

**ROLUL PROGESTERONULUI ÎN REPRODUCEREA UMANĂ ASISTATĂ****THE ROLE OF PROGESTERONE IN ASSISTED HUMAN REPRODUCTION****Marius Moga<sup>1</sup>, Alina Frigură<sup>1</sup>, Laura Dracea<sup>1</sup>,  
Barna Barabaș<sup>1</sup>, Nicușor Bîgiu<sup>1</sup>, Pleș Liana<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov<sup>2</sup>UMF BucureștiAutor corespondent: **Marius Moga**, [moga.og@gmail.com](mailto:moga.og@gmail.com)**Abstract:**

The necessity of progesterone supplementation in assisted reproduction cycles is currently well established and accepted. Implantation potential is diminished if there is a decrease in the amount or duration of progesterone production by the corpus luteum or if there is a poor endometrial response to progesterone. Thus, various studies have shown that administration of progesterone is important for successful implementation of assisted reproduction cycles. This systematic review aims understanding the necessity of progesterone supplementation and also brings a sufficient amount of knowledge necessary for those involved in assisted reproduction to take an informed decision on the choice of treatment and to optimize birth rates.

**Key-words:** *progesterone, assisted reproduction, frozen embryo transfer***Introducere**

Este bine stabilit faptul că progesteronul este necesar pentru a susține faza de început a sarcinii iar nevoia de suplimentare cu progesteron în ciclurile de reproducere asistată (ART) este acum bine acceptată. Există multiple dovezi ce stabilesc necesitatea administrării de progesteron. Secreția ciclică de estrogen și progesteron de către ovare conduce la modificări morfologice și fiziologice ale endometrului care creează un mediu endometrial adecvat pentru implantarea embrionului și întreținerea artificială a sarcinii [17]. Administrarea de antagoniști ai receptorilor de progesteron în primele 7 săptămâni de sarcină induce avortul [19]. Potențialul de implantare este diminuat dacă există o scădere a cantității sau a duratei de producție de progesteron de către corpul luteal sau dacă există un răspuns endometrial slab la progesteron [14], ceea ce poate duce la un eșec al sarcinii [20].

Implantarea cu succes presupune mecanisme complexe, care necesită sincronizare hormonală. O creștere preovulatorie a secreției de estrogen stimulează proliferarea și diferențierea celulelor epiteliale endometriale, în timp ce producția de progesteron de către corpul luteal stimulează proliferarea și/sau diferențierea glandelor endometriale și a celulelor stromale [18]. Deoarece progesteronul pregătește endometrul pentru implantarea blastocistului și induce dezvoltarea endo-

metrului, acesta a fost numit "hormonul sarcinii." În timp ce sarcina de succes poate apărea în absența relativă a estrogenului, mai ales după ovulație, acesta nu poate avea loc fără sinteza adecvată de progesteron [18]. Morfologia endometrială este un predictor adecvat al receptivității implantării, iar controlul hormonal al receptivității endometriale include o fază de pregătire de estrogen urmată de secreția de progesteron, ceea ce duce la modificările endometriale necesare [32].

**Progesteronul în fertilizarea in vitro**

În perioada utilizării hormonului agonist pre-gonadotropină (GnRH), femeile în curs de fertilizare in vitro (FIV) au fost găsite cu un nivel mai ridicat de estrogen în faza perioovulatorie, precum și la începutul, mijlocul și sfârșitul fazelor luteale în ciclurile de concepție comparativ cu ciclurile non-concepție, în timp ce nivelurile de progesteron au fost mai mari din faza luteală de mijloc și în continuare [6]. De asemenea, a fost observat un declin al ambelor niveluri de estrogen seric și progesteron în faza luteală de mijloc în ciclurile de concepție, sugerând un anumit grad de deficit de corpus luteum. Cu toate acestea, atât nivelul de estrogen seric cât și cel de progesteron au crescut semnificativ de la instituirea sarcinii. Un deficit de corpus luteum a fost de asemenea observat la pacientele supuse la fertilizarea in

vitro (IVF) stimulată numai cu gonadotropină umană de menopauză (hMG) sau hMG cu clomifen citrat [12]. Pentru a depăși deficitul de corp luteal, a fost recomandată suplimentarea cu progesteron.

Acest set de date sprijină ideea că suplimentarea cu progesteron este necesară, și mai multe meta-analize ale studiilor clinice aleatoare controlate indică faptul că suplimentarea cu progesteron ridică semnificativ ratele de sarcină în fertilizarea in vitro IVF. O meta-analiză a 18 studii clinice efectuate între 1971 și 1993 a demonstrat că, atunci când a fost folosit fie hCG (cu agonist GnRH) sau progesteron pentru sprijinul fazei luteale în cicluri de fertilizare in vitro IVF, ratele de sarcină au crescut [26]. O a doua meta-analiză a 59 de studii efectuate între 1971 și 2003 a găsit o creștere semnificativă a ratelor de sarcină la administrarea de progesteron pentru sprijinul fazei luteale [5]. Cea mai mare meta-analiză a inclus 69 de studii cu un total de 16,327 de femei [27]. În opt dintre aceste studii (n = 875), în care se compară progesteronul cu placebo sau cu nici un tratament, administrarea de progesteron pentru sprijinul fazei luteale a crescut semnificativ rata sarcinii clinice, precum și a ratei de nașteri de copii vii.

### **Progesteronul în ciclurile de transfer de embrioni congelați**

Datele despre utilizarea progesteronului pentru sprijinul fazei luteale în ciclurile de transfer de embrioni congelați (FET) sunt mai complexe și mai puțin concludente.

Un studiu retrospectiv al ciclurilor de transfer de embrioni congelați (FET) naturale (n=212) sau cicluri suplimentate cu estrogen / progesteron (n=205) nu s-a găsit nici o diferență semnificativă în ratele de implantare (14,1% vs 13,5%) sau ratele de sarcină clinică (11,6% vs 10,2%) [8]. O meta-analiză a șapte studii clinice controlate nu a demonstrat de asemenea nici o diferență în ratele de sarcină cu estrogen / progesteron suplimentat față de ciclurile naturale FET [9]. O a doua meta-analiză de 20 de studii nu a găsit nici o diferență în rata de sarcină clinică, rata sarcinilor continue sau rata natalității, între ciclurile naturale de transfer de embrioni congelați (FET) și ciclurile suplimentate cu estrogen / progesteron [11].

Cu toate acestea, un studiu retrospectiv

recent a constatat că sprijinul luteal cu progesteron în timpul unui ciclu natural a fost asociat cu cea mai bună rată a natalității de copii vii după transferul de embrioni congelați (FET) în comparație cu ciclurile naturale, fără progesteron [28]. Beneficiul progesteronului pentru sprijinul fazei luteale a fost confirmat și într-un studiu clinic prospectiv controlat asupra a 435 de femei în curs de transfer de embrioni congelați (FET). Rata natalității de copii vii a fost semnificativ mai mare la femeile care au primit progesteron vaginal (400 mg de două ori pe zi, micronizate; n = 219) începând de la data transferului de embrioni față de grupul care nu a primit progesteron (30% față de 20%) [3].

### **Calea de administrare a progesteronului**

Efectul căii de administrare a progesteronului a fost studiat. Într-o analiză grafică asupra a 96 de femei, tratamentul cu progesteron a fost inițiat în ziua 15 a ciclului, 2 zile înainte de transferul de embrioni, fie cu gel vaginal (90 mg de două ori pe zi), capsule administrate vaginal (200 mg de trei ori pe zi), sau progesteron intramuscular (50 mg pe zi) în timpul unui ciclu de transfer de embrioni congelați (FET) programat. Statistic, nu au existat diferențe semnificative în rata sarcinii între cele trei grupuri (39% vs 30% vs 23%), și, cum era de așteptat, nivelul de progesteron seric a fost semnificativ mai mare în grupul intramuscular (15,5 ng/ml vs 15,7 ng / ml vs 45,6 ng/ml). Numărul mic de pacienți în analiză nu îngăduie să se ajungă la nicio concluzie în ceea ce privește diferențele dintre grupurile de tratament cu progesteron [29]. O altă analiză grafică retrospectivă, care a inclus 279 beneficiari FET nu a constatat de asemenea nici o diferență semnificativă a ratei sarcinii clinice (34% vs 35%) între progesteron gel vaginal (90mg de două ori pe zi) și progesteron intramuscular (50 mg pe zi) inițiat cu 4 sau 6 zile înainte de transferul de embrioni congelați (FET) În plus, nu a existat nici o diferență semnificativă a ratei de pierdere totale a sarcinii (16,9% vs 18,3%) [1]. Un studiu prospectiv aleator asupra a 60 de femei în curs de tehnici de reproducere asistată, a comparat suplimentarea cu progesteron administrat fie ca o tabletă orală (400 mg pe zi), gel vaginal (90 mg pe zi), sau intramuscular (50 mg pe zi) inițiat cu o zi înainte de transferul de embrioni. Rata de

sarcină în laborator a fost statistic aceeași în ceea ce privește administrarea vaginală și intramusculară de progesteron (35% și 40%), dar rata după administrarea orală (15%) a fost semnificativ mai mică [22].

O analiză retrospectivă de mari dimensiuni a evaluat 1.034 de cicluri de reproducere asistată (ART) în care se introduce vaginal progesteron micronizat (100 mg de 3 ori pe zi) monoterapie cu o combinație de progesteron micronizat introdus vaginal (100 mg de 3 ori pe zi) și progesteron în soluție uleioasă cu injectare intramusculară (50 mg cel puțin o dată la fiecare 3 zi) în cicluri de transfer de embrioni congelați (FET) (n = 194), cicluri ovocite donator (n = 159), și cicluri fertilizare in vitro (IVF) autologe (n = 681). Analiza a constatat ca rata clinică de sarcină a fost semnificativ mai mare la terapia combinată cu progesteron față de monoterapie (47,9% vs 23,5%, p = 0,0004), la fel fiind și rata nașterilor de copii vii (37,5% vs 17,3%, p = 0,0015) [7].

În timp ce studiile nu sunt de anvergură iar datele nu sunt uniforme, preponderența de date pentru ciclurile de transfer de embrioni congelați (FET) indică faptul că este necesară expunerea endometrială adecvată la progesteron înainte și după transferul efectiv. Administrarea orală de progesteron este asociată cu rezultate inferioare în comparație cu administrarea intramusculară și vaginală.

### **Calendarul de administrare a progesteronului: cicluri stimulate**

Există raportate diferite protocoale de inițiere a suplimentării cu progesteron, variind între înainte de extragerea ovocitului până la 6 zile după extragerea ovocitului. Datele sugerează că există o fereastră optimă pentru inițierea administrării progesteronului, pentru a maximiza rezultatele clinice.

Au fost comparate rezultatele clinice în fertilizarea in vitro (IVF) transfer de embrioni în cicluri antagoniste GnRH pentru gel vaginal (90 mg de două ori pe zi; n = 209) și intramuscular (100 mg pe zi; n = 217) suplimentarea cu progesteron fiind inițiată la 24 de ore după extragerea ovocitului, într-un studiu aleator, controlat [15]. Nu au existat diferențe semnificative în rata sarcinii clinice între cele două grupuri pe ciclul de transfer de embrioni (53,1% vs 54,8%), procentul de sarcini în curs

de desfășurare pe ciclul de transfer de embrioni (45,9% vs 47,9%), sau rata implantărilor (35,1% vs 33,4%).

Un al doilea studiu prospectiv controlat, a comparat administrarea de progesteron vaginală (90 mg o dată pe zi, 8% formulă gel; n = 206) cu cea intramusculară (50 mg o dată pe zi; n = 201) în cicluri agoniste GnRH. Progesteronul intramuscular a fost inițiat la 24 ore după extragerea ovocitelor, în timp ce progesteronul gel vaginal a fost inițiat la 48 de ore după prelevare pentru a ține cont de biodisponibilitatea mai mare a țesutului endometrial și pentru a preveni avansarea endometrială prematură. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri de formule de progesteron în ratele de sarcină clinică (66,5% vs 62,2%, vaginal vs intramuscular), sarcină în curs de desfășurare/încheiată (45,2% vs 42,2%), sau în rata de pierdere a sarcinii (32,1% vs 32,0%) [31].

Studiile de mai sus au remarcat o eficiență echivalentă a formulei cu gel de progesteron, administrat vaginal o dată sau de două ori pe zi cu cea cu progesteron administrat intramuscular. Un alt studiu aleator, controlat a comparat o doză de 90 mg formulă de gel de progesteron administrat vaginal fie o dată (n = 137) sau de două ori (n = 137) pe zi, cu o administrare a 50 mg în doză zilnică unică de progesteron intramuscular (n = 138) inițiat la 24 de ore după extragerea ovocitelor în cicluri agoniste GnRH. Nu au existat diferențe semnificative în rata sarcinii clinice între cele trei grupuri de administrare de progesteron (36,3% vs 37,2% vs 32,6%), dar nici în alte măsurători ale evoluției clinice (de exemplu, rata de implantare, rata de sarcina în desfășurare) [4]. Acest studiu demonstrează că atât administrarea vaginală o dată pe zi sau de două ori pe zi de progesteron, inițiat la 24 de ore după extragerea ovocitului în cicluri stimulate oferă un mediu hormonal endometrial tot atât de eficient ca și progesteronul administrat intramuscular, care a fost piatra de temelie a regimurilor cu suplimentare cu progesteron.

Un alt studiu prospectiv a comparat o formulă de progesteron gel administrat vaginal (n = 172) cu una administrată intramuscular (n = 302), progesteron inițiat la 48 de ore după extragerea ovocitului [24]. Este de interes faptul că rezultatele clinice în acest studiu au fost mai

bune la administrarea vaginală decât la administrarea progesteronului intramuscular: rata totală a sarcinii (70,9% vs 64,2%) și rata natalității viabile (51,7% vs 45,4%).

O analiză multivariată a datelor dintr-un studiu retrospectiv de anvergură, care a comparat administrarea vaginală (90 mg pe zi, 8% formula gel; n = 310) cu cea intramusculară (250 mg la fiecare 3 zile; n = 617) progesteron inițiat în noaptea extragerii ovocitului a constatat că administrarea vaginală a fost superioară celei intramusculare în ceea ce privește pozitivitatea  $\beta$  hCG și ratele clinice de sarcină, dar nu și pentru ratele biochimice de sau ratele de sarcină în curs de desfășurare. Analiza univariată nu a arătat diferențe semnificative între cele două grupuri de administrare de progesteron pentru orice rezultat clinic. Studiul a inclus femei care au suferit un transfer de embrioni (IVF) între octombrie 1999 și august 2009 [21].

Un studiu prospectiv, randomizat, care a comparat administrarea de progesteron intramuscular cu 12 de ore înainte de extragerea ovocitului și la 24 de ore de la extragere, a constatat că rata de sarcină clinică a fost semnificativ mai mică atunci când administrarea progesteronului a fost începută înainte de extragerea ovocitului (12,9% vs. 24,6%) [25]. Rezultatele sugerează că administrarea progesteronului prea devreme nu este benefică din cauza potențialului de avansare endometrială prematură.

Amânarea inițierii administrării de progesteron, de asemenea, este asociată cu rate de sarcină scăzute după transferul de embrioni (IVF). Un studiu prospectiv, aleator, asupra progesteronului administrat vaginal (200 mg de trei ori pe zi, formulă micronizată), care începe fie în ziua 3-a ori în ziua a 6-a după extragerea ovocitului, a constatat că ratele de sarcină clinică au fost statistic mai mici atunci când progesteronul a început să fie administrat în ziua 6 (61,0% vs. 44,8%) și asemenea și ratele de implantare (27,0% vs. 20,0%) [30].

În concluzie, calendarul de suplimentare cu progesteron în cicluri IVF stimulate nu trebuie să fie nici prea devreme nici prea târziu. Momentul optim pare să se situeze la 24 până la 72 ore după extragere a ovocitelor, iar rezultatele clinice la administrarea vaginală de progesteron sunt cel puțin echivalente cu cele la care se administrează progesteron intramuscular.

### **Calendarul de administrare a progesteronului: cicluri de transfer embrioni congelați**

Dovezile în cazul ciclurilor de transfer de embrioni congelați sau de la donator sunt mai limitate și sunt necesare studii prospective adecvate, randomizate. Analiza Cochrane a concluzionat că administrarea de progesteron după extragerea ovocitelor conduce la o rata a sarcinii semnificativ mai mare decât dacă progesteronul este administrat cu o zi înainte de extragerea ovocitelor. Rezultatele recenziei au sugerat și că administrarea de progesteron vaginal și intramuscular au ca efect procente echivalente de sarcini clinice [10].

Datele din studiile retrospective asupra ciclurilor FET sunt contradictorii. O analiză retrospectivă a comparat rezultatele clinice ulterioare administrării de progesteron vaginale (90 mg de două ori pe zi, formula gel; n = 105) sau intramusculare (50mg pe zi; n = 120). Progesteronul a fost administrat în după-amiaza extragerii ovocitului iar transferul de embrioni s-a efectuat în ziua a 4-a de suplimentare. Nu au existat diferențe semnificative între cele două moduri de administrare de progesteron pentru nici un rezultat clinic [2]. Un al doilea studiu retrospectiv a evidențiat diferențe semnificative la unele rezultate clinice comparând administrarea vaginală (90 mg de două ori pe zi, formula gel; n = 298) și cea intramusculară (25 până la 50 mg pe zi; n = 440) inițiate cu 3 zile înainte de transferul de embrioni crioconservați / dezghețați. Ratele de sarcină clinică (36,9% vs 51,1%) și nașterea de copii vii (24,4% vs 39,1%) au fost semnificativ mai mici la administrarea progesteronului vaginal. Alte rezultate nu au fost diferite semnificativ între grupuri [16].

Un studiu retrospectiv asupra embrionilor autologi vitrificați în stadiul de blastocist a arătat diferențe semnificative între administrarea vaginală (n = 209) și cea intramusculară (n = 1515) în ceea ce privește vârsta la crioconservare (34,8 vs 33,6), numărul de embrioni transferați (1,5 vs 1,6), și rata de nașteri de copii vii (36,1% vs 45,3%), dar nu și pentru rata implantărilor (43,1% vs 47,2%) sau a sarcinilor clinice (51,7% vs 58,5%) [13]. O altă analiză retrospectivă asupra transferului de blastociști vitrificați a comparat suplimentarea cu progesteron gel vaginal 8% (n = 238) cu administrarea de progesteron

intramuscular (n = 682) și nu a găsit nici o diferență semnificativă între rata de implantare (45,6% vs 46,4%), ratele de sarcini clinice (60,5% vs 61,7%) sau rata natalității copiilor vii (48,9% vs 49,1%) [23].

Este posibil ca diferiți factori de confuzie, cum ar fi diferențele în sistemul de crioconservare, calitatea embrionului, și ciclul IFV, precum și subiectivitatea tratamentului, multe alte variabile implicate în FET, dar și lipsa de randomizare a sprijinului luteal să fi contribuit la diferențe în interpretarea rezultatelor clinice din studiile retrospective.

În concluzie, calendarul de suplimentare cu progesteron în cicluri FET este mai puțin clar stabilit. Regimurile de tratament studiate includ vârsta embrionilor plus 1 zi (transfer de embrioni ziua a 3-a în ziua a 4-a de administrare de progesteron sau ziua a 5 de transfer embrionar în ziua a 6-a de progesteron) și vârsta embrionului, plus 0 zile (ziua a 3-a de transfer embrioni în ziua a 3-a de administrare de progesteron sau transferul de embrioni ziua a 5-a în ziua a 5-a de progesteron). Pot exista diferențe în calendarul suplimentării cu progesteron vaginal în raport cu suplimentarea cu progesteron intramuscular deoarece nu există progesteron endogen prezent în ciclurile FET. Protocolul optim pentru suplimentarea cu progesteron pentru cicluri FET care ar putea fi aplicat universal nu este cunoscut, dar trebuie să fie eficace, convenabil, cu efecte secundare minime, și să fie accesibil. Este necesar un studiu multicentric, corect condus, prospectiv pentru a identifica momentul optim și calea de administrare pentru suplimentarea cu progesteron în cicluri FET.

#### Bibliografie:

- [1] Berger B.M., Phillips J.A. - A retrospective analysis of pregnancy outcomes in recipients of frozen/thawed embryos (FET) from donated oocytes at a large assisted reproductive technology (ART) Center, *Fertil. Steril.* 2008, 90, S459. [Abstract A-260]
- [2] Berger B.M., Phillips J.A. - Pregnancy outcomes in oocyte donation recipients: vaginal gel versus intramuscular injection progesterone replacement, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2012, 29: 237–242.
- [3] Bjuresten K., Landgren B.M., Hovatta O., Stavreus-Evers A. - Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer, *Fertil. Steril.*, 2011, 95: 534–537.
- [4] Dal Prato L., Bianchi L., Cattoli M., Tarozzi N., Flamigni C., Borini A. - Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial, *Reprod. Biomed. Online*, 2008, 16(3): 361-367
- [5] Daya S., Gunby J.L., Ogah J. - Luteal phase support in assisted reproduction cycles, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, CD004830.
- [6] Dlugi A.M., Laufer N., DeCherney A.H., MacLusky N.J., Haseltine F.P., Lake Polan M., Mezer H.C., Tarlatzis B., Naftolin F. - The periovulatory and luteal phase of conception cycles following in vitro fertilization and embryo transfer, *Fertil. Steril.*, 1984, 41: 530–537.
- [7] Feinberg E.C., Beltsos A.N., Nicolaou E., Marut E.L., Uhler M.L. - Endometrin as luteal phase support in assisted reproduction, *Fertil. Steril.*, 2013, 99: 174–178.
- [8] Gelbaya T.A., Nardo L.G., Hunter H.R., Fitzgerald C.T., Horne G., Pease E.E.H., Brison D.R., Lieberman B.A. - Cryopreserved- thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study, *Fertil. Steril.*, 2006, 85: 603–609.
- [9] Ghobara T., Vandekerckhove P. - Cycle regimens for frozenthawed embryo transfer, *Cochrane Database Syst. Rev. Jan. 23, 2008*, (1), CD003414.
- [10] Glujovsky D., Pesce R., Fisz bajn G., Sueldo C., Hart R.J., Ciapponi A. - Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes (Review), *Cochrane Database Syst. Rev. Jan. 20; 2010*, (1), CD006359.
- [11] Groenewoud E.R., Cantineau A.E., Kollen B.J., Macklon N.S., Cohlen B.J. - What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis, *Hum. Reprod. Update*, 2013, 19: 458–470.
- [12] Gronow M.J., Martin M.J., Hay D., Moro D., Brown J.B. - The luteal phase after hyperstimulation for in vitro fertilization, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1985, 442: 391–401.
- [13] Heitmann R.J., Richter K.S., Devine K. - Increased live births among patients using intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support during frozen

- blastocyst transfer, *Fertil. Steril.* 2013, 100 (Suppl.) [Abstract P-1078].
- [14] Jones G.S. - Luteal phase defect: a review of pathophysiology, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1991, 3: 641–648.
- [15] Kahraman S., Karagozoglu S.H., Karlikaya G. - The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a prospective clinical trial, *Fertil. Steril.*, 2010, 94: 761–763.
- [16] Kaser D.J., Ginsburg E.S., Missmer S.A., Correia K.F., Racowsky C. - Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer, *Fertil. Steril.*, 2012, 98: 1464–1469
- [17] Nardo L.G., Sallam H.N. - Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles, *Reprod. Biomed. Online*, 2006, 13: 47–57.
- [18] Norwitz E.R., Schust D.J., Fisher S.J. - Implantation and the survival of early pregnancy, *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 1400–1408.
- [19] Peyron R., Aubény E., Targosz V., Silvestre L., Renault M., Elkik F., Leclerc P., Ulmann A., Beaulieu E.E. - Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328: 1509–1513.
- [20] Porter T., Scott J. - Evidence-based care of recurrent miscarriage, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2005, 19: 85–101.
- [21] Satir F., Toptasm T., Inel M., Erkman-Akar M., Taskin O. - Comparison of intravaginal progesterone gel and intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in luteal phase support, *Exp. Ther. Med.*, 2013, 5: 1740–1744.
- [22] Saucedo L.L.E., Galache V.P., Hernandez A.S., Santos H.R., Arenas M.L., Patrizio R. - Randomized trial of three different forms of progesterone supplementation in ART: preliminary results, *Fertil. Steril.* 2000 74 (Suppl. 1), S150 [Abstract P-175].
- [23] Shapiro D.B., Pappadakis J.A., Ellsworth N.M., Hait H.I., Nagy Z.P. - Progesterone replacement with vaginal gel versus injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts *Hum. Reprod.*, 2014, 29: 1706–1711
- [24] Silverberg K.M., Vaughn T.C., Hansard L.J., Burger N.Z., Minter T. - Vaginal (Crinone 8%) gel vs intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: a large prospective trial, *Fertil. Steril.*, 2012, 97: 344–348.
- [25] Sohn S.H., Penzias A.S., Emmi A.M., Dubey A.K., Layman L.C., Reindollar R.H., DeCherney A.H. - Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate, *Fertil. Steril.*, 1999, 71: 11–14.
- [26] Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G., “The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials”, *Fertil. Steril.*, 1994, 61: 1068–1076.
- [27] Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M., „Luteal phase support for assisted reproduction cycles” *Cochrane Database Syst. Rev.* Oct. 5; 2011, (10), CD009154
- [28] Veleva Z., Orava M., Nuojua-Huttunen S., Tapanainen J.S., Martikainen H., “Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer”, *Hum. Reprod.*, 2013, 28: 2425–2431.
- [29] Williams S.C., Donahue J., Muasher S.J., “Vaginal Progesterone Therapy During Programmed Cycles for Frozen Embryo Transfer: An Analysis of Serum Progesterone Levels and Pregnancy Rates”, *Fertil. Steril.*, 2001, 74 (Suppl. 1), S209 [Abstract P-363].
- [30] Williams S.C., Oehninger S., Gibbons W.E., Muasher S.J., “Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates following in vitro fertilization: a randomized, prospective study”, *Fertil. Steril.*, 2011, 76, S89. [Abstract O-236]
- [31] Yanushpolsky E., Hurwitz S., Greenberg L., Racowsky C., Hornstein M., “Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study”, *Fertil. Steril.*, 2010, 94: 2596–2599.
- [32] Ziegler D., Fanchin R., de Moustier B., Bulletti C., “The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E2) and progesterone” *J. Reprod. Immunol.*, 1998, 39: 149–166.