

# КРИТИЧЕСКИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ

Г.Ф. Рошина

*Кафедра акушерства и гинекологии  
№ 1  
Национальной медицинской  
академии  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика*

Гормональная зависимость структурно-функциональных параметров эндометрия имеет четкую временную константу в течение менструального цикла и определяет способность эндометрия к имплантации. Эндометрий — ключевая структура в процессе имплантации, при этом, согласно последним научным данным, происходит "диалог", обмен сигналами между плодным яйцом и эндометрием. Именно эта способность эндометрия к взаимодействию, интеграции с эмбрионом называется рецептивностью [1, 2, 8]. Под воздействием самых различных факторов в эндометрии может отсутствовать структурно-функциональная подготовка для имплантации и/или иметь место потеря им-

## Резюме

Эктопическая имплантация плодного яйца (ЗИ) может привести к тяжелым геморрагическим осложнениям и потере репродуктивной функции. Описаны диагностика и современные возможности медикаментозного лечения ЗИ метотрексатом. Подготовка эндометрия прогестинами — основа для полноценного, топического развития беременности. Вагинальный микронизированный прогестерон в препарате Эндометрин обеспечивает эффективную секреторную трансформацию эндометрия при наличии недостаточности лютеиновой фазы и поддержке беременности в течение первых 12 недель гестации.

**Ключевые слова:** эктопическая имплантация плодного яйца, диагностика, медикаментозное лечение, метотрексат, подготовка к беременности препаратом Эндометрин.

рецептивности, что влечет за собой невозможность имплантации плодного яйца, срыв имплантации или патологические варианты имплантации — эктопическую имплантацию [1, 3—5].

Эктопическая имплантация плодного яйца (ЗИ) — это группа заболеваний, которые разнятся по коэффициенту частоты, симптоматологии, тяжести, прогнозу и методам лечения, но, тем не менее, все они оказывают отрицательное влияние на фертильную функцию, сопровождаются значительными нарушениями материнского гомеостаза, в основном за счет геморрагического синдрома, а также являются основной составляющей перинатальной и материнской смертности [1, 2, 4, 5].

Следует уточнить, что топическая (нормальная) имплантация плодного яйца в матке — это передняя, задняя или боковые стенки дна и тела матки. Любое другое место является эктопической имплантацией — маточной либо внематочной.

К *маточным формам эктопической имплантации* относят:

- перешеечную имплантацию — предлежание плаценты (центральное, боковое, краевое)
- шеечную имплантацию — шеечная беременность
- имплантацию в зачаточном роге неплодной матки.

К *внематочным формам эктопической имплантации (Graviditas Extrauterina)* относят:

- трубную
- яичниковую
- брюшную
- смешанную (трубно-яичниковая, трубно-брюшная).

## Предлежание плаценты

Считается, что частота встречаемости предлежания плаценты (ПП) в сроке беременности до 20 недель составляет 1—1,8% случаев. В действительности, около 5% самопроизвольных аборт в малых сроках происходят при этом виде маточной имплантации. В большинстве случаев при ПП беременность удается доносить, и ребенок рождается доношенным и жизнеспособным. Наличие геморрагических проявлений при ПП во время беременности является основным показанием к досрочному оперативному родоразрешению.

Коэффициент частоты ПП коррелирует с возрастом: у пациенток старше 35 лет ПП встречается в 3—4 раза чаще, чем у 24-летних женщин. ПП чаще отмечается у многорожавших, а также при многоплодной беременности. Риск ПП повышается при нарушении менструального цикла и медикаментозном лечении бесплодия (недостаточная лютеиновая фаза и недостаточная секреторная подготовка эндометрия), а также при поражении эндометрия — многократные выскабливания, хирургические вмешательства (кесарево сечение, миомэктомия), воспалительные процессы. Риск повторного ПП в 12 раз больше.

## Беременность в зачаточном роге

Беременность в зачаточном роге — очень редкая форма ЗИ, которая предполагает неполноценное развитие матки и наличие не сообщаемого с шейкой матки, гипотрофического рога. Имплантация на этом участке осуществляется после наружной миграции blastocysty из коллатеральной тру-

бы. В более поздних сроках беременности прорастание хорионом и пропитывание кровью слоев рудиментарного рога может замаскировать сам рог матки, и при его разрыве приходится дифференцировать эту эктопическую маточную беременность с нарушенной внутриматочной беременностью.

Срок вынашивания данной формы эктопической маточной имплантации — I—II триместр беременности. Разрыв рога с плододоместилем во II триместре может обусловить тяжелое внутрибрюшное кровотечение. Отдельные публикации свидетельствуют о том, что около 10% случаев беременностей в зачаточном роге доводится до завершения, тем не менее, родоразрешение никогда не осуществляется естественным путем.

### Шеечная беременность

Шеечная беременность рассматривается как первичная имплантация. По своей редкости, тяжести и раннему развитию тяжелых осложнений (в том числе, и удаление матки как органа) эта патология отнесена в отдельную группу.

Коэффициент частоты — 1:160000—1:500000 родов. Срок клинических проявлений — I триместр. Именно эта форма маточной эктопической имплантации стала основанием к написанию настоящей статьи.

Современные диагностические возможности (доплер-УЗИ, МРТ) позволяют определить шеечную беременность на очень ранних сроках и предпринять варианты медикаментозного варианта лечения при отсутствии серьезных геморрагических осложнений. Вместе с тем, иногда при первичном осмотре приходится проводить дифференциальную диагностику. В первую очередь, необходимо исключить "аборт в ходу", т.е. вторичное расположение абортированного яйца из тела матки в шейке (двухмоментный аборт Шредера).

### Варианты внематочной беременности

В настоящее время внематочная беременность (ВБ) занимает второе место в структуре острых гинекологических заболеваний и первое — среди нозологических форм, сопровождающихся внутриутробным кровотечением. В последние годы в связи с ростом частоты воспалительных заболеваний и наружного эндометриоза отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа случаев ВБ (более чем в 2 раза по сравнению с данными исследований 70-х годов

прошлого века), нередко с атипичным течением [3—5].

В структуре внематочной эктопической имплантации преобладает трубная беременность — 98%, яичниковая и брюшная беременность — 0,3—0,7%.

Факторы, способствующие **трубной** беременности, связаны с бластоцистой и/или маточной трубой. К факторам бластоцисты относят: ускоренное трофобластическое деление; ускоренный рост и активность бластоцисты; повышенную протеолитическую и инвазивную активность трофобласта. Трубные факторы включают: измененную секреторную и ресничную активность эндотелия трубы и/или трубную перистальтику (физиологическая активность труб напрямую связана с эстрогено-прогестероновым равновесием и сбалансированной простагландиновой активностью в секреторную фазу цикла, в которую осуществляется оплодотворение), аномалию труб, инфантилизм, эндометриоз, воспалительные изменения труб, пластические операции на трубах (в данной ситуации *Gr. Extrauterina* возникает в 12% случаев).

Срок развития **яичниковой** беременности — до 13—15 недель. В настоящее время опровергается механизм возникновения первичной имплантации беременности на поверхности яичника, т.е. оплодотворение яйцеклетки в яичниковом фолликуле, с дальнейшей имплантацией и развитием беременности на этом уровне. Считается, что яичниковая беременность является вторичной формой ЭИ.

Срок развития **брюшной** беременности — возможно, до завершения беременности. При разрыве желточного мешка брюшная беременность завершается как бы самоизлечением, со следующими возможными вариантами течения — мумификация и/или окаменение плода (*litopedion*), либо его жировое перерождение (*adipocer*). Именно эти варианты имели место и были операционной (или секционной) находкой во время вмешательств через многие годы и десятилетия.

Если желточная оболочка остается неповрежденной, то дальнейшее развитие беременности происходит до поздних сроков и даже сроков доношенной беременности. При таком положении вещей у зародышевого мешка плода образуются прочные спайки с соседними органами и структурами, которые обеспечивают ему хорошее кровоснабжение.

Диагностика даже на современном уровне достаточно сложна. На диагноз могут натолкнуть жалобы беременной на особенно

болезненные ощущения в моменты движения плода, иногда имеется возможность прощупать плод и выслушать его сердцебиения непосредственно под передней стенкой живота. При ультразвуковом исследовании определяется матка нормальных или несколько увеличенных размеров. Достоверное подтверждение возможно только при проведении МРТ или рентгенологического исследования.

Наличие хорошего кровоснабжения определяет интервал развития плода, извлечение живого плода возможно только при хирургическом вмешательстве. Смертность плода, достигшего жизнеспособного возраста, достигает 75-95%, при этом коэффициент частоты пороков развития составляет 50%.

### Современная концепция обследования и тактики лечения при подозрении на эктопическую беременность

В последние годы диагностика ЭИ основывается главным образом на следующих диагностических мероприятиях:

1. трансвагинальная эхография (УЗД) с доплерометрией
2. тестирование  $\beta$ -субъединицы ХГЧ (человеческий хорионический гонадотропин)
3. биопсия эндометрия
4. результаты лапароскопии.

**Ультразвуковые** критерии эктопической беременности (ЭБ):

- обнаружение эктопически расположенного плодного яйца (шеечная или трубная имплантация) — достоверный акустический критерий в сочетании с доплерометрией

- наличие свободной жидкости в брюшной полости в сочетании с клиническими симптомами нарушенной трубной беременности предполагает проведение кульдоцентеза под "визуальным" ультразвуковым контролем. Ультразвуковое исследование позволяет определить объем свободной жидкости в брюшной полости, а аспирация содержимого из брюшной полости позволяет достоверно диагностировать внутрибрюшное кровотечение и определить показания к хирургическому лечению.

Тестирование  **$\beta$ -субъединицы ХГЧ** является важным этапом в диагностике ЭБ.  $\beta$ -ХГЧ образуется в синцитиотрофобласте. Гормон состоит из 2 пептидных цепей (субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ ). Субъединица  $\alpha$  одинакова для всех гликопротеидов — ХГЧ, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, тиротропного гормонов и др., а субъединица  $\beta$  определяется специфичностью каждого из



них. ХГЧ выделяется с мочой на 8-й день после оплодотворения.

Информативность тестов на определение экскреции ХГЧ с мочой составляет 70-95%. Существуют достаточно информативные тесты, которые позволяют идентифицировать доказательные уровни ХГЧ в моче за 2—3 дня до предполагаемой менструации.

В клинической практике рекомендуется оценивать изменение концентрации ХГЧ в крови, а именно: доказано, что концентрация ХГЧ в плазме крови возрастает в 2 раза каждые 1,98 дня (т.е. каждые 2 дня), таким образом, повышение уровня ХГЧ менее чем на 66% за 48 часов свидетельствует в пользу эктопической трубной беременности или начинающегося самопроизвольного аборта.

Сочетанное применение количественного исследования ХГЧ в крови и трансвагинальная эхография с доплерометрией позволяют не только установить диагноз, но и провести динамический мониторинг течения любых вариантов ЭИ и эффективности лечения. Результаты многочисленных публикаций свидетельствуют, что ультразвуковые признаки трубной беременности и уровень ХГЧ не ниже 1500 мМЕ/л являются приемлемыми критериями для постановки диагноза.

**Лапароскопия** остается наиболее точным и надежным методом выявления эктопической внематочной беременности (достоверность равна почти 100%) — этот метод позволяет визуально определить состояние матки, яичников, маточных труб, объем кровопотери, локализацию ЭБ.

По мнению большинства авторов, лапароскопию производят на завершающем этапе, когда менее инвазивные методы исследования не позволяют установить окончательный диагноз. Также это предусматривает возможность перехода к следующему этапу — хирургическому лечению ЭБ с помощью лапароскопии.

Высказываются опасения по поводу включения лапароскопии в алгоритм диагностики ранних сроков внематочной беременности. Это связано с теми случаями анализа "стертых" форм внематочной беременности, когда диагноз ставился при клинике внутрибрюшного кровотечения после разрыва маточной трубы. Вероятно, отсутствие структурных изменений трубы с наличием в ней беременности с очень малым размером плодного яйца (до 5—7 мм) либо анатомическими особенностями трубы могут быть источником ложноотрицательных результатов лапароскопии. При эктопически расположенном плодном яйце в сроке 3 недели с живым эмбрионом и сердцбиением (+) диагноз устанавливается в 78—85% случаев, а

при эктопически расположенном эмбрионе в таком же сроке с сердцбиением (-) — в 25—35% [4, 5]. Одним из наиболее достоверных дополнительных критериев в таких случаях является визуализация утолщенного эндометрия (М-эхо от 11 до 25 мм) без признаков деструкции [4, 5].

Гистологическим подтверждением точной беременности являются децидуальные превращения с ворсинками хориона и наличие элементов плодного яйца при **биопсии** эндометрия. Гистологические критерии, свидетельствующие о внематочной эктопической беременности, — наличие децидуальных превращений эндометрия и ворсин хориона (заброс из трубы в матку).

### Альтернативные методы лечения эктопической беременности

Нехирургическое медикаментозное лечение ЭБ возможно лишь при прогрессирующей ЭБ — это аксиома для всех, желающих внедрить данную методику в практику [4, 5].

Впервые подобное лечение осуществили К. Tanaka et al. в 1982 г., используя инъекции метотрексата (М). Метотрексат (аметоптерин) относится к группе антиметаболитов и является антагонистом фолиевой кислоты. Под влиянием М тормозится активность фермента фолатредуктазы и нарушается процесс метаболизма фолиевой кислоты, которая участвует в обмене и репродукции клеток, т.е. воздействует на все делящиеся клетки (а это молодые клетки — к ним относятся как клетки бластоцисты, так и раковые клетки и клетки костного мозга). Поэтому введение этого препарата сопряжено с определенным риском побочного действия.

Возможные **отрицательные эффекты** Метотрексата: тошнота, рвота, резкая головная боль, диарея, стоматит, анемия (угнетение клеток костного мозга), нарушение функции почек, алопеция. Необходимо уточнить, что появление первых трех симптомов из вышеперечисленных свидетельствует о включении препарата в обмен и подтверждает правильность выбранной дозы у конкретной пациентки. Все последующие симптомы, которые являются все же проходящими, свидетельствуют об измененном соматическом и иммунологическом фоне организма и проявляются у определенной группы пациенток.

Попытки введения метотрексата под контролем УЗИ в область локализации ЭБ для уменьшения общей реакции не нашли большого распространения (Feichtinger et Kemeter, 1987).

### Алгоритм ведения клинического случая с диагностированной эктопической беременностью

- I. Организационные мероприятия:
  - Информированное согласие больной
  - Необходимость репродукции или сохранения органа
  - Госпитализация в профильный стационар и клиническое наблюдение
- II. Клинические критерии включения:
  - Наличие ненарушенной трубной или шеечной беременности
  - Ранние сроки эктопической беременности
- III. Динамическое наблюдение:
  - Иммунологический контроль
  - УЗИ-контроль

**Доза метотрексата**, необходимая для достижения положительного клинического результата (собственные и литературные данные) [4, 5]:

- зависит от срока беременности
- составляет обычно 10—30—50 мг/кг, редко — 80 мг/кг
- должна быть эффективной, но не токсической
- вводится внутримышечно с интервалом 48 часов (через день)
- количество инъекций — 3—4 при подобранной адекватной неизменяемой дозе в случае трубной имплантации, при шеечной имплантации — до 5—7.

**Контроль** проводимого лечения:

- Исчезновение субстратов и активного кровотока в области придатков, выявляемых при УЗИ

- Начало отторжения эндометрия при трубной беременности
- При шеечной беременности: в шейке матки — уменьшение субстратов и активного кровотока, выявляемых при УЗИ.

**Реабилитационные мероприятия** после медикаментозного лечения трубной беременности:

- Применение физиотерапевтических методов (низкочастотная магнитотерапия, фонофорез с противовоспалительными препаратами — диклофенак в виде геля или мази)
- Применение ферментных препаратов — системных (Вобэнзим, Фитовит) и локальных (Биострепта).

Завершая освещение теоретических, диагностических и лечебных аспектов, касающихся проблемы эктопической имплантации плодного яйца, обратимся к клиническому случаю лечения шеечной беременности метотрексатом, который и побудил автора к написанию этой статьи.



**Клинический случай.** Данные репродуктивного анамнеза пациентки С., 35 лет: беременность — 1, роды — 0, искусственный аборт — 1. Является пациенткой репродуктивной клиники с диагнозом вторичное бесплодие.

Для уточнения причин бесплодия пациентке выполнены диагностическая лапароскопия, гидротубация. Имели место 2 неудачные попытки оплодотворения *in vitro*, после чего была выполнена гистероскопия, во время которой был выявлен полипоз эндометрия. Результат гистологического исследования: очаговая атипичная гиперплазия. Назначено лечение препаратом Депо-провера на протяжении 6 месяцев.

Пациентка спонтанно вступила в беременность. Дата последней менструации — 23.07.2011 г. С 12.08.2011 г. началось кровозамазанье. Тест на беременность — положительный. Назначен Дуфастон. Ультразвуковая верификация беременности не проводилась.

28.08.2011 г. начались обильные кровянистые выделения. 31.08 при обращении в лечебное учреждение была диагностирована шеечная беременность. Пациентка госпитализирована в гинекологический стационар — клиническую базу кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

В таблице приведены уровни ХГЧ и дозы метотрексата, которые использовались при медикаментозном лечении шеечной беременности. На рисунке 1 представлены сонограммы в момент диагностики данного случая.

На последующих сонограммах (рис. 2а-г) на фоне лечения метотрексатом четко различимы изменения в месте шеечной имплантации — отслойка и уменьшение в размерах плодного яйца ("сплющивание"). В ходе сонографического мониторинга отмечено длительное существование сосудистого обеспечения плодного яйца (рис. 2б). Сонограммы завершающего этапа лечения (рис. 3а, б) и на момент выписки из стационара фиксируют отсутствие сосудов в области образования в шейке матки.

Через месяц после выписки, 17.10.2011 г. уровень ХГЧ составил 170 мМЕ/мл. В ноябре структурные изменения в шейке матки отсутствовали, уровень ХГЧ не определялся.

**Таблица.** Уровни хорионического гонадотропина и дозы метотрексата, которые использовались при медикаментозном лечении шеечной беременности пациентки С.

Доза метотрексата, мг	Дата	ХГЧ, мМЕ/мл
80	01.09	19410
80	05.09	21469
100	12.09	12142
100	16.09	6012
100	19.09	607

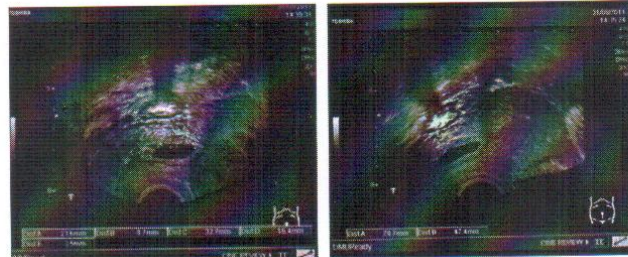


Рис. 1. Сонограмма пациентки С., при поступлении в клинику.



Рис. 2. Сонограммы пациентки С. на фоне лечения метотрексатом.

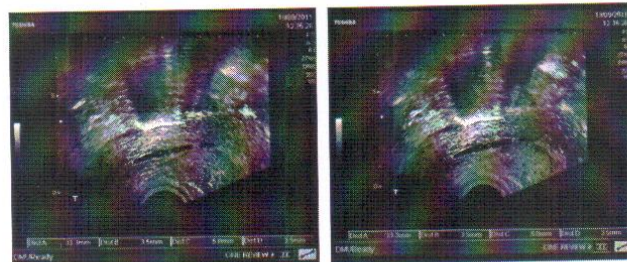


Рис. 3. Сонограммы завершающего этапа лечения пациентки С.



Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика и сотрудники гинекологического стационара, клинической базы кафедры, имеют большой опыт медикаментозного, консервативного лечения эктопической имплантации. Данный случай подтверждает возможность успешного лечения шеечной эктопической имплантации, что дает таким пациенткам возможность сохранения матки и реализации репродуктивных планов в будущем. Это сообщение о клиническом случае эктопической имплантации в шейке матки останется таковым, если мы не рассмотрим патогенетические основы данного состояния и не предложим реальные возможности недопущения подобных состояний.

А посему вернемся к началу данной статьи и обсудим вопрос о морфо-функциональной перестройке эндометрия в менструальном цикле как основе для имплантации, обусловленной работой желтого тела. Снижение функциональной активности желтого тела, именуемое недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), а отсюда и недостаточная продукция прогестерона лежит в основе многих нарушений женского организма. НЛФ как термин впервые предложил А. Кастельбаум в 2002 г. НЛФ — состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы менее 11 дней и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня [1—3].

Функция **прогестерона** в менструальном цикле очень многогранна, он оказывает центральное и местное действие:

- блокада роста новых фолликулов
- секреторная трансформация эндометрия
- формирование "окна имплантации"
- уменьшение порога возбудимости миометрия — токолитический эффект

- поддержание тонуса гладкомышечных волокон шейки матки

- снижение уровня простагландинов, влияние на соотношение их фракций

- предшественник плодовых стероидов, начиная с I триместра беременности.

Таким образом, НЛФ в отношении предполагаемой имплантации blastocysts может сыграть драматическую роль по следующим позициям:

1. Причина невынашивания — самопроизвольные аборт.

2. Причина эктопической имплантации — маточной и внематочной.

3. Причина патологической инвазии трофобласта в эндометрий: в дальнейшем формирование патологического прикрепления плаценты (*Placenta accreta, increta, percreta*). Некачественная секреторная подготовка стромы эндометрия не трансформируется в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс.

Исходя из понимания этиопатогенетических моментов НЛФ, по мнению международных экспертов, коррекция недостаточной работы желтого тела возможна только при экзогенном введении прогестина (гестагенов) — большой группы синтетических прогестагеноподобных веществ, имитирующих все эффекты прогестерона [1, 2, 6—8]. Учитывая репродуктивные планы пациенток, используются строго определенные гестагены, обладающие свойствами натурального, эндогенного прогестерона. Поддержка лютеиновой фазы предполагает спонтанное вступление в беременность на фоне этого гестагена и необходимость поддержки данной беременности этим же гестагеном на протяжении определенного времени.

В группу натуральных гестагенов, зарегистрированных в Украине, входят микронизированный прогестерон (Эндомет-

рин, Утрожестан, Лютеина), масляный раствор прогестерона (инъекционные растворы прогестерона 1 и 2,5%) и 8% вагинальный гель прогестерона (Крайон).

Следует помнить о различном влиянии на организм женщин микронизированного прогестерона в зависимости от пути введения. Есть данные, что локальное/вагинальное применение прогестерона может иметь преимущества по сравнению с пероральной формой. Последняя вследствие эффекта "первичного пассажа через печень" имеет высокую скорость метаболизма, тогда как при вагинальном применении удается добиться более высокой биодоступности гормона и его поступления в матку при минимальном системном воздействии и хорошей переносимости. При вагинальном введении Эндометрина в дозе 100 мг микронизированного прогестерона максимальная концентрация в сыворотке крови достигается на протяжении 6 часов. При применении дважды в день максимальная концентрация составляет  $31,61 \pm 12,62$  нмоль/л. Вагинальное введение прогестерона обеспечивает его транспорт непосредственно в эндометрий матки путем прямой диффузии, венозным и лимфатическим путем к артериальной системе.

Как известно, прогестерон, а точнее его активные метаболиты (прегненалон и аллопрегненалон), воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывает анксиолитическое действие, сходное с таковым бензодиазепиновых транквилизаторов [9]. В последние годы проведено множество работ, включая такие, где использовались вспомогательные репродуктивные технологии, в которых не было выявлено неблагоприятного влияния на плод доз прогестерона, применяющихся для коррекции НЛФ.

## Литература

1. Гузов И. И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации. Введение в репродуктологию. — Режим доступа: <http://www.centrrerodation.ru>.
2. Ранние сроки беременности / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. — Москва: Status Praesens, 2009. — 480 с.
3. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. — Москва: МЕДпрессинформ, 2004. — 528 с.
4. Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment? / M. Canis, D. Savary, J. L. Pouly [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2003. — Vol. 32, N 7. — P. 54—63.
5. Elito J. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy / J. Elito, K. K. Han, L. Camano // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2005. — Vol. 88, N 3. — P. 309—313.

6. Kelly R.W. Cytokine control in human endometrium / R.W. Kelly, A. E. King, H. O. Crichley // Reprod. — 2001. — N 21 (1). — P. 3—19.
7. Withdrawal of ovarian steroid stimulates prostaglandin F2a production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells / N. Sugino, A. Karube-Harala, T. Taketani [et al.] // J. Repr. Dev. — 2000. — N 50. — P. 215—225.
8. Quinn C. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity / C. Quinn, R. F. Casper // J. Reprod. Immunol. — 2009. — Vol. 39. — P. 117—131.
9. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers / E. W. Freeman, R. H. Purdy, C. Coutifaris [et al.] // Neuroendocrinol. — 1993. — Oct. 58 (4). — P. 478—484.