

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ ГЕСТАГЕНАМИ И КОМБИНИРОВАННЫМИ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Под наблюдением находилось 166 больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК) в пременопаузе, у которых была выявлена гиперплазия эндометрия различной степени выраженности. Гормональная терапия проводилась с использованием ряда препаратов (норколут, оргаметрил, демулен, оксипрогестерон-капронат). У больных с ДМК в пременопаузе могут быть различные уровни гонадотропных и стероидных гормонов как на фоне ДМК, так и в процессе лечения. Эти изменения обусловлены рядом причин: возрастными особенностями, исходным состоянием гормонального гомеостаза, а также механизмом действия препаратов.

Большинство авторов считают, что основой лечения ДМК в перименопаузе являются гестагенные препараты [5,12,18,20,21,22], при этом особое внимание обращается на положительную роль прогестерона и его производных в профилактике рака эндометрия [6,10,15,18,19]. «Чистые» гестагены, влияя на функцию гипоталамо-гипофизарной системы, уменьшают секрецию ЛГ и пролактин, нормализуют соотношение ЛГ/ФСГ, а также действуют на гормонально-зависимые органы-мишени, вызывая секреторную трансформацию [1,9,13,14]. По некоторым данным, в группе женщин, принимавших норколут, определялась тенденция к достоверному снижению повышенного уровня эстрадиола [2].

При лечении больных с ДМК в пременопаузе положительный клинический эффект при использовании норколута достигался в 75% случаев. Наиболее эффективным гормональное лечение было при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия [5,17].

Согласно современным представлениям, экзогенно вводимые гормональные комбинированные препараты, действуя через отрицательную обратную связь на гипоталамус и гипофиз, вызывают угнетение инкреции люлиберина гипоталамуса и инкреции гонадотропных гормонов. Данные относительно влияния стероидных контрацептивов на базальные уровни секреции ЛГ и ФСГ противоречивы. Имеются данные о том, что назначение половых стероидов снижает уровень ФСГ

и ЛГ и выравнивает индекс ЛГ/ФСГ [3,4,6,8,10,13,16,19]. Уровень эстрадиола и прогестерона у женщин, получавших комбинированные препараты, изменялся незначительно [2].

Препараты этого ряда, а также «чистые» гестагены способны существенно подавлять клеточную пролиферацию в тканях-мишенях органов репродуктивной системы [11,19]. Эффект прогестагенов зависит от дозировки, длительности применения, типа прогестагена и присутствия или отсутствия эстрогенов. Механизмы прогестагенного действия на эндометрий главным образом реализуются через связывание гормона со специфическими стероидными рецепторами. Морфологические изменения эндометрия варьируют от подавления роста желез эндометрия через стромальную децидуализацию и лейкоцитарную инфильтрацию к железистой атрофии и очаговому некрозу стромы [20].

Учитывая противоречивые данные о влиянии различных препаратов на метаболизм пептидных и стероидных гормонов, мы поставили перед собой задачу изучить не только исходный гормональный статус у женщин с ДМК в пременопаузе, но и динамику его на фоне и после терапии.

### Материал и методы

Кровь для изучения гормонального статуса забиралась из локтевой вены утром с 8 до 9 часов. После забора кровь центрифугировалась, сыворотка распределялась по одноразовым микропробир-

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
<b>ФСГ, мМЕ/мл</b>						
Норколут	29,01±4,45 n=20	11,95±2,65 n=34	13,56±3,87 n=31	19,77±4,76 n=27	25,41±6,80 n=22	30,59±6,85 n=18
Оргаметрил		21,67±5,12 n=23	22,42±4,77 n=22	28,45±6,28 n=19	27,95±7,01 n=20	40,72±14,25 n=14
Демулен		10,72±1,78 n=16	11,36±2,12 n=12	10,93±2,06 n=12	22,82±5,24 n=11	24,19±12,98 n=11
Оксипрогестерон капронат		31,85±7,97 n=25	23,87±3,66 n=21	28,43±4,95 n=17	35,18±5,58 n=15	41,44±6,21 n=13
<b>ЛГ, мМЕ/мл</b>						
Норколут	10,34±2,52 n=20	8,39±3,30 n=34	3,98±1,18 n=31	5,15±1,57 n=27	7,84±1,89 n=22	7,38±1,40 n=18
Оргаметрил		3,34±0,94 n=23	3,95±1,16 n=22	5,88±1,33 n=19	5,26±1,14 n=20	6,34±1,27 n=14
Демулен		2,01±0,48 n=16	6,00±1,78 n=12	6,97±1,76 n=12	4,47±1,24 n=11	5,37±1,37 n=11
Оксипрогестерон капронат		7,59±1,76 n=25	6,29±1,54 n=21	9,27±2,26 n=17	8,07±1,64 n=15	12,31±1,61 n=13
<b>ПрЛ, мМЕ/мл</b>						
Норколут	338,49±39,24 n=20	479,04±70,10 n=34	475,08±64,83 n=31	398,56±61,01 n=27	362,56±36,49 n=22	400,06±50,32 n=18
Оргаметрил		358,88±63,12 n=23	334,86±45,33 n=22	288,14±47,76 n=19	284,33±41,27 n=20	319,34±51,56 n=14
Демулен		302,10±37,73 n=16	388,35±68,91 n=12	318,61±43,57 n=12	291,83±21,47 n=11	275,70±30,56 n=11
Оксипрогестерон капронат		317,00±43,16 n=25	367,52±62,06 n=21	320,08±50,44 n=17	332,09±45,39 n=15	260,10±28,33 n=13

n - число больных; M - средняя величина; m - средняя ошибка; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

кам и немедленно замораживалась при температуре -20° С. Первое исследование проводилось на фоне клинической картины ДМК, последующие четыре исследования в динамике - через 3 и 6 месяцев на фоне гормонального лечения, а также через 3 и 6 месяцев после завершения курса терапии, преимущественно на 7-9-й день условного цикла.

Уровень фоллитропина, (ФСГ), лютропина (ЛГ), пролактина (ПрЛ) исследовался с помощью наборов ИФА «Covas Core» ЗАО «Рош-Москва» одностадийным твердофазным иммуноферментным методом.

Исследование эстрадиола (Э<sub>2</sub>), прогестерона (П), тестостерона (Т) проводилось радиоиммунологическим методом с помощью наборов РИА-ПР СП «Белорис».

Статистическая обработка массива данных произведена на персональном компьютере Pentium-133 с использованием пакета программ «Statistica» (версия 6.0) для «Windows-95». Вы-

числяли средние величины (M) и среднюю ошибку (m). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при p<0,05.

### Результаты исследования

Под наблюдением находилось 166 больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе (средний возраст 45,82±0,40 лет), у которых был выявлен гиперпластический процесс эндометрия различной степени выраженности. В контрольную группу были включены 24 женщины аналогичного возраста (45,75±0,68 лет), у которых не было проявлений гинекологической патологии нейрообменноэндокринного характера и указаний на наличие ДМК в анамнезе.

Для получения максимально сравнимых и достоверных результатов использовался определенный перечень гормональных препаратов и стандартные схемы

терапии. Подбор вида терапии осуществлялся строго дифференцированно, с учетом возраста, результатов гистологического исследования эндометрия, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, исходных параметров негормонального гомеостаза, выявленных абсолютных или относительных противопоказаний для определенных видов гормонального лечения.

В набор гормональных препаратов были включены следующие виды лекарств:

- норколут (Norcolut), содержащий 5 мг норэтистерона, химический завод «Гедеон Рихтер А.О.» (Будапешт, Венгрия). Препарат назначался по 10 мг в сутки с 16-го по 25-й день нормально-го или условного менструального цикла;

- оргаметрил (Orgametril), содержащий 5 мг линестренола, А.О. ORGANON, Осс, Нидерланды. Препарат назначался по 10 мг в сутки с 14 по 25 день цикла;

- демулен 1/35-21 (Demulen),

содержащий 1 мг диацетата этинодиола и 35 мкг этинилэстрадиола, «G.D. Searle & Co» (Chicago, USA). Препарат назначался в режиме контрацепции с 5-го по 25-й день менструального цикла с последующим недельным перерывом;

- оксипрогестерон капронат (Oxyprogesteronum capronicum), представляющий собой прегнен-4-ол-17-адион-2, 20, 17-капронат. Назначался во II фазу цикла на 14-17-й день по 250-500 мг.

Норколут получали 62, оргаметрил-39, демулен-21, оксипрогестерон капронат-37 пациенток. Курс лечения продолжался не менее 6 месяцев.

У женщин пременопаузально-го возраста могут отмечаться различные уровни гормональной активности аденогипофиза и яичников, поэтому нам представилось интересным оценить влияние различных видов терапии на параметры гормонального гомеостаза в динамике (табл. 1 и 2).

У женщин, которым был назначен норколут, исходный уровень ФСГ на фоне кровотечения,

а также через 3 месяца приема препарата, был существенно ниже, чем в контрольной группе. При дальнейшем наблюдении имела тенденция к некоторому повышению уровня гормона, но существенные различия по сравнению с контролем выявлены только через 6 месяцев после прекращения лечения. Достоверные различия по сравнению с уровнем гонадотропина на фоне ДМК получены в динамике только через год наблюдения. Уровень ЛГ на фоне ДМК не отличался от контрольного показателя. Через 3 месяца гормонотерапии наблюдалось существенное снижение концентрации гормона. В дальнейшем динамика ЛГ носила монотонный характер. Через год наблюдения средний уровень ЛГ в группе больных, получавших норколут, оставался ниже контрольной цифры и показателя на фоне ДМК. Исходный уровень пролактина несколько превышал среднестатистические показатели в контрольной группе. В дальнейшем, несмотря на небольшие колеба-

ния, существенных различий по сравнению с контролем и исходными показателями не было. Коэффициент ЛГ/ФСГ во всех исследованиях был ниже, чем в контроле и на фоне ДМК, но через год стал существенно ниже показателя в контроле.

Несмотря на некоторые колебания концентрации эстрадиола в крови, достоверных различий по сравнению с контрольной группой и исходным уровнем гормона на фоне ДМК у больных, получавших норколут, мы не выявили. Концентрация прогестерона была достоверно выше на протяжении всего курса гормональной терапии по сравнению с контролем. После окончания терапии средний уровень гормона стал несколько ниже исходного показателя. Тестостерон по сравнению с контролем был ниже у женщин на фоне ДМК и в первые 3 месяца лечения норколутом. В дальнейшем существенной динамики уровня гормона не наблюдалось.

У больных, получавших оргаметрил, уровень ФСГ во всех ис-

Динамика уровня стероидных гормонов у больных с ДМК в пременопаузе на фоне и после проведения гормональной терапии

Таблица 2

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
<b>Эстрадиол, нмоль/л</b>						
Норколут	0,36±0,07 n=20	0,42±0,08 n=33	0,27±0,08 n=29	0,56±0,13 n=26	0,57±0,15 n=19	0,62±0,19 n=17
Оргаметрил		0,35±0,07 n=21	0,31±0,11 n=19	0,25±0,11 n=18	0,40±0,10 n=16	0,37±0,07 n=14
Демулен		0,28±0,06 n=16	0,26±0,05 n=12	0,25±0,07 n=12	0,46±0,11 n=11	0,23±0,07 n=11
Оксипрогестерон капронат		0,17±0,04 n=25	0,51±0,15 n=19	0,11±0,04 n=16	0,47±0,13 n=15	0,39±0,10 n=13
<b>Прогестерон, нмоль/л</b>						
Норколут	2,52±0,67 n=20	4,44±0,89 n=33	9,06±2,34 n=29	6,51±1,64 n=26	4,83±1,64 n=19	2,82±1,21 n=17
Оргаметрил		8,54±1,71 n=21	2,28±0,45 n=19	6,24±1,39 n=18	7,32±1,89 n=16	11,81±3,07 n=14
Демулен		2,06±0,60 n=16	1,72±0,98 n=12	3,94±1,21 n=12	3,52±1,32 n=11	3,70±1,22 n=11
Оксипрогестерон капронат		2,97±0,73 n=25	1,40±0,34 n=19	3,95±1,73 n=16	2,58±1,06 n=15	1,67±0,50 n=13
<b>Тестостерон, нмоль/л</b>						
Норколут	4,98±0,63 n=20	2,01±0,32 n=33	2,14±0,39 n=29	3,32±1,31 n=26	3,04±0,64 n=19	3,87±1,41 n=17
Оргаметрил		8,05±1,14 n=21	7,23±1,19 n=19	6,46±1,12 n=18	8,89±1,44 n=16	9,67±1,76 n=14
Демулен		3,78±0,67 n=16	4,26±0,99 n=12	4,19±1,42 n=12	5,11±1,32 n=11	1,83±0,37 n=11
Оксипрогестерон капронат		3,41±0,85 n=25	1,71±0,49 n=19	1,97±0,36 n=16	3,68±0,99 n=15	3,24±1,01 n=13

n - число больных; M - средняя величина; m - средняя ошибка; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

следованиях в динамике не отличался от контроля и исходного показателя на фоне ДМК. Через 6 месяцев после прекращения лечения имелось недостоверное повышение гормона. Концентрация ЛГ в крови у больных с высокой степенью достоверности была снижена на фоне кровотечения, а в дальнейшем и через 3 месяца гормонотерапии. Средний уровень пролактина при динамическом исследовании колебался в небольших пределах, не выходя за нормальные показатели. Отношение ЛГ/ФСГ было существенно ниже на фоне ДМК, через 3 месяца гормональной терапии, а также после отмены препаратов.

Уровень эстрадиола на протяжении всего периода лечения и наблюдения существенно не менялся по сравнению как с контролем, так и с исходным показателем. Концентрация прогестерона в крови на фоне клинической картины ДМК была значительно выше, чем в контроле. Через 3 месяца уровень гормона существенно снижался, а через 6 месяцев вновь поднимался, оставаясь на высоких цифрах в течение всего наблюдения. Содержание тестостерона в крови больных, получавших оргаметрил, был достоверно выше уже при первом исследовании. На фоне гормональной терапии концентрация гормона практически не менялась, превышая нормальные показатели для женщин, а после отмены препарата различия стали достоверными по сравнению с контролем.

Проведенный анализ показал, что у больных, получавших демулен в режиме контрацепции, отмечался более низкий средний уровень ФСГ по сравнению с контролем как на фоне ДМК, так и во время терапии. Повышение концентрации гормона при дальнейшем наблюдении было недостоверным. По сравнению с исходным показателем средние уровни ФСГ были достоверно выше после завершения лечения. Исходный уровень ЛГ на фоне клинической картины ДМК был ниже конт-

рольного в 5 раз. После отмены терапии средние концентрации гормона существенно повышались, но оставались ниже, чем в контрольной группе. Во время лечения, а также через год наблюдения уровни ЛГ были значительно выше исходных параметров, но по-прежнему не превышали контрольной цифры. Существенной динамики со стороны пролактина мы не получили. Средний коэффициент ЛГ/ФСГ во всех исследованиях был значительно ниже контроля. Существенных различий в уровне эстрадиола и прогестерона на протяжении всего периода лечения и наблюдения при назначении демулена мы не выявили. Концентрация тестостерона в крови больных сохранялась на верхней границе нормы, достоверно снизившись через 6 месяцев после отмены препарата.

В группе пациенток, получавших ОПК, не было достоверных различий в среднем уровне ФСГ, ЛГ и пролактина во всех исследованиях по сравнению с контролем и исходными данными. Тем не менее коэффициент ЛГ/ФСГ достоверно снижался на фоне маточного кровотечения, через 6 месяцев терапии и через 3 месяца после отмены препарата. Исходная концентрация эстрадиола в крови у группы больных, лечившихся ОПК, была существенно ниже, чем в контроле. Через 3 месяца терапии уровень эстрадиола недостоверно повышался, резко снижаясь к концу лечения. После отмены препарата уровень гормона несколько повышался, приближаясь к контрольной цифре. Существенной динамики прогестерона на фоне лечения и дальнейшего наблюдения мы не отметили. Тестостерон на фоне применения ОПК значительно снижался на фоне гормональной терапии по сравнению с контрольной группой, возвращаясь к исходному уровню после прекращения лечения.

Морфологическое исследование эндометрия через 6 месяцев терапии показало, что лечение ока-

залось эффективным у 84,21% больных, получавших норколут; у 87,50% женщин - в процессе терапии оргаметрилом; у 91,67% пациенток, лечившихся демуленом; у 86,67% больных - на фоне назначения ОПК. Таким образом, несмотря на различное содержание пептидных и стероидных гормонов в крови на фоне ДМК и в динамике на протяжении года наблюдения, успех терапии не зависел от вида препарата.

## Заключение

Анализ данных, полученных при динамическом обследовании больных с ДМК в пременопаузе, показал, что на фоне кровотечения параметры ФСГ и ЛГ у большинства пациенток были снижены по сравнению с контролем. Назначение препаратов не приводило к существенной динамике уровня ФСГ на протяжении курса терапии. В то же время ЛГ достоверно снижался только у женщин, получавших норколут, а повышался при назначении демулена. Из данных литературы [3,4,13] известно, что многие гормональные препараты, особенно комбинированные эстроген-гестагенные, способны снижать содержание гонадотропных гормонов в крови. В нашем исследовании мы не смогли подтвердить эти данные. Среди возможных объяснений следует указать на тот факт, что первое исследование уровня гормонов производилось на фоне ДМК, при этом кровотечение могло возникнуть как при высоком, так и при низком содержании гонадотропинов в крови, обусловленном биологическим возрастом женщин. В меньшей степени назначенная гормональная терапия влияла на динамику пролактина.

Содержание уровня эстрадиола и прогестерона в крови во многом обусловлено временем наступления и длительностью дисфункционального маточного кровотечения. Данные литературы о содержании стероидных гормонов в крови на фоне кровотечения про-

## ЛИТЕРАТУРА

тиворечивы [2,3,12,13]. Наше исследование показало, что у больных, получавших норколут, оргаметрил и демулен, исходный уровень эстрадиола и прогестерона не отличался от контрольных цифр. В то же время у больных, лечившихся ОПК, на фоне ДМК отмечено достоверное снижение содержания эстрадиола. Таким образом, у больных с ДМК в пременопаузе было выявлено как наличие относительной гиперэстрогении, так и наличие гипоэстрогении. С учетом морфологической картины гиперпластического процесса эндометрия у всех обследованных женщин следовало предположить наличие гиперэстрогении, однако мы не смогли подтвердить этот факт. При оценке дальнейшей динамики изученных параметров следует учитывать, что действие препаратов на гормональный метаболизм может маскироваться действием эндогенных и/или экзогенных эстрогенов и прогестагенов, входящими в состав применяемых лекарств [3,9,21]. При анализе динамики тестостерона в крови отмечено, что у группы пациенток, получавших оргаметрил, уровень гормона был исходно выше по сравнению с нормальным показателем и оставался таким в ходе терапии и после ее отмены. Во всех остальных группах больных не отмечено влияния гормональной терапии на уровень тестостерона в крови.

Проведенное изучение показало, что у больных с ДМК в пременопаузальном периоде на фоне гормональной терапии возможны различные варианты динамики гонадотропных гормонов и пролактин. Большинство этих изменений может быть обусловлено возрастными особенностями, исходным состоянием гормонального гомеостаза, однако нельзя не принимать во внимание механизм действия и фармакологические особенности использованных препаратов.

1. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Самедова Н.Ч. К механизму лечебного эффекта норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндометрия у женщин репродуктивного возраста // *Вопр. онкол.* - 1990. - Т. 36, № 6. - С. 683-689.
2. Гудкова М.А. Гормональная коррекция менструальной функции как метод терапии климактерического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. С. 24.
3. Корхов В.В. Клинико-фармакологическая характеристика гормональных контрацептивов для энтерального применения // *Фармакол. и токсикол.* 1990. Т. 53, № 1. С. 77 - 80.
4. Макушева В.П. Контрацептивная эффективность и механизм действия комбинаций этинилэстрадиола и норэтистерона ацетата // *Фармакол. и токсикол.* 1991. Т. 54, № 3. С. 41 - 43.
5. Марченко Л.А. Эффективность лечения норколутом больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе // *Акуш. и гин.*, 1985. № 9. С. 20-23.
6. Пашкова В.С., Ерохин Ю.А. Влияние гормонального лечения гестагенами и эстроген-гестагенными гормонами на морфологию миоматозных узлов матки // *Вопр. охраны мат. и дет.*, 1991. Т. 36, № 11. С. 71.
7. Прилепская В.Н., Лобова Т.А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями // *Акуш. и гин.*, 1991. № 9. С. 51-54.
8. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988. С. 288.
9. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний (руководство). СПб.: Сотис, 1994. С. 144-184.
10. Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? // *Obstet. Gynecol.*, 1995. Vol. 85, № 4. P. 631-635.
11. Gambrell R.D. Use of progestogen therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 156, № 5. P. 1304-1313.

12. Kustan R. Ch. J., Kase N.G. Diagnosis and management of perimenopausal and postmenopausal bleeding // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer.* 1987. Vol. 14, № 1. P. 169-189.
13. Marslew U., Riis B.J., Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestagen therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991. Vol. 164, № 5, p. 1. P. 1163-1168.
14. Meng Y.X., Viratamasen P.X. Effect of norethisterone enanthate on endometrial bleeding and changes in coagulation function, ovarian hormones and endometrial histology in Thai women // *Contraception.* 1991. Vol. 44, № 1. P. 73-83.
15. Moyer D.L., de Lignieres B., Driguez P., Pez J.P. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence on bleeding pattern and secretory changes // *Fertil. Steril.*, 1993. Vol. 59, № 5. P. 992-997.
16. Runnebaum B., Rabe T. New progestagens in oral contraceptives // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 157, № 4, p. 2. P. 1059 - 1063.
17. Saarikoski S., Ylikoski M., Penttila I. Sequential use of norethisterone and natural progesterone in premenopausal bleeding disorders // *Matritas.* 1990. Vol. 12. P. 89-97.
18. Salvat J., Jolles C. Progesterone, progestatifs dans le syndrome premenopausal le perimenopause et la menopause // *Schweiz-Rundsch-Med-Prax.*, 1995. Vol. 84, № 3. P. 70-75.
19. Schlesselman J.J. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus // *Contraception.*, 1991. Vol. 43, № 6. P. 557 -581.
20. Song J.M., Fraser I.S. Effects of progestogens on human endometrium // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1995. Vol. 50, № 5. P. 385-394.
21. Whitehead M.I., Fraser D. The effects of estrogen and progestagens on the endometrium. Modern approach to treatment // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer.* 1987. Vol. 14, № 1. P. 299-320.
22. Whitehead M.I., Hillard B.M., Croke D. The role and use of progestogens // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 75, № 4 (suppl.). P. 59S-76S.