

# КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТИНОВ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.11

УДК 577.171:612.63.031.3

Поступила 23.06.2020 г.

© **Т.А. Федотчева**, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997

Изложены современные представления о механизмах действия ядерных, мембранных и митохондриальных рецепторов прогестерона. Изучены основные аспекты фармакологического действия прогестинов. Приведены данные о клиническом применении гестагенов по нозологическим группам. Особое внимание уделено прогестерону, мегестрола ацетату, медроксипрогестерона ацетату в связи с расширением спектра их действия. Рассмотрены возможности применения гестагенов как нейропротекторов, иммуномодуляторов и химиосенсибилизаторов.

**Ключевые слова:** прогестерон; мегестрола ацетат; медроксипрогестерона ацетат; гестагены; рецепторы прогестерона.

**Как цитировать:** Fedotcheva T.A. Clinical use of progestins and their mechanisms of action: present and future (review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 93–108, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.11>

## English

## Clinical Use of Progestins and Their Mechanisms of Action: Present and Future (Review)

**T.A. Fedotcheva**, MD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Pharmacology

Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianova St., Moscow, 117997, Russia

This review summarizes the current opinions on the mechanisms of action of nuclear, mitochondrial, and membrane progesterone receptors. The main aspects of the pharmacological action of progestins have been studied. Data on the clinical use of gestagens by nosological groups are presented. Particular attention is paid to progesterone, megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate due to broadening of their spectrum of action. The possibilities of using gestagens as neuroprotectors, immunomodulators, and chemosensitizers are considered.

**Key words:** progesterone; megestrol acetate; medroxyprogesterone acetate; gestagens; progesterone receptors.

## Введение

Прогестерон является натуральным эндогенным половым стероидным гормоном, секретирующимся яичниками. Он взаимодействует со своими специфическими рецепторами в репродуктивном тракте, молочной железе и центральной нервной системе. Прогестерон и прогестины используют уже десятки лет в контрацепции, для сохранения беременности при угрозе выкидыша, в качестве симптоматической терапии постменопаузы, при вторичной аменорее, аномальных маточных кровотечениях [1, 2]. В последние 30 лет прогестины стали применять при

эндометриозе и в лечении гормоночувствительных опухолей, а в последние 15 лет — в процедурах ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) [3]. Клинически подтверждена эффективность некоторых гестагенов при кахексии и анорексии у раковых больных и больных СПИДом [4]. Благодаря обнаружению ранее неизвестных мишеней действия прогестинов — мембранассоциированных рецепторов прогестерона; белков-транспортеров ксенобиотиков, митохондриальной поры; белков контрольных точек сигнальных путей — наметились новые аспекты клинического применения прогестерона и его синтетических аналогов.

**Для контактов:** Федотчева Татьяна Александровна, e-mail: [tfedotcheva@mail.ru](mailto:tfedotcheva@mail.ru)

**Механизм действия прогестинов (гестагенов)**

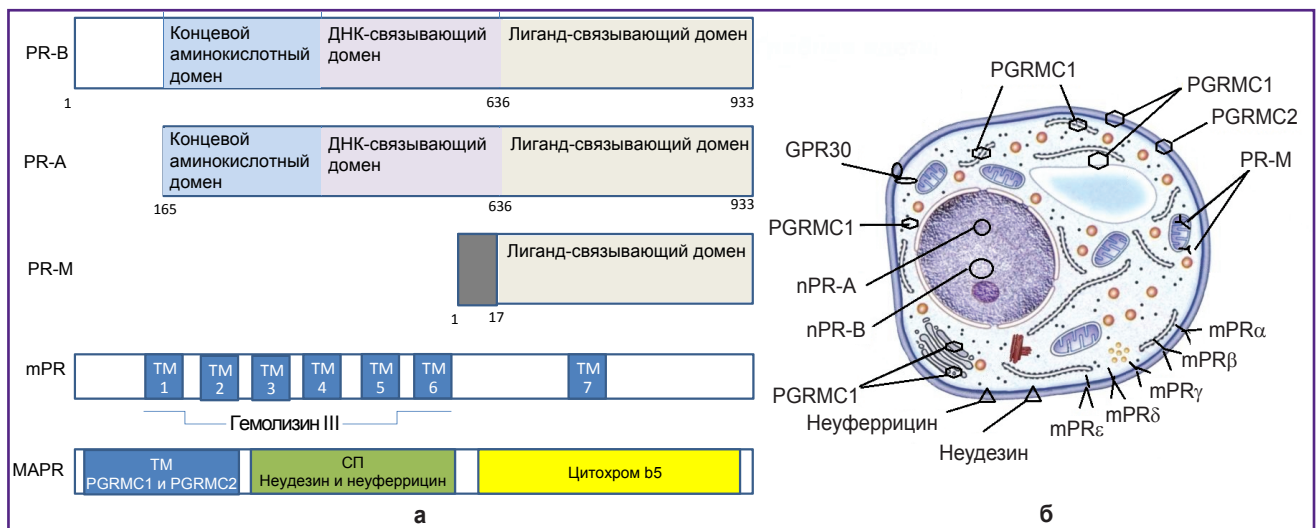
Механизм действия прогестинов реализуется через ядерные, мембранные и митохондриальные рецепторы прогестерона (рис. 1).

*Ядерные рецепторы* (nPR — nuclear progesterone receptors) представлены изоформами А и В (nPR-A и nPR-B) — продуктами транскрипции одного гена, возникающими в результате действия разных промоторов. При связывании гестагенов с ядерными рецепторами — транскрипционными факторами — наблюдаются геномные эффекты, развивающиеся в течение нескольких часов и суток, что приводит к характерным физиологическим и морфологическим изменениям в органах-мишенях — классическому гестагенному действию [5].

Прогестерон также вызывает быструю (минуты, часы) стимуляцию клеточных сигнальных каскадов через мембранные рецепторы (mPR — membrane progesterone receptors) и мембранассоциированные прогестероновые рецепторы (MAPR — membrane-associated progesterone receptors), представляющие собой два разных типа *мембранных рецепторов* [6]. Мембранные рецепторы первого типа — рецепторы adipoQ (PAQR): mPR $\alpha$  (PAQR7), mPR $\beta$  (PAQR8), mPR $\gamma$  (PAQR5) — ассоциированы с ингибирующими G-белками, они снижают внутриклеточную концентрацию цАМФ; mPR $\delta$  (PAQR6) и mPR $\epsilon$  (PAQR9), напротив, увеличивают ее [7]. mPR $\alpha$  экспрессируется преимущественно в репродуктивных органах человека, mPR $\beta$  — в ЦНС, mPR $\gamma$  — в почках и кишечнике. Последние идентифицированные рецепторы mPR $\delta$  и

mPR $\epsilon$  пока мало изучены, но уже очевидны их нейропротекторная функция и локализация в ЦНС. Так, на биоптатах мозга внезапно умерших мужчин и женщин 16–65 лет показано, что mPR $\delta$  и mPR $\epsilon$  представлены во всех структурах мозга; на клеточных моделях с высоким сродством они связывают нейростероиды дегидроэпиандростерона, прегнанолон, прегненолон, аллопрегнанолон и реализуют их антиапоптотическое действие [8].

Мембранные рецепторы второго типа — члены семейства b5-подобных гем/стероид-связывающих белков: мембранный компонент 1-го и 2-го рецепторов прогестерона (PGRMC1 и PGRMC2); неудезин (neudesin neurotrophic factor — NENF) и неуферрицин (CYP5D2), расположенные трансмембранно [9]. Они представлены в структурах переднего мозга, где прогестерон осуществляет нейроэндокринную регуляцию и другие негеномные эффекты: мембранный транспорт, стероидогенез, гомеостаз железа и транспорт гема за счет регуляции экспрессии гепсидина и активности феррохелатазы, транспорт липидов, миграцию нервных аксонов, синаптическую функцию и антиапоптотическое действие. Наиболее хорошо изучена роль PGRMC1 как многофункционального белка с гем-связывающим сайтом, обеспечивающего перенос белков-партнеров (рецепторов эстрадиола, факторов роста, цитохромов) из внутриклеточных депо к месту встречи со специфическим лигандом [5]. Локализация PGRMC1 может быть цитоплазматической, ядерной/нуклеолярной, митохондриальной, в эндоплазматическом ретикулуме, в цитоплазматических везикулах или внеклеточная (рис. 1, а). PGRMC1 участвует в



**Рис. 1. Структура и локализация рецепторов прогестерона:**

**а** — белковые домены ядерных (nPR-A, nPR-B), митохондриального (PR-M), мембранных (mPR) и мембранассоциированных прогестероновых рецепторов (MAPR); **б** — локализация рецепторов прогестерона в клетке: nPR-A и nPR-B локализуются в ядре, PGRMC1 — в клеточной мембране, эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи, в цитоплазме, PR-M — в митохондриях, остальные мембранные рецепторы и MAPR — в клеточной мембране. Здесь: TM — трансмембранный домен в PGRMC1 и PGRMC2; СП — сигнальный пептид в неудезине и неуферрицине; GPR30 — рецептор, связанный с G-белком

процессах клеточного цикла на контрольной точке G1 во время митоза, а повышенная экспрессия PGRMC1 ассоциирована с плохим прогнозом во многих типах рака [10]. PGRMC2 структурно схож с PGRMC1, хотя существуют различия в N-терминальном трансмембранном домене. PGRMC2 изучен недостаточно, но известно, что он также участвует в процессах клеточного цикла и ингибирует миграцию клеток при опухолевой инвазии [9]. Неудезин обладает нейротрофической активностью, реализующейся путем связывания с гемом, которая затем опосредуется митоген-активируемым белком (MAP) и фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K). Неуферрицин (цитохромный домен b5) был идентифицирован путем поиска на основе гомологии с CYB5-подобным гем/стероид-связывающим доменом неудезина. Редкое состояние человека с дефицитом цитохрома b5 обуславливает нарушение сексуального развития и появление признаков гермафродитизма [11].

Самый последний открытый неядерный рецептор прогестерона — *митохондриальный* (PR-M — mitochondrial progesterone receptor). Он является усеченной версией pPR и локализуется в митохондриях (рис. 1, б) [12]. Через него осуществляется прямая лиганд-зависимая регуляция функций митохондрий; увеличивается выработка клеточной энергии, когда это необходимо — например, при беременности. Изучение роли митохондриального рецептора в различных клеточных процессах только начинается. Существует множество предположений о его функциях — увеличении пролиферации и жизнеспособности лобулярно-альвеолярных клеток молочной железы и клеток миометрия, повышении синтеза миофибрилл в миокарде и миометрии. Также можно говорить о роли, которую он играет в увеличении скорости клеточного метаболизма за счет индукции выработки АТФ митохондриями [6]. Прогестерон-зависимое увеличение базальной температуры тела традиционно связывали с его центральным влиянием на гипоталамус, однако идентификация PR-M ставит этот факт под сомнение.

Считается, что неклассические mPR и MAPR сначала эволюционировали у древних билатерий, а классические ядерные прогестероновые рецепторы появились позднее — у позвоночных [13].

### Фармакологическое действие гестагенов

Основными фармакологическими эффектами прогестерона, реализуемыми преимущественно ядерными рецепторами, являются следующие: секреторная трансформация эндометрия; образование густой и вязкой цервикальной слизи; увеличение базальной температуры; снижение активности гладкой мускулатуры матки и половых путей (токолитический эффект); активация роста секреторного отдела ацинусов молочных желез и индукция лактации; стимуляция протеинлипазы; увеличение запасов жира; повыше-

ние уровня базального и индуцированного инсулина, а также скорости утилизации глюкозы; накопление в печени гликогена; выработка альдостерона; гипозотемия и азотурия; увеличение (в малых дозах) или подавление (в больших дозах) продукции гонадотропных гормонов гипофиза. Фармакологические эффекты прогестинов, аналогов прогестерона, обычно оценивают с помощью ряда доклинических исследований на животных, а именно: определение сродства к рецепторам прогестерона; изучение гестагенной активности с помощью теста на трансформацию эндометрия, теста на сохранение беременности и теста ингибирования овуляции; определение андрогенной активности путем измерения веса предстательной железы или мышцы levator ani; измерение антиандрогенной активности или оценка феминизирующей активности у самцов крыс; анализ глюкокортикоидных и антиминералокортикоидных свойств [14].

Наиболее важную структурно-функциональную роль в механизме действия того или иного гестагена играют заместители при углеродных атомах C3 и C17 циклопентанпергидрофенантронового кольца — ядра стероида. Известно, что даже небольшие структурные отличия в молекулах стероидов могут вызывать значительные различия в их клинических эффектах на органы-мишени и на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, натуральный прогестерон и некоторые его производные, например дроспиренон, обладают мощным антиминералокортикоидным действием и благотворно действуют на артериальное давление; диеногест не оказывает какого-либо андрогенного эффекта и, следовательно, отрицательно не влияет на липидный и углеводный обмен и непосредственно не влияет на эндотелиальные клетки. В исследовании на мышах, получавших кормовой рацион с высоким содержанием жира и дроспиренон, не наблюдалось увеличения массы тела и массы жировой ткани, не менялся уровень толерантности к глюкозе за счет антагонизма дроспиренона к минералокортикоидным рецепторам, контролирующим функцию адипоцитов [15]. Гестагены, у которых отсутствует кето-группа при углеродном атоме C3 (производные мепрегенола — Ацетомепрегенол, гестобутаноил), не способны связываться с андрогенными и минералокортикоидными рецепторами, поэтому они не оказывают побочных минералокортикоидного, андрогенного, верилизирующего действия [16, 17].

### Клиническое применение гестагенов

Существующие на российском фармацевтическом рынке лекарственные формы гестагенов и их показания к применению представлены в таблице.

Гестагены успешно используют для контрацепции, сохранения беременности, при вторичной аменорее. Они являются первой линией терапии гиперплазии и рака эндометрия [18–20]. Гестагены

## Лекарственные формы и показания к применению прогестинов в РФ

МКБ-10/Нозология	Гестаген	Торговое название	Лекарственная форма
O20.0 Угрожающий аборт	Дидрогестерон	Дюфастон®	Таблетки, 10 мг
	Прогестерон микронизированный	Утрожестан®	Капсулы, 100 и 200 мг
	Гидроксипрогестерона капроат	Оксипрогестерона капронат®	Раствор для инъекций в масле 12,5% в ампулах
	<i>Аллилэстренол</i>	<i>Туринал®</i>	Таблетки, 5 мг
	<i>Ацетомепрегенол</i>	<i>Ацетомепрегенол®</i>	Таблетки, 0,5 мг
Z30 Наблюдение за применением противозачаточных средств	Дезогестрел	Лактинет®	Таблетки, 0,075 мг
	<i>Дезогестрел</i>	<i>МОДЭЛЛЬ® МАМ</i>	Таблетки, 0,075 мг
	Левоноргестрел	Микролют®	Таблетки, 0,03 мг
	Левоноргестрел	Мирена®	Внутриматочная терапевтическая система с проводником, 52 мг
	Левоноргестрел	МОДЭЛЛЬ® 911	Таблетки, 1,5 мг
	Левоноргестрел	Норплант®	Имплантируемые подкожно капсулы, содержащие по 36 мг левоноргестрела
	Левоноргестрел	Постинор®	Таблетки, 0,75 мг
	Левоноргестрел	Эскапел®	Таблетки, 1,5 мг
	<i>Левоноргестрел</i>	<i>Эскинор-Ф</i>	Таблетки, 0,75 мг
	Линэстренол	Эксклютон®	Таблетки, 0,5 мг
	Линэстренол	Оргаметрил®	Таблетки, 5 мг
	<i>Ацетомепрегенол</i>	<i>Ацетомепрегенол®</i>	Таблетки, 0,5 мг
	Норэтистерон	Норколут®	Таблетки, 5 мг
	Этоногестрел	Импланон НКСТ®	Имплантат, 68 мг
N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации N91.1 Вторичная аменорея	Прогестерон	Крайнон®	Гель для вагинального применения, 90 мг/доза, 15 шт.
N80.0 Эндометриоз матки	Дидрогестерон	Дюфастон®	Таблетки, 10 мг
	Диеногест	Визанна®	Таблетки, 2 мг
	Норэтистерон	Норколут®	Таблетки, 5 мг
	<i>Норэтистерон</i>	<i>Примолут-Нор®</i>	Таблетки, 5 и 10 мг
N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия	Левоноргестрел	Мирена®	Внутриматочная терапевтическая система с проводником, 52 мг
C54 Злокачественное новообразование тела матки	<i>Гестонорона капроат</i>	<i>Делостат®</i>	1 мл масляного раствора для инъекций, содержащего 100 мг гестонорона капроата
	Гидроксипрогестерона капроат	Оксипрогестерона капронат®	Раствор в масле 12,5% в ампулах
	Линэстренол	Оргаметрил®	Таблетки, 5 мг
C50 Злокачественные новообразования молочной железы	<i>Гестонорона капроат</i>	<i>Делостат®</i>	1 мл масляного раствора для инъекций, содержащего 100 мг гестонорона капроата
	Медроксипрогестерон	Провера®	Таблетки, 100 и 500 мг
C53 Злокачественное новообразование шейки матки	Гидроксипрогестерона капроат	Оксипрогестерона капронат®	Раствор в масле 12,5% в ампулах
C54.1 Злокачественное новообразование эндометрия	Медроксипрогестерон	Провера®	Таблетки, 100 и 500 мг
Z31.1 Искусственное оплодотворение	Прогестерон	Крайнон®	Гель для вагинального применения, 90 мг/доза, 15 шт.
	Прогестерон	Утрожестан®	Капсулы, 100 и 200 мг

Примечание: курсивом выделены препараты, временно отсутствующие на фармацевтическом рынке РФ.



применяют в гормональной заместительной терапии (ГЗТ) для предотвращения остеопороза и в процедурах ВРТ [21].

Новым аспектом клинического применения гестагенов является лечение кахексии и анорексии мегестрола ацетатом. Он способствует увеличению массы тела, повышению аппетита, но механизм этого эффекта еще точно не установлен [22]. Влияние мегестрола ацетата на анорексию и увеличение массы тела может быть связано с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, различных TNF) и стимуляцией нейропептидом Y гипоталамуса [23]. В 1993 г. FDA (Food and Drug Administration) одобрила его применение для лечения анорексии, кахексии или необъяснимой потери веса у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Преимущество этого гестана заключается в отсутствии общих токсических, мутагенных и канцерогенных свойств. Благодаря этому лечение рака эндометрия препаратом Мегейс на основе мегестрола ацетата позволяет молодым пациенткам сохранять репродуктивную функцию [24].

Основные аспекты клинического применения прогестинов и механизм их действия представлены на рис. 2.

## Гестагены в контрацепции и для сохранения беременности

Прогестерон играет важнейшую роль в наступлении и развитии беременности («гормон беременности») за счет различных механизмов: модуляции иммунного ответа матери и подавления воспалительного ответа; снижения сократимости матки (адекватные концентрации прогестерона в миометрии могут противодействовать стимулирующей активности простагландина, а также окситоцину); улучшения кровообращения в маточно-плацентарной системе и поддержки лютеиновой фазы (прогестерон способствует проникновению экстравиллярных трофобластов в децидуальные клетки путем ингибирования апоптоза этих трофобластов [25].

В 50–80-е гг. прошлого века основным показанием для назначения прогестинов было сохранение беременности. «Золотым стандартом» в настоящее время считается применение дидрогестерона (Дюфастон) и прогестерона (Утрожестан), эффективность которых доказана многими клиническими исследованиями [26–30].

Затем на фармацевтическом рынке появились контрацептивные препараты на основе гестагенов. Наибольшее разнообразие торговых наименований



Рис. 2. Основные аспекты клинического применения гестагенов с указанием механизма действия

и лекарственных форм создано именно для этих целей. Миллионы женщин используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), поскольку они высокоэффективны для предотвращения беременности. Однако некоторым женщинам КОК могут не подходить из-за связанных с их применением рисков развития сердечно-сосудистых патологий. Кроме того, они способны вызывать побочные эффекты из-за присутствия в их составе эстрогенов: головную боль, тошноту, увеличение веса, напряжение в груди и другие. В отличие от более широко используемых КОК, существуют таблетки, содержащие только прогестаген, которые принимают на постоянной основе (мини-пили), а также устройства — спирали и пластыри, вырабатывающие небольшое количество гестагена ежедневно. Препараты, содержащие только прогестаген (прогестиновые оральные контрацептивы — ПОК), являются приемлемым вариантом для женщин, которым противопоказаны эстрогены. Среди многообразия мини-пил на фармацевтическом рынке США представлены ПОК, содержащие норэтиндрон, тогда как таблетки с левоноргестрелом или дезогестрелом доступны и на международном фармацевтическом рынке [31]. В РФ лидером продаж среди мини-пил является препарат Лактинет на основе дезогестрела.

Механизмы контрацептивного действия прогестинов следующие [32]:

1. Ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза (особенно лютеинизирующего гормона) и, как следствие, торможение овуляции (зависит от дозы гестагена в таблетке).

2. Повышение вязкости цервикальной слизи. Прогестагены уменьшают объем крипт, сгущают цервикальную слизь, снижают содержание сиаловой кислоты в слизи и активность сперматозоидов, сужают цервикальный канал, тем самым препятствуя проникновению сперматозоидов и некоторых микроорганизмов в цервикальный канал, матку и маточные трубы.

3. Специфическое действие на эндометрий. Прогестагены подавляют митотическую активность эндометрия, вызывая его преждевременную секреторную трансформацию. При их длительном использовании в условиях ановуляции они вызывают гипотрофию и атрофию эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

4. Снижение сократительной активности маточных труб путем снижения сократимости и порога возбудимости гладкомышечных клеток их стенок.

Одной из последних разработок стал длительно действующий (3 года) подкожный рентгеноконтрастный гормональный контрацептив с этоноргестрелом — Импланон НКСТ [33, 34]. Он отличается быстрым началом действия и быстрым восстановлением фертильности после отмены, отсутствием минералкортикоидной активности. Этот препарат прост в применении, его эффективность не зависит от правильности использования, что очень важно, так как часто незапланированная беременность возникает из-за нару-

шения соблюдения инструкции по применению контрацептивных средств [35, 36].

В последние годы наметилась тенденция к росту числа женщин, сделавших свой выбор в пользу LARC-методов контрацепции (long-acting reversible contraception) — обратимых методов длительного действия [37, 38].

## Эндометриоз

Успех лечения заболевания зависит от индивидуально подобранной медикаментозной терапии на основании молекулярно-генетической характеристики эндометриозной ткани пациента [39]. Основные молекулярные механизмы действия гестагенов на патогенетические звенья эндометриоза заключаются в следующем: 1) блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось синтеза эстрогенов; 2) конкурентно связываются с рецепторами эстрогена, оказывая антиэстрогенное действие; 3) ингибируют синтез простагландина E<sub>2</sub>; 4) ингибируют фермент ароматазу (CYP19); 5) активируют фермент HSD17B2; 6) вызывают прямое ингибирование внутриядерного фактора каппа B (NF-κB), играющего ключевую роль в процессах воспаления и неоангиогенеза; 7) оказывают непосредственное влияние на эндометриозные очаги, вызывая дифференциацию стромальных клеток (децидуализацию) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что в конечном счете приводит к атрофии эндометрия.

В настоящее время только три гестагена рекомендованы для лечения эндометриоза — медроксипрогестерона ацетат (МПА), диенгест и дидрогестерон. Из них в России используют только диенгест для лечения эндометриоза по прямым показаниям, в других странах применяют и МПА, и дидрогестерон [16, 40, 41].

На стадии клинических исследований находится новая отечественная разработка — гестаген гестобутаноил в виде таблеток, не уступающий по эффективности зарубежному диенгесту. На экспериментальных моделях эндометриоза выявлено наличие у него двух метаболитов, один из которых — мегестрола ацетат, длительно циркулирующий в крови. Такое свойство препарата может обеспечить пролонгированность его гестагенного действия [17, 42–46].

## Гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) определяется некоторыми авторами как морфологическое и биологическое изменение эндометрия в результате длительной стимуляции эстрогенами на фоне прогестероновой недостаточности [47]. ГЭ — это предраковое состояние эндометрия. Цитологическая атипия с экспрессией таких маркеров, как пируваткиназа M2, β-катехин, а также наличие участков MELF (microcystic, elongated, fragmented glands) [48–50] представляются наиболее важными факторами перерождения гиперплазии в

карциному. Главной целью лечения женщин с ГЭ является не только сокращение частоты и интенсивности аномального маточного кровотечения, но и предотвращение перерождения эндометрия в опухоль. Механизм защитного действия прогестинов на эндометрий заключается в том, что они переводят эндометрий из фазы пролиферации в фазу секреции, вызывают так называемую секреторную трансформацию эндометрия. Второй механизм — антиэстрогенный, т.е. снижение митотического действия эстрогенов на эндометрий (см. рис. 2).

В России и за рубежом в качестве первой линии медикаментозной терапии рекомендован левоноргестрел в виде внутриматочной системы Мирена [51]. Левоноргестрел не уменьшает объем яичников и овариальный резерв, а также по сравнению с КОК незначительно понижает концентрацию антимюллерова гормона [52], что позволяет сохранять репродуктивную функцию молодым женщинам с ГЭ.

Так как важнейшей стратегией в лечении ГЭ является контроль потенциала малигнизации эндометрия, необходимо регулярное проведение иммуногистохимического исследования, в частности, определение таких маркеров, как PTEN, p53,  $\beta$ -катехин, Vcl-2, COX-2, p27, p21, MLH-1, -2 и -6, сурвивин, p16, а также экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , nPR-A, nPR-B) [53].

### Рак эндометрия и рак шейки матки

Рак эндометрия (РЭ) является самым распространенным видом новообразования в гинекологии, с каждым годом он выявляется все чаще [54]. Протективным, профилактическим фактором, снижающим риск развития РЭ, считается использование КОК, причем остаточный защитный эффект сохраняется до 30 лет после прекращения приема препарата [55].

В качестве первой линии медикаментозной терапии РЭ используют классические цитостатики — доксорубин, цисплатин, паклитаксел и другие, в качестве гормонотерапии — МПА, мегестрола ацетат, тамоксифен [56]. Лечение прогестинами достаточно эффективно: частота ответа составляет от 11 до 56% в зависимости от типа РЭ (наибольшая эффективность достигается при типе I РЭ — эндометриоидном). Таргетная терапия РЭ не дает хороших результатов: как свидетельствует анализ проведенных клинических исследований, частота ответов не превышает 33% с применением различных препаратов [54].

Данные клинических исследований неоднократно подтверждали эффективность МПА в терапии РЭ, особенно в качестве неоадьювантной терапии [57–59]. МПА активирует эстрогеновый стресс, блокирует передачу сигнала с эстрогенового рецептора за счет связывания с nPR-B и увеличивает экспрессию онкогенного белка SHOR, что может быть одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе противоопухолевого действия МПА при РЭ. В клетках, содержащих

nPR-B (nPR-B+), длинная некодирующая РНК (long noncoding RNAs — lncRNAs) lnc-CETP-3 вовлечена в этот процесс. Недавно были идентифицированы дифференциально экспрессируемые мРНК и lncRNAs, участвующие в сигнальных каскадах канцерогенеза, которые могут стать мишенью для противоопухолевых препаратов и, в частности, гестагенов [60].

Оптимальным режимом применения гестагенов при РЭ является ежедневный пероральный прием 200–400 мг МПА (Провера) или 160 мг мегестрола ацетата (Мегейс). Эффект прогестинотерапии начинает проявляться не ранее чем через 8–12 нед после начала приема препарата [61].

Применение гестагенов при раке молочной железы и раке шейки матки (РШМ) ограничено — накоплено недостаточно сведений об их влиянии на эти типы рака. Промежуточные результаты крупного (1000 пациенток) клинического исследования «Primary Progesterone Therapy for Operable Breast Cancer («Первичная терапия прогестероном при операбельном раке молочной железы») свидетельствуют, что терапия прогестероном значительно увеличивает безрецидивную продолжительность жизни пациенток с поражением лимфатических узлов, но не влияет на этот параметр у пациенток с первичным раком молочной железы без поражения лимфатических узлов [62].

Несмотря на то, что гидроксипрогестерона капроат имеет показания для лечения РШМ, согласно МКБ-10 C53 «Злокачественное новообразование шейки матки», в настоящее время в РФ гормональная терапия не входит в практические рекомендации по лечению этого заболевания [63]. Не используют также гормональную терапию и европейские сообщества онкологов [64]. И только при железистых формах РШМ рекомендуется 0,25% раствор оксипрогестерона капроата (17-ОПК) по индивидуальной схеме.

Механизм цитотоксического действия прогестерона (и его аналогов) заключается в индукции митохондриального апоптоза и блокировке перехода клеточного цикла от фазы G1 к S [65]. В прямом цитотоксическом действии прогестерона доказана роль регуляции экспрессии и активности рецептора транзитного катионного канала TRPM7 (transient receptor potential melastatin-subfamily member 7), который осуществляет запуск кислотоксического некроза в клетках РШМ. Прогестерон подавляет экспрессию TRPM7, тем самым переключая кислотоксический некроз опухолевых клеток на апоптоз [66]. В ряде исследований на клетках HeLa продемонстрировано цитотоксическое действие не только прогестерона, но и его синтетических производных, причем цитотоксический эффект наблюдается как при стимуляции эстрадиолом, так и без стимуляции [67, 68].

Перспективы применения гестагенов при РЭ связаны с совершенствованием режимов приема с учетом индивидуального статуса пациентки, а также с добавлением в схемы лечения других препаратов,

в частности метформина. Противоопухолевый механизм действия метформина точно не известен, но он, очевидно, связан с сигнальным путем mTOR. Метформин — это бигуанид, широко используемый в лечении сахарного диабета 2-го типа. Анализ нескольких недавних эпидемиологических исследований [19, 69, 70] показал, что метформин снижает риск развития рака и смертность от него при гиперплазии и карциноме эндометрия у больных диабетом.

Так как частота возникновения РЭ у молодых пациенток часто коррелирует с ожирением, резистентностью к инсулину и нарушением метаболизма глюкозы (84, 83 и 78% соответственно), эти провоцирующие факторы являются многообещающей мишенью для лечения и профилактики данного заболевания метформином [71–73].

### Гормонозаместительная терапия

Роль гестагенов в ГЗТ заключается преимущественно в защите эндометрия от опухолевого перерождения, антиминералкортикоидном действии, предотвращении остеопороза, снятии психоэмоциональных и вазомоторных симптомов [74].

Экспертом в области клинических исследований прогестерона при ГЗТ является профессор Jerilyn S. Prior из университета Британской Колумбии (Ванкувер, Канада). Она обнаружила, что прогестерон в составе ГЗТ эффективно снижает вазомоторные симптомы у женщин в перименопаузе, предотвращает остеопороз, способствуют нормализации сна, устранению чувства тревоги [75]. Показано положительное действие прогестерона на физиологические функции, психоэмоциональное состояние и продолжительность жизни даже у трансгендерных женщин [76].

Также прогестины эффективны в лечении вторичной аменореи: препаратом выбора является вагинальный прогестерон — гель Крайнон [77].

### Вспомогательные репродуктивные технологии

В современной медицине ВРТ используют все чаще. Протоколы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), искусственной инсеминации, криопереноса эмбрионов постоянно совершенствуются, о чем свидетельствует целый ряд инициированных и завершенных клинических исследований [78, 79].

Большинство циклов ВРТ сопровождается формированием недостаточности лютеиновой фазы цикла, особенно при проведении стимуляции суперовуляции или программы криопереноса эмбрионов, что требует гестагенной терапии, поэтому препараты гестагенов широко применяют у женщин с бесплодием при использовании ВРТ [80]. Прогестерон снижает уровень ER- $\alpha$ , увеличивает экспрессию рецепторов прогестерона, повышая тем самым чувствительность эндометрия к прогестерону и рецептивность слизистой оболочки матки. В противоположность пролифера-

тивному эффекту эстрогена действие прогестерона способствует дифференцировке ткани эндометрия с инактивацией эстрадиола через стромальные прогестероновые рецепторы, появлению и созреванию пиноподий, обеспечивает подготовку эндометрия к имплантации эмбриона [81]. Прогестины увеличивают не только рецептивность эндометрия, но и его толщину, что является важным фактором, обеспечивающим успешную имплантацию эмбриона [82, 83].

Таким образом, ВРТ — относительно новая нозологическая группа для клинического применения гестагенов и их эффективность для повышения рождаемости не вызывает сомнений.

### Неклассические фармакологические эффекты прогестинов — платформа для новых клинических испытаний

Перспективы клинического применения гестагенов обусловлены обнаружением новых мишеней действия прогестерона на иммунную, сердечно-сосудистую систему, ЦНС, а также специфическим, уникальным действием на метаболизм лекарственных средств, включающим как системы цитохромов, так и ферменты и белки лекарственной устойчивости, такие как Р-гликопротеин, BCRP-белок, MRP-белки и другие.

**Иммунomodулирующее действие прогестинов** прежде всего связано с подавлением избыточного иммунного ответа: ингибированием активации и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенные и иммунные стимулы, что играет важную роль в сохранении плода, так как цитокин-опосредованные иммунологические реакции являются причиной 40–60% всех случаев идиопатических повторных спонтанных выкидышей.

В последние годы выявлено, что материнская иммунная толерантность к плоду является ключевым фактором, способствующим его развитию. Успешно прогрессирующая беременность сопровождается подавлением активности Т-хелперов 1-го типа (Th1) и усилением активности Th2. Так, у женщин со спонтанным повторным выкидышем отмечено повышение уровня Th1-цитокинов, IL-2 и интерферона- $\gamma$  и понижение уровня Th2-цитокинов и IL-10 [84].

Специфическое ингибирование прогестероном экспрессии цитокинов и хемокинов IL-6, IL-8, CCL2, CXCL1, CXCL2 в эндотелиальных клетках свидетельствует о том, что прогестины являются противовоспалительными агентами в эндотелии с потенциалом подавления транспорта иммунных клеток в ткани [85]. Противовоспалительный эффект прогестерона подтвержден в исследовании J.W. VanLandingham с соавт.: прогестерон стимулирует экспрессию мембранного белка CD55 в мозге крыс — мощного ингибитора конвертаз системы комплемента, в результате чего тормозится воспалительный каскад [86].

Специфическое регулирование прогестероном синтеза цитокинов может оказаться решающим в борьбе



с цитокиновым штормом при сепсисе и вирусных заболеваниях, таких как COVID-19. Одной из основных причин гибели пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, является развитие избыточного иммунного ответа — цитокинового шторма, который приводит к тяжелым повреждениям жизненно важных органов. Фармакологическая коррекция цитокинового шторма при тяжелых формах COVID-19 позволит сохранить жизни инфицированных и добиться стабилизации и улучшения состояния пациентов.

Среди препаратов, предлагаемых для фармакологической коррекции цитокинового шторма при заражении SARS-CoV-2, называют глюкокортикоиды, известные своей выраженной противовоспалительной активностью. Однако одновременно их сильное иммунодепрессивное действие может ограничивать возможности применения глюкокортикоидов [87]. Другие используемые для этой цели препараты (противомалярийное средство гидроксихлорихинон и противоопухолевый цитостатик этопозид) также имеют серьезные побочные токсические эффекты [88, 89].

В связи с этим представляется целесообразным оценить возможность производных гестагенов (они хорошо переносятся и действуют как избирательные иммуномодуляторы) для иммунной коррекции цитокинового шторма. Показано, что некоторые производные прогестерона обладают выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью благодаря уникальному действию, связанному с блокированием протонной помпы митохондрий, регуляцией внутриклеточного pH, активности лизосомальных ферментов, toll-подобных рецепторов иммунных клеток и других [90–92].

#### **Нейропротекторное действие прогестинов.**

Прогестерон также синтезируется в нейронах и глиальных клетках и является нейростероидом. Метаболиты прогестерона — 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон и 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -тетрагидропрогестерон (аллопрегнанолон) — оказывают нейропротекторное действие при черепно-мозговых травмах; травмах спинного мозга; при ишемических повреждениях головного и спинного мозга; при нейродегенеративных болезнях, включая атеросклероз сосудов головного мозга, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Прогестерон снижает отек мозга, воспаление, прооксидантную активность метаболитов, восстанавливает мембранный потенциал митохондрий, регулирует белки гемостаза и способствует выживанию новообразованных нейронов, участвуют в созревании и миелировании нейронов. Аллопрегнанолон является позитивным аллостерическим модулятором GABA<sub>A</sub>-рецепторов (рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, представляющих из себя каналы ионов хлора). В результате на многие функции в мозге прогестерон и аллопрегнанолон действуют синергично через прогестиновые и GABA<sub>A</sub>-рецепторы [93].

В ЦНС человека обнаружены все пять типов мембранных рецепторов с некоторыми различиями в уровне их экспрессии и распределении, а также

MAPR — PGRMC1, PGRMC2, неудезин и неферрицин. Их функции до конца не определены, но есть сведения, что они участвуют в синтезе и переносе гема, подавлении индуцированной клеточной гибели и процессов апоптоза в клетках [9].

Другими важными функциями прогестерона в ЦНС являются модуляция активности нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг фактор, регуляция секреции лютеинизирующего гормона, а также регуляция обмена моноаминов — дофамина и серотонина [94].

**Влияние гестагенов на канцерогенез** связано с пролиферацией, апоптозом и эпителиально-мезенхимальным переходом в опухолевых клетках РЭ, рака молочной железы, РШМ. Основные механизмы противоопухолевого действия гестагенов обусловлены снижением прогестероновых рецепторов pPR-A и эстрогеновых ER- $\beta$ , индукцией апоптоза за счет стимуляции продукции активных форм кислорода в высоких дозах [95]. Мегестрола ацетат и МПА в высоких дозах также оказывают прямое рецептор-опосредованное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, в низких дозах — снижают секрецию и образование эстрогенов, уменьшают выработку гормонов роста, увеличивают продукцию факторов некроза опухоли. Индукция прогестероном компонентов системы Fas/FasL повышает чувствительность клеток-мишеней к апоптотическим сигналам. Прогестерон может выступать в роли регулятора альтернативного сплайсинга гена рецептора фактора роста TGF- $\beta$ . Кроме того, прогестины регулируют активность ферментов клеток-мишеней, задействованных в процессах проведения сигнала гибели клеток, модулируя ответ клетки на апоптотический сигнал [96].

Прогестерон и его синтетические аналоги могут запускать митохондриальный путь апоптоза. Падение мембранного потенциала митохондрий приводит к образованию активных форм кислорода и высвобождению апоптогенных факторов (выход цитохрома С и активация каспаз), служащих сигналом для активации финальной (эффektorной) стадии апоптоза. Существующие модели митохондриальной реализации программы апоптоза учитывают действие семейства регуляторных белков Bcl-2, которые самостоятельно или с помощью других белков митохондрий (переносчиков аденилового нуклеотида ANT, потенциал-зависимых анионных каналов VDAC) нарушают гомеостаз митохондрий [95]. Установлено наличие у стероидных гормонов, в частности у прогестерона, внегеномных эффектов, затрагивающих направленные на реализацию апоптоза процессы в митохондриях за счет влияния на ионные потоки Ca<sup>2+</sup> и K<sup>+</sup>, с одной стороны, и экспрессию митохондриальных факторов апоптоза (семейство Bcl-2) — с другой [97]. Последние полученные нами данные свидетельствуют о существовании мембранных рецепторов прогестерона, локализация которых, в том числе на мембране митохондрий, может определять влияние гестагенов на

транскрипцию митохондриальных генов и метаболические процессы в митохондриях [98].

Прогестерон участвует в регуляции четырех основных сигнальных путей канцерогенеза: PI3K/AKT, Ras/Raf/MEK/ERK, WNT/ $\beta$ -катенина и VEGF. Путь PI3K/AKT активирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМХ), опосредованный трансформирующим фактором роста бета (TGF- $\beta$ ). Прогестерон блокирует ЭМХ, в том числе благодаря ингибирующему действию на TGF- $\beta$ . *In vitro* прогестерон блокирует передачу сигналов TGF- $\beta$  через 72 ч после обработки клеток рака эндометрия Ishikawa, а также эффективно подавляет жизнеспособность и инвазию раковых клеток эндометрия при повышенной экспрессии E-кадгерина [99].

Помимо блокады ЭМХ, прогестерон стимулирует иммунную защиту, повышая продукцию опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (TIL — tumour infiltrating lymphocyte) [100]. Кроме того, в противоопухолевом эффекте прогестерона играет роль его регуляторное действие на так называемую длинную некодирующую РНК — NEAT1/microRNA-146b-5p, которая опосредует Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальный путь [101]. Показано, что после инкубации с 20 мкМ прогестерона в клетках рака эндометрия Ishikawa значительно снижается уровень экспрессии генов *NEAT1*, *miR-146b-5p*, *LEF1*, *c-myc* и *MMP9* сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина и клеточный цикл клеток тормозится в фазе G0/G1 [101].

Другой аспект возможного клинического применения гестагенов в онкологии — использование их в качестве химиосенсибилизаторов опухолевых клеток, т.е. соединений, повышающих чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии. Как известно, существенным ограничением эффективности противоопухолевой терапии является возникновение устойчивости опухолевых клеток к применяемым препаратам — феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [102]. МЛУ обусловлена гиперэкспрессией Р-гликопротеина, МРП-белков (MRP — multydrug resistance proteins), BCRP-белка (breast cancer resistance protein) и других трансмембранных транспортеров.

За последние четыре десятилетия синтезированы ингибиторы Р-гликопротеина 1–4-го поколений, однако все эти соединения в клинических испытаниях показали недостаточную эффективность и высокую токсичность [103, 104].

Эффективным модулятором МЛУ является прогестерон, так как большинство вышеуказанных белков-транспортеров имеют специфический сайт связывания прогестерона [102]. Известно, что прогестерон регулирует как экспрессию мРНК Р-гликопротеина, так и уровень его белка [105] и снижает BCRP-опосредованную МЛУ путем подавления экспрессии BCRP в клетках рака молочной железы, угнетая транскрипцию за счет связывания с прогестероновым промотором в гене, кодирующим BCRP [106]. В нашей работе было показано, что помимо собственной цитостатической активности на опухолевые клетки

гестагены МПА, прогестерон, гестаген гестобутаноил проявляют химиосенсибилизирующую активность, увеличивая цитотоксическое действие цисплатина и этопозида на 20–50%, и, следовательно, могут применяться совместно с цитостатиками на первых этапах химиотерапии [102].

Так как одним из факторов развития МЛУ является активация сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина [107–109], ингибирующее влияние прогестерона на данный сигнальный путь также может быть перспективным аспектом клинического применения прогестиннов как химиосенсибилизаторов.

## Заключение

Клиническое применение гестагенов затрагивает несколько областей — акушерство и гинекологию, онкологию, их используют в процедурах ВРТ, при кахексии и анорексии у раковых больных и больных СПИДом.

Открытие мембранных, митохондриальных, а также мембранассоциированных рецепторов прогестерона, а также углубленное изучение механизмов их действия в сигнальных путях способствуют получению новых знаний о реализации фармакологических эффектов прогестиннов. С учетом новых сведений о регуляции прогестероном МЛУ открывается возможность применения прогестиннов как химиосенсибилизаторов в противоопухолевой терапии и в качестве кардио-, нейро- и гепатопротекторов. Данные о регуляции прогестероном иммунной системы (иммунодепрессивное действие) могут способствовать расширению показаний для назначения прогестиннов, в частности для борьбы с вирусными и аутоиммунными заболеваниями.

Роль прогестерона в организме трудно переоценить, так как данный половой гормон способствует нормальному развитию беременности — важнейшему физиологическому процессу в биологии.

**Финансирование исследования.** Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №19-015-00195.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

1. Casado-Espada N.M., de Alarcón R., de la Iglesia-Larrad J.I., Bote-Bonaachea B., Montejo Á.L. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: a review. *J Clin Med* 2019; 8(6): 908, <https://doi.org/10.3390/jcm8060908>.
2. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric* 2018; 21(4), <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1462792>.
3. Carp H.J.A. Progestogens in luteal support. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020; 21(4): 380–384, <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0067>.
4. Garcia J.M., Shamliyan T.A. Off-label megestrol in patients with anorexia-cachexia syndrome associated with

malignancy and its treatments. *Am J Med* 2018; 131(6): 623–629. e1, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.028>.

5. Карева Е.Н., Булгакова В.А., Гуророва Д.С., Олейникова О.М., Кононова И.Н., Горбунов А.А., Бреусенко В.Г., Фисенко В.П. Мембранный рецептор прогестерона PGRMC1 — потенциальная мишень лекарственных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2020; 83(6): 19–29, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-19-29>.

Kareva E.N., Bulgakova V.A., Gutorova D.S., Oleinikova O.M., Kononova I.N., Gorbunov A.A., Breusenko V.G., Fisenko V.P. Progesterone membrane receptor PGRMC1: potential drug target. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2020; 83(6): 19–29, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-19-29>.

6. Pedroza D.A., Subramani R., Lakshmanaswamy R. Classical and non-classical progesterone signaling in breast cancers. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9): 2440, <https://doi.org/10.3390/cancers12092440>.

7. Petersen S.L., Intlekofer K.A., Moura-Conlon P.J., Brewer D.N., Del Pino Sans J., Lopez J.A. Novel progesterone receptors: neural localization and possible functions. *Front Neurosci* 2013; 7: 164, <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00164>.

8. Pang Y., Dong J., Thomas P. Characterization, neurosteroid binding and brain distribution of human membrane progesterone receptors  $\delta$  and  $\epsilon$  (mPR $\delta$  and mPR $\epsilon$ ) and mPR $\delta$  involvement in neurosteroid inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2013; 154(1): 283–295, <https://doi.org/10.1210/en.2012-1772>.

9. Ryu C.S., Klein K., Zanger U.M. Membrane associated progesterone receptors: promiscuous proteins with pleiotropic functions — focus on interactions with cytochromes P450. *Front Pharmacol* 2017; 8: 159, <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00159>.

10. Thejer B.M., Adhikary P.P., Kaur A., Teakel S.L., Van Oosterum A., Seth I., Pajic M., Hannan K.M., Pavy M., Poh P., Jazayeri J.A., Zaw T., Pascovici D., Ludescher M., Pawlak M., Cassano J.C., Turnbull L., Jazayeri M., James A.C., Coorey C.P., Roberts T.L., Kinder S.J., Hannan R.D., Patrick E., Molloy M.P., New E.J., Fehm T.N., Neubauer H., Goldys E.M., Weston L.A., Cahill M.A. PGRMC1 phosphorylation affects cell shape, motility, glycolysis, mitochondrial form and function, and tumor growth. *BMC Mol and Cell Biol* 2020; 21(1): 24, <https://doi.org/10.1186/s12860-020-00256-3>.

11. Idkowiak J., Randell T., Dhir V., Patel P., Shackleton C.H., Taylor N.F., Krone N., Arlt W. A missense mutation in the human cytochrome b5 gene causes 46,XY disorder of sex development due to true isolated 17,20 lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): E465–E475, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2413>.

12. Price T., Dai Q. The role of a mitochondrial progesterone receptor (PR-M) in progesterone action. *Semin Reprod Med* 2015; 33(3): 185–194, <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552583>.

13. Ren J., Chung-Davidson Y.W., Jia L., Li W. Genomic sequence analyses of classical and non-classical lamprey progesterone receptor genes and the inference of homologous gene evolution in metazoans. *BMC Evol Biol* 2019; 19(1): 136, <https://doi.org/10.1186/s12862-019-1463-7>.

14. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76(7): 636–652, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.03.001>.

15. Сметник А.А. Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов. *Медицинский совет* 2016; 12: 95–97, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-12-95-97>.

Smetnik A.A. Contraception with drospirenone: effect on the body weight and some lipid metabolism indicators. *Meditsinskiy sovet* 2016; 12: 95–97, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-12-95-97>.

16. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. *Проблемы эндокринологии* 2018; 64(1): 54–61, <https://doi.org/10.14341/probl201864154-61>.

Fedotcheva T.A., Shimanovskiy N.L. Gestagens in the treatment of endometriosis. *Problemy endokrinologii* 2018; 64(1): 54–61, <https://doi.org/10.14341/probl201864154-61>.

17. Stepanova E.S., Makarenkova L.M., Chistyakov V.V., Fedotcheva T.A., Parshin V.A., Shimanovskiy N.L. Metabolism of gestobutanol, a novel drug of progestin group. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 48–54, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.06>.

18. Trojano G., Olivieri C., Tinelli R., Damiani G.R., Pellegrino A., Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed* 2019; 90(4): 405–410, <https://doi.org/10.23750/abm.v90i4.7800>.

19. Mitsuhashi A., Kawasaki Y., Hori M., Fujiwara T., Hanaoka H., Shozu M. Medroxyprogesterone acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: trial protocol for a prospective, randomised, open, blinded-endpoint design, dose-response trial (FELICIA trial). *BMJ Open* 2020; 10(2): e035416, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035416>.

20. Mitsuhashi A., Habu Y., Kobayashi T., Kawarai Y., Ishikawa H., Usui H., Shozu M. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(6): e90, <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e90>.

21. Stepan J.J., Hruskova H., Kverka M. Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17(6): 465–473, <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00549-3>.

22. Ruiz-García V., López-Briz E., Carbonell-Sanchis R., Bort-Martí S., González-Perales J.L. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(3): 444–452, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12292>.

23. Tuca A., Jimenez-Fonseca P., Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(3): 625–636, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.015>.

24. Yang H.C., Liu J.C., Liu F.S. Fertility-preserving treatment of stage IA, well-differentiated endometrial carcinoma in young women with hysteroscopic resection and high-dose progesterone therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58(1): 90–93, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.017>.

25. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 27(1): 35–48, <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0038>.

26. Wang X., Luo Q., Bai W. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(4): 794–802, <https://doi.org/10.1111/jog.13909>.



27. Abdelhakim A.M., Abd-ElGawad M., Hussein R.S., Abbas A.M. Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(5): 389–397, <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1727879>.
28. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S., Christiansen O.B., Small R., Brewin J., Roberts T.E., Dhillon-Smith R., Harb H., Noordali H., Papadopolou A., Eapen A., Prior M., Di Renzo G.C., Hinshaw K., Mol B.W., Lumsden M.A., Khalaf Y., Shennan A., Goddijn M., van Wely M., Al-Memar M., Bennett P., Bourne T., Rai R., Regan L., Gallos I.D. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(2): 167–176, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>.
29. Lee H.J., Park T.C., Kim J.H., Norwitz E., Lee B. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3616875, <https://doi.org/10.1155/2017/3616875>.
30. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H., Middleton L.J., Gallos I.D., Williams H., Eapen A.K., Roberts T., Ogwulu C.C., Goranitis I., Daniels J.P., Ahmed A., Bender-Atik R., Bhatia K., Bottomley C., Brewin J., Choudhary M., Crosfill F., Deb S., Duncan W.C., Ewer A., Hinshaw K., Holland T., Izzat F., Johns J., Kriedt K., Lumsden M.A., Manda P., Norman J.E., Nunes N., Overton C.E., Quenby S., Rao S., Ross J., Shahid A., Underwood M., Vaithilingam N., Watkins L., Wykes C., Horne A., Jurkovic D. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med* 2019; 380(19): 1815–1824, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813730>.
31. Egarter C. Progestogen-only pills: which progestogen would be ideal. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020, <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0042>.
32. Шимановский Н.Л., Свистунов А.А., Наполов Ю.К. *Новые достижения в гормональной контрацепции*. М; 2013. Shimanovskiy N.L., Svistunov A.A., Napolov Yu.K. *Novye dostizheniya v gormonal'noy kontratsepsii* [New achievements in hormonal contraception]. Moscow; 2013.
33. Chen M.J., Hsia J.K., Creinin M.D. Etonogestrel implant use in women primarily choosing a combined oral contraceptive pill: a proof-of-concept trial. *Contraception* 2018; 97(6): 533–537, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.02.009>.
34. Floyd J.L., Beasley A.D., Swaim L.S., Turrentine M.A., Nijjar J.B. Association of immediate postpartum etonogestrel implant insertion and venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): 1275–1280, <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003760>.
35. Louw-du Toit R., Hapgood J.P., Africander D. A direct comparison of the transcriptional activities of progestins used in contraception and menopausal hormone therapy via the mineralocorticoid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526(2): 466–471, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.100>.
36. Secura G.M., Allsworth J.E., Madden T., Mullersman J.L., Peipert J.F. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 115.e1–115.e1157, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.017>.
37. Bahar Y.Z., Gold M.A. Providing long-acting reversible contraception to adolescents: a review. *Clin Obstet Gynecol* 2020; 63(3): 561–573, <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000541>.
38. Festin M.P.R. Overview of modern contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 66: 4–14, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.004>.
39. Savilova A.M., Yushina M.N., Rudimova Y.V., Khabas G.N., Chuprynin V.D., Sukhikh G.T. Characteristics of multipotent mesenchymal stromal cells isolated from human endometrium and endometriosis lesions. *Bull Exp Biol Med* 2016; 161(4): 610–615, <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3469-0>.
40. Guo H., Li J., Shen X., Cong Y., Wang Y., Wu L., Li B., Gao H., Ma M., Zhang W., Mao X., Fu Y., Lyu Q., Chai W., Kuang Y. Efficacy of different progestins in women with advanced endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization — a single-center non-inferiority randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 129, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00129>.
41. Dianat S., Fox E., Ahrens K.A., Upadhyay U.D., Zlidar V.M., Gallo M.F., Stidd R.L., Moskosky S., Dehlendorf C. Side effects and health benefits of depot medroxyprogesterone acetate: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2019; 133(2): 332–341, <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003089>.
42. Шимановский Н.Л., Федотчева Т.А., Семейкин А.В., Паршин В.А., Шеина Н.И., Скрыбина Э.Г. *Пероральная форма гестаген-содержащей композиции для лечения женщин с состояниями гестагенной недостаточности и способ ее получения*. Патент РФ 2684917. 2019. Shimanovskiy N.L., Fedotcheva T.A., Semeykin A.V., Parshin V.A., Sheina N.I., Skryabina E.G. *Oral form of gestagen-containing composition for treating women with conditions of gestagen insufficiency and method for preparing it*. Patent RU 2684917. 2019.
43. Шеина Н.И., Паршин В.А., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Влияние нового лекарственного средства стероидной структуры гестобутаноил для гормональной заместительной терапии гестагенной недостаточности на развитие плода и потомства в эксперименте на крысах. *Токсикологический вестник* 2019; 2: 28–36, <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-2-28-36>.
44. Шеина Н.И., Паршин В.А., Колесникова В.В., Мясина Л.И., Сазонова Л.П., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Оценка генеративной функции самок крыс при внутрижелудочном введении таблетированного стероида Гестобутаноила с гестагенной активностью. *Химико-фармацевтический журнал* 2020; 54(5): 11–15, <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-5-11-15>.
45. Шеина Н.И., Паршин В.А., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Костяева М.Г., Семейкин А.В., Самойликов Р.В.,



Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Оценка токсичности нового гестагена Гестобутаноила в эксперименте на крысах и мышах. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(11): 18–25, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-11-18-25>.

Sheina N.I., Parshin V.A., Rybakov Yu.L., Gukasov V.M., Kostyaeva M.G., Semeykin A.V., Samoylikov R.V., Fedotcheva T.A., Shimanovskiy N.L. Evaluation of the toxicity of new progestogen gestobutanoil in experiments on rats and mice. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(11): 18–25, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-11-18-25>.

46. Петросян М.А., Балашова Н.Н., Полянских Л.С., Базиян Е.В., Траль Т.Г., Фасакхудинова Л.Х., Разыграев А.В., Сапронов Н.С. Влияние аналогов прогестерона на эндометриодные гетеротопии в экспериментальной модели эндометриоза. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(7): 14–19, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-14-19>.

Petrosyan M.A., Balashova N.N., Polyanskikh L.S., Baziyani E.V., Tral' T.G., Fasakhudinova L.Kh., Razygraev A.V., Sapronov N.S. Effect of progesterone analogs on endometrioid heterotopias in an experimental model of endometriosis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(7): 14–19, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-14-19>.

47. Lee S.Y., Kim M.K., Park H., Yoon B.S., Seong S.J., Kang J.H., Jun H.S., Park C.T. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *J Gynecol Oncol* 2010; 21(2): 102–105, <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.102>.

48. Lai Y.J., Chou Y.C., Lin Y.J., Yu M.H., Ou Y.C., Chu P.W., Wu C.C., Wang Y.C., Chao T.K. Pyruvate kinase M2 expression: a potential metabolic biomarker to differentiate endometrial precancer and cancer that is associated with poor outcomes in endometrial carcinoma. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(23): 4589, <https://doi.org/10.3390/ijerph16234589>.

49. Travaglino A., Raffone A., Saccone G., Mascolo M., D'Alessandro P., Arduino B., Mollo A., Insabato L., Zullo F. Nuclear expression of  $\beta$ -catenin in endometrial hyperplasia as marker of premalignancy. *APMIS* 2019; 127(11): 699–709, <https://doi.org/10.1111/apm.12988>.

50. Zaino R.J. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33(4): 357–364, <https://doi.org/10.1097/pgp.000000000000137>.

51. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T. *Endometrial hyperplasia, management of (green-top guideline No. 67)*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016; URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>.

52. Landersoe S.K., Forman J.L., Birch Petersen K., Larsen E.C., Nøhr B., Hvidman H.W., Nielsen H.S., Nyboe Andersen A. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25(1): 65–71, <https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1702158>.

53. Коренная В.В., Масс Е.Е., Колода Ю.А., Полевцова Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 3: 34–39.

Korennyaya V.V., Mass E.E., Koloda Yu.A., Poletova T.N.

Hyperplastic endometrial processes: the new approach to the problem. *Effektivnaa farmakoterapiya* 2018; 3: 34–39.

54. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387(10023): 1094–1108, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00130-0).

55. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2018; 21(4): 321–325, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446932>.

56. Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли* 2017; 7(3-S2): 168–180.

Nechushkina V.M., Den'gina N.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G., Tyulyandina A.S., Ul'rikh E.A., Fedenko A.A., Khokhlova S.V. Practical recommendations for drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennyye opukholi* 2017; 7(3-S2): 168–180.

57. Tamauchi S., Kajiyama H., Utsumi F., Suzuki S., Niimi K., Sakata J., Mizuno M., Shibata K., Kikkawa F. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44(1): 151–156, <https://doi.org/10.1111/jog.13473>.

58. Yamagami W., Susumu N., Makabe T., Sakai K., Nomura H., Kataoka F., Hirasawa A., Banno K., Aoki D. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol* 2018; 29(2): e21, <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e21>.

59. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013; 34(1): 130–162, <https://doi.org/10.1210/er.2012-1043>.

60. Cao W., Gao W., Zheng P., Sun X., Wang L. Medroxyprogesterone acetate causes the alterations of endoplasmic reticulum related mRNAs and lncRNAs in endometrial cancer cells. *BMC Med Genomics* 2019; 12(1): 163, <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0601-9>.

61. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия. *Практическая онкология* 2004; 5(1): 41–51.

Urmanceeva A.F. Endometrial cancer drug therapy. *Prakticheskaya onkologiya* 2004; 5(1): 41–51.

62. Badwe R., Hawaldar R., Parmar V., Nadkarni M., Shet T., Desai S., Gupta S., Jalali R., Vanmali V., Dikshit R., Mitra I. Single-injection depot progesterone before surgery and survival in women with operable breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2845–2851, <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0738>.

63. Хохлова С.В., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли* 2017; 7(3-S2): 158–167.

Khokhlova S.V., Den'gina N.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Tyulyandina A.S., Urmanceeva A.F. Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* 2017; 7(3-S2): 158–167.

64. Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Вербитская Е.А., Микая Н.А., Михайлов А.В., Ильин А.Б., Гамзатова З.Н., Янкевич Ю.В., Артемьева А.С., Королькова Е.Н. Персонализация в лечении рака шейки матки во время беременности. *Вопросы онкологии* 2015; 61(3): 486–493.
- Ulrikh E.A., Berlev I.V., Urmanceeva A.F., Verbitskaya E.A., Mikaya N.A., Mikhailov A.V., Iliin A.B., Gamzatova Z.N., Yankevich Yu.V., Artemieva A.S., Korolkova E.N. Personalization in treatment for cervical cancer during pregnancy. *Voprosy onkologii* 2015; 61(3): 486–493.
65. Liu Y., Tian L.B., Yang H.Y., Zhang H.P. Effects of estradiol and progesterone on the growth of HeLa cervical cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(17): 3959–3965.
66. Numata T., Sato-Numata K., Okada Y. TRPM7 is involved in acid-induced necrotic cell death in a manner sensitive to progesterone in human cervical cancer cells. *Physiol Rep* 2019; 7(13): e14157, <https://doi.org/10.14814/phy2.14157>.
67. Федотчева Т.А., Свешникова Е.Д., Шеина Н.И., Соколов М.Н., Кудрявцев К.В., Федотчева Н.И., Шимановский Н.Л. Синтез и цитостатическая активность новых производных 17-ацетата мепрегенола в отношении культуры опухолевых клеток HeLa. *Химико-фармацевтический журнал* 2020; 54(2): 17–23, <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-2-17-23>.
- Fedotcheva T.A., Sveshnikova E.D., Sheina N.I., Sokolov M.N., Kudryavtsev K.V., Fedotcheva N.I., Shimanovskiy N.L. Synthesis and cytostatic activity of new derivatives of mepregenol 17-acetate with respect to HeLa cancer cells. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* 2020; 54(2): 17–23, <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-2-17-23>.
68. Семейкин А.В., Федотчева Т.А., Тихонов Д.А., Карева Е.Н., Шимановский Н.Л., Левина И.С., Куликова Л.Е., Заварзин И.В. Синтез и цитостатическая активность ряда прегна-д'-пентаранов на культуре клеток HeLa. *Химико-фармацевтический журнал* 2014; 48(6): 9–13.
- Semeikin A.V., Fedotcheva T.A., Tikhonov D.A., Kareva E.N., Shimanovskiy N.L., Levina I.S., Kulikova L.E., Zavarzin I.V. Synthesis and cytostatic activity of some pregna-d'-pentaranes on HeLa cell culture. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* 2014; 48(6): 9–13.
69. Yang B.Y., Gulnazi Y., Du Y., Ning C.C., Cheng Y.L., Shan W.W., Luo X.Z., Zhang H.W., Zhu Q., Ma F.H., Liu J., Sun L., Yu M., Guan J., Chen X.J. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG* 2020; 127(7): 848–857, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16108>.
70. Petchsila K., Prueksaritanond N., Insin P., Yanaranop M., Chotikawichean N. Effect of metformin for decreasing proliferative marker in women with endometrial cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(3): 733–741, <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.733>.
71. Zhao Y., Sun H., Feng M., Zhao J., Zhao X., Wan Q., Cai D. Metformin is associated with reduced cell proliferation in human endometrial cancer by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(5): 428–432, <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409714>.
72. Lheureux S., Oza A.M. Endometrial cancer-targeted therapies myth or reality? Review of current targeted treatments. *Eur J Cancer* 2016; 59: 99–108, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.016>.
73. Lee D.Y., Lee T.S. Associations between metabolic syndrome and gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2020; 63(3): 215–224, <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.215>.
74. Horwitz K.B., Sartorius C.A. 90 years of progesterone: progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, future. *J Mol Endocrinol* 2020; 65(1): T49–T63, <https://doi.org/10.1530/jme-20-0104>.
75. Prior J.C. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2018; 21(4): 358–365, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1472567>.
76. Prior J.C. Progesterone is important for transgender women's therapy-applying evidence for the benefits of progesterone in ciswomen. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4): 1181–1186, <https://doi.org/10.1210/je.2018-01777>.
77. Warren M.P., Biller B.M., Shangold M.M. A new clinical option for hormone replacement therapy in women with secondary amenorrhea: effects of cyclic administration of progesterone from the sustained-release vaginal gel Crinone (4% and 8%) on endometrial morphologic features and withdrawal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1): 42–48, [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70147-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70147-x).
78. Farquhar C., Rombauts L., Kremer J.A., Lethaby A., Ayeleke R.O. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5(5): CD006109, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006109.pub3>.
79. Zolton J.R., Lindner P.G., Terry N., DeCherney A.H., Hill M.J. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; 113(2): 417–425.e1, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.042>.
80. Сыркашева А.Г., Петросян Я.А., Долгушина Н.В. Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология* 2019; 21(2): 76–79, <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.2.190238>.
- Syrkasheva A.G., Petrosyan Y.A., Dolgushina N.V. Gestagens in assisted reproductive technology programs. *Ginekologiya* 2019; 21(2): 76–79, <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.2.190238>.
81. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции* 2018; 24(6): 67–75, <https://doi.org/10.17116/repro20182406167>.
- Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Problemy reprodukcii* 2018; 24(6): 67–75, <https://doi.org/10.17116/repro20182406167>.
82. Храмова А.Ю., Башмакова Н.В. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах врт (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2019; 25(4): 69–76, <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>.
- Khramtsova A.Yu., Bashmakova N.V. Global view on the problem of “thin” endometrium: solutions to the problem in assisted reproductive technology (literature review). *Problemy reprodukcii* 2019; 25(4): 69–76, <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>.

**83.** Методические рекомендации по определению специфической фармакологической активности стероидных гормонов и их антагонистов. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н. М: Гриф и К; 2012; с. 702–711.

Metodicheskie rekomendatsii po opredeleniyu spetsificheskoy farmakologicheskoy aktivnosti steroidnykh gormonov i ikh antagonistov. V kn.: *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for determining the specific pharmacological activity of steroid hormones and their antagonists. In: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Pod red. Mironova A.N. [Mironov A.N. (editor)]. Moscow: Grif i K; 2012; p. 702–711.

**84.** Arab H., Alharbi A.J., Oraif A., Sagr E., Al Madani H., Abduljabbar H., Bajouh O.S., Faden Y., Sabr Y. The role of progestogens in threatened and idiopathic recurrent miscarriage. *Int J Womens Health* 2019; 11: 589–596, <https://doi.org/10.2147/ijwh.s224159>.

**85.** Goddard L.M., Ton A.N., Org T., Mikkola H.K.A., Iruela-Arispe M.L. Selective suppression of endothelial cytokine production by progesterone receptor. *Vascul Pharmacol* 2013; 59(1–2): 36–43, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.06.001>.

**86.** VanLandingham J.W., Cekic M., Cutler S., Hoffman S.W., Stein D.G. Neurosteroids reduce inflammation after TBI through CD55 induction. *Neurosci Lett* 2007; 425(2): 94–98, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.045>.

**87.** Qin Y.Y., Zhou Y.H., Lu Y.Q., Sun F., Yang S., Harypursat V., Chen Y.K. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1080–1086, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000791>.

**88.** Erickson T.B., Chai P.R., Boyer E.W. Chloroquine, hydroxychloroquine and COVID-19. *Toxicol Commun* 2020; 4(1): 40–42, <https://doi.org/10.1080/24734306.2020.1757967>.

**89.** Zhao W., Cong Y., Li H.M., Li S., Shen Y., Qi Q., Zhang Y., Li Y.Z., Tang Y.J. Challenges and potential for improving the druggability of podophyllotoxin-derived drugs in cancer chemotherapy. *Nat Prod Rep* 2020, <https://doi.org/10.1039/d0np00041h>.

**90.** Огурцов С.И., Духанин А.С., Левина И.С., Шимановский Н.Л. Влияние синтетических гестагенов из группы азотсодержащих пентаранов на активность тирозинамино-трансферазы печени крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 78(5): 47–48.

Ogurtsov S.I., Dukhanin A.S., Levina I.S., Shimanovskiy N.L. Effect of synthetic progestogens from the group of nitrogen-containing pentarans on the activity of rat liver tyrosine aminotransferase. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2015; 78(5): 47–48.

**91.** Fedotcheva T.A., Kruglov A.G., Teplova V.V., Fedotcheva N.I., Rzheznikov V.M., Shimanovskii N.L. Effect of steroid hormones on production of reactive oxygen species in mitochondria. *Biophysics* 2012; 57(6): 792–795, <https://doi.org/10.1134/s0006350912060061>.

**92.** Liga A.B., Ukhina T.V., Shimanovski N.L. Activity lysosomal enzymes in rat skin fibroblasts after treatment with progesterone and new gestagen ABMP. *Bull Exp Biol Med* 2008; 145(1): 44–46, <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0013-x>.

**93.** Щелкунова Т.А., Морозов И.А. Молекулярные основы и тканевая специфичность действия прогестинов. *Моле-*

*кулярная биология* 2015; 49(5): 728, <https://doi.org/10.7868/s0026898415050158>.

Shchelkunova T.A., Morozov I.A. Molecular basis and tissue specificity of the progestin effect. *Molekularnaa biologiya* 2015; 49(5): 728, <https://doi.org/10.7868/s0026898415050158>.

**94.** Порохин А.П., Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Матюшин А.И., Роговский В.С., Ржезников В.М., Шимановский Н.Л. Влияние синтетического гестагена бутерола на обмен моноаминов в головном мозге крыс. *Вестник РГМУ* 2011; 2: 72–74.

Porokhin A.P., Kudrin V.S., Klodt P.M., Narkevich V.B., Matyushin A.I., Rogovsky V.S., Rzheznikov V.M., Shimanovsky N.L. Synthetic gestagen buterol influence on monoamine metabolism in rats brain. *Vestnik RGMU* 2011; 2: 72–74.

**95.** Федотчева Т.А., Теплова В.В., Федотчева Н.И. Активация кальций-зависимой циклоспорин-чувствительной митохондриальной поры доксорубицином в комплексе с ионами железа. *Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии* 2018; 35(1): 79–84, <https://doi.org/10.7868/s0233475518010097>.

Fedotcheva T.A., Teplova V.V., Fedotcheva N.I. Activation of the calcium-dependent cyclosporin-sensitive mitochondrial pore by doxorubicin in combination with iron ions. *Biologicheskie membrany: zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii* 2018; 35(1): 79–84, <https://doi.org/10.7868/s0233475518010097>.

**96.** Сергеев П.В., Атрошкин К.А., Семейкин А.В., Шимановский Н.Л., Федотчева Т.А., Секирина М.А. Регуляция гестагенами пролиферативной активности клеток-мишеней. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН* 2008; 19(1): 22–28.

Sergeyev P.V., Atroshkin K.A., Semeikin A.V., Shimanovsky N.L. Fedotcheva T.A., Sekirina M.A. Gestagen regulation of target cell proliferation activity. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo naucnogo centra imeni N.N. Blohina RAMN* 2008; 19(1): 22–28.

**97.** Федотчева Т.А., Теплова В.В., Федотчева Т.А., Ржезников В.М., Шимановский Н.Л. Effect of progesterone and its synthetic analogues on the activity of mitochondrial permeability transition pore in isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(8): 1060–1068, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.028>.

**98.** Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Шимановский Н.Л. Молекулярные механизмы цитостатического и химиосенсибилизирующего действия гестагенов. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2010; 9: 42–50.

Fedotcheva T.A., Odintsova E.V., Shimanovskiy N.L. Molecular mechanisms of cytostatic and chemosensitizing action of gestagens. *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk* 2010; 9: 42–50.

**99.** Chiu H.C., Li C.J., Yiang G.T., Tsai A.P., Wu M.Y. Epithelial to mesenchymal transition and cell biology of molecular regulation in endometrial carcinogenesis. *J Clin Med* 2019; 8(4): 439, <https://doi.org/10.3390/jcm8040439>.

**100.** van der Horst P.H., Wang Y., Vandenput I., Kühne L.C., Ewing P.C., van Ijcken W.F., van der Zee M., Amant F., Burger C.W., Blok L.J. Progesterone inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in endometrial cancer. *PLoS One* 2012; 7(1): e30840, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030840>.

**101.** Huang X., Zhong R., He X., Deng Q., Peng X., Li J., Luo X. Investigations on the mechanism of progesterone in inhibiting endometrial cancer cell cycle and viability via



regulation of long noncoding RNA NEAT1/microRNA-146b-5p mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *IUBMB Life* 2019; 71(2): 223–234, <https://doi.org/10.1002/iub.1959>.

**102.** Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Банин В.В., Шимановский Н.Л. Фармакологическое значение сопряженной регуляции системы множественной лекарственной устойчивости и митохондриальной поры гестагенами. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011; 22(4): 12–16.

Fedotcheva T.A., Odintsova E.V., Banin V.V., Shimanovskiy N.L. Pharmacological significance of the conjugate regulation of the multiple drug resistance system and the mitochondrial pore by gestagens. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo nauchnogo centra imeni N.N. Blohina RAMN* 2011; 22(4): 12–16.

**103.** Dong J., Qin Z., Zhang W.D., Cheng G., Yehuda A.G., Ashby C.R. Jr., Chen Z.S., Cheng X.D., Qin J.J. Medicinal chemistry strategies to discover P-glycoprotein inhibitors: an update. *Drug Resist Updat* 2020; 49: 100681, <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100681>.

**104.** Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3233, <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>.

**105.** Brayboy L.M., Knapik L.O., Long S., Westrick M.,

Wessel G.M. Ovarian hormones modulate multidrug resistance transporters in the ovary. *Contracept Reprod Med* 2018; 3: 26, <https://doi.org/10.1186/s40834-018-0076-7>.

**106.** Wu X., Zhang X., Sun L., Zhang H., Li L., Wang X., Li W., Su P., Hu J., Gao P., Zhou G. Progesterone negatively regulates BCRP in progesterone receptor-positive human breast cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(2): 344–354, <https://doi.org/10.1159/000354442>.

**107.** Yuan S., Tao F., Zhang X., Zhang Y., Sun X., Wu D. Role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the chemoresistance modulation of colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9390878, <https://doi.org/10.1155/2020/9390878>.

**108.** Mehdinejadani S., Amidi F., Mehdizadeh M., Barati M., Pazhohan A., Alyasin A., Mehdinejadani K., Sobhani A. Effects of letrozole and clomiphene citrate on Wnt signaling pathway in endometrium of polycystic ovarian syndrome and healthy women. *Biol Reprod* 2019; 100(3): 641–648, <https://doi.org/10.1093/biolre/iory187>.

**109.** Medina M.A., Oza G., Sharma A., Arriaga L.G., Hernández Hernández J.M., Rotello V.M., Ramirez J.T. Triple-negative breast cancer: a review of conventional and advanced therapeutic strategies. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(6): 2078, <https://doi.org/10.3390/ijerph17062078>.