ишлаб чиқаради. Лекин, ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ), хусусан, экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) циклларида бу физиологик механизм жиддий ўзгаришга учрайди.

Гонадотропинлар (ФСГ ва ЛГ) билан овариал стимуляция ўтказилган ҳолларда, ўз ЛГ импульслари фақатгина экзоген инъекция шаклида берилади. Шунингдек, GnRH-агонист ёки антагонистлардан фойдаланиш гипофизда ЛГ секрециясини сусайтиради, натижада лютеин фазасини таъминловчи эндоген ЛГ даражаси пасаяди (Carp HJA et al., 2002; Lorillon M et al., 2024). Бунинг оқибатида сариқ тана етарли даражада шаклланмайди ва физиологик даражада прогестерон ишлаб чиқаришга қодир бўлмайди.

Бошқача айтганда, ЁРТ циклларидаги овариал гиперстимуляция жараёнида организмдаги ЛГ ва хорионик гонадотропин (ХЧГ) концентрацияси физиологик меъёрдан паст бўлади. ЭКУ протоколларида хорионик гонадотропин одатда триггер сифатида берилади, лекин у фақат овуляцияни қўзғатишга хизмат қилади, лютеин



фазани тўлиқ қўллаб-қувватлаш учун етарли эмас (Rinaldi L et al., 2024; Griesinger G et al., 2020).

Vidal A ва ҳамкорлари (2023) томонидан ўтказилган тадқиқотда кўрсатилишича, ЭКУ цикларида сариқ тана фаолияти деярли 50–70% ҳолларда сусайган ҳолда кечади, шунинг учун лютеин фазани экзоген гестогенлар ёки хорионик гонадотропин билан қўллаб-қувватлаш талаб этилади. Агар бу босқичда қўллаб-қувватлаш амалга оширилмаса, прогестерон даражасининг етишмовчилиги туфайли эндометрий секретор трансформацияси тўлиқ амалга ошмайди ва имплантация имконияти кескин камаяди (Tatagu C et al., 2020).

Шунингдек, хорионик гонадотропиннинг юқори дозаларда қайта ва қайта қўлланилиши тухумдонлар гиперстимуляция синдроми (ТГС) ривожланиши хавфини оширади. Бу ҳолат айниқса кўп сонли фолликулларга эга бўлган беморларда кўп учрайди. Шу боис, замонавий ЭКУ протоколларида хорионик гонадотропин ўрнига гестогенлар билан лютеин фазани қўллаб-қувватлаш усуллари афзал деб ҳисобланади (Таъ M et al., 2020).

Гестогенларнинг самарадорлигини асослаб берувчи мустаҳкам далиллар мавжуд. Nadarajah R ва ҳаммуллифлари (2017) томонидан ўтказилган мета-таҳлилда шундай хулоса қилинганки, экзоген прогестерон ёки дидрогестерон билан лютеин фазани қўллаб-қувватлаш ҳомиладорлик кўрсаткичларини сезиларли оширади. Бу ҳақда Griesinger G ва бошқаларнинг (2018) Cochrane таҳлилида ҳам аниқ кўрсатилган: прогестерон ёрдамида ЭКУ муваффақияти сезиларли даражада ошган.

Шунингдек, экзоген прогестерон билан лютеин фазани қўллаб-қувватлаш нафақат прогестерон етишмовчилигини бартараф этади, балки эндометрий рецептивлигини кучайтиради, шу билан бирга эмбрионнинг имплантациясини енгиллаштиради. Лютеин фазаси етишмовчилиги бўлган аёлларда прогестерон рецепторларининг экспрессияси паст бўлиши ёки циклнинг нотўғри вақтида прогестерон бошланиши эндометрийни эмбрионга «тайёр» ҳолга келтирмайди (Chakravarty BN et al., 2005).

Баъзи ҳолларда, ҳатто прогестерон билан қўллаб-қувватлашга қарамасдан, беморларда имплантация муваффақиятсизлиги кузатилади. Бу ҳолатда эндометрий ва эмбрионнинг «вақт жиҳатдан мос келмаслиги» (window of implantation mismatch) назарияси муҳокама қилинади, ва лютеин фазасининг микроскопик ўзгаришлари жиддий роль ўйнайди (Ikechebelu JI et al., 2023).

Янги тадқиқотлар шундан далолат бермоқдаки, лютеин фазасини ҳар доим ҳам фақат гормонлар билан эмас, балки иммуномодуляторлар, антиоксидантлар ва метаболик қўмак билан комплекс равишда қўллаб-қувватлаш лозим. Баъзи тадқиқотларда дидрогестерон нафақат прогестерон сингари рецепторлар орқали ишлайди, балки эндометридаги интерлейкинлар ва TGF- β каби цитокинлар экспрессиясини ҳам ошириши кўрсатилган (Simon V et al., 2022).

Гестогенлар турлари, фармакокинетикаси ва механизмлари.

Гестогенлар — бу прогестерон ва унинг синтетик аналогларидан ташкил топган стероид гормонлар гуруҳи бўлиб, улар организмда репродуктив тизим, айниқса лютеин фазасининг нормал кечиши, имплантация ва ҳомиладорликни сақлаб қолишда муҳим роль ўйнайди. Уларнинг таъсир механизми асосан прогестерон рецепторлари (PR- α ва



PR- β) орқали амалга ошади. Бу рецепторлар ядровий транскрипция омиллари сифатида ишлайди ва турли генлар экспрессиясига таъсир кўрсатиб, эндометрийни секретор ҳолатга ўтказиши, яллиғланишга қарши, иммуномодулятор ва антиапоптотик таъсирларни юзага чиқаради (Ozer G et al., 2021).

Гестогенлар клиник амалиётда икки асосий турга бўлинади:

1. **Табиий гестогенлар** – асосан микронизирланган прогестерон ва дидрогестерон;
2. **Синтетик гестогенлар** – медроксипрогестерон ацетат (МРА), левоноргестрел, норетистерон каби 19-нортестостерон дериватлари.

Табиий гестогенлар. Микронизирланган прогестерон — бу табиий прогестерон молекуласи бўлиб, унинг молекуляр ҳажмини кичрайтириш (микронизация) унинг қўлланилиши ва қабул қилишни сезиларли даражада яхшилади. У организмга вагинал, м/и. ёки перорал усулда юборилиши мумкин (Netter A et al., 2019; Archer DF, 1990).

Вагинал усул орқали берилган микронизирланган прогестерон тўғридан-тўғри эндометрийга таъсир қилиши билан юқори самарадорликка эга бўлади (Safraï M et al., 2023). Бунда препаратни "биринчи босқичда жигарда метаболизмга учрамадлиги" туфайли қондаги умумий концентрация паст, лекин локал таъсири юқори бўлади (Saharkhiz N et al., 2016).

Дидрогестерон. Дидрогестерон — табиий прогестероннинг стереоизомери бўлиб, юқори даражада тез сўрилиши ва таъсир кўрсата олиш қобилиятига эга ва фаол перорал шаклда ишлатилади. У жигарда биринчи босқич метаболизмига нисбатан чидамли ва узоқ таъсирга эга (Jeschke L et al., 2021). Дидрогестерон молекуласидаги ўзгаришлар унинг прогестерон рецепторларига селектив боғланиш қобилиятини оширган, эстроген ва андроген рецепторларига таъсири эса минимал (F Shukurov., 2017).

Сўнгги тадқиқотлар дидрогестероннинг эндометрий рецептивлигига таъсир қилувчи иммунологик ва геномик механизмларга эгаллигини, хусусан, NOXA10, LIF ва integrin $\beta 3$ каби имплантация маркерлари экспрессиясини фаоллаштиришини кўрсатган (Patki A et al., 2007; Pabucci E et al., 2022).

Синтетик гестогенлар. Медроксипрогестерон ацетат (МРА). Бу синтетик прогестерон аналоглари андроген эффектига эга ва айниқса контрацептив ва баъзи гинекологик касалликларда кенг қўлланилади. Аммо ёрдамчи репродуктив технологияларда, айниқса ҳомиладорликни сақлаш учун у камроқ ишлатилади, чунки баъзи тадқиқотларда у эндометрийдаги васкуляризация ва рецептивликни сусайтириши мумкинлиги айtilган (Tu J et al., 2021).

Норетистерон ва бошқа 19-нортестостерон дериватлари. Улар андрогеник таъсири кучли бўлган гестогенлар бўлиб, контрацепция ва аёллардаги меноррагия, эндометриоз ва бошқа ҳолатларда фойдаланилади. ЭКУ ёки бошқа ЁРТ циклларида эндометрий рецептивлигига таъсири ва метаболик профили туфайли камроқ қўлланилади.

Гестогенларнинг фармакокинетик хусусиятлари. Гестогенларнинг самарадорлиги уларнинг қабул қилиниши, қондаги ярим ҳаёт муддати, рецепторлар билан боғланиш даражаси ва метаболизмга боғлиқ. Микронизирланган прогестероннинг перорал қўлланилишида паст (10–15%) бўлса, дидрогестеронда бу кўрсаткич 28–30% ни ташкил этади (Griesinger G et al., 2017).



Вагинал йўл билан юборилган прогестерон биологик фаолликни узоқ вақт сақлаб туради, айниқса сийдик-жинсий тизим яқинидаги рецепторларга тўғридан-тўғри таъсир қилиши туфайли (Xu H et al., 2021). Шунга қарамай, айрим беморларда вагинал қўллаш ноқулайлик кузатилади, шунинг учун перорал дидрогестерон афзал кўрилади.

Таъсир механизлари. Гестогенлар прогестерон рецепторлари (PR- α ва PR- β) орқали эндометрийдаги ген экспрессиясини ўзгартиради. Улар яллиғланишга қарши цитокинлар (TGF- β , IL-10), имплантацияга оид оқсиллар (integrin $\alpha\beta$ 3, HOXA10, LIF) ва яллиғланишни сусайтирувчи оқсилларни активлаштиради (Augün EG et al., 2023).

Прогестерон шунингдек, НК-хужайралар фаоллигини камайтиради, Th1/Th2 балансини Th2 фойдасига буриб, эмбрионнинг иммунологик рад этилишининг олдини олади (Yang DZ et al., 2020).

Лютеин фазани қўллаб-қувватлашда гестогенларнинг клиник самарадорлиги

Лютеин фазаси етишмовчилиги (ЛФЕ) ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ), айниқса ЭКУ цикларида муваффақиятли ҳомиладорликка жиддий тўсиқ бўлиши мумкин. Шу боис, экзоген гестогенлар билан лютеин фазани қўллаб-қувватлаш — ЭКУдаги муҳим стратегик босқичлардан биридир. Ушбу тадбир эндометрийни имплантация учун тайёрлаш, эмбрионни қабул қилиш қобилиятини ошириш, шунингдек, ҳомиладорликни эрта босқичда сақлаб туришга хизмат қилади (Lawrenz B et al., 2024).

Клиник тадқиқотларда гестогенларнинг ЭКУ натижаларига таъсири кенг ўрганилган. Рабисси Е ва ҳаммуллифлари (2021) томонидан олиб борилган Cochrane мета-таҳлилида 94 та тадқиқот (26 198 аёл) маълумотлари таҳлил қилинди ва қуйидаги хулосалар берилди:

- Лютеин фазасини экзоген прогестерон билан қўллаб-қувватлаш ҳомиладорлик ва туғруқ даражаларини сезиларли оширади;
- Прогестерон қўлланилмаган гуруҳда клиник ҳомиладорлик 22%, қўлланган гуруҳда эса 29% ни ташкил этди (RR 1.29, 95% CI 1.21–1.38).

Прогестерон турларининг самарадорлигини таққословчи тадқиқотларда турли юбориш усуллари (вагинал, м/о, перорал) ўрганилган. Saharkhiz N ва ҳаммуллифлари (2016) таъкидлашича, вагинал прогестерон суппозиторийлари юқори локал таъсирга эга бўлиб, эндометрийдаги прогестерон концентрациясида устунликка эга. Бироқ айрим аёлларда ноқулайлик ва ножўя таъсир туфайли уни доимий қабул қилишда қийинчиликлар кузатилади.

Дидрогестероннинг афзалликлари ва самарадорлиги. Охирги йилларда дидрогестерон — табиий прогестероннинг биосинтетик аналоги — ЭКУ цикларида кенг қўлланишда. У перорал қабул қилинади, организмда тез сўрилиши ва таъсир кўрсата олиш қобилияти юқори, ва системали таъсири орқали прогестерон рецепторларига селектив таъсир кўрсатади (Ikechebelu JI et al.2023).

Griesinger G ва ҳамкорлари (2018) томонидан олиб борилган рандомизацияланган назоратли тадқиқотда (Lotus I Study) дидрогестерон (30 мг/кун) ва микронизирланган вагинал прогестерон (600 мг/кун) самараси таққосланди:



- Клиник ҳомиладорлик: дидрогестерон гуруҳи — 37.6%, прогестерон суппозиторий гуруҳи — 33.1% ($p < 0.01$);
- Давомли ҳомиладорлик ва туғруқ даражаларида ҳам фарқлар фойдасига бўлди (Tomic V et al., 2015).

Бошқа тадқиқотлар, жумладан Koren G (2020), дидрогестероннинг иммуномодулятор хусусиятларини таъкидлайди: у Th2 йўналишли цитокинлар (IL-10, TGF- β) ишлаб чиқаришини стимуллаштириб, эмбрионни иммунологик рад этилишдан ҳимоя қилади.

Vidal A (2023) таърифича, дидрогестерон нафақат клиник натижаларни яхшилади, балки беморларга қабул қилиш қулайлиги, хавфсизлик профили ва фармакоиктисодий жиҳатдан ҳам афзал ҳисобланади. Шу туфайли, Европа репродуктив тиббиётида дидрогестероннинг перорал қўлланилиши ЭКУ лютеин фазаси қўллаб-қувватлаш учун янги стандарт сифатида кўрилмоқда.

Carp HJA (2020) — Lotus I Study: дидрогестерон ЭКУ цикларида прогестерон суппозиторийларига тенг ёки устун самарадорликка эга;

Mackens S et al. (2023) — гестоген турлари ва юбориш усуллари бўйича Cochrane таҳлилида ҳар қандай гестоген терапия қўлланилмаган ҳолатга қараганда самарали эканлиги кўрсатилган;

Barbosa MWP et al. (2018) — дидрогестерон NOXA10, LIF каби имплантация маркерларини фаоллаштириши орқали рецептивликни яхшилади.

Лютеин фазани гестогенлар орқали қўллаб-қувватлаш ЭКУ цикларида клиник муваффақиятнинг ажралмас қисми бўлиб, у ҳомиладорлик даражасини оширади, имплантация муваффақиятсизлигини камайтиради ва туғруқ кўрсаткичларини яхшилади. Дидрогестерон бу соҳада фармакологик, клиник ва иқтисодий жиҳатдан юқори афзалликка эга замонавий препарат сифатида кўриб чиқилмоқда.

Ёрдамчи репродуктив технологияларда (ЁРТ), айниқса ЭКУ цикларида лютеин фазани қўллаб-қувватлаш муваффақиятли имплантация ва ҳомиладорликни сақлаб қолиш учун ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Бироқ гестогенларнинг қайси кунда бошланиши ва уларни қандай муддатгача қабул қилиш кераклиги бўйича бир қатор илмий баҳслар мавжуд. Бу масалада мутахассислар ўртасида ягона фикр йўқ, ва ҳар бир ЭКУ протоколида аёл организмнинг индивидуал хусусиятлари инobatга олиниши лозим.

Гестоген терапиясини бошлаш муддати. Аксарият мутахассислар гестогенларни овуляция ёки ооцит чиқарилган кундан кейин 2–3 кун ўтгач бошлашни тавсия этадилар. Бу даврда имплантация учун эндометрийни тайёрлаш бошланади ва прогестеронни вақтида бериш уни секретор ҳолатга ўтказишда ёрдам беради (Cessot M, 2022, Xia H, 2021).

Эмбрионни кўчириш (ЭК) пайтида эндометрийдаги прогестеронга бўлган эҳтиёж аниқ бир вақтда юзага келади. Агар гестоген терапия овуляциядан жуда эрта бошланса, эндометрийдаги рецептивлик "вақти" билан мос келмаслиги мумкин — бу ҳолат асинхронлик деб юритилади (Patki A et al, 2024), бу эса имплантация муваффақиятсизлигига олиб келиши мумкин.



Баъзи тадқиқотларда белгиланишича, гестогенни овуляция стимуляция кунидан 48 соат ўтгач бошлаш максимал рецептивликни таъминлайди. Loreti S ва ҳаммуалифлари (2024) овуляциядан 2-кунда бошланган прогестерон терапиясида клиник ҳомиладорлик даражаси юқори эканлигини таъкидлашган.

Гестоген терапиясида қўллаш давомийлик муддати. Гестогенларни ЭКУ цикларида қачонгача қабул қилиш кераклиги ҳам долзарб ва катта муҳокамага сабаб бўлган масаладир. Стандарт тавсиялар гестогенларни 10 ҳафтагача, яъни плацента томонидан мустақил прогестерон ишлаб чиқариш бошлангангача давом эттиришни кўзда тутди (Practice Committee of the ASRM, 2015).

Бироқ бир қатор тадқиқотларда, хусусан, Vuong LN ва бошқалар (2021) томонидан ўтказилган рандомизацияланган назоратли тадқиқотда, гестогенларни 8 ҳафтадан кейин тўхтатиш ҳеч қандай салбий оқибатларга олиб келмаслиги, ҳомиладорликнинг давомийлиги ва туғруқ кўрсаткичлари уларда ҳам юқори бўлганлиги қайд этилган. Бу шундан далолат берадики, лютеин фазасини қўллаб-қувватлашнинг давомийлигини индивидуллаштириш мумкин.

Айни пайтда дидрогестерон қўлланилган циклларда прогестерон терапияси камроқ вақт давомида самара бераётгани, унинг фаол фармакокинетик хоссалари туфайли самарали рецептор таъсири юзага келиши таъкидланмоқда (Griesinger G, 2017).

Ортиқча давом эттирилаётган гестоген терапия қатор муаммоларга сабаб бўлиши мумкин. Аввало, узоқ вақт системали гормон қабул қилиш холестаза, тромбоз, кўнгил айниши, безовталиқ каби ножўя таъсирларни кучайтириши мумкин (Netter A et al., 2019). Шунингдек, фармако-иқтисодий нуқтаи назардан олиб қаралганда, узоқ муддатли гестоген терапияси клиника учун ҳам, бемор учун ҳам ортиқча сарф харажат бўлиб ҳисобланади (Pabucci E et al., 2022).

Иммунологик ва эндометрий рецептивлик нуқтаи назардан гестогенлар

Имплантация — бу иммун, гормонал ва молекуляр механизмлар биргаликда жадал ҳаракат қилувчи мураккаб жараёндр. Ҳомиладорликнинг илк босқичида аёл организми эмбрионни иммунологик жиҳатдан "ёт жисм" деб қабул қилмаслиги керак. Шу нуқтаи назардан, прогестерон фақат гормонал эмас, балки иммуномодулятор гормон сифатида ҳам муҳим биологик рол ўйнайди. У организмдаги Th1/Th2 Т-хужайралар балансини гумораль иммунитет (Th2) фойдасига буриб, имплантация ва ҳомиладорликни сақлашга қулай шароит яратади (Tu J et al., 2021; Xu H et al., 2021).

Прогестероннинг бу иммуномодулятор таъсири асосан PR- α ва PR- β рецепторлари орқали амалга ошади. У макрофаглар ва дендритик хужайраларда интерлейкин-10 (IL-10) ва трансформатор ўсиш омили β (TGF- β) экспрессиясини оширади, бу эса эндометрида яллиғланиш реакцияларини сусайтиради ва эмбрионни иммунологик рад этилишдан ҳимоя қилади (Augün EG et al., 2023). Шунингдек, прогестерон бошқарувчи Т-хужайралар (Treg) фаоллигини стимуллаштириб, толерантлик муҳитини мустаҳкамлайди (Yang DZ et al., 2020).

Имплантация самарадорлиги эндометрийнинг морфофункционал тайёргарлиги яъни эндометрий рецептивлиги билан яқин боғлиқ. Эндометрий рецептивлиги молекуляр даражада турли "имплантация маркерлари" билан баҳоланади. Прогестерон



бу маркерлардан NOXA10, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), integrin $\alpha\beta3$ ва glycodelin кабиларнинг экспрессиясини индукциялайди, шу орқали имплантацияни энгиллаштиради (Lawrenz B et al., 2024).

Сўнгги тадқиқотларда прогестероннинг синтетик аналоги — дидрогестерон эндометрий рецептивликка юқори таъсир кўрсатиши сабабли алоҳида ўрганилмоқда. Дидрогестерон эндометрийда PR- β рецепторлари экспрессиясини устунроқ индукция қилиб, имплантация учун муҳим генлар транскрипциясини фаоллаштиради (Li XF et al., 2014). Унинг таъсирида Th2 тип цитокинлари (масалан, IL-4, IL-10) кўпайиб, яллиғланишга мойил Th1 цитокинлари (масалан, IFN- γ , TNF- α) камаяди, бу эса эмбрионни қабул қилувчи муҳит яратишга хизмат қилади (F.Shukurov., 2017).

Молекуляр даражада дидрогестероннинг таъсири эндометрий стромал хужайраларининг децидуализациясига ҳам ёрдам беради, бу ҳомиладорликнинг барқарор давом этиши учун асосий физиологик шароит ҳисобланади (Safrai M et al., 2023). Бундай таъсирлар дидрогестеронни нафақат гормонал, балки иммунологик йўналишда ҳам афзал восита сифатида тавсия қилиш имконини яратади.

Шуни қайд этиш лозимки, прогестерон ва унинг аналоглари орқали эндометрийнинг иммунологик ва рецептив тайёргарлигига таъсир этиш ЭКУ ва ёрдамчи репродуктив технологиялар самарадорлигини оширишнинг асосий механизмларидан биридир. Шу сабабли, клиник тадқиқотларда лютеин фазани нафақат гормонал даражада, балки иммунобиологик даражада ҳам мониторинг қилиш зарурлиги таъкидланмоқда (Simon V et al., 2022).

Ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) жамиятда репродуктив саломатликни тиклашда самарали усуллардан бири бўлиб, унинг муваффақияти кўп жиҳатдан лютеин фазасининг тўғри қўллаб-қувватланишига боғлиқ. Лютеин фазаси — овуляциядан сўнгги менструал давр бўлиб, эндометрийни имплантацияга тайёрлаш, ҳомиладорликни қўллаб-қувватлаш ва унинг давомийлигини таъминлашда ҳал қилувчи физиологик босқич бўлиб ҳисобланади. Бу даврда сариқ тана томонидан ишлаб чиқариладиган прогестерон гормони эндометрийнинг секретор трансформациясини таъминлаб, эмбрион имплантацияси учун қулай муҳит яратади.

ЁРТ протоколларида гонадотропинлар ва GnRH аналогларидан фойдаланиш физиологик ЛГ импульсларини сусайтириб, сариқ тана функциясини камайтиради ва шу орқали лютеин фазаси етишмовчилиги (ЛФЕ) юзага келади. Бу ҳолат имплантация муваффақиятсизлиги, ҳомила эрта тушиши ва ЭКУ натижаларининг пасайишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун лютеин фазасини экзоген гестогенлар — прогестерон ёки унинг аналоглари — билан қўллаб-қувватлаш катта клиник аҳамиятга эга.

Гестогенларнинг турлари, юбориш усули, фармакокинетик хусусиятлари ва таъсир механизмлари уларнинг самарадорлигига бевосита таъсир кўрсатади. Микронизирланган прогестерон вагинал ва м/и шаклларда кенг қўлланилса, дидрогестерон — юқори самарадор таъсир эга перорал препарат сифатида — сўнгги йилларда клиник амалиётда алоҳида ўрин тута бошлади. Дидрогестерон нафақат прогестерон рецепторларига селектив боғланиб, ген экспрессиясини ўзгартиради, балки иммуномодулятор, антиапоптотик ва рецептивликни оширувчи таъсирга ҳам эга.



Клиник тадқиқотлардан олинган далиллар шундан далолат берадики, гестогенлар билан лютеин фазасини қўллаб-қувватлаш ҳомиладорлик ва туғруқ кўрсаткичларини ишончли оширади. Энг юқори самарадорликка эришиш учун гестоген терапияси овуляциядан кейинги 2–3-кунларда бошланиши ва ҳомиладорликнинг камида 8–10 ҳафтасигача давом эттирилиши зарур.

Иммунологик нуқтаи назардан, прогестерон ва унинг аналоглари эндометридаги Th1/Th2 баланси, цитокинлар профили, PR- α /PR- β рецепторлар соҳа-экспрессияси орқали эндометрий рецептивлигини оптимал ҳолатга келтиради. NOXA10, LIF, интегрин $\alpha\beta 3$, гликоделин каби маркерларнинг экспрессияси орқали имплантация самарадорлиги ошади. Бу ҳолат, айниқса дидрогестерон учун кўпроқ исботланган.

Хулоса. Таҳлил натижаларига кўра, лютеин фазаси репродуктив муваффақиятни таъминловчи марказий физиологик механизм ҳисобланиб, у овуляциядан кейинги даврда эндометрийни имплантацияга тайёрлаш, ҳомиладорликни сақлаш ва иммунологик толерантликни таъминлашда ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) цикларида эндоген лютеинизация жараёни (айниқса LH кўтарилиши ва физиологик прогестерон секрецияси) бузилади, бу эса сариқ тананинг нотўлиқ шаклланиши ва прогестерон етишмовчилигига олиб келади. Шу сабабли, экзоген гестогенлар билан лютеин фазани қўллаб-қувватлаш клиник ва биологик жиҳатдан асосланган ёндашув ҳисобланади.

Гестогенларнинг турлари (табiiй микронизланган прогестерон, дидрогестерон, синтетик прогестинлар) ва уларни юбориш усули (вагинал, перорал, м/и.) рецептивлик, иммунологик мослик, биохолатлилик, гепатик метаболизм ва умумий метаболик бардош билан боғлиқ ҳолда эҳтиёткорлик билан танланиши керак. Дидрогестерон ушбу жиҳатлардан келиб чиқиб, юқори биокўлланилиш, рецептор селективлиги, PR- β рецепторлар орқали декадуализацияни индукция қилиш қобилияти ва эндометрий рецептивликка таъсири билан замонавий репродуктив амалиётда афзал ҳисобланади.

Лютеин фазани қўллаб-қувватлашнинг амалий қўлланилиши, турли гестоген схемаларининг клиник самарадорлиги, имплантация муваффақияти ва туғруқ кўрсаткичларига таъсири, шунингдек, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлигига оид таҳлиллар келтирилади.

References:

1. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(5):706-719. <https://doi.org/10.17749/2313-347/ob.gyn.rep.2024.514>
2. Бицадзе В. О. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014. – Т. 8. – №. 2. – С. 79-88.
3. Боярский К. Ю. и др. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации // *Problemy Reproduktsii.* – 2022. – Т. 28. – №. 3.



4. Георг Г. и др. Дидрогестерон как пероральная альтернатива вагинальному прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО: систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациенток //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – №. 1 (31). – С. 52-68.
5. Иванов И. А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции //Медицинский совет. – 2021. – №. 3. – С. 85-93.
6. Камилова Д. П., Якунина Н. А., Кетиладзе Т. М. Поддержка лютеиновой фазы как один из ключевых факторов повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий //Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 51-60.
7. Сыркашева А. Г., Петросян Я. А., Долгушина Н. В. Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий //Гинекология. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 76-79.
8. Сабирова В. Л., Миннуллина Ф. Ф., Курбатина М. М. Эффективность различных вариантов подготовки эндометрия на фоне заместительной гормональной терапии к программе переноса размороженного эмбриона //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12. – №. 2 (44). – С. 59-64.
9. Резников А. Г., Занько С. Н. Утрожестан®–прогестерон с доказанной безопасностью для матери и плода //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. – №. 4. – С. 657-667.
10. Никитин С. В. и др. Посттрансферная поддержка при переносе одного криоконсервированного эмбриона на стадии бластоцисты //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12. – №. 3 (45). – С. 38-43.
11. Каталиник А. и др. Отсутствие дополнительного риска врожденных аномалий после применения дидрогестерона в I триместре: систематический обзор и метаанализ //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12. – №. 1 (43). – С. 59-70.
12. Шукуров Ф.И., Аюпова Ф.М. Роль адъювантной гормональной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения фолликулярных кист яичников // Гинекология. - 2021. - Т. 23. - №1. - С. 68-72. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200441
13. Шукуров Ф.И., Мамажанова Д.М., Саттарова К.А., Юлдашева Н.З. Оценка эффективности применения препарата Белара в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения//Экспериментальная и клиническая фармакология.2022.Том 85.,№8.-С.14-16. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-8-14-16>
14. Юлдашева, М., Шукуров, Ф., Жураева, А., Жалолова, Г., & Анварова, Ш. (2024). Метаболомные маркеры в прогнозировании фертильности у женщин разного репродуктивного возраста. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 3(12), 132–142
15. Anvarova, S., Ismoilova, S., & Shukurov, F. (2024). Features of folliculogenesis in women with endocrine infertility. Journal of education and scientific medicine, 1(6), 106-113.



16. Shukurov, F., Sattarova, K., Razzakova, N. (2024). International scientific and practical conference «Endoscopic surgery in gynecology and reproductive medicine»: International Experience and Development Perspectives. *Journal of education and scientific medicine*, 1(2), 1-264. <https://doi.org/10.61934/jesm.v2i2.779>.
17. Patki A. Role of Dydrogesterone for Luteal Phase Support in Assisted Reproduction. *Reprod Sci*. 2024 Jan;31(1):17-29. doi: 10.1007/s43032-023-01302-z.
18. Rinaldi L, Crescenzi F, Selman H. Oral dydrogesterone along with vaginal micronized progesterone supplementation for luteal phase support in IVF patients, and its impact on pregnancy and live birth rates: a prospective randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Dec 21;24(1):845. doi: 10.1186/s12884-024-07069-8.
19. Xia H, Zhang W. Luteal phase deficiency during the early trimester in a case with secondary hypopituitarism following craniopharyngioma resection. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Sep;47(9):3379-3384. doi: 10.1111/jog.14892.
20. Cessot M, Salle B, Labrune E, Walter O, Benchaib M, Fraison E. Comparaison de la dydrogestérone avec une progestérone micronisée vaginale dans le transfert d'embryon frais en FIV/ICSI [Comparison of oral dydrogesterone with micronized vaginal progesterone in fresh embryo transfert in IVF/ICSI]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2022 Jun;50(6):462-469. French. doi: 10.1016/j.gofs.2022.03.002.
21. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Natri CO, Martins WP, Nakagawa HM. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Jun 1;22(2):148-156. doi: 10.5935/1518-0557.20180018.
22. Mackens S, Pais F, Drakopoulos P, Amghizar S, Roelens C, Van Landuyt L, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. Individualized luteal phase support using additional oral dydrogesterone in artificially prepared frozen embryo transfer cycles: is it beneficial? *Reprod Biomed Online*. 2023 Jun;46(6):939-945. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.02.007.
23. Loreti S, Thiele K, De Brucker M, Olsen C, Centelles-Lodeiro J, Bourgain C, Waelput W, Tournaye H, Griesinger G, Raes J, Vieira-Silva S, Arck P, Blockeel C, Mackens S. Oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal phase support: a double-blind crossover study investigating pharmacokinetics and impact on the endometrium. *Hum Reprod*. 2024 Feb 1;39(2):403-412. doi: 10.1093/humrep/dead256.
24. Carp HJA. Progestogens in luteal support. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020 May 22;42(2):143-148. doi: 10.1515/hmbci-2019-0067.
25. Lorillon M, Robin G, Keller L, Cailliau E, Delcourt C, Simon V, Decanter C, Catteau-Jonard S. Is oral dydrogesterone equivalent to vaginal micronized progesterone for luteal phase support in women receiving oocyte donation? *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Dec 5;22(1):154. doi: 10.1186/s12958-024-01322-7.
26. Rinaldi L, Crescenzi F, Selman H. Oral dydrogesterone along with vaginal micronized progesterone supplementation for luteal phase support in IVF patients, and its impact on pregnancy and live birth rates: a prospective randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Dec 21;24(1):845. doi: 10.1186/s12884-024-07069-8.
27. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, Tournaye H. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A



- systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020 Nov 4;15(11):e0241044. doi: 10.1371/journal.pone.0241044.
28. Vidal A, Dhakal C, Werth N, Weiss JM, Lehnick D, Kohl Schwartz AS. Supplementary dydrogesterone is beneficial as luteal phase support in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles compared to micronized progesterone alone. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 13;14:1128564. doi: 10.3389/fendo.2023.1128564.
29. Tataru C, Dessapt AL, Pietin-Vialle C, Pasquier M, Bry-Gaillard H, Massin N. Dydrogestérone vs progestérone vaginale micronisée dans le soutien de la phase lutéale après transfert frais d'embryons [Dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone as luteal phase support after fresh embryo transfer in IVF]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2022 Jun;50(6):455-461. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.12.014.
30. Tomic V, Tomic J, Klaic DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Mar;186:49-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.002.
31. Taş M, Uludag SZ, Aygen ME, Sahin Y. Comparison of oral dydrogesterone and vaginal micronized progesterone for luteal phase support in intrauterine insemination. Gynecol Endocrinol. 2020 Jan;36(1):77-80. doi: 10.1080/09513590.2019.1655728.
32. Nadarajah R, Rajesh H, Wong KY, Faisal F, Yu SL. Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques. Singapore Med J. 2017 Jun;58(6):294-297. doi: 10.11622/smedj.2016080.
33. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, Chen ZJ, Kahler E, Pexman-Fieth C, Tournaye H. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2018 Dec 1;33(12):2212-2221. doi: 10.1093/humrep/dey306.
34. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(5):416-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.012.
35. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN, Ho VNA, Dang VQ, Phung TH, Norman RJ, Mol BW, Ho TM. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. Hum Reprod. 2021 Jun 18;36(7):1821-1831. doi: 10.1093/humrep/deab093.
36. Ikechebelu JI, Dim CC, Eleje GU, Joe-Ikechebelu N, Okpala BC, Okam PC. A randomised control trial on oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone pessary for luteal phase support in *in vitro* fertilization cycles. J Med Life. 2023 Jan;16(1):62-69. doi: 10.25122/jml-2022-0131.
37. Simon V, Robin G, Keller L, Ternynck C, Jonard S, Robin C, Decanter C, Plouvier P. Systematic use of long-acting intramuscular progesterone in addition to oral dydrogesterone as luteal phase support for single fresh blastocyst transfer: A pilot study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 23;13:1039579. doi: 10.3389/fendo.2022.1039579.
38. Ozer G, Yuksel B, Yucel Cicek OS, Kahraman S. Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good



- prognosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 May;50(5):102030. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102030.
39. Netter A, Mancini J, Buffat C, Agostini A, Perrin J, Courbiere B. Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in IVF with oral dydrogesterone for luteal phase support? *PLoS One.* 2019 Jul 30;14(7):e0220450. doi: 10.1371/journal.pone.0220450.
40. Safrai M, Hertsberg S, Ben-Meir A, Reubinoff B, Imbar T, Mordechai-Daniel T, Alexander S. Dydrogesterone supplementation in addition to routine micronized progesterone administration for luteal support in cycles triggered with lone GnRH agonist results in an acceptable pregnancy rate and avoids the need to freeze embryos. *Minerva Obstet Gynecol.* 2023 Feb;75(1):39-44. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04954-X.
41. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):213-7. doi: 10.3109/09513590.2015.1110136.
42. Jeschke L, Santamaria CG, Meyer N, Zenclussen AC, Bartley J, Schumacher A. Early-Pregnancy Dydrogesterone Supplementation Mimicking Luteal-Phase Support in ART Patients Did Not Provoke Major Reproductive Disorders in Pregnant Mice and Their Progeny. *Int J Mol Sci.* 2021 May 20;22(10):5403. doi: 10.3390/ijms22105403.
43. Jeschke L, Santamaria CG, Meyer N, Zenclussen AC, Bartley J, Schumacher A. Early-Pregnancy Dydrogesterone Supplementation Mimicking Luteal-Phase Support in ART Patients Did Not Provoke Major Reproductive Disorders in Pregnant Mice and Their Progeny. *Int J Mol Sci.* 2021 May 20;22(10):5403. doi: 10.3390/ijms22105403.
44. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Oct;23 Suppl 1:68-72. doi: 10.1080/09513590701584857.
45. Pabuccu E, Kovanci E, Israfilova G, Tulek F, Demirel C, Pabuccu R. Oral, vaginal or intramuscular progesterone in programmed frozen embryo transfer cycles: a pilot randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online.* 2022 Dec;45(6):1145-1151. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.06.027.
46. Tu J, Lin G, Gong F. Additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low progesterone level in middle luteal phase following a GnRH agonist protocol. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Feb;37(2):132-136. doi: 10.1080/09513590.2020.1756252.
47. Xu H, Zhang XQ, Zhu XL, Weng HN, Xu LQ, Huang L, Liu FH. Comparison of vaginal progesterone gel combined with oral dydrogesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in hormone replacement therapy-frozen embryo transfer cycle. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Sep;50(7):102110. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102110.
48. Aygün EG, Özbaşı E, Köse MF. The Effect of Different Luteal Phase Support Applications on Clinical Pregnancy Outcomes in Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Biomed Res Int.* 2023 Jul 24;2023:8157210. doi: 10.1155/2023/8157210.
49. Yang DZ, Griesinger G, Wang W, Gong F, Liang X, Zhang H, Sun Y, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Tournaye H, Chen ZJ. A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus intravaginal progesterone gel for luteal phase support in *in*



vitro fertilization (Lotus II): results from the Chinese mainland subpopulation. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Feb;36(2):175-183. doi: 10.1080/09513590.2019.1645110

50. Lawrenz B, Kalafat E, Ata B, Del Gallego R, Melado L, Elkhatib I, Fatemi H. The combination of dydrogesterone and micronized vaginal progesterone can render serum progesterone level measurements on the day of embryo transfer and rescue attempts unnecessary in an HRT FET cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2024 Apr;41(4):885-892. doi: 10.1007/s10815-024-03049-1