

Сублингвальная форма прогестерона: необходимость в инновациях или вызовы современной медицины

В.И. Опрышко, Д.С. Носивец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье описано физиологическое действие прогестерона, обоснована его важность в обеспечении благоприятного течения беременности, описаны фармакологические эффекты и проанализированы особенности прогестерона как лекарственного препарата. На примере препарата Лютеина (Adamed) показаны преимущества сублингвальной микронизированной формы прогестерона. Установлено, что сублингвальная форма микронизированного прогестерона, реализованная в препарате Лютеина (Adamed), является современной и инновационной лекарственной формой, которая разработана на основании передовых фармацевтических технологий и новейших разработок современной медицины, и по праву считается наилучшим препаратом натурального прогестерона.

Ключевые слова: прогестерон, сублингвальная форма, микронизированный прогестерон, препарат Лютеина.

В жизни каждой женщины беременность и материнство является самым желанным, долгожданным и таинственным моментом, который связан со многими ожиданиями и переживаниями. Среди многочисленных условий, необходимых для успешного зачатия и вынашивания беременности, важное значение имеет гормональный статус женщины, где прогестерон (П) по праву занимает первое место. П, или гормон беременности, – стероидный гормон из группы С21-стероидов, синтезируется преимущественно желтым телом яичников и в меньшей степени корой надпочечников и плацентой (рис. 1).

Для благоприятного течения и осуществления всех этапов беременности крайне необходим П. В I триместре беременности синтез П происходит в яичниках при поддержке трофобласта, который продуцирует хорионический гонадотропин человека, а со II триместра эту функцию в основном берет на себя фетоплацентарный комплекс. П образуется из холестерина во всех стероид-продуцирующих клетках. При этом, основная часть (90%) гормона поступает в кровоток матери, остальные 10% – в организм плода, где он является предшественником синтеза фетальных стероидов [1–7].

На сегодняшний день для П определены два типа внутриклеточных рецепторов – А и Б и две группы «мишеней» (табл. 1) [8].

Связывание П с рецепторами А подавляет активность рецепторов В, причем не только прогестероновых, но и других стероидных гормонов, в частности, рецепторов эстрогенов, андрогенов, глюко- и минералокортикоидов [9]. Соотношение рецепторов А и В в «мишенях» определяет характер ответа при воздействии П и может объяснять вариабельность эффектов гестагенов. П, связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, активирует ДНК и стимулирует синтез РНК [8–12].

Очень важное значение для врача имеет понимание того, что биологические эффекты, связанные с приемом П обусловлены действием несвязанного или свободного П, а также его активными метаболитами, образование которых характерно только при приеме препаратов натурального П, так как синтетические заменители данного гормона активных метаболитов не образуют [1, 3, 4, 13, 14].

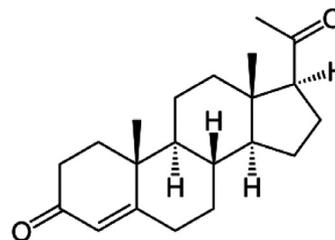


Рис. 1. Химическая формула П
(по материалам сайта <https://ru.wikipedia.org>)

Большая часть продуктов распада П представляет собой 5α-прегнандиол, но определенную роль играют также 5α-прегнанолон, 20α-дигидропрогестерон, 17α-гидроксипрогестерон, 20α-дигидропрогестерон и др. (табл. 2, рис. 2). Метаболиты П конъюгируются сульфатами и глюкуроонидами, а затем выделяются с мочой и желчью.

В конечном счете физиологические эффекты П сводятся к тому, что он способствует переходу слизистой оболочки матки из пролиферативной в секреторную фазу, создает необходимые условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки, снижает чувствительность матки к окситоцину и расслабляет ее мышцы (токолитический эффект), поддерживает в ЦНС доминанту беременности. Стимулирует липопротеиновые липазы, увеличивает запасы жира, повышает уровни базального и индуцированного инсулина, утилизирует глюкозу, накопление в печени гликогена, выработку альдостерона, вызывает гипоазотемию и гиперазотурию; подавляет продукцию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и ФСГ и соответственно биосинтез гонадотропных гормонов гипофиза, стимулирует синтез стероидных гормонов, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакцию отторжения плодного яйца, стимулирует секрецию кожного сала, в тканях грудной железы П уменьшает проницаемость капилляров, снижает отек соединительнотканной стромы, зависимый от

Таблица 1

Группы «мишеней» для прогестерона

Репродуктивные	Нерепродуктивные
Гипоталамус	Сердечно-сосудистая система
Гипофиз	Мочепускальный канал и мочевого пузыря
Грудные железы	Кожа и волосы
Эндометрий	Толстая кишка
Миометрий	Печень
Преовуляторные и лютеинизированные гранулезные клетки	Эндотелий
Желтое тело	Вилочковая железа
Яички	Остеобласты
	Бронхи
	Легкие
	Поджелудочная железа

фазы менструального цикла, тормозит пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков. Помимо специфической гестагенной активности, П оказывает достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффект, который обусловлен конкурентным взаимодействием с рецепторами альдостерона [13, 15–22].

Особенностью П как биологически активного вещества является низкая растворимость в воде, а также низкая его биодоступность при пероральном введении, что существенно ограничивало применение препаратов натурального П и привело к созданию многочисленных синтетических заменителей, имеющих многочисленные побочные эффекты в отличие от препаратов натурального П [23].

В современных условиях медицины и фармации при использовании твердых лекарственных форм большое значение уделяется таким фармакокинетическим параметрам, как способность лекарственного препарата проникать через физиологические барьеры, количество действующего вещества в биологических жидкостях и тканях, метаболизм, скорость выведения, отсутствие первичного печеночного метаболизма и т.д. (Ковальский И. В., 2015) [24–26]. Другими словами, для достижения наилучшего терапевтического эффекта при применении лекарственного препарата необходима его высокая биодоступность.

Биодоступность характеризуется такими показателями, как доля всосавшегося в кровь лекарственного вещества от его общего содержания в лекарственной форме, скорость попадания в кровяное русло, время поддержания постоянной концентрации в организме [27, 28].

При пероральном введении лекарственных препаратов биодоступность практически никогда не достигает максимума, так как на нее влияют большое количество биологических и фармацевтических факторов, а также физико-химические свойства лекарственного вещества [29, 30].

На сегодняшний день известно несколько методик улучшения биодоступности лекарственных веществ, одной из которых является микронизация – способ повышения растворимости с помощью уменьшения размера частиц лекарственного вещества. Эта методика реализуется с помощью сублимационной сушки, распылительной сушки, лиофильной сушки и др. При измельчении частиц происходит увеличение рабочей поверхности соприкосновения с водой, благодаря чему достигается ускорение процесса растворения [31, 32].

Экспериментально доказана и научно обоснована принципиальная значимость получения твердых дисперсий для повышения растворимости и скорости растворения лекарственного вещества. Так, И.И. Краснюк (2010) выполнил сравнительное изучение растворения лекарственного веществ

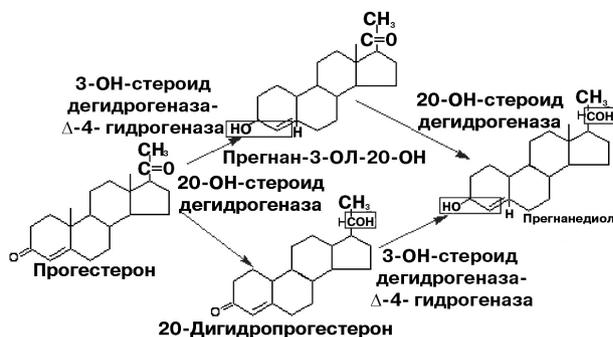


Рис. 2. Метаболизм прогестерона (по материалам сайта www.humbio.ru)

ва и их твердых дисперсий и показал влияние предварительной обработки субстанций путем микронизации на увеличение растворимости и скорости растворения лекарственного вещества [33].

Установлены преимущества метода микронизации, которые заключаются в том, что, помимо очень низкой влажности субстанции после обработки, достигается улучшение таких параметров, как равномерность и распределение частиц. Это позволило ученым изготовить таблетированную форму, которая способна при приеме в полости рта моментально распадаться и всасываться со слизистых оболочек с достижением «молниеносного» терапевтического эффекта, что избавляет пациента от необходимости ожидать начала действия препарата десятки минут или даже несколько часов (по материалам «Новости GMP» – <http://gmpnews.ru>; Шахтштейн-дер Т.П., 2013).

Современными исследованиями установлено, что за счет изменения размеров и формы частиц лекарственных субстанций достигается не только более высокая биодоступность, но и значительно снижается частота возникновения нежелательных эффектов при приеме лекарственного средства.

Так, ни в одном из рандомизированных исследований не было отмечено развития серьезных побочных эффектов при применении микронизированного П, в том числе цитолиза и холестаза, однако возможно появление единичных проявлений сонливости, головокружений, укорочение менструального цикла и появление кровотечений [34–44].

Таким образом, микронизация П с заключением его в носители липосферы увеличивает степень абсорбции и решает проблему его биодоступности, обеспечивает безопасность приема и дает возможность применять натуральную форму П перорально (Акиншина С.В. с соавт., 2008; Бицадзе В.О. с соавт., 2014).

Таблица 2

Метаболиты прогестерона и их фармакологические эффекты

Метаболит	Фармакологический эффект
5α-прегнандион	Токолитический (ингибирует возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов)
	Антиандрогенный (сродство к рецепторам андрогенов и, конкурируя с ними в процессе рецепторного связывания, ослабляет их специфическое действие)
	Ингибирование 5α-редуктазы (играет ключевую роль в половой дифференцировке плода с 12-й по 28-ю неделю гестации; определяет такие эмоциональные явления, как злость и агрессивность)
5α-прегнанолон	Нейропротекторный (связывается с GABA-рецепторами и воздействует на ГАМК-ергические структуры мозга)
	Положительное влияние на эмоциональную и психическую сферы за счет релаксирующего эффекта
5β-прегнандион и прегнанолон	Обладает антидисфорической активностью, участвует в регулировании процессов сна и бодрствования и оказывает нейропротекторный эффект после повреждения мозговой ткани
	Токолитический
	Антиальдостероновый (конкурентный механизм)

Сравнительная характеристика фармакокинетических особенностей микронизированного П в зависимости от формы введения

Способ применения	Максимальная концентрация в сыворотке, C_{max}	Время создания эффективной концентрации, t	T 1/2, ч
Применение в дозе 100 мг			
Вагинально (табл.)	10,9±4,2 нг/мл	6-7 ч	13,7±1,05
Вагинально (капс.)	9,7 нг/мл	1-3 ч	
Сублингвально	17,6±3,8 нг/мл	30-60 мин	около 6–7 ч
Применение в дозе 200 мг (капсулы)			
Внутрь (капсулы)	4,3-11,7 нг/мл	2 ч	
Применение в дозе 200 мг внутрь VS внутримышечно 50 мг			
Внутрь, 200 мг	4,3 нг/мл	2,5 ч	
Внутримышечно, 50 мг	14,3 нг/мл	8,7 ч	

Работой de B. Lignières (1999) исследовано, что биодоступность микронизированного П аналогична его синтетическим препаратам [45].

Доказано, что микронизация П для перорального введения позволила достичь адекватной его концентрации в плазме крови и клетках органов-мишеней [46].

Значение уровня пиковой концентрации П обусловлено тем, что эффект П реализуется путем пассивной диффузии в клетки органа-мишени. Задерживаясь в клетках чувствительных тканей, П образует комплексы с цитозольными рецепторами с последующим перемещением в ядро клетки, что приводит к синтезу специфических белков и соответствующей перестройке органа-мишени в ответ на действие гормона.

Многочисленными работами ученых была решена проблема биодоступности натурального (природного) П путем разработки микронизированного П и обоснования целесообразности, эффективности и безопасности его применения. В то же время оставалась проблема наличия первичного печеночного метаболизма, что не обеспечивало преимуществ энтеральному введению препарата по сравнению с парентеральным. Именно разработка сублингвальной лекарственной формы микронизированного П решила эту проблему.

В такой лекарственной форме микронизированный П всасывается в вены слизистой оболочки ротовой полости и далее последовательно поступает в верхнюю полую вену, правые отделы сердца и малый круг кровообращения. После этого лекарственное вещество доставляется в левые отделы сердца и с артериальной кровью поступает к органам-мишеням.

Последовательные определения концентрации микронизированного П в сыворотке крови продемонстрировали быстрое его всасывание. Благодаря использованию данной лекарственной формы создается более высокая концентрация в плазме крови, сопоставимая с концентрацией при внутримышечном введении [47]. При этом концентрация П в сыворотке соответствует физиологической, что достаточно для нормализации структуры и функций эндометрия, и сохранения беременности, системные побочные эффекты незначительны, отсутствует эффект первого прохождения через печень. В то же время для создания эффективных концентраций требуются меньшие дозы, что характеризуется удобством и доступностью использования и применения (табл. 3) [48–52].

Как видно из данных табл. 3, сублингвальная форма микронизированного П (препарат Лютеина (Adamed)) при приеме в дозе 100 мг более эффективна по параметрам пиковой концентрации в сыворотке крови и времени создания эффективной концентрации (C_{max} 17,6±3,8 нг/мл, t – 30–60 мин) в сравнении с вагинальными (таблетки и капсулы) лекарственными формами (C_{max} 10,9±4,2 нг/мл, t – 6–7 ч и C_{max} 9,7 нг/мл, t – 1–3 ч соответственно) в той же до-

зировке. При сравнении энтеральной формы микронизированного П в дозе 200 мг (C_{max} 4,3–11,7 нг/мл, t – 2 ч) также отмечается преимущество сублингвальной формы препарата Лютеина (Adamed) по времени создания и уровню пиковой концентрации. Сравнение вышеописанных параметров при использовании сублингвальной формы (C_{max} 17,6±3,8 нг/мл) микронизированного П и внутримышечного введения масляного раствора (C_{max} 14,3 нг/мл), также выявило преимущества сублингвальной формы.

Также в некоторых работах показано, что пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 30 мин и сохраняются в течение 4 ч после перорального введения сублингвальной формы в диапазоне от 8,5 до 70,6 нг/мл, тогда как после вагинального введения пиковые уровни концентрации достигаются в течение 8 ч на уровне 4,4–181,1 нг/мл, что свидетельствует о преимуществе сублингвального введения по времени наступления эффекта и длительности его развития [53, 54].

Таким образом, проведенная сравнительная характеристика фармакокинетических особенностей микронизированного П в зависимости от формы введения указывает на высокую биодоступность сублингвальной формы препарата Лютеина (Adamed), минимальные потери, связанные с метаболизмом в печени и возможность снижения гепатотоксичности при лечении.

За последние несколько лет проведены многочисленные клинические исследования доказывающие целесообразность, эффективность и безопасность применения микронизированного П.

Так, при сравнении микронизированного П с дидрогестероном установлено, что препарат П способствует нормализации маточно-плацентарного кровообращения при угрозе прерывания беременности в I триместре [55].

В исследовании R. Romero и соавторов (2012) установлено, что назначение препарата микронизированного П способствует сокращению частоты преждевременных родов в сроках до 33 нед на 42%, а суммарных показателей неонатальной заболеваемости и смертности на 43% [56].

Доказано, что клиническая эффективность сублингвальной формы препарата Лютеина (Adamed) выше на 25% по сравнению с дидрогестероном у беременных с угрозой прерывания беременности и миомой матки [35].

Также результаты клинического исследования свидетельствуют, что применение препарата Лютеина (Adamed) эффективно при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела как в вагинальной, так и в сублингвальной форме. Доказано, что назначение сублингвальной формы препарата Лютеина (Adamed) 80 женщинам (средний возраст составил

Дозы препарата Лютеина (Adamed) при угрозе прерывания беременности

Форма введения	Лекарственная форма	Доза препарата
Перорально	Желатиновые капсулы	До 1200 мг в сутки
	Сублингвальные таблетки	До 300 мг в сутки
Вагинально	Желатиновые капсулы	До 400 мг в сутки
	Вагинальные таблетки	До 300 мг в сутки

38,9±2,3 года), позднего репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия и избыточной массой тела (ИМТ – 25,16±4,66 кг/м²) в течение 6 мес не вызывает нарушений со стороны функции печени, как во время, так и после терапии данным гормональным препаратом, что позволяет рекомендовать его к широкому применению в акушерско-гинекологической практике для лечения женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и гиперпластическими процессами эндометрия [57, 58].

Еще одним клиническим исследованием доказана целесообразность применения препарата Лютеина (Adamed) для профилактики невынашивания беременности у женщин с метаболическим синдромом. Препарат получали 60 женщин с угрозой прерывания беременности в сроках от 8 до 9 нед с сопутствующей патологией, у которых было ожирение (1–2–3-й степени) и метаболический синдром. Препарат Лютеина (Adamed) назначали сублингвально по 100 мг утром + 100 мг днем и вагинально по 100 мг на ночь + спазмолитики + гемостатики. После исчезновения симптомов угрозы прерывания беременности препарат назначали вагинально по 200 мг/сут в 2 приема до 14–16 нед. В результате исследования установлено, что из 60 пациенток терапия была успешной в 57 (95%) случаях и ни в одной из опытных групп (с ожирением 1–2–3-й степени и метаболическим синдромом) препарат Лютеина (Adamed) не ухудшал обмен углеводов, холестерина и не приводил к изменениям гормонального фона [59, 60].

Целым рядом работ доказана клиническая эффективность микронизированного П при экстракорпоральном оплодотворении. Так, установлено, что целесообразно использование П для стимуляции циклов гонадотропин-рилизинг-гормоном и результаты сопоставимы с гонадотропином хорионическим [61–69].

В исследовании А.М. Феськова и соавторов (2008) изучены исходы беременности при экстракорпоральном оплодотворении на фоне очагового эндометриоза и установлено, что в группе пациенток, получавших препарат Лютеина (Adamed), определяется снижение проявлений и регресс очагов эндометриоза, снижение индекса сосудистого сопротивления и повышение скорости кровотока в сосудах матки, достоверное увеличение в 1,5 раза частоты наступления беременности (22% в контроле и 34% у получавших препарат Лютеина, P<0,05) [70].

В исследовании А.В. Голяновского и соавторов (2015) изучена эффективность применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного П в терапии угрозы преждевременных родов и установлено, что применение сублингвальной формы в сочетании с препаратами магния в период выраженной клинической симптоматики позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект и предупредить дальнейшее прогрессирование структурных изменений со стороны шейки матки. Это доказывает высокую эффективность такой комплексной терапии с использованием данной лекарственной формы микронизированного П [71].

Таким образом, как видно из табл. 4, сублингвальные таблетки препарата Лютеина (Adamed) при угрозе прерывания беременности назначаются в дозе до 300 мг/сут, в то время как доза желатиновых капсул в 4 раза выше и составляет до 1200 мг в сутки, что обусловлено высокой биодоступностью

препарата Лютеина (Adamed), которая обеспечивает интенсивное всасывание П и позволяет применять сублингвальную лекарственную форму микронизированного П в более низких дозировках, а значит сделать гормональную фармакотерапию более безопасной для женского организма. В то же время доза натурального П (препарат Лютеина (Adamed)) и в вагинальных таблетках также будет ниже на 25%, чем в желатиновых капсулах, что также дает возможность снизить количество побочных эффектов.

На основании этих данных (табл. 4) был проведен фармакоэкономический анализ методом минимизации затрат, который показал, что наименьшей стоимостью лечения при угрозе прерывания беременности обладала схема с включением препарата Лютеина (Adamed).

ВЫВОДЫ

1. Микронизированный прогестерон, являясь идентичным по структуре натуральному прогестерону, обладает такими же эффектами: гестагенным, антиэстрогенным, слабым антигонадотропным и антиминералкортикоидным. Кроме того, он оказывает нейропротекторное действие, стабилизирует эмоциональный фон, обладает анксиолитической активностью, что так необходимо для физиологического сохранения беременности.

2. Фармакологическое действие, фармакокинетические и фармакодинамические особенности сублингвальной формы микронизированного прогестерона аналогичны действию и особенностям натурального (природного) прогестерона.

3. Сравнение фармакокинетических особенностей микронизированного прогестерона в зависимости от формы введения доказало высокую биодоступность и низкую гепатотоксичность сублингвальной формы препарата Лютеина (Adamed), вследствие отсутствия первичного печеночного метаболизма.

4. Сублингвальная форма микронизированного прогестерона препарата Лютеина (Adamed) характеризуется высоким профилем безопасности с единичными проявлениями сонливости, головокружений, укорочения менструального цикла и появления кровотечений.

5. Проведенные клинические исследования доказали целесообразность использования препарата Лютеина (Adamed) при распространенных акушерско-гинекологических заболеваниях и, особенно, при беременности.

6. Сублингвальная форма микронизированного прогестерона, реализованная в препарате Лютеина (Adamed), является современной и инновационной лекарственной формой, которая разработана на основании передовых фармацевтических технологий и новейших разработок современной медицины, и по праву считается наилучшим препаратом натурального прогестерона.

7. На основании фармакоэкономического анализа методом минимизации затрат, установлено, что наименьшей стоимостью лечения при угрозе прерывания беременности обладала схема с включением препарата Лютеина (Adamed).

8. Учитывая появление новых доз вагинальной формы Лютеины 100 и 200 мг, на рынке Украины это самый доступный прогестерон в расчете на 100 мг прогестерона и стоимости средней дозы терапии (DDD).

Сублінгвальна форма прогестерону: необхідність в інноваціях та виклики сучасної медицини
V.I. Опришко, D.S. Носівцев

У статті описана фізіологічна дія прогестерону, обґрунтована його важливість у забезпеченні сприятливого перебігу вагітності, описані фармакологічні ефекти та проаналізовані особливості прогестерону як лікарського препарату. На прикладі препарату Лютеїна (Adamed) показані переваги сублінгвальної мікронізованої форми прогестерону. Установлено, що сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону, реалізована в препараті Лютеїна (Adamed), є сучасною та інноваційною лікарською формою, яка розроблена на підставі передових фармацевтичних технологій та новітніх розроблень сучасної медицини, і по праву вважається найкращим препаратом натурального прогестерону.

Ключові слова: прогестерон, сублінгвальна форма, мікронізований прогестерон, препарат Лютеїна.

Sublingual form of progesterone: the need for innovation and challenges of modern medicine
V.I. Opryshko, D.S. Nosivets

The authors described the physiological effects of progesterone proved its importance in providing a favorable pregnancy, pharmacological effects are described and analyzed the characteristics of progesterone as a drug. For example, the drug Luteine (Adamed) shows the advantages of sublingual micronized form of progesterone. It was found that the sublingual form of micronized progesterone is implemented in the product Luteine (Adamed), is a modern and innovative dosage form, which is developed on the basis of advanced pharmaceutical technologies and the latest developments in modern medicine, and is considered the best preparation of natural progesterone.

Key words: progesterone, sublingual form, micronized progesterone, drug Luteine.

Сведения об авторах

Опришко Валентина Ивановна – кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: valentina_pharma@mail.ru

Носивец Дмитрий Сергеевич – кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: dsnosivets@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности / Брюно Де Линьер // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 27–30.
2. Довжикова И.В. Синтез половых стероидных гормонов в плаценте (обзор литературы) / И.В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 85–88.
3. Назаренко Т.А. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревилшвили, Н.Г. Мишиева // Вестник репродуктивного здоровья. – 2010. – № 3–4. – С. 6–8.
4. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике / М.В. Майоров // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 26–29.
5. Мальцева Л.И. Современный взгляд на применение прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Л.И. Мальцева, Д.М. Никогосян // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 58–62.
6. Татарчук Т. Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии / Т. Ф. Татарчук // Доктор. – 2001. – № 3 (7). – С. 39–42.
7. Reprint of classification and pharmacology of progestins / A.E. Schindler, C. Campagnoli, R. Druckmann, J. Huber, J.R. Pasqualini, K.W. Schweppe, J.H.N. Thijssen // Maturitas. – 2008. – Vol. 61, N. 1–2. – P. 171–180.
8. Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. – М.: «Медицина», 1999. – 640 с.
9. Conneely O.M. Progesterone receptors in reproduction functional impact of the A and B isoforms / O.M. Conneely, J.P. Lydon // Steroids. – 2000. – Vol. 65. – P. 571–577.
10. Бессмертная В.С. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В.С. Бессмертная, М.В. Самойлов // Вестник РУДН: Медицина. – 2007. – № 2. – С. 48–52.
11. Шайкина А.С. Иммуногистохимический анализ рецепторов к прогестерону в молочных железах в норме и при некоторых патологических процессах / А.С. Шайкина, Б.Я. Рыжавский, С.В. Бекетов // Дальневосточный мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 72–74.
12. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в нормальных и опухолевых тканях шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, Г.М. Ломнева, Е.П. Маккавеев, Е.В. Вологдин, О.В. Вершинин // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 1 (39). – С. 143–147.
13. Регуляция гестагенами пролиферативной активности клеток-мишеней / П.В. Сергеев, К.А. Атрошкин, А.В. Семейкин, Н.Л. Шимановский, Т.А. Федотчева, М.А. Секирина // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 1. – С. 22–28.
14. Ходырев Г.Н. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга / Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – № 2–3. – С. 295–299.
15. Малофей Ю.Б. Влияние введения прогестерона беременным самкам крыс на показатели развития головного мозга их новорожденного потомства / Ю.Б. Малофей, Б.Я. Рыжавский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 76–80.
16. Малофей Ю.Б. Влияние введения прогестерона беременным самкам

- крыс на показатели развития мозга, гипоталамуса и надпочечников их потомства / Ю.Б. Малофей, Б.Я. Рыжавский, Р.В. Учайкина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 94–98.
17. Сахаутдинова И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности / И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 96–99.
18. Испытание прогестерона как средства для снижения эмбриональной смертности / Е.У. Байтлесов, С.Г. Канатбаев, Ф.Н. Насибов, Е.А. Тяпугин, В.А. Титова // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2. – С. 231–233.
19. Исследование антиаритмических свойств бутагеста / А.И. Матюшин, Н.В. Каверина, Н.Л. Шимановский, С.А. Чукаев, А.И. Турилова, В.М. Ржевников, А.П. Порохин // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 3 (67). – С. 200–202.
20. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra, M. Singh, K.H. Nicolaides // N Engl J Med. – 2007. – V. 357. – P. 462–469.
21. Ширшева С.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную и окислительную активность моноцитов и нейтрофилов / С.В. Ширшева, Е.М. Куклина, А.В. Баженова // Вестник Пермского университета: Биология. – 2008. – № 9 (25). – С. 87–90.
22. The use of progesterone for prevention of preterm birth / D. Farine, J. Dodd, M. Basso, M.F. Delisle, D. Farine, K. Grabowska, L. Hudon, S.M. Menticoglou, W.R. Mundle, L.C. Murphy-Kaulbeck, A. Ouellet, T. Pressey, A. Roggensack // J. Obstet Gynaecol Can. – 2008. – V. 30 (1). – P. 67–71.
23. Беликов В.Г. Учебное пособие по фармацевтической химии / В.Г. Беликов. – М.: Медицина, 1979. – 441 с.
24. Ковальский И.В. Повышение биодоступности рутина из твердых лекарственных форм методом твердых дисперсий. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук 14.04.01 – технология получения лекарств / Ковальский Иван Васильевич // ГБОУ ВПО Первый Московский гос. мед. университет им. И.М. Сеченова. – М.: 2015. – 22 с.
25. Изыскание новых синтетических аналогов прогестерона для сохранения беременности в опытах на животных / В.В. Корхов, М.А. Петросян, Е.А. Лесик, О.А. Сергеева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2. – С. 2367.
26. Талаш В.В. Практичні аспекти впливу прегравідаційної підготовки жінок при звичайному виношуванні вагітності на перебіг гестації / В.В. Талаш // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2014. – Т. 14, № 1 (45). – С. 17–20.
27. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева, В.Н. Прозоровский [и др.] // Биомедицинская химия – 2010. – № 1. – С. 101–119.
28. Мальцев В.И. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одно из видов клинических испытаний / В.И. Мальцев, А.П. Викторов, В.Н. Коваленко // Аптека. – 2001. – № 10. – С. 281.
29. Гуревич К.Г. Определение биоэквивалентности: сравнительный подход / К.Г. Гуревич, А.П. Мешковский // Рос. биомед. журн. – 2001. – Т. 2. – С. 215–216.

30. Климова Е.В. Биодоступность флавоноидов для человека: всасывание, усвоение, обмен, биологическая активность. Обзор. // Пищ. и перерабат. Пром., 2010. – № 3. – С. 634.
31. Chaumeil J.C. Micronisation: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – Vol. 20. – P. 211–215.
32. Никогосян Д.М. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Д.М. Никогосян, Л.И. Мальцева, Е.Ю. Юпатов // Практическая медицина. – 2012. – № 9 (65). – С. 61–64.
33. Краснюк И.И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук 14.04.01 – «технология получения лекарств» / Краснюк Иван Иванович // ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. – М., 2010. – 28 с.
34. Клинический обзор по препарату Утрожестан / С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе, А.Д. Макашария, З.К. Гадаева // Журнал РОАГ. – 2008. – № 2. – С. 34–41.
35. Скрипченко Н.Я. Лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки із застосуванням натурального микронізованого прогестерону / Н.Я. Скрипченко, В.Г. Тиха // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 1–3.
36. Григорян О.Р. Использование микронизированного натурального прогестерона в терапии нарушений менструального цикла у девушек с сахарным диабетом I типа в сочетании с гипертриглицеридемией / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 51–54.
37. Ефименко О.А. Аномальные маточные кровотечения: современный взгляд на проблему / О.А. Ефименко // Здоров'я України. – 2014. – № 3. – С. 33–35.
38. Орлова В.С. Влияние микродозированных эстроген-гестагенных препаратов на гормональный статус женщины / В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев, Н.Н. Кожухар // Научн. ведомости Белгородского гос. универ.: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 16, № 22–1. – С. 44–51.
39. Салех Р.Х. Влияние прогестерона и угрожестана на функциональное состояние печени у больных дисфункциональными маточными кровотечениями / Р.Х. Салех, Л.П. Пешев, А.В. Сипров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 549–552.
40. Татарчук Т.Ф. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.В. Шевчук // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 18–28.
41. Хомяк Н.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // 3 турботою про жінку. – 2014. – № 5 (53). – С. 1–3.
42. Шостак В.А. Холестатический гепатоз беременных: аспекты современной тактики ведения беременности и родов / В.А. Шостак // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 23–24.
43. Effect of progesterone as maintenance tocolytic therapy on the prevention of recurrent preterm labor: a randomized clinical trial / H. Borna, S. Borna, S. Khazardoust, S. Hantoushadeh, N. Sahabi // Journal of Family and Reproductive Health Summer. – 2007. – N 1 (1). – P. 12–17.
44. Fitzpatrick A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments Lorraine / A. Fitzpatrick, A. Good // Fertil Steril. – 1999. – V. 72. – P. 389–397.
45. de Lignières B. Oral micronized progesterone / B. de Lignières // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21, N 1. – P. 41–60.
46. Oral micronized progesterone. Bioavailability pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications – a review / R. Sitruk-Ware, C. Bricaire, B. De Lignieres, H. Yaneva, P. Mauvais-Jarvis // Contraception. – 1987. – Vol. 36, N 4. – P. 373–402.
47. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality and comparison with intramuscular progesterone / Simon J., Robinson D., Andrews M. [et al.] // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 60. – P. 26–33.
48. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в первом триместре наступивших беременностей / Е.Н. Борис, А.В. Каминский, В.В. Суменко, Л.Н. Онищик, А.В. Сербенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 160–166.
49. Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: a review of the literature / V. Unfer, M.L. Casini, G. Marelli [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 21, N 2. – P. 119–127.
50. Direct transport of progesterone from vagina to uterus / E. Cicinelli, D. Ziegler, C. Bulletti, M.G. Matteo, L.M. Schonauer, P. Galantino // J Obstet Gynaecol. – 2000. – V. 95, N 3. – P. 403–406.
51. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth / G.C. Di Renzo, L.C. Roura, F. Facchinetti, A. Antsaklis, G. Breborowicz, E. Gratacos, P. Husslein, R. Lamont, A. Mikhailov, N. Montenegro, N. Radunovic, M. Robson, S.C. Robson, C. Sen, A. Shennan, F. Stamatian, Y. Ville // J Maternal-Fetal Neonatal Medicine. – 2011. – V. 24 (5). – P. 659–667.
52. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet / T. Levy, S. Gurevitch, I. Bar-Hava [et al.] // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14, N 3. – P. 606–610.
53. Maxson W.S. Bioavailability of oral micronized progesterone / W.S. Maxson, J.T. Hargrove // Fertil. Steril. – 1985. – Vol. 44, N 5. – P. 622–626.
54. Norman T.R. Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone / T.R. Norman, C.A. Morse, L. Dennerstein // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56, N 6. – P. 1034–1039.
55. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone / K. Czajkowski, J. Sienko, M. Mogilinski [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87. – N 3. – P. 613–618.
56. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – N 2 (124). – P. 1–19.
57. Булавенко О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом / О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 121–127.
58. Булавенко О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела / О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Здоров'я України. – 2015. – № 6. – С. 1–3.
59. Голчук Е.Н. Изучение эффективности применения препарата Лютеина у беременных с метаболическим синдромом / Е.Н. Голчук, Е.О. Литвак // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 48–53.
60. Патент 99662 Україна. Спосіб лікування невиношування вагітності у жінок із метаболічним синдромом / Ю.П. Вдовиченко, О.О. Литвак, Т.В. Герасимова, О.М. Голчук, О.М. Рябчун // заяв. 13.02.2015; опубл. 10.06.2015. Бюл. № 11.
61. Доброхотова Ю.Э. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья / Ю.Э. Доброхотова // Мат. II Нац. конгр. «Дискуссионные вопросы современного акушерства». – Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 113–115.
62. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement / J. Smitz, P. Devroey, B. Faguer [et al.] // Oxford J Medicine. Human Reproduction. – 1991. – Vol. 7, N 2. – P. 168–175.
63. Daya S. Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: a meta-analysis of clinical trials / S. Daya // Hum. Reprod. – 1988. – Vol. 3. – P. 731–734.
64. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotrophin stimulated cycles / C. Bourgain, J. Smitz, M. Camus [et al.] // Hum. Reprod. – 1994. – Vol. 9. – P. 32–40.
65. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration / S. Friedler, A. Raziell, M. Schachter [et al.] // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14 (8). – P. 1944–1948.
66. Luteal phase support in normo-ovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? / D. Kyrrou, H.M. Fatemi, H. Tournaye, P. Devroey // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25 (10). – P. 2501.
67. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study / N. Romero, J. Gonzalez, J.E. Arjona-Berral [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2014. – N 8 (4). – P. 149–153.
68. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: efficacy and convenience of two vaginal formulations / V.T. Lan, P.H. Tuan, L.T. Canh [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2008. – Vol. 17 (3). – P. 318–323.
69. Sretien luteal apres LHRH-agonistes pour fecondation in vitro: La progesterone vaginale est superieure a la progesterone orale, et aussi efficace que la gonadotrophine chorionique (hCG) Contracept / J. Buvat, G. Marcolin, C. Guittard [et al.] // Fertil. Sex. – 2009. – Vol. 18. – P. 616–617.
70. Феськов А.М. Влияние прогестагенных препаратов на исход циклов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с очаговым аденомиозом / А.М. Феськов // Жіночий лікар. – 2008. – № 3. – С. 14–19.
71. Голяновський О.В. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм микронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Здоровье женщины. – 2015. – № 8 (104).