DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-93-105

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2021, том 20, №4, с. 93–105
Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2021, volume 20, No 4, p. 93–105

Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии препаратов микронизированного прогестерона

О.А.Громова[1], И.Ю.Торшин[1], Н.К.Тетруашвили[2], О.А.Лиманова[3]

[1]Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Российская Федерация;
[2]Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;
[3]Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация

Микронизация прогестерона необходима для улучшения фармакокинетических свойств прогестиновых препаратов, способствующих повышению шансов благоприятных исходов беременности и необходимых для заместительной гормональной терапии. Компьютерный анализ 637 публикаций по микронизированному прогестерону (МП) позволил систематизировать результаты исследований (1) фармакокинетики препаратов МП, (2) применения МП в терапии приливов, (3) эффектов МП на центральную нервную систему, (4) нормолипидемических свойств МП, (5) использования МП для поддержки беременности и для (6) повышения эффективности репродуктивных технологий.
Ключевые слова: вопросы безопасности, микронизированный прогестерон, поддержка беременности, Праджисан, фармакоаналитика

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии препаратов микронизированного прогестерона. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(4): 93–105. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-93-105

Systematic analysis of experimental and clinical pharmacology of micronized progesterone preparations

O.A.Gromova[1], I.Yu.Torshin[1], N.K.Tetruashvili[2], O.A.Limanova[3]

[1]Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federarion;
[2]Academician V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation;
[3]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

Micronization of progesterone is necessary for improving the pharmacokinetic properties of progestin preparations that increase the chances of favorable pregnancy outcomes and are essential for hormone replacement therapy. A computer analysis of 637 publications on micronized progesterone (MP) made it possible to systematize the results of studies (1) on the pharmacokinetics of MP preparations, (2) the use of MP in therapy for hot flashes, (3) the effect of MP on the central nervous system, (4) the normolipidemic properties of MP, (5) the use of MP to maintain pregnancy and (6) to improve the efficiency of reproductive technologies.
Key words: safety issues, micronized progesterone, pregnancy maintenance, Prajisan, pharmacoanalytics

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Limanova O.A. Systematic analysis of experimental and clinical pharmacology of micronized progesterone preparations. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20(4): 93–105. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-93-105

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7663-710Xorg/0000-0002-7663-710X

Статья поступила 13.08.2021 г., принята к печати 30.09.2021 г.

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7663-710X

The article was received 13.08.2021, accepted for publication 30.09.2021

Прогестерон – эндогенный агонист «геномных» рецепторов прогестерона PR-A, PR-B и PR-C и мембранных «метаболических» рецепторов прогестерона (mPR). Рецепторы типа PR, активация которых молекулой прогестерона оказывает непосредственное влияние на экспрессию генома, представлены практических во всех тканях и органах, в т.ч. в матке, маточных трубах, жировой ткани, гипофизе, гипоталамусе и в других областях мозга. Прогестерон обладает прогестагенной активностью и проявляет антиэстрогенное действие на матку, шейку матки и влагалище. Нейростероидные метаболиты прогестерона (аллопрегнанолон, прегнанолон и др.) регулируют активность рецепторов ГАМК-А, поэтому прогестерон может оказывать седативное, анксиолитическое, противосудорожное действие [1].

В норме уровни прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла составляют 4–30 нг/мл, в фолликулярной фазе – 0,02–1 нг/мл. В менопаузе уровни прогестерона снижаются (0,03–0,3 нг/мл), приближаясь к нормальным уровням прогестерона для мужчин (0,12–0,3 нг/мл). В первые 4–8 нед. беременности уровень прогестерона достигает 25–75 нг/мл, а к родам повышается до 140–200 нг/мл. Биосинтез прогестерона на поздних сроках беременности составляет примерно 250 мг/сут [2].

При нарушении биосинтеза эндогенного прогестерона (что характерно для пациенток с невынашиванием и с нарушениями менструального цикла) возникает необходимость приема экзогенного прогестерона. На сегодняшний день применяются следующие фармакологические формы прогестерона и его аналогов: (1) микронизированный прогестерон (МП) (интравагинально и *per os*); (2) прогестерон в виде масляного раствора для инъекций; (3) дидрогестерон – высокоселективный агонист геномных рецепторов прогестерона (*per os*) [3], (4) другие синтетические аналоги прогестерона, т.н. прогестины (ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон и др.).

Синтетические прогестины были исходно синтезированы с целью повышения биодоступности (т.к. прогестерон отличается весьма низкой биодоступностью, см. ниже). Однако экспериментальные и в клинические исследования показали, что синтетические прогестины ассоциированы с метаболическими и сосудистыми побочными эффектами (в частности, с подавлением сосудорасширяющего эффекта эстрогенов и апоптозом нейронов) [4]. Несмотря на то, что было предложено достаточно большое количество синтетических производных прогестерона для приема *per os*, практически каждый из них характеризуется теми или иными побочными эффектами (андрогенизация, отеки, нарушения липидного профиля, головная боль, дисфория, возможное тератогенное действие), что ограничивает их применение, особенно при беременности [5].

Важным методом повышения биодоступности прогестерона является т.н. микронизация – процесс уменьшения среднего размера частиц вещества до размера нескольких микрометров или десятков-сотен нанометров. Механические методы микронизации (дробление в шаровой мельнице, шлифование и др.) не применимы для жирорастворимых веществ, к которым относится прогестерон. Микронизация прогестерона проводится физико-химическими методами

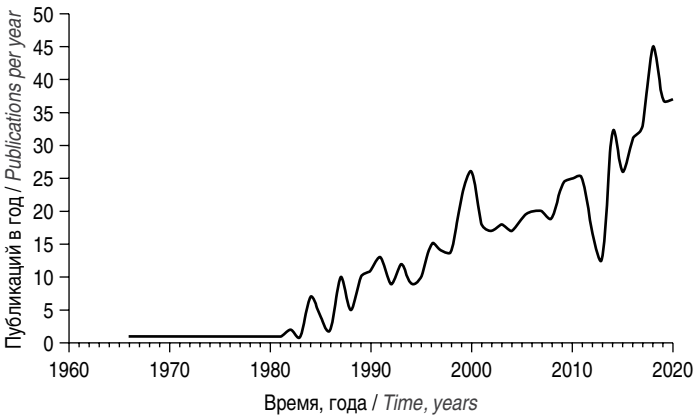

Рис. 1. **Динамика публикаций по исследованиям препаратов микронизированного прогестерона.**

Fig. 1. ***Dynamics of research publications on micronized progesterone preparations.***

(осаждение из растворов, ультра-пульверизация растворов, использование поверхностно-активных веществ). Затем из МП изготавливаются либо жидкие (взвеси микрочастиц прогестерона в масле, солюбилизация в воде) либо твердые, таблетированные формы.

Необходимость микронизации прогестерона обусловлена тем, что препараты на основе обычного (немикронизированного) прогестерона характеризуются весьма изменчивыми фармакокинетическими свойствами и, соответственно, неустойчивой биодоступностью. Для всасывания, например, в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь жирорастворимый прогестерон сначала должен эмульгироваться под воздействием достаточного количества желчных кислот и только после этого всасывается эпителиоцитами тонкого кишечника и поступает в кровь. Качество эмульгации прогестерона посредством желчных кислот зависит, очевидным образом, от функции печени, количества и качества вырабатываемых печенью желчных кислот и от состояния желчного пузыря конкретного пациента. При микронизации частицы прогестерона уменьшаются до размера нескольких микрон (или долей микрона), что существенно облегчает его эмульгацию желчными кислотами даже на фоне сниженной холеретической функции.

Исследовательский интерес сосредоточен на применении МП в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий, при угрозе потере беременности, угрозе преждевременных родов для повышения шансов благоприятных исходов беременности/родов [6], а также в качестве заместительной гормональной терапии для лечения приливов в перименопаузе, предменструального синдрома и для коррекции нерегулярных менструальных циклов [7]. В настоящее время активно проводятся фундаментальные и клинические исследования препаратов на основе МП (рис. 1).

В настоящей работе представлены результаты анализа всей имеющейся в настоящее время научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям эффектов препаратов МП в акушерстве и гинекологии. По запросу «(micronised OR micronized) AND progesterone» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 637 ссылок. С использованием современных методов анали-

На утверждение

Таблица 1. **Наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по микронизированному прогестерону**
*Table 1. **The most informative key words distinguishing publications on micronized progesterone***

Ключевое слово (англ.) / *Key word (Eng)*	Перевод / *Translation*	ν_1	ν_2	ν_1/ν_2	χ^2	α
Dosage	Дозировка	0,610	0,171	3,53	289,5	6
Progesterone administration	Прием прогестерона	0,471	0,041	11,15	281,7	7
Oral administration	Пероральный приём	0,489	0,076	6,33	275,6	8
Postmenopausal replacement therapy	Заместительная терапия в постменопаузе	0,352	0,029	11,92	211,5	11
Vaginal administration	Вагинальное применение	0,306	0,059	5,13	166,1	14
Estradiol administration	Применение эстрадиола	0,198	0,017	10,75	118,5	30
Transdermal application	Трансдермальное применение	0,165	0,006	22,46	101,8	37
Luteal phase support	Поддержка лютеиновой фазы	0,163	0,029	5,53	90,3	49
Fertilization	Оплодотворение	0,111	0,041	2,63	42,2	188
Vasomotor symptoms	Вазомоторные симптомы	0,051	0,006	6,91	29,4	290
Pharmacokinetics	Фармакокинетика	0,059	0,016	3,48	28,4	306
Adverse effects	Побочные эффекты	0,059	0,017	3,18	27,0	327
Prevention	Профилактика	0,141	0,070	1,99	25,9	345
Follicle-stimulating hormone	Фолликулостимулирующий гормон	0,051	0,014	3,32	24,1	381
Pregnancy outcome	Исход беременности	0,070	0,029	2,36	23,0	405
Menstrual cycle	Менструальный цикл	0,067	0,027	2,38	22,4	421
High-density lipoprotein	Липопротеин высокой плотности	0,035	0,000	34,92	22	435
Low-density lipoprotein	Липопротеин низкой плотности	0,033	0,002	12,88	20,4	465
Endometrial thickness	Толщина эндометрия	0,046	0,016	2,73	18,9	511
Gonadotropin-releasing hormone	Гонадотропин-рилизинг-гормон	0,048	0,017	2,58	18,4	534
Thromboembolism	Тромбоэмболия	0,027	0,000	26,98	17	590
Triglycerides	Триглицериды	0,035	0,010	3,32	16,8	603
Sex hormone-binding globulin	Глобулин, связывающий половые гормоны	0,022	0,000	22,22	14	778
Oocytes	Ооциты	0,021	0,000	20,63	13	833

ν_1 – частота встречаемости ключевого слова в исследуемой выборке публикаций, ν_2 – частота встречаемости в контрольной выборке, ν_1/ν_2 – отношение частот, ν_2 – значение оценки информативности (в качестве которой использована статистика ν_2), α – ранги информативности ключевого слова.
ν_1 – frequency of the key word occurrence in the selection of publications under study, ν_2 – frequency of occurrence in the control selection, ν_1/ν_2 – frequency ratio, ν_2 – the impact of informativeness (the ν_2 statistics was used), α – ranks of the key word informativeness.

за больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [8, 9], мы осуществили систематический компьютерный анализ данного массива публикаций (табл. 1).

Результаты систематического компьютеризированного анализа

В ходе систематического анализа литературы были выделены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по применению МП от публикаций в контроле. Контрольная выборка публикаций включила 640 статей, случайно выбранных из 37980 статей по клиническим исследованиям препаратов прогестерона, найденных по запросу «progesterone AND (female OR females OR women) AND (human OR humans) AND (administration OR therapy OR drug OR dosage) NOT micronised NOT micronized».

Анализ ключевых слов показал, что публикации по МП отличает, прежде всего, особый интерес к фармакокинетике и фармакодинамике приема прогестерона (дозировка, способ приема – пероральный, вагинальный, трансдермальный, совместное применение с эстрадиолом в рамках заместительной терапии вазомоторных симптомов в постменопаузе и связанные с этим побочные эффекты). Кроме того, препараты МП применяются для поддержки менструального цикла (поддержка лютеиновой фазы, гонадотропин-рилизинг-гормон, фолликулостимулирующий гормон) и беременности (ооциты, оплодотворение, толщина эндометрия, исход беременности). Кроме того, препараты МП характеризуются положительным действием на сердечно-сосудистую функцию (ключевые слова: триглицериды, липопротеин высокой плотности, липопротеин низкой плотности, тромбоэмболия).

В ходе систематического анализа литературы с использованием установленных выше ключевых слов были выделены 62 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по эффектам МП от контрольных. Аннотация полученных терминов по соответствующим молекулярно-биологическим процессам (в соответствии с международной номенклатурой GO – Gene Ontology) по симптоматике позволила выделить наиболее информативные термины, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по МП (рис. 2).

Анализ диаграммы на рис. 2 методом метрических сгущений показал, что в геометрическом центре диаграммы расположены термины «GO:0072377 коагуляция крови» и «Холестаз». В рамках теории метрического анализа данных [10] это означает, что данные термины в полном смысле слова «центральны» для публикаций по МП. Действительно, холестаз отрицательно сказывается на всасывании прогестерона, а микронизация прогестерона способствует снижению влияния негативных эффектов холестаза и других нарушений функции печени на всасывание прогестерона (см. следующий раздел). В целом наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие публикации по эффектам МП, группируются в три взаимосвязанных кластера – «Метаболизм нейротрансмиттеров и нейростероидов», «Липидный метаболизм» и «Нейротрофическое и нейропротекторное действие» (рис. 2).

Выявление кластера 1 «Метаболизм нейротрансмиттеров и нейростероидов» и кластера 3 «Нейротрофическое и нейропротекторное действие» указывает на глубокие взаимо-

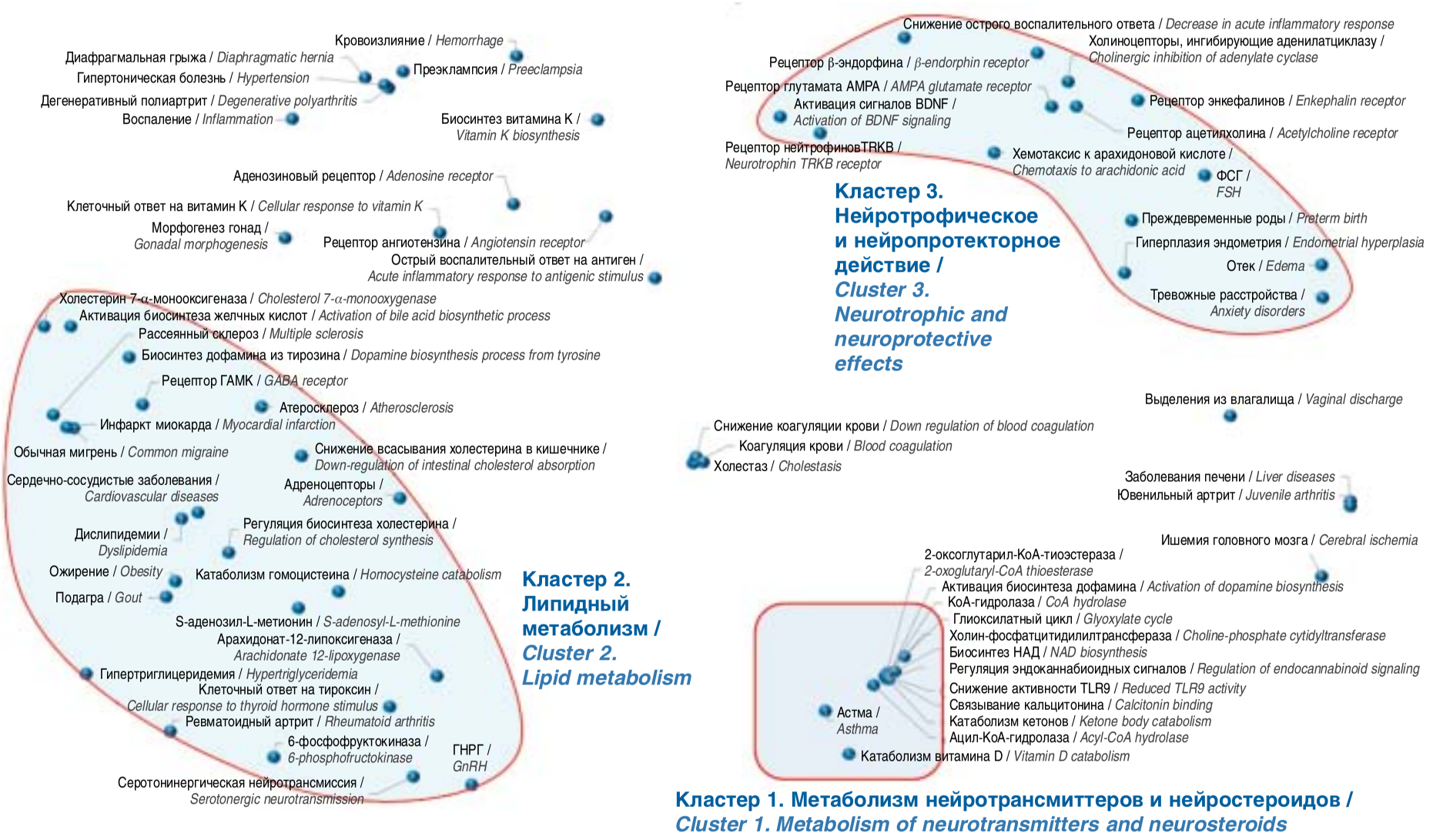

Рис. 2. **Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной физиологии, связанной с фармакологическим действием препаратов микронизированного прогестерона.** Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (коды GO приведены в тексте статьи).

Fig. 2. ***Metric graph representing the chart of molecular physiology associated with the pharmacological effect of micronized progesterone preparations.*** *The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the co-occurrence of the terms in the selection of publications under study (the closer the two arbitrary points, the more frequent the co-occurrence of the two corresponding terms). Biological activities according to the GO (Gene Ontology) international nomenclature are shown in the figure without codes (GO codes are given in the text of the article).*

Таблица 2. **Фармакокинетические параметры препаратов МП (по данным [11])**
*Table 2. **Pharmacokinetic parameters of MP preparations (according to [11])***

Приём / *Administration*	Форма / *Form*	Доза, мг / *Dosage, mg*	C_{max}, нг/мл / *C_{max}, ng/mL*	T_{max}, ч / *T_{max}, h*	$t_{1/2}$, ч / *$t_{1/2}$, h*
Перорально / *Oral*	Капс. / *Capsule*	200	4–11	2–2,5	Н/Д
Сублингвально / *Subvaginal*	Табл. / *Tablet*	100	13,5	1–4	6–7
Сублингвально / *Subvaginal*	Суспензия / *Suspension*	100	17,6	0,5–1	Н/Д
Интравагинально / *Intravaginal*	Табл. / *Tablet*	100	10,9	6–7	13,7
Интравагинально / *Intravaginal*	Капс. / *Capsule*	100	9,7	1–3	Н/Д
Внутримышечно / *Intramuscular*	Масл. р-р / *Oily solution*	50	14	8,7	Н/Д
Внутримышечно / *Intramuscular*	Масл. р-р / *Oily solution*	100	113	6,7	22,3
Внутримышечно / *Intramuscular*	Водн. р-р / *Aqueous solution*	100	440	0,88	14,3
Подкожно / *Subcutaneous*	Водн. р-р / *Aqueous solution*	25	57	0,92	13,1
Подкожно / *Subcutaneous*	Водн. р-р / *Aqueous solution*	50	103	0,92	17,2
Подкожно / *Subcutaneous*	Водн. р-р / *Aqueous solution*	100	235–300	0,92	17,2–17,6

Н/Д – нет данных / ND – no data.

связи между приемом микронизированного прогестерона и состоянием нервной системы пациенток. Действительно, нарушения функционирования холинергической (GO:0004105), дофаминергической (GO:1903181, GO:2000124), каннабиноидергической нейротрансмиттерных систем отрицательно сказывается на функции гипоталамуса и гипофиза. Гонадолиберин гипоталамуса (гонадотропин-рилизинг-гормон, ГнРГ или ГНВГ) вызывает усиление секреции гонадотропинов передней доли гипофиза – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Нарушения синтеза и секреции ГнРГ, ФСГ, ЛГ связаны с широким кругом репродуктивных нарушений, включая расстройства менструального цикла, бесплодие, вазомоторные симптомы (приливы). Кроме того, МП действует непосредственно на метаболизм нейростероидов, включая активность 5-редуктазы, участвующей в обмене кетонов (GO:0042182), синтезе нейростероидов и метаболизме витамина D (GO:0042369).

Нейротрофическое и нейропротекторное действие нейростероидов, синтезируемых при приеме препаратов МП (кластер 3), взаимосвязано с влиянием на эндорфинергическую (GO:0004979 Рецептор бета-эндорфина, GO:0038046 Рецептор энкефалинов), ацетилхолинергическую (GO:0016907 Рецептор ацетилхолина, GO:0007197 Холиноцепторы, ингибирующие аденилатциклазу) системы нейротрансмиттеров и на активность нейротрофических факторов (GO:0005169 Рецептор нейротрофинов TRKB, GO:0031550 Активация сигналов BDNF). Поддерживая уровни ЛГ и ФСГ (GO:0016913), эти нейростероидные эффекты препаратов МП не только способствуют компенсации тревожных расстройств, но и оказывают существенное влияние на репродуктивную функцию, компенсируя преждевременную недостаточность яичников, аменорею, гиперплазию эндометрия и снижая риск преждевременных родов.

Клиническая практика показывает, что препараты МП положительно воздействуют на обмен липидов (кластер 2 «Липидный метаболизм» на рис. 2). Воздействия прогестерона на липидный обмен взаимосвязаны с активацией прогестероном ГАМКергической (GO:0050811 Рецептор ГАМК), серотонинергической нейротрансмиссии (GO:1904015) и с частичным снижением адренергической активности (GO:0004935 Адреноцепторы). Нормолипидемическое действие препаратов МП связано с регуляцией биосинтеза и всасывания холестерина (GO:0008123 Холестерин 7-α-монооксигеназа, GO:0045540 Регуляция биосинтеза холестерина, GO:0045796 Снижение всасывания холестерина в кишечнике, GO:0070859 Активация биосинтеза желчных кислот), снижением воспаления (GO:0004052 Арахидонат-12-липоксигеназа, GO:1904047 S-аденозил-L-метионин, GO:0043418 Катаболизм гомоцистеина) и (что достаточно неожиданно) с улучшением функции щитовидной железы (GO:0097069 Клеточный ответ на тироксин). Поэтому препараты МП положительно влияют на состояние здоровья пациенток, страдающих ожирением, дислипидемией (в т.ч. гипертриглицеридемией), атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На утверждение

Далее последовательно рассмотрены результаты исследований по фармакокинетике и фармакодинамике препаратов МП, эффективности МП в терапии приливов, поддержке беременности и нормолипидемический эффект препаратов МП.

Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов микронизированного прогестерона

Фармакокинетика препаратов МП зависит от степени микронизации и пути его введения (перорального, интраназального, внутримышечного, подкожного, интравагинального применения). К преимуществам интравагинального применения МП по сравнению с пероральным относятся быстрое всасывание, бóльшая биодоступность, уменьшение метаболизации при прохождении через печень, достижение устойчивых концентраций прогестерона в плазме, а также локальное действие на эндометрий [11]. Внутримышечные инъекции могут приводить к гораздо более высоким уровням прогестерона в крови, чем в случае интравагинального или перорального применения МП (табл. 2).

По сравнению с немикронизированным прогестероном однократный прием 200 мг МП дает в 1,4 раза более высокую максимальную концентрацию (C_{max}) прогестерона в крови. При использовании суспендирования прогестерона в масле концентрации в крови повышается в 1,2 раза, а при сочетании технологий микронизации и суспендирования в масле – в 3.,2 раза [12]. Если МП принимается внутрь во время еды (а не натощак, когда нет выброса желчных кислот), то максимальные и средние уровни прогестерона достоверно повышаются. Например, при приеме 100 мг МП внутрь в течение 30 мин после приема жирной пищи C_{max} прогестерона была в 2,6 раза выше по сравнению с приемом натощак, а средняя концентрация – в 1,8 раза выше [13].

При приеме *per os* первый этап всасывания эмульгированного МП осуществляется при участии бактерий тонкого кишечника, проявляющих 5β-редуктазную активность. Одновременно эмульгированный МП контактирует со стенками тонкого кишечника, которые также проявляют 5β-редуктазную активность. Второй этап всасывания прогестерона включает прохождение через систему портальных сосудов печени и метаболизацию под действием ферментов печени [5].

Биодоступность МП при интравагинальном применении составляет 4–8%. После введения суппозитория (25, 50 или 100 мг МП) C_{max} прогестерона в крови достигается в течение 2–3 ч и составляет 7,27 ± 2,8, 8,84 ± 3,14 и 9,82 ± ± 9,8 нг/мл соответственно [14]. Нормальная бактериальная флора влагалища, во всей видимости, не содержит бактерий с 5β-редуктазной активностью, поэтому МП всасывается без существенных биотрансформаций [5].

И при пероральном, и при интравагинальном применении МП происходит биотрансформация прогестерона в аллопрегнанолон и прегнанолон (посредством ферментов 5β-редуктазы и 3-гидроксистероиддегидрогеназы). Хотя эти ферменты присутствуют в тканях репродуктивной системы, в коже и в мозге, биотрансформация прогестерона в нейростероиды происходит преимущественно в печени. В то же время в желтом теле во 2-ю фазу менструального цикла эндогенный прогестерон метаболизируется на 50% в 5-дигидропрогестерон, а в печени – только на 35% в 3-дигидропрогестерон [15].

При приеме внутрь до 90% всосавшегося прогестерона очень быстро (часы) превращается в аллопрегнанолон и прегнанолон, что обуславливает такие побочные эффекты применения перорального прогестерона, как головокружение, сонливость, седативный эффект [16]. При трансдермальном, интравагинальном или внутримышечном введении МП метаболизация прогестерона в печени существенно замедляется, поэтому уровни нейростероидов не достигают концентраций, приводящих к побочным эффектам. Фармацевтические формы МП с замедленным высвобождением приводят к более стабильным и устойчивым уровням прогестерона, что минимизирует колебания концентраций нейростероидов в крови [17].

Фармакокинетика применения капсул МП интравагинально или перорально была оценена у здоровых женщин в постменопаузе. При интравагинальном применении значения C_{max} прогестерона составили 12,3–29,1 мкг/л, время достижения C_{max} – 10,1 ± 9,6 ч, а значения площади под кривой (AUC) – от 116,8 до 261,4 ± 74,36 ч·нг/мл. При пероральном введении значения C_{max} прогестерона были существенно выше (от 62,97 до 169,53 ± 130,24 мкг/л), а время до достижения C_{max}, наоборот, уменьшилось (от 2,06 до 2,88 ± 1,35 ч) на фоне возрастания значений AUC (от 274,9 до 472,0 ± ± 250,5 ч·нг/мл) [18].

Фармакокинетика интравагинального применения МП была оценена у беременных с низким риском невынашивания (n = 6). Участницы получали однократную дозу МП (200 мг) интравагинально. Значения исходных уровней прогестерона в сыворотке крови до приема МП составили 47 нг/мл (95% ДИ 40–52 нг/мл), средняя C_{max} – 54 нг/мл (95% ДИ 48–68 нг/мл), а среднее время достижения C_{max} – 12 ч (95% ДИ 4–15 ч) [19].

Поскольку переносимость препаратов при вагинальном применении зависит от связывания со слизистой влагалища за счет вспомогательных веществ, в первую очередь того или иного вида масла (арахисовое или растительное), то определенный интерес представляет исследование связывающих эффектов препаратов натурального прогестерона, в том числе и Праджисана. Вязкость масла, а именно его способность к растеканию и «сцепленности» со слизистой влагалища, является важной характеристикой препаратов, вводимых вагинально.

Согласно полученным данным, прослеживается тенденция к снижению вязкости при температуре 36,6°С и ≤37,2°С (которая может иметь место в I триместре беременности за счет гипертермического эффекта прогестерона) у всех препаратов прогестерона: у Праджисана – 39 и 36,5 мм^2/с, у Ипрожина – 37,8 и 35,5 мм^2/с и у Утрожестана – 35,5 и 33,7 мм^2/с соответственно. Как видно, показатели вязкости у перечисленных препаратов прогестерона были практически сопоставимыми [48].

МП и вазомоторная симптоматика в перименопаузе

Пероральный прием МП (300 мг/сутки, 3 мес.) показал эффективность для лечения профузного ночного потоотделения и приливов (т.е. вазомоторных симптомов менопаузы) (n = 133). Кроме того, после окончания курса терапии посредством МП число рецидивов было достоверно меньше, чем в контроле. У 55% участниц отмечено выраженное снижение частоты и интенсивности приливов, особенно среди женщин со средней и тяжелой вазомоторной симптоматикой [20].

Проспективное 8-летнее когортное исследование (n = 80 000) показало, что МП снижает риск рака молочных желез у женщин, принимающих эстрогеновые препараты. МП не вызывал депрессии и увеличивал продолжительность фазы глубокого сна [21].

Эффективность лечения вазомоторных симптомов МП и прогестинами менопаузы была подтверждена в мета-анализе 7 рандомизированных исследований (n = 601). Применение 5–60 мг/сутки прогестерона трансдермально, 10–20 мг медроксипрогестерона ацетата перорально или 300 мг МП перорально приводило к снижению приливов [22].

Женщины в постменопаузе, получающие терапию эстрогенами, должны получать прогестагены для защиты эндометрия. Пероральный МП воспроизводит антиэстрогенное действие природного гормона на эндометрий, проявляет антиминералокортикоидный эффект, не оказывает андрогенного действия и не нарушает свертывания крови, метаболизма сахаров и регуляции артериального давления [7].

Типичные клинические дозы прогестерона для перорального приема эффективны для предотвращения гиперплазии эндометрия, вызванной эстрогенами. Например, пероральный МП обеспечивает защиту эндометрия при последовательном применении в течение 12–14 дней в месяц в дозе 200 мг/сутки в течение 5 лет [23].

Интересно отметить, что анализ данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования терапии приливов (n = 69) указал на увеличение уровней свободного тироксина при терапии МП. Через 12 нед. приема МП уровни

На утверждение

ТТГ были достоверно ниже (1,7 мЕд/л), чем в группе плацебо (2,2 мЕд/л, p = 0,06), а уровни Т4 – достоверно выше (16,4 пмоль/л, плацебо: 15,3 пмоль/л, $p = 0.02$). Достоверных изменений уровней Т3 не было установлено [24].

Другие центральные эффекты препаратов МП

Экспрессия «геномных» рецепторов прогестерона регулируется допаминергическими нейронами и наиболее активно осуществляется в гипофизе, гипоталамусе, амигдале, гиппокампе, коре больших полушарий головного мозга, обонятельных луковицах и мозжечке. Нейростероидные метаболиты прогестерона 5-прегненолон, 3-гидрокси-5-прегнан-20-ол, 5-дегидропрегненолон обладают выраженным седативным эффектом (прежде всего, вследствие взаимодействия с ГАМК-рецепторами). Депрессия у женщин ассоциирована с более низким уровнем ГАМКергических нейростероидов [25]. Кроме того, возможны серотонинергические эффекты прогестерона: по данным позитронно-эмиссионной томографии, приём 17β-эстрадиола (0,1 мг/сут) и микронизированного прогестерона (200 мг/сут) увеличивал связывание рецептора серотонина-2A (5-HT2AR) на 21,2% ± 2,6% [26].

Среди нейростероидных эффектов прогестерона выделяют не только седативный, но и анксиолитический, антиконвульсивный, противоболевой и миелинизирующий. Прогестерон способен оказывать влияние на настроение и болевой порог за счет изменения эндорфинергической нейротрансмиссии [27]. В эксперименте прогестерон *per os* влияет на центральные и периферические уровни аллопрегнанолона и β-эндорфина у крыс после овариэктомии [28]. Прогестерон повышает уровень аллопрегнанолона во всех тканях, кроме надпочечников. Прогестерон не влияет на уровни β-эндорфина в лобных и теменных долях, гиппокампе и передней доле гипофиза. В то же время прогестерон повышает уровни β-эндорфина в плазме, гипоталамусе и промежуточном гипофизе. Поэтому снижение концентрации прогестерона приводит к повышению возбудимости, бессоннице, депрессивным состояниям и уменьшению судорожного порога [27].

Перспективно применение МП в составе комплексной терапии болезней зависимости (прежде всего для прекращения курения). В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании группа курильщиков 18–60 лет ($n = 216$) была рандомизирована для получения МП (200 мг 2 р/сутки) или плацебо в течение 4 нед. На фоне применения МП отмечена достоверная разница по шкале PPA (Point Prevalence Abstinence) для 7-дневной оценки воздержания от употребления сигарет (прогестерон – 35,3%, плацебо – 17,3%, ОШ 2,61, 95% ДИ 1,04–6,54, $p = 0,041$). Применение прогестерона также удлиняло среднее время до рецидива курения (20,5 ± 20,5 суток, плацебо: 14,3 ± 14 суток, $p = 0,03$) [29]. Перспективность применения МП для предотвращения рецидивов курения после родов была продемонстрирована и в другом рандомизированном исследовании. Женщины, принимавшие прогестерон (200 мг 2 р/сутки), в 1,8 раза чаще воздерживались от курения в течение 8 нед., а время до рецидива было значительно продолжительней (10 нед., плацебо – 4 нед.) [30].

Применение МП для поддержки беременности

Наиболее часто МП назначается для профилактики и лечения невынашивания, т.к. достаточные концентрации прогестерона абсолютно необходимы для поддержания беременности. Пациенткам с невынашиванием в анамнезе, особенно с кровотечениями на ранних сроках беременности, рекомендуется интравагинальное применение МП [31]. Прогестагенные свойства МП обусловлены воздействиями на эндометрий, вазоконстрикцию сосудов плаценты и регуляцию воспаления.

Вагинальный вкладыш на основе МП (100 мг/сутки) позволяет достичь более высоких концентраций прогестерона в ткани эндометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста, чем при использовании масляного раствора прогестерона в/м в дозе 100 мг/сутки ($n = 58$). Время достижения C_{max} при использовании МП интравагинально составило 3,3–5,9 ч, а при использовании масляного раствора – 7,3 ч [32].

МП снижает вазоконстрикцию сосудов плаценты, тем самым нормализуя фетоплацентарный кровоток. Повышение фетоплацентарного сосудистого давления, вызванное болюсным введением U46619 (миметик тромбоксана) в котиледон плаценты сразу после ее отхождения, было меньше при применении МП ($p = 0,009$) [33].

На утверждение

МП снижает воспалительную реакцию, стимулированную бактериальными липополисахаридами в плаценте и в шейке матки, посредством снижения экспрессии и активности металлопротеиназ MMP-9 и MMP-2 [34].

Перспективно включение МП *per os* в программу профилактики повторных преждевременных родов у женщин на 24–34-й неделях одноплодной беременности ($n = 90$). В группе принимавших МП отмечена достоверно меньшая частота преждевременных родов (33%, контроль – 58%, $p = 0,034$) и рождения детей с низкой массой тела (37%, контроль – 64%, $p = 0,017$). У женщин, получавших МП, зарегистрировано рождение детей с достоверно более высокой массой тела при рождении (2,44 ± 0,58 кг против 2,14 ± 0,47 кг, $p = 0,009$) [35].

В многоцентровом исследовании (48 британских клиник, $n = 4153$) беременные до 16-й недели беременности получали 2 раза в день вагинальные суппозитории, содержащие 400 мг МП ($n = 2079$) или плацебо ($n = 2074$). У женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе применение прогестерона достоверно повышало шансы благоприятного исхода беременности и родов (72%, плацебо – 57%, ОШ 1,28, 95% ДИ 1,08–1,51, $p = 0,004$) [36].

Проведено сравнение эффективности перорального применения прогестерона (10 мг 2 раза в день) и МП в составе пессария (400 мг/сутки) для снижения риска спонтанных преждевременных родов ($n = 152$). Средний гестационный возраст участниц составил 29,6 ± 1,5 нед. Применение МП в составе пессария было ассоциировано со снижением рисков преждевременного родоразрешения путем кесарева сечения, побочных эффектов применения МП, использования токолиза, перевода в палату интенсивной терапии, перинатальной смертности. Применение МП в пессарии снижало риск внутрижелудочкового кровотечения, ретинопатии и необходимости использования кислорода на 28-й день жизни у новорожденных ($p < 0,05$) [37].

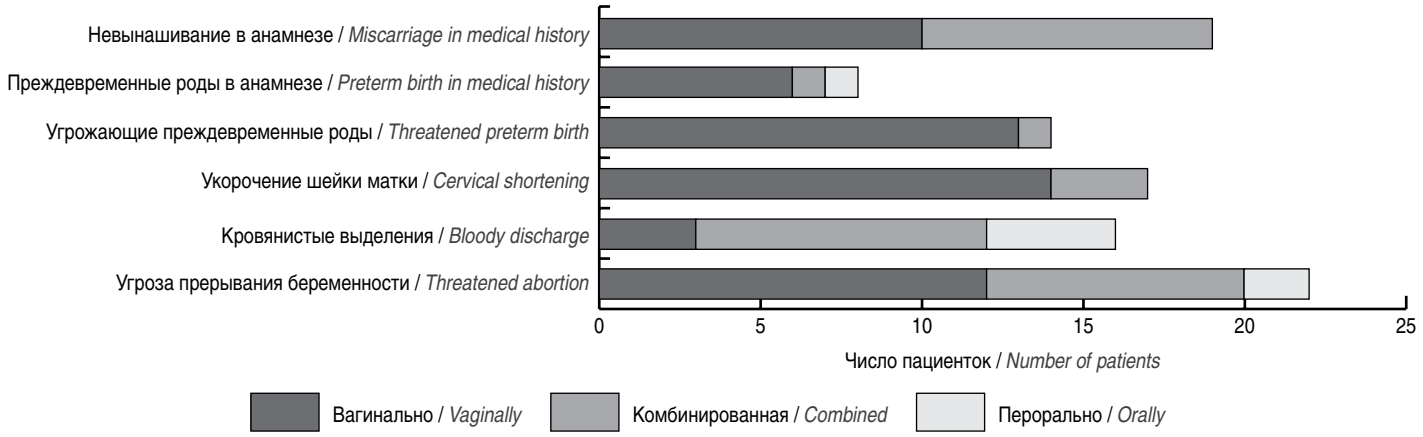

Рис. 3. **Причины назначения препарата Праджисан.**
Fig. 3. ***Reasons for prescribing Prajisan.***

Пациентки с тремя и более беременностями в анамнезе (n = 320) подвержены повышенному риску осложнений беременности, в т.ч. преждевременных родов (67,8%, $p < 0,01$) и фетоплацентарной недостаточности (17.5%, $p < 0.05$). Комплексная медикаментозная коррекция осложнений беременности с применением низкомолекулярных гепаринов, ангиопротекторов и МП позволяет продлить беременность в среднем на 3,2 нед. (до 34,2 ± 2,4 нед., $p < 0,05$) [38].

Совместное применение препаратов МП и микронутриентов

Активация прогестероном геномных рецепторов PR и метаболических рецепторов mPR является первым шагом в реализации биологических эффектов молекулы прогестерона на молекулярном уровне. Дальнейшие этапы реализации разнообразных эффектов прогестерона происходят при участии определенных сигнальных белков, активность которых зависит от микронутриентных кофакторов. На основании данных полногеномных исследований рецептора прогестерона и системного биологического анализа протеома человека в работе представлена комплексная картина, описывающая нейропротекторные свойства прогестерона в синергизме с микронутриентами [39]. Проведенная на основе полногеномного анализа рубрикация молекулярных механизмов прогестерона показала, что воздействие прогестерона на (1) рост и развитие тканей, (2) энергетический метаболизм, (3) регуляцию воспаления, (4) нейропротекцию, (5) эпигенетические эффекты и (6) противовирусную защиту существенно ослабляется при недостаточности ряда витаминов (A, B_1, B_2, B_5, PP, B_9) и микроэлементов (Mg, Mn, Fe, Zn, Mo) [40]. Поэтому совместное применение препаратов МП и микронутриентных средств будет усиливать положительные эффекты прогестерона, важные для поддержания беременности.

Опыт применения МП в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова»

В НЦАГиП им. В.И.Кулакова было проведено открытое проспективное когортное исследование по оценке эффективности и комплаентности препарата Праджисан у 49 беременных одним плодом.

36 (73,4%) беременных применяли препарат вагинально, 8 (16,4%) – комбинированно (вагинально и перорально), 5 (10,2%) – перорально. Длительность терапии в каждой группе составила 62,0 ± 10,2; 42,7 ± 5,4 и 37,0 ± 3,9 дня соответственно [41]. Препарат МП назначался в связи с широким диапазоном причин: угроза прерывания беременности или преждевременных родов, наличие кровянистых выделений или укорочения шейки матки по УЗИ, преждевременные роды или невынашивание в анамнезе и др. (рис. 3).

В результате применения препарата Праджисан у всех пациенток при всех трех вариантах применения удалось избежать ранних потерь беременности, купировать кровянистые выделения из влагалища, снизить повышенный тонус матки, достичь улучшения соответствия показателей размеров шейки матки срокам беременности. Препарат Праджисан показал приемлемую переносимость, особенно при интравагинальном введении. Ни у одной из пациенток не было отмечено болей в молочной железе или аллергических реакций. Также не было отмечено достоверных изменений печеночных трансаминаз.

Таким образом, применение препарата МП Праджисан, компенсирующего дефицит прогестерона у беременных из различных групп риска, является эффективным и безопасном средством поддержки беременности, особенно при интравагинальном введении.

Использование МП в рамках репродуктивных технологий

Концентрация прогестерона в сыворотке крови ассоциирована с повышением коэффициента живорождения при беременности, наступившей после переноса замороженных-размороженных эмбрионов на гормонально-подготовленный эндометрий. Уровень прогестерона в сыворотке крови <10 нг/мл наблюдался в 37% случаев подсадки эмбрионов в матку и был ассоциирован со значительно более низкими частотами сохранения беременности (34%, контроль – 48%, p = 0,04) и, в последующем, живорождения (17%, контроль – 31%, p = 0,01) [42].

В программах подготовки к беременности препараты МП используются во время стимуляции яичников, снижают необходимость использовать высокие дозы гонадотропина,

На утверждение

провоцирующих истощение яичников (снижение потребности в гонадотропине, в среднем, –648 МЕ, 95% ДИ –746…–550 МЕ). У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) использование МП приводило к более высоким шансам наступления беременности (ОР 1,27, 95% ДИ 1,06–1,53) [43].

В рандомизированном исследовании проведен анализ сравнительной эффективности и переносимости перорального дидрогестерона (30 мг/сутки) и интравагинального МП (600 мг/сутки) у женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (n = 1031). Результаты исследования показали сопоставимые эффекты от применения обоих препаратов, без каких-либо статистически достоверных различий. Частота сохранения беременности до 12-й недели составила 37,6% при приеме дидрогестерона и 33,1% при приеме МП, частоты живорождений также были весьма близки (34,6 и 29,8% соответственно) [44].

Влияние МП на липидный профиль

Совместное применение трансдермального эстрадиола и МП внутрь в течение 12 мес. положительно влияет на показатели артериального давления и липидограммы крови у женщин 45–60 лет (n = 172). Группа участниц была рандомизирована на прием трансдермального эстрадиола (0,1 мг/сутки) и МП внутрь (200 мг/сутки в течение 12 дней в месяц) либо на применение плацебо-пластырей и плацебо-таблеток. Женщины, получавшие терапию «эстрадиол + МП», характеризовались более высокой чувствительностью к барорефлексу в состоянии покоя, более низким диастолическим артериальным давлением, более низкими уровнями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [45]. Важно отметить, что применение МП не приводит к изменениям индекса чувствительности к инсулину и уровней андрогенов у ановуляторных пациенток с СПКЯ [46].

Прием эстрогенов и МП женщинами с гиперхолестеринемией в постменопаузе (n = 63) проявлял эффекты, сопоставимые с эффектами правастатина. Всем участницам была назначена антигиперхолестеринемическая диета, после чего группа была рандомизирована на прием *per os* конъюгированных эстрогенов (0,625 мг/сутки) и МП (200 мг/сутки) или на прием правастатина (40 мг/сутки) в течение 6 мес. В результате применения терапии «эстроген + МП» концентрации липопротеинов низкой плотности снизились на 8 ± 5%, а в результате применения правастатина – на 26 ± 3% (p < 0,001). В то же время терапия «эстроген + МП» приводила к повышению концентрации липопротеинов высокой плотности на 13 ± 5% (p < 0,01), а при применении статина – на 11 ± 7% [47].

Заключение

Технология микронизации прогестерона плавно поддерживает физиологические концентрации прогестерона в крови, что создает более благоприятные условия для проведения заместительной гормональной терапии и поддержки беременности [48, 49]. Применение МП внутрь позволяет избежать резких колебаний концентраций нейростероидных метаболитов прогестерона, тем самым снижая риск побочных эффектов. Интравагинальное применение МП позволяет достичь более высоких концентраций прогестерона в эндометрии, что улучшает имплантацию эмбриона, условия для формирования плаценты, поддерживает плацентарный кровоток, способствует физиологическому развитию плода. Отсутствие влияния препаратов МП на инсулинрезистентность, метаболизм андрогенов, наряду с положительным влиянием на липидный профиль крови и артериальное давление, позволяет использовать МП у женщин из различных групп риска (поликистоз яичников, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и др.).

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-07-00537.

Financial support

This work was supported by RFBR Grant No. 20-07-00537.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

На утверждение

Литература

1. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: Издательская группа URSS, 2012.
2. Josimovich J. Gynecologic Endocrinology. Springer Science & Business Media, 2013.
3. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сухих ГТ, Галицкая СА, Юргель ИС. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. Гинекология. 2009;11(5):9-15.
4. De Lignières B. Oral micronized progesterone. Clin Ther. 1999 Jan;21(1):41-60; discussion 1-2. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88267-3
5. Ших ЕВ. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010;4(2):6-9.
6. Di Renzo GC, Tosto V, Tsibizova V. Progesterone: History, facts, and artifacts. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Sep 2:S1521-6934(20)30139-5. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.012
7. Sitruk-Ware R, Bricaire C, De Lignieres B, Yaneva H, Mauvais-Jarvis P. Oral micronized progesterone. Bioavailability pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications – a review. Contraception. 1987 Oct;36(4):373-402. DOI: 10.1016/0010-7824(87)90088-6
8. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognit. Image Anal. 2017;27:184-199. DOI: 10.1134/S1054661817020110
9. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognit. Image Anal. 2015;25:577-587. DOI: 10.1134/S1054661815040252
10. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. Pattern Recognit. Image Anal. 2016;26:274-284. DOI: 10.1134/S1054661816020255
11. Cometti B. Pharmaceutical and clinical development of a novel progesterone formulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Nov;94 Suppl 161:28-37. DOI: 10.1111/aogs.12765

12. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):948-51. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90759-x
13. Highlights of prescribing information: information needed to use bijuva safely and effectively. FDA USA, 2018, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210132s000lbl.pdf
14. Von Eye Corleta H, Capp E, Ferreira MB. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. Gynecol Obstet Invest. 2004;58(2):105-8. DOI: 10.1159/000078842
15. Anderson GD, Odegard PS. Pharmacokinetics of estrogen and progesterone in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004 Oct;11(4):357-60.
16. Wang-Cheng R, Neuner JM, Barnabei VM. Menopause. ACP Press, 2007.
17. Malik S, Krishnaprasad K. Natural Micronized Progesterone Sustained Release (SR) and Luteal Phase: Role Redefined! J Clin Diagn Res. 2016 Feb;10(2):QE01-4. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17278.7212
18. Wang H, Liu M, Fu Q, Deng C. Pharmacokinetics of hard micronized progesterone capsules via vaginal or oral route compared with soft micronized capsules in healthy postmenopausal women: a randomized open-label clinical study. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 23;13:2475-2482. DOI: 10.2147/DDDT.S204624
19. Boelig RC, Zuppa AF, Kraft WK, Caritis S. Pharmacokinetics of vaginal progesterone in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2019 Sep;221(3):263.e1-263.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.019
20. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatment – effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. Gynecol Endocrinol. 2012 Oct;28 Suppl 2:7-11. DOI: 10.3109/09513590.2012.705390
21. Prior JC. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. Climacteric. 2018 Aug;21(4):358-365. DOI: 10.1080/13697137.2018.1472567
22. Dolitsky SN, Cordeiro Mitchell CN, Stadler SS, Segars JH. Efficacy of progestin-only treatment for the management of menopausal symptoms: a systematic review. Menopause. 2020 Nov 12;28(2):217-224. DOI: 10.1097/GME.0000000000001676
23. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric. 2016 Aug;19(4):316-28. DOI: 10.1080/13697137.2016.1187123
24. Sathi P, Kalyan S, Hitchcock CL, Pudek M, Prior JC. Progesterone therapy increases free thyroxine levels – data from a randomized placebo-controlled 12-week hot flush trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug;79(2):282-7. DOI: 10.1111/cen.12128
25. Girdler SS, Lindgren M, Porcu P, Rubinow DR, Johnson JL, Morrow AL. A history of depression in women is associated with an altered GABAergic neuroactive steroid profile. Psychoneuroendocrinology. 2012 Apr;37(4):543-53. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.004
26. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. Biol Psychiatry. 2000 Oct 15;48(8):854-60. DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00967-7
27. Иловайская ИА, Михайлова ДС, Зекцер ВЮ. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы. Доктор.Ру. 2016;7(124):73-77.
28. Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliuomini S, Lenzi E, Puccetti S, et al. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. Neuroendocrinology. 2006;83(5-6):348-59. DOI: 10.1159/000095400
29. Tosun NL, Fieberg AM, Eberly LE, Harrison KA, Tipp AR, Allen AM, et al. Exogenous progesterone for smoking cessation in men and women: a pilot double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Addiction. 2019 Oct;114(10):1800-1813. DOI: 10.1111/add.14645
30. Forray A, Gilstad-Hayden K, Suppies C, Bogen D, Sofuoglu M, Yonkers KA. Progesterone for smoking relapse prevention following delivery: A pilot, randomized, double-blind study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Dec;86:96-103. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.012
31. Астраханцева ММ, Мясоутова АИ, Бреусенко ЛЕ, Шалина РИ, Латышкевич ОА. Невынашивание беременности. Возможности лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):75-84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84
32. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4241-9. DOI: 10.1210/jc.2013-3937
33. Miller NR, Dolinsky BM, Napolitano PG. Micronized progesterone reduces vasoconstriction in the placenta. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Sep;28(13):1581-4. DOI: 10.3109/14767058.2014.961008
34. Hung TH, Chen SF, Wu CP, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Micronized progesterone pretreatment affects the inflammatory response of human gestational tissues and the cervix to lipopolysaccharide stimulation. Placenta. 2017 Sep;57:1-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.05.013
35. Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MM. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jul;126(1):60-3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.01.019
36. Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ, Cheed V, Roberts TE, Goranitis I, et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(33):1-70. DOI: 10.3310/hta24330
37. Afridi N, Masood U, Balooch S, Khan S, Khan S. Comparison Of Efficacy Of Oral Progesterone And Micronized Progesterone Pessary In Reduction Of Incidence Of Spontaneous Preterm Births. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019 Apr-Jun;31(2):248-251.
38. Boiko VI, Boychuk AV, Nikitina IM, Babar TV, Boiko AV, Bolotna MA. Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies. Wiad Lek. 2019;72(1):52-55.
39. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Галустян АН. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):1-11 DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-1-11
40. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Галустян АН, Тапильская НИ. Механизмы нейропротекторного действия прогестерона: полногеномный анализ. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(5):48-60. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-48-60
41. Ходжаева ЗС, Клименченко НИ, Муминова КТ, Горина КА, Франкевич ВЕ. Опыт применения препарата микронизированного прогестерона в акушерской практике. Акушерство и гинекология. 2021;7:174-178.
42. Cédrin-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. Reprod Biomed Online. 2019 Mar;38(3):472-480. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.026
43. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Hum Reprod Update. 2021 Jan 4;27(1):48-66. DOI: 10.1093/humupd/dmaa040
44. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027. DOI: 10.1093/humrep/dex023
45. Gordon JL, Rubinow DR, Watkins L, Hinderliter AL, Caughey MC, Girdler SS. The Effect of Perimenopausal Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone on Markers of Risk for Arterial Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5):e2050-60. DOI: 10.1210/clinem/dgz262

На утверждение

46. Livadas S, Boutzios G, Economou F, Alexandraki K, Xyrafis X, Christou M, et al. The effect of oral micronized progesterone on hormonal and metabolic parameters in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 Jun; 94(1):242-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.073
47. Lemay A, Dodin S, Turcot L, Déchêne F, Forest JC. Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and their sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women. Maturitas. 2001 Dec 14;40(3):247-57. DOI: 10.1016/s0378-5122(01)00244-4
48. Давыдов АИ, Горячкина ВЛ, Кузнецова ИВ, Мухамедова СГ. Молекулярно-биологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):53-58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58
49. Беспалова ОН, Бутенко МГ, Баклейчева МО, Косякова ОВ, Саргсян ГС, Коган ИЮ. Эффективность прогестагенов в лечении угрозы прерывания многоплодной беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):47-54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54

References

1. Torshin IYu, Gromova OA. Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii. M.: Izdatel'skaya gruppa URSS, 2012. (In Russian).
2. Josimovich J. Gynecologic Endocrinology. Springer Science & Business Media, 2013.
3. Torshin IYu, Gromova OA, Sukhikh GT, Galitskaya SA, Yurgel' IS. Molekulyarnye mekhanizmy didrogesterona (Dyufaston®). Polnogenomnoe issledovanie transkriptsionnykh effektov retseptorov progesterona, androgenov i estrogenov. Gynecology. 2009;11(5):9-15. (In Russian).
4. De Lignières B. Oral micronized progesterone. Clin Ther. 1999 Jan;21(1):41-60; discussion 1-2. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88267-3
5. Shikh EV. Clinical-pharmacological apects of the use of dydrogesterone in pregnancy maintenance. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2010;4(2): 6-9. (In Russian).
6. Di Renzo GC, Tosto V, Tsibizova V. Progesterone: History, facts, and artifacts. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Sep 2:S1521-6934(20)30139-5. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.012
7. Sitruk-Ware R, Bricaire C, De Lignieres B, Yaneva H, Mauvais-Jarvis P. Oral micronized progesterone. Bioavailability pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications – a review. Contraception. 1987 Oct;36(4):373-402. DOI: 10.1016/0010-7824(87)90088-6
8. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognit. Image Anal. 2017;27:184-199. DOI: 10.1134/S1054661817020110
9. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognit. Image Anal. 2015;25:577-587. DOI: 10.1134/S1054661815040252
10. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. Pattern Recognit. Image Anal. 2016;26:274-284. DOI: 10.1134/S1054661816020255
11. Cometti B. Pharmaceutical and clinical development of a novel progesterone formulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Nov;94 Suppl 161:28-37. DOI: 10.1111/aogs.12765

На утверждение

Регистрационное удостоверение № ЛП-000698

Прадэсисан
прогестерон

РЕАЛИЗУЕТ ВСЕ СВОЙСТВА ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА

ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ДО 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ[1-8]

Капсулы содержат в качестве вспомогательного вещества арахисовое масло с момента регистрации[1]

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Праджисан с изменениями от 28.09.2020 www.grls.rosminzdrav.ru 2. При наличии показаний согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Бруно Де Линьер Натуральный прогестерон и его особенности Российский Вестник Акушера гинеколога №3, 2003, стр. 27-30. 4. Маклецова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А. «Роль ПИБФ и цитокинов в патогенезе преждевременных родов// Status Praesens, - М., 2014, № 7 с. 57-61. 5. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTrafford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J 1985; 290: 13–14; 6. Kind FA, Ciaccio LA, Benagiano G. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. J Steroid Biochem 1978; 9: 83–84.8; 7. Maxson WS, Hargrove JT. Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertil Steril. 1985 Nov;44(5):622-6. PMID: 4054341. 8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А. «Контраверсии споткнувшейся беременности», «Status Praesens» 2014, № 1, стр. 25-31.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия)
Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, оф. 29, 30
Тел.: +7 (495) 234-51-70, факс: +7 (495) 234-56-19

РЕКЛАМА
Июль 2021
Rx-Praj-Health-10-07/2021

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

12. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):948-51. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90759-x
13. Highlights of prescribing information: information needed to use bijuva safely and effectively. FDA USA, 2018, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210132s000lbl.pdf
14. Von Eye Corleta H, Capp E, Ferreira MB. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. Gynecol Obstet Invest. 2004;58(2):105-8. DOI: 10.1159/000078842
15. Anderson GD, Odegard PS. Pharmacokinetics of estrogen and progesterone in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004 Oct;11(4):357-60.
16. Wang-Cheng R, Neuner JM, Barnabei VM. Menopause. ACP Press, 2007.
17. Malik S, Krishnaprasad K. Natural Micronized Progesterone Sustained Release (SR) and Luteal Phase: Role Redefined! J Clin Diagn Res. 2016 Feb;10(2):QE01-4. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17278.7212
18. Wang H, Liu M, Fu Q, Deng C. Pharmacokinetics of hard micronized progesterone capsules via vaginal or oral route compared with soft micronized capsules in healthy postmenopausal women: a randomized open-label clinical study. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 23;13:2475-2482. DOI: 10.2147/DDDT.S204624
19. Boelig RC, Zuppa AF, Kraft WK, Caritis S. Pharmacokinetics of vaginal progesterone in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2019 Sep;221(3):263.e1-263.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.019
20. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatment – effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. Gynecol Endocrinol. 2012 Oct;28 Suppl 2:7-11. DOI: 10.3109/09513590.2012.705390
21. Prior JC. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. Climacteric. 2018 Aug;21(4):358-365. DOI: 10.1080/13697137.2018.1472567
22. Dolitsky SN, Cordeiro Mitchell CN, Stadler SS, Segars JH. Efficacy of progestin-only treatment for the management of menopausal symptoms: a systematic review. Menopause. 2020 Nov 12;28(2):217-224. DOI: 10.1097/GME.0000000000001676
23. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric. 2016 Aug;19(4):316-28. DOI: 10.1080/13697137.2016.1187123
24. Sathi P, Kalyan S, Hitchcock CL, Pudek M, Prior JC. Progesterone therapy increases free thyroxine levels – data from a randomized placebo-controlled 12-week hot flush trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug;79(2):282-7. DOI: 10.1111/cen.12128
25. Girdler SS, Lindgren M, Porcu P, Rubinow DR, Johnson JL, Morrow AL. A history of depression in women is associated with an altered GABAergic neuroactive steroid profile. Psychoneuroendocrinology. 2012 Apr;37(4):543-53. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.004
26. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. Biol Psychiatry. 2000 Oct 15;48(8):854-60. DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00967-7
27. Ilovayskaya IA, Mikhaylova DS, Zektser VYu. Effects of progesterone and its analogs on the functional status of the central nervous system. Doctor.Ru. 2016;7(124):73-77. (In Russian).
28. Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliuomini S, Lenzi E, Puccetti S, et al. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. Neuroendocrinology. 2006;83(5-6):348-59. DOI: 10.1159/000095400
29. Tosun NL, Fieberg AM, Eberly LE, Harrison KA, Tipp AR, Allen AM, et al. Exogenous progesterone for smoking cessation in men and women: a pilot double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Addiction. 2019 Oct;114(10):1800-1813. DOI: 10.1111/add.14645
30. Forray A, Gilstad-Hayden K, Suppies C, Bogen D, Sofuoglu M, Yonkers KA. Progesterone for smoking relapse prevention following delivery: A pilot, randomized, double-blind study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Dec;86:96-103. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.012
31. Astrakhantseva MM, Myasoutova AI, Breusenko LE, Shalina RI, Latyshkevich OA. Pregnancy loss. Treatment options. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(2):75-84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84 (In Russian).
32. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4241-9. DOI: 10.1210/jc.2013-3937
33. Miller NR, Dolinsky BM, Napolitano PG. Micronized progesterone reduces vasoconstriction in the placenta. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Sep;28(13):1581-4. DOI: 10.3109/14767058.2014.961008
34. Hung TH, Chen SF, Wu CP, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Micronized progesterone pretreatment affects the inflammatory response of human gestational tissues and the cervix to lipopolysaccharide stimulation. Placenta. 2017 Sep;57:1-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.05.013
35. Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MM. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jul;126(1):60-3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.01.019
36. Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ, Cheed V, Roberts TE, Goranitis I, et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(33):1-70. DOI: 10.3310/hta24330
37. Afridi N, Masood U, Balooch S, Khan S, Khan S. Comparison Of Efficacy Of Oral Progesterone And Micronized Progesterone Pessary In Reduction Of Incidence Of Spontaneous Preterm Births. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019 Apr-Jun;31(2):248-251.
38. Boiko VI, Boychuk AV, Nikitina IM, Babar TV, Boiko AV, Bolotna MA. Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies. Wiad Lek. 2019;72(1):52-55.
39. Gromova OA, Torshin IYu, Tapilskaya NI, Galustyan AN. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(6):65-75. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75 (In Russian).
40. Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Galustyan AN, Tapilskaya NI. Mechanisms of neuroprotective action of progesterone: whole genome analysis. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(5):48-60. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-48-60 (In Russian).
41. Khodzhaeva ZS, Klimenchenko NI, Muminova KT, Gorina KA, Frankevich VE. Experience with micronized progesterone in obstetric practice. Akusherstvo i ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2021;7:174-178 DOI: 10.18565/aig.2021.7.174-178 (In Russian).
42. Cédrin-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. Reprod Biomed Online. 2019 Mar;38(3):472-480. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.026
43. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Hum Reprod Update. 2021 Jan 4;27(1):48-66. DOI: 10.1093/humupd/dmaa040
44. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027. DOI: 10.1093/humrep/dex023
45. Gordon JL, Rubinow DR, Watkins L, Hinderliter AL, Caughey MC, Girdler SS. The Effect of Perimenopausal Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone on Markers of Risk for Arterial Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5):e2050-60. DOI: 10.1210/clinem/dgz262

На утверждение

46. Livadas S, Boutzios G, Economou F, Alexandraki K, Xyrafis X, Christou M, et al. The effect of oral micronized progesterone on hormonal and metabolic parameters in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 Jun; 94(1):242-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.073
47. Lemay A, Dodin S, Turcot L, Déchêne F, Forest JC. Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and their sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women. Maturitas. 2001 Dec 14;40(3):247-57. DOI: 10.1016/s0378-5122(01)00244-4
48. Davydov AI, Goryachkina VL, Kuznetsova IV, Mukhamedova SG. The molecular-biological basis of decidualization of the endometrium from the positions of prevention and treatment of pregnancy loss. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(3):53-58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58 (In Russian).
49. Bespalova ON, Butenko MG, Bakleycheva MO, Kosyakova OV, Sargsyan GS, Kogan IYu. Efficacy of progestogens in the management of threatened miscarriage in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):47-54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54 (In Russian).

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489
Scopus Author ID: 7003300274
ORCID: 0000-0002-2659-7998

Тетруашвили Нана Картлосовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-1183
E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Лиманова Ольга Адольфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Ивановской государственной медицинской академии
Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр-т, 8
Телефон: (4932) 30-1766
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2342-3036

Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences
Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489
Scopus Author ID: 7003300274
ORCID: 0000-0002-2659-7998

Nana K. Tetruashvili, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 2nd Obstetric Department of Pathology of Pregnancy, V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 438-1183
E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Olga A. Limanova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy
Address: 8 Sheremetevsky ave., Ivanovo, 153000, Russian Federation
Phone: (4932) 30-1766
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2342-3036

На утверждение