

От недостаточности лютеиновой фазы к гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции

В.А. Заболотнов¹, В.И. Шатило¹, А.Н. Рыбалка², А.В. Куприяненко¹

¹КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР

²Крымская медицинская академия, г. Симферополь

В статье представлен систематический обзор основных патогенетических механизмов возникновения и развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и ее связи с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункцией. Приведены характеристики клинических вариантов протекания данной патологии и ее последствий для репродуктивного здоровья женщины. Приведен перечень современных методов диагностики НЛФ и краткие характеристики диагностических исследований, необходимых для правильного установления диагноза согласно современным стандартам и протоколам. Представлен обзор современных методов лечения НЛФ, направленных на коррекцию дефицита прогестерона, ликвидацию гиперпролактинемии и нивелирование воздействия хронического стресса на организм.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, Витекс священный, Мастодинон®.

В 1949 году Г. Джонс, доктор медицинских наук, впервые описал дефицит лютеиновой фазы (ДЛФ) [2]. В отечественной литературе данное состояние обычно определяется как недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [1].

После введения в медицинскую литературу этого определения Джонса среди специалистов в области репродуктивной эндокринологии ДЛФ (НЛФ) был предметом многочисленных дискуссий. Отмечают, что ДЛФ был диагностирован у 3–20% пациентов, которые являются бесплодными, и у 5–60% пациентов с невынашиванием беременности [3]. Считают, что у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в результате недостаточной выработки прогестерона происходит неадекватная секреторная трансформация эндометрия [4, 5].

В отечественной литературе описание основных патогенетических механизмов менструального цикла сводится к тому, что НЛФ является наиболее частой функциональной патологией яичников и выражается в гипофункции желтого тела [2]. Гипофункция желтого тела возникает вследствие недостаточности синтеза прогестерона, что определяет нарушение секреторной трансформации эндометрия [6].

Сегодня во многих источниках и статьях на территории СНГ и в Украине НЛФ рассматривают как самостоятельное состояние, а то и заболевание [6–8].

Основными симптомами и критериями диагностики являются:

- Базальная температура
- Низкий уровень прогестерона во вторую фазу цикла
- Биопсия эндометрия
- УЗД органов малого таза.

Согласно Приказу МОЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. [9] критериями диагностики НЛФ являются:

- Определение разницы базальной температуры (разница между наиболее низким значением в первую фазу и наиболее высоким во вторую фазу составляет менее 0,4 °С);
- Определение соотношения уровней прогестерона в первую и во вторую фазу менструального цикла (меньше чем в 10 раз);

- Определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);

- Определение динамики симптома «зрачка» (закрытие канала шейки матки после 21-го дня цикла);
- Гиполютеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии (сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса);
- Двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Таким образом, арсенал диагностических возможностей, позволяющих выявить НЛФ, базируется на анализе результатов тестов функциональной диагностики, уровня прогестерона и гистологического исследования эндометрия.

В качестве же основных методов лечения НЛФ [1] предлагается использовать препараты, поддерживающие лютеиновую фазу, – хорионический гонадотропин и препараты прогестерона (инъекционные формы, микронизированный прогестерон, ретропрогестерон).

В связи с тем что накоплены важные научные сведения, такой несколько упрощенный подход к данной проблеме требует пересмотра и более глубокого научного осмысления с учетом имеющихся современных научных данных.

Некоторые хронологические вехи в изучении эндокринологии размножения у особой женского пола [10]:

- 1932 год – высказано предположение о регуляции секреции гипофизарных гонадотропинов по механизму обратной связи – Мур (Moore) и Прайс (Price);
- 1932 год – высказано предположение об участии ЦНС в регуляции секреции гонадотропинов по механизму обратной связи – Холвег (Hohlweg), Юнкманн (Junkmann).

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось

Гормоны, высвободившиеся из гипоталамуса, гипофиза и яичников, зависят друг от друга, формируются так называемая гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось (рис. 1). Секреция гормонов из этих желез изменяется через механизм обратной связи, работающей через эту ось.

Цепи обратной связи различаются по местам и характеру ответа (ингибирующий или стимулирующий). Длинная петля обратной связи относится к обратным эффектам овариальных стероидов на гипоталамус и на гипофиз. Это, как правило, ингибирующее (отрицательное) влияние, но оно может быть и стимулирующим (положительным – преовуляторным). Короткая петля обратной связи относится к обратным эффектам гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ и т.д.) на секрецию гонадолиберина путем взаимодействия между нейротрансмиттерами и гипофизарными гонадотропинами. ФСГ и ЛГ оказывают негативное влияние обратной связи на производство гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Ультракороткая петля обратной связи относится к ауторегуляции высвобождающихся гормонов гипоталамуса.

На гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось оказывают влияние ожирение или, наоборот, значительное снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки и т.д.

Ось может быть также модифицирована гормонами, высвобождаемыми из щитовидной железы или надпочечников. Изменения в секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и приводят к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная секреция тиреотропного рилизинг-гормона при гипотиреозе может привести к гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. Гиперпролактинемия может, в свою очередь, ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет повышения уровней гипоталамического дофамина и опиоидных пептидов [11, 12].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что яичники и производство ими гормонов не являются автономными, а находятся под сложным регулирующим влиянием других органов (гормонов) с формированием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Основой гормональных нарушений при НЛФ не является относительная или абсолютная недостаточность прогестерона. Данное состояние связано с абсолютной недостаточностью половых гормонов (эстрогенов, прогестерона), нарушением физиологической секреции гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактина и т.д.) либо нарушением их соотношения [13].

Мы разделяем мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины, опубликованного в 2015 году свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ [12].

Современные данные о методах диагностики НЛФ

Динамика базальной температуры признается, с одной стороны, устаревшим методом, но с другой – помогает определить, произошла ли овуляция и когда. Метод не очень точный, зато доступный и простой. Графики могут демонстрировать ановуляторные циклы. Если овуляции нет, о НЛФ говорить не приходится.

Нормальная лютеиновая фаза продолжается от 12 до 14 дней.

При НЛФ наблюдаются укорочение лютеиновой фазы (если в норме она длится 14 дней, то при патологии сокращается до 10 дней в среднем), маленькая разница температур до и после овуляции [14].

Короткая лютеиновая фаза первично была описана как интервал ≤ 8 дней от пика ЛГ. Она ассоциируется с низкими уровнями ФСГ, нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или соотношения ФСГ/ЛГ. Именно эти нарушения в фолликулярной фазе приводят к снижению уровней эстрогена и прогестерона в лютеиновой фазе.

Однако, учитывая, что короткая лютеиновая фаза может диагностироваться у молодых здоровых девушек с регулярным менструальным циклом, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными, отмечается в документе [11, 12].

Измерение концентрации гормонов в крови

Другой общепринятой методикой, используемой для выявления НЛФ, является измерение уровней прогестерона в сыворотке крови. При НЛФ определяется низкий уровень прогестерона (в соответствующие дни цикла).

Важным является то, что прогестерон секретируется импульсивно и отражает импульсы ЛГ, при этом его уровни могут колебаться до восьмикратного изменения в течение

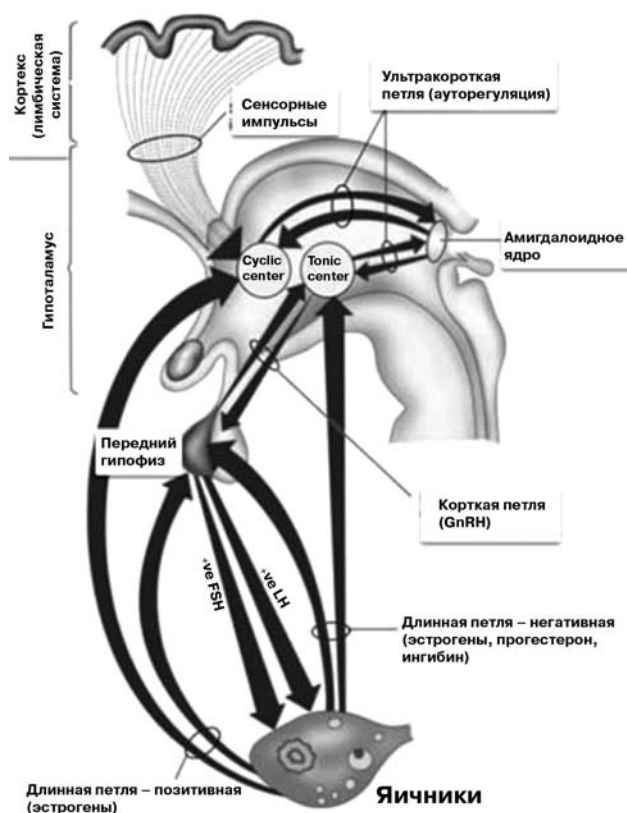


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось

90 мин [15]. В отсутствие беременности уровни прогестерона достигают максимума спустя 6–8 дней после овуляции [16]. Чтобы определить пиковые уровни прогестерона, необходимо определить время овуляции, но это, как правило, проблематично. Для определения овуляции можно использовать тесты на ЛГ в моче, но ложноположительный скачок ЛГ выявляют более чем у 7% женщин с регулярными менструальными циклами [17].

К сожалению, сегодня нет никакой стандартной характеристики секреции прогестерона во время лютеиновой фазы у нормальных фертильных женщин [18]. Никакая минимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови не определяет «фертильность» лютеиновой функции. Кроме того, функция желтого тела изменяется от цикла к циклу у нормальных фертильных женщин. Поэтому определение случайных уровней прогестерона в сыворотке крови не является эффективным клиническим диагностическим инструментом для оценивания соответствия лютеиновой фазы. Как только беременность наступает, желтое тело стимулируется хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), чтобы производить прогестерон.

Таким образом, на основании определения уровня прогестерона в сыворотке крови нельзя установить точный диагноз, так как уровни гормонов и в норме могут значительно колебаться, и на данное исследование мы не можем опираться для диагностики НЛФ.

Биопсия эндометрия

Распространено мнение, что биопсия эндометрия (БЭ) – «золотой стандарт» для диагностики лютеиновой недостаточности. Тем не менее, проспективные, слепые, рандомизированные клинические испытания свидетельствуют о том, что биопсия эндометрия является неточным инструментом

для дифференциации фертильных женщин детородного возраста от женщин с НЛФ (бесплодием).

Несмотря на более чем 50-летнюю историю использования БЭ, ее стандартизация для оценки гистологических критериев не была создана, и недавние исследования ставят под сомнение ценность данного метода. На основании проведенных исследований сделан вывод, что клиническая полезность БЭ в качестве рутинного теста сомнительна [19–24].

Данные о высокой распространенности НЛФ в некоторых отчетах понятна, учитывая изменчивость гистологии эндометрия, как у разных женщин, так и у одной и той же женщины в последующих циклах. Добавьте к этому вариации в сроках биопсии и меж- и внутринаблюдаемые изменения в интерпретации гистологии. Очевидно, реальное значение БЭ для оценки лютеиновой фазы имеет только исторический интерес [19].

В то же время у 6–10% женщин, которые являются здоровыми, имеются перечисленные выше клинические симптомы дефицита лютеиновой фазы. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты Американского общества репродуктивной медицины отмечают, что доказательной базы НЛФ как одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодня нет [11].

Это подтверждает необходимость более глубокого понимания физиологических изменений в менструальном цикле и в вариациях, которые могут быть патологическими [3].

Подводя итог сказанному выше, напрашивается однозначный вывод. На сегодня в клинической практике **не существует повторяющихся, патофизиологических соотношений и стандартов для диагностики НЛФ**, чтобы различать фертильных женщин и бесплодных. Роль определения базальной температуры, уровня ЛГ, лютеинового уровня прогестерона, БЭ и другие диагностические критерии не установлены и не могут быть рекомендованы для диагностики НЛФ [12].

Учитывая отсутствие клинических критериев для установления диагноза НЛФ, от этого определения в настоящее время целесообразно отказаться.

При бесплодии (невынашивании) часто не выявляют явных причин бесплодия, но определяют критерии, свидетельствующие об эндокринных нарушениях. В таких ситуациях диагностируют **гипоталамо-гипофизарно-яичниковую дис-**

функцию. Это согласуется с МКБ-10 и отражает суть патофизиологических нарушений в генезе бесплодия (невынашивания).

При наличии бесплодия (невынашивания) и симптомокомплекса, свидетельствующего об эндокринологических нарушениях, диагноз формулируется следующим образом:

- I. Бесплодие (невынашивание беременности),
- II. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая дисфункция.

Лечение

Поскольку синдром гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции – это не отдельное заболевание, а только проявление серьезных эндокринных нарушений в организме, то и лечить его нелегко.

Зачастую этиологию эндокринных форм бесплодия (невынашивания беременности) однозначно установить не представляется возможным. Поэтому выбор лечебных средств для коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции проводят эмпирически.

К лечению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции целесообразно подходить комплексно, воздействуя на организм в целом, пытаясь помочь восстановить физиологическое функционирование эндокринной системы [13].

Лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при бесплодии (невынашивании) имеет свои особенности и подходы.

Первый подход: коррекция любого основного заболевания при установленной этиологии – гиперпролактинемии, дисфункции гипоталамуса, щитовидной железы и т.д.

Второй подход: эмпирическое лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции (на основе ограниченных достоверных данных):

- содействие внутриматочному созреванию эндометрия,
- повышение имплантационных качеств эндометрия,
- поддержка и развитие ранней беременности.

Индукция овуляции:

- улучшение предовуляционной фолликулярной динамики,
- улучшение функции желтого тела,
- использование агентов, которые вызывают овуляцию, улучшают функцию желтого тела и исходы зачатия [12].

Важным аспектом является то, что недостаточно просто назначить препараты прогестерона – это малоэффективно.



Рис. 2. Влияние *Vitex agnus-castus* на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось

Не доказана эффективность (полезность) назначения прогестерона в течение двух недель после овуляции в цикле без вспомогательных репродуктивных технологий [12].

Никакого лечения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции (НЛФ) не было показано, чтобы улучшить исходы беременности в естественных, не стимулированных циклах [12].

Лютеиновая поддержка после процедур вспомогательных репродуктивных технологий с прогестероном или ХГЧ улучшает исходы беременности. В то же время ХГЧ повышает риск развития гиперстимуляции яичников.

Низкий уровень прогестерона, определенный во время или после установления диагноза ранней беременности, не должен использоваться, чтобы начать терапию с применением прогестерона.

Трейси Джонсон [25] считает лучшей стратегией при лечении эндокринного бесплодия следующее:

1. Уменьшение уровня стресса – стресс является очень важным фактором, способствующим низкому уровню прогестерона. Организм «крадет» прогестерон, чтобы синтезировать больше кортизола во время сильного стресса.

2. Моно- или комплексное использование компонентов для поддержания уровня прогестерона:

- *экстракта Витекса священного* (Мастодинон®, Циклодинон®),
- *мелатонина* (обычно назначают по 1–2 таблетки непосредственно перед сном),
- *витамина В₆* (50 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки, курс лечения 1–2 мес).

3. Если нет существенных изменений после 2-х циклов, может быть полезным применение акупунктуры.

Для тех, кто выбирает более естественный способ повышения уровня прогестерона, решением может быть применение экстрактов *Vitex Agnus castus* – VAC (иначе известного как *Chasteberry*). Небольшое дерево, произрастающее в Средиземноморье, используется на протяжении веков для лечения многих видов женских проблем, включая бесплодие. В век доказательной медицины предпочтение следует отдавать стандартизированным по содержанию циклических дитерпенов экстрактам VAC. Таким экстрактом является BNO 1095 – действующее вещество препаратов Мастодинон® и Циклодинон®. Исследования установили, что он влияет на удлинение лютеиновой фазы. Данный экстракт является наиболее изученным как в преclinical экспериментах, так и в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Его применение приводит к ликвидации гиперпролактинемии и повышению продукции ЛГ (способствуя возникновению овуляции), что, в свою очередь, повы-

шает уровни прогестерона во время лютеиновой фазы цикла [26–29].

В связи с проведенными научными исследованиями в фитотерапии отдают предпочтение VAC (Мастодинон®, Циклодинон®), результатом действия которого является восстановление уровня гормонов, регулирующих овуляцию и продукцию эстрогенов (рис. 2).

Терапия специальным экстрактом VAC – BNO 1095 (Мастодинон®, Циклодинон®) нормализует метаболизм эстрогенов, приводя к увеличению уровня 2-гидроксиэстрогена и снижению уровня токсичного метаболита эстрогенов 16 α -гидроксиэстрогена. Под действием препарата Мастодинон® происходит нормализация соотношений фракций 2ОНЕ1 / 16 α -ОНЕ1 – с 1,24 до 2,35, тогда как терапия плацебо сопровождается тенденцией к ухудшению данных параметров – с 1,23 до 1,12 [30]. Кроме того, эффективность данного экстракта была доказана в ходе рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Они подтвердили его высокую эффективность при нарушениях, ассоциированных с ПМС и НЛФ.

ВЫВОДЫ

Учитывая, что отсутствуют диагностические критерии для диагностики НЛФ, а само понятие «НЛФ» при бесплодии (невывнашивании) не отражает сути патофизиологических изменений, так как яичники не функционируют изолированно, а работают под взаимным влиянием с гипоталамусом и гипофизом, формируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, от понятия «НЛФ» в настоящее время необходимо отказаться.

При бесплодии (невывнашивании), когда не ясны этиологические факторы, но определяются симптомы, свидетельствующие об эндокринных нарушениях, целесообразно диагностировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую дисфункцию.

Лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при бесплодии (невывнашивании) должно быть направлено на коррекцию любого основного заболевания, вызвавшего дисфункцию, а именно: гиперпролактинемия, патология гипоталамуса, щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, стимуляцию овуляции.

При бесплодии (невывнашивании), имея ограниченные достоверные данные о причине патологии, следует проводить комплексное эмпирическое лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции: уменьшить уровень стресса, использовать растительные лекарственные средства – *Vitex agnus-castus* (Мастодинон®, Циклодинон®), мелатонин, витамин В₆, применяя акупунктуру, стимуляцию овуляции.

Від недостатності лютеїнової фази до гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції

В.А. Заболотнов, В.Й. Шатило, А.Н. Рыбалка, А.В. Куприяненко

У статті представлений систематичний огляд основних патогенетичних механізмів виникнення і розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ) і її зв'язку з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою дисфункцією. Наведено характеристики клінічних варіантів перебігу даної патології та її наслідків для репродуктивного здоров'я жінки. Наведено перелік сучасних методів діагностики НЛФ і характеристики діагностичних досліджень, необхідних для правильного встановлення діагнозу відповідно до сучасних стандартів і протоколів. Представлений огляд сучасних методів лікування НЛФ, спрямованих на корекцію дефіциту прогестерону, ліквідацію гиперпролактинемії і нівелювання впливу хронічного стресу на організм.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, прогестерон, *Вітекс священний*, *Мастодинон*®.

From lack of luteal phase to hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction

V.A. Zabolotnov, V.Y. Shatylo, A.N. Rybalka, A.V. Kupryyanenko

The article presents a systematic review of the main pathogenetic mechanisms of the onset and development of insufficiency of the luteal phase (NLF) and its association with hypothalamoid-pituitary-ovarian dysfunction. The characteristics of clinical variants of the course of this pathology and its consequences for the reproductive health of women are given. The list of modern methods of NLF diagnosis and brief characteristics of diagnostic studies necessary for correct diagnosis according to current standards and protocols are presented. The review of modern methods of treatment of NLF aimed at correcting the deficit of progesterone, the elimination of hyperprolactinemia and leveling the effects of chronic stress on the body is presented.

Key words: insufficiency of the luteal phase, progesterone, *Vitex sacred*, *Mastodynon*®.

Сведения об авторах

Заболотнов Виталий Александрович – Кафедра «Сестринское дело» КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (096) 068-49-42. E-mail: vaz@crimea.com

Шатило Виктор Иосифович – КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

Рыбалка Анатолий Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымской медицинской академии, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Куприяненко Анжела Васильевна – Кафедра «Сестринское дело» КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Недостатність лютеїнової фази: нові підходи до вирішення старих проблем // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 4.
2. Jones GES: Some newer aspects of the management of infertility. JAMA 1949;141:1123–1129.
3. Joro Sabino Cunha-Filho and oth. Physiopathological Aspects of Corpus Luteum Defect in Infertile Patients with Mild/Minimal Endometriosis J Assist Reprod Genet. 2003 Mar; 20(3): 117–121.
4. Ohara A, Mori T, Tai S, Ban C, Narimoto K. Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 1192–1200.
5. Hinney B, Henze C, Kuhn W, Wuttke W. The corpus luteum insufficiency: A multifactorial disease. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:565–570.
6. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, И.М. Боголюбова и др. – 2006.
7. Гинекология. Национальное руководство/ Под ред. Кулакова В.П., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
8. Марченко А.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса// Гинекология. – 2008. – Т. 2, № 5. – С. 136–139.
9. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989.
11. Рыкова О.В. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики. Мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American society for reproduction medicine) // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – 4 (76). – С. 75–79.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // Fertil. Steril. – 2015. – 103. – 27–32.
13. Абдуллаев Р.Я., Доленко О.В., Щербачев А.Ю., Тамм Т.И., Сенчук А.Я. Этиопатогенетические аспекты и ультразвуковая диагностика недостаточности лютеиновой фазы и синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула //Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4.
14. Bruce A. Lessey, Steven L. Young The Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 2013. – Chapter 10, 192–235.
15. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest 1984;73:1638–47.
16. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
17. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al, NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. Fertil Steril 2004; 82: 1273–7.
18. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase deficiency: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994;62:54–62.
19. Murray M.J. and al.: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertility and Sterility 2004; 81: pp. 1333–1343.
20. Fritz M.A., and al.: Defective luteal function. In Fraser I.S., Jansen R.P.S., Lobo R.A., and Whitehead M.I. (eds): Estrogens and progestogens in clinical practice. London: Churchill Livingstone, 1998. pp. 437–453.
21. Fritz M.A.: Inadequate luteal function and recurrent abortion: diagnosis and treatment of luteal phase deficiency. Semin Reprod Endocrinol 1988; 6: pp. 129.
22. Myers E.R., and al.: Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. Fertility and Sterility 2004; 82: pp. 1278–1282.
23. Batista M.C. and al: Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. Fertility and Sterility 1993; 59: pp. 294–300.
24. Coutifaris C. and al: Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertility and Sterility 2004; 82: pp. 1264–1272.
25. Traci C. Johnson. TextBook of Gynecology Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD on January 21, 2017.
26. Weiss R.F. (1988). Herbal Medicine. Beaconsfield Arcanum: Gothenburg, Sweden.
27. Trickey R. (2003). Women's Hormones & the Menstrual Cycle. Allen & Unwin.
28. Henmi H., Endo T., Kitajima Y., Manase K., Hata H., & Kudo R. (2003). Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. Fertility and Sterility, 80(2), 459–461.
29. Agarwal A., Gupta S., & Sharma R.K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol, 3(28), 1–21.
30. Косей Н.В./ Стрессовое бесплодие / Н.В. Косей, С.И. Регада, Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5 (31). – С. 12–21.
31. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.

Статья поступила в редакцию 20.10.17