

# Экстренная гормональная контрацепция (обзор литературы)

В.Н.Прилепская<sup>✉</sup>, А.Н.Мгерян

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье представлены современные литературные данные о методах экстренной контрацепции и принципах действия препаратов, применяемых с этой целью, их особенностях, влиянии на репродуктивную систему, эффективности, приемлемости, их влиянии на овуляцию и состояние эндометрия.

**Ключевые слова:** экстренная контрацепция, левоноргестрел, мифепристон, улипристала ацетат.

<sup>✉</sup>v\_prilepskaya@oparina4.ru

**Для цитирования:** Прилепская В.Н., Мгерян А.Н. Экстренная гормональная контрацепция (обзор литературы). Гинекология. 2017; 19 (1): 10–14.

## Emergency hormonal contraception (literature review)

V.N.Prilepskaya<sup>✉</sup>, A.N.Mgeryan

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents modern literature data on emergency contraceptive methods and the principles of the action of drugs used for this purpose, their characteristics, effects on the reproductive system, efficacy, acceptability, their effect on ovulation and the state of the endometrium.

**Key words:** emergency contraception, levonorgestrel, mifepristone, ulipristal acetate.

<sup>✉</sup>v\_prilepskaya@oparina4.ru

**For citation:** Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N. Emergency hormonal contraception (literature review). Gynecology. 2017; 19 (1): 10–14.

Начиная со 2-й половины XX в. гормональные средства стали использоваться в целях контрацепции. Роль гормональной контрацепции стала играть решающее значение для содействия расширению прав и возможностей женщины [1]. Современные научные достижения позволили разработать наиболее эффективные и безопасные методы контрацепции, что, в свою очередь, дает возможность супружеским парам право на выбор различных методов как плановой, так и экстренной гормональной контрацепции.

По данным Всемирной организации здравоохранения, экстренная контрацепция (ЭК) определяется как метод, который позволяет женщине предотвратить наступление нежелательной беременности в течение 120 ч после незащищенного полового акта [2, 3].

Прошло более 80 лет со времени первой разработки контрацепции, позволяющей предотвратить наступление беременности после полового контакта. Известно, что еще в 1920 г. с этой целью применялись эстрогены. В 1960 г. в литературе был описан случай изнасилования девушки, которой впоследствии с целью предотвращения возможной беременности были успешно назначены большие дозы эстрогенов [4]. С тех пор все большее число женщин принимали конъюгированные эстрогены в качестве ЭК. В начале 1970-х годов для ЭК исследователи предложили применить комбинированные (эстроген-гестагенные) препараты.

В 1972 г. А.Юзпе (канадский исследователь) опубликовал первые экспериментальные данные с использованием собственной методики, названной «метод Юзпе». Метод заключается в двукратном назначении 200 мкг этинилэстрадиола и 1 мг левоноргестрела (ЛНГ) в течение 72 ч после полового контакта с перерывом в 12 ч [5, 6].

Внутриматочная спираль как метод ЭК стала применяться в конце 1970-х годов [7]. Позже с этой целью был рекомендован мифепристон, или RU-486 [8]. В 2009 г. Европейским медицинским агентством официально был утвержден улипристала ацетат (УПА) для применения в качестве экстренного контрацептива в Европе [9].

На сегодняшний день существует значительное разнообразие методов и схем назначения ЭК, что дает возможность индивидуального подхода к их применению [10].

### Левоноргестрел

Торговые названия ЛНГ в России – Постинор, Эскапел. ЛНГ – это синтетический прогестаген II поколения, про-

изводный 19-нортестостерона, используется в качестве активного ингредиента в некоторых гормональных контрацептивах [11]. ЛНГ представляет собой активный изомер норгестрела, применяется перорально, а также входит в состав внутриматочной спирали и подкожных имплантатов. ЛНГ, входящий в состав пероральных таблеток, обычно используется для ЭК. Стандартная схема применения ЛНГ в качестве ЭК должна осуществляться в течение 72 ч (но не более 120 ч) после незащищенного полового акта. Препарат принимается однократно по 1,5 мг или по 0,75 мг в 2 приема через 12 ч [11]. Данная схема приема ЛНГ позволяет снизить риск наступления нежелательной беременности на 57–93% [12, 13]. Внутриматочные системы (ВМС), содержащие ЛНГ, как и содержащие медь [14], вводятся не позднее 5-го дня после незащищенного полового контакта [15–17].

Преимущество ЛНГ-содержащих ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМС заключается в низком риске инфицирования и воспалительных заболеваний органов малого таза. Однако ЛНГ-содержащая ВМС противопоказана при наличии инфекций, передающихся половым путем, и воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Эффективность ЛНГ в качестве экстренного контрацептива зависит от времени его приема, прошедшего после незащищенного полового акта. Чем больше времени прошло между незащищенным половым контактом и приемом препарата, тем ниже его эффективность (95% в течение 0–24 ч, 85% в течение 24–48 ч и 58% в течение 48–72 ч).

На базе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» в 2000 г. был создан кабинет по ЭК. Были проанализированы 910 случаев применения ЛНГ (Постинор, содержащий 750 мкг ЛНГ в одной таблетке) в качестве препарата для ЭК. Эффективность препарата составила 100%. Ни у одной пациентки не наступила беременность [16].

В 2015 г. на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата, содержащего 1,5 г ЛНГ (Эскапел) у 30 женщин репродуктивного возраста (от 18–45 лет). Всем женщинам был назначен препарат, содержащий 1,5 мг ЛНГ (Эскапел), в течение 72 ч после незащищенного полового контакта. Беременность не наступила ни у одной пациентки, эффективность препарата составила 100%. Побочные явления были установлены у 8 (27%) пациенток: тошнота – 3 (10%), мажущие кровянистые выделения на протяжении 4–5 дней – у 5 (17%), задержка менструального цикла на 10 дней – у 4 (14%).

**Влияние на овуляцию.** D.Нарангата и соавт. [18] изучили менструальный цикл 12 здоровых женщин (с регулярным циклом), которым был назначен ЛНГ. Фертильность пациенток устанавливалась на основании изучения гормонального профиля и теста для определения овуляции. Результаты исследования показали, что применения ЛНГ до предполагаемой овуляции является эффективным способом ее предотвращения и предупреждения нежелательной беременности. К аналогичному мнению пришли и M.Durang и соавт. [11], которые обследовали 45 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом. Все женщины были обследованы в фолликулярной фазе исследуемого и контрольного менструального цикла (5–10-й день цикла). Пациентки были распределены на 4 группы (слепым методом). В группе А 15 женщин получили две дозы по 0,75 мг ЛНГ, принятые с перерывом в 12 ч на 10-й день цикла; 11 женщин группы В получили такие же дозы ЛНГ сразу после получения положительного теста на лютеинизирующий гормон (ЛГ) в моче; 11 женщин группы С получили такие же дозы ЛНГ через 48 ч после положительного теста на ЛГ в моче и 8 женщин группы D получили такие же дозы ЛНГ в конце фолликулярной фазы цикла – ЛГ ( $3 \pm 1$ ). Трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение ЛГ в сыворотке крови проводили ежедневно после обнаружения в моче ЛГ. Кроме того, всем пациенткам была произведена пайпель-биопсия эндометрия на 9-й день после пика ЛГ. У 12 женщин из группы А овуляция не наступила, у 3 отмечалась короткая лютеиновая фаза.

В группах В, С и D не было выявлено каких-либо изменений продолжительности фолликулярной фазы между исследуемым и контрольным циклом. Также в группах В и С не были выявлены какие-либо существенные изменения продолжительности менструального цикла и изменения уровня эстрадиола и прогестерона в лютеиновой фазе цикла, а в группе D продолжительность менструального цикла была нормальной, но уровень прогестерона в лютеиновой фазе цикла был значительно ниже. Что касается гистологического исследования биоптата эндометрия, то авторы пришли к выводу, что ЛНГ не вызывает воспалительных изменений эндометрия.

В дальнейшем G.Noè и соавт. [19] показали, что ЛНГ наиболее эффективен при применении его до оплодотворения. Исследователи изучали когорту женщин, обратившихся в клинику для назначения ЭК.

В 2008 г. Международный консорциум по ЭК (ICES) в сотрудничестве с Международной федерацией по акушерству и гинекологии (FIGO) сделал заключение о том, что именно подавление овуляции является основным механизмом действия ЛНГ-содержа-

щих контрацептивов для предупреждения нежелательной беременности. ЛНГ-содержащая ЭК не препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки [20, 21].

Однако В.Mozzanega и соавт. (2010 г.) придерживаются другого мнения [17]. Женщины, у которых действительно ЛНГ подавлял овуляцию в течение приема таблеток, находились в фолликулярной фазе цикла (в самом ее начале), когда диаметр доминантного фолликула составлял всего 12–14 мм. Таким образом, в случае незащищенного полового контакта беременность в данной ситуации была невозможной.

Однако, несмотря на многочисленные исследования и научные работы, В.Mozzanega и соавт. пришли к выводу, что для окончательного заключения о механизме действия ЛНГ-содержащих экстренных контрацептивов необходимы дальнейшие исследования. Все

предыдущие исследования были основаны на малом числе женщин.

**Влияние на эндометрий.** Существует большое количество работ, посвященных изучению влияния ЛНГ на эндометрий, в частности, на уровень гликоделина в эндометрии и его концентрации в плазме крови как в перiovуляторный период [22, 23], так и в момент выброса ЛГ [23].

Гликоделин – это мощнейший прогестеронрегулируемый гликопротеин, который вырабатывается в полости матки секреторными железами эндометрия [24]. Отсутствие гликоделина в матке в середине цикла приводит к возникновению так называемого «фертильного окна».

Первое появление гликоделина в эндометрии наблюдается через 3 дня после выброса ЛГ, и концентрация его значительно увеличивается на 5–6-й день после выброса ЛГ при открытии

«окна имплантации» [25]. Гликоделлин ингибирует активность НК (натуральные киллеры) [25], клетки моноцитарного хемотаксиса, Т-клеточной пролиферации [26], что индуцирует Т-клеточный апоптоз в концентрациях, присутствующих в ткани эндометрия и слизистой матки.

Гликоделлин, синтезированный после местного или системного введения гестагенов, может потенциально уменьшить оплодотворяющую способность спермы в любой фазе менструального цикла. Это первый эндогенный гликопротеин, который, как выяснилось, потенциально и дозозависимо ингибирует связывание сперматозоида человека в зоне прозрачной оболочки [27].

M.Duran и соавт. (2005 г.) исследовали концентрации гликоделина и состояния эндометрия во время лютеиновой фазы цикла после перорального приема ЛНГ [22]. Исследование проводилось у 30 женщин, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа получала ЛНГ за 3–4 дня до пика ЛГ, 2-я – во время подъема ЛГ и 3-я – через 48 ч после пика ЛГ. Ежедневно определяли уровень прогестерона и гликоделина на протяжении всего периода лютеиновой фазы. Применение ЛНГ до пика ЛГ задерживает его выброс на 4 дня и до появления гликоделина в сыворотке крови во время лютеиновой фазы цикла. Уровень гликоделина в сыворотке крови стабильно повышался, на 7–8-й день отмечался его спад. Таким образом, применение ЛНГ в качестве экстренного контрацептива перед ЛГ-пиком приводит к изменению секреции гликоделина эндометрием во время двух важных этапов цикла: 1-й период – период «фертильного окна», в течение которого раннее повышение уровня гликоделина обеспечивает противозачаточное действие; 2-й период – в лютеиновую фазу цикла, при котором низкий уровень секреции гликоделина приводит к подавлению иммуносупрессивного состояния в матке во время имплантации.

C.X.Meng и соавт. изучили маркеры рецептивности эндометрия у женщин после перорального или внутриматочного применения ЛНГ [28]. Двукратное применение ЛНГ вызвало лишь незначительные изменения маркеров рецептивности эндометрия.

Следовательно, анализ многочисленных исследований показывает, что ЛНГ-содержащие контрацептивы являются высокоэффективными методами ЭК. Подавление овуляции (до выброса ЛГ) и изменение секреции гликоделина в эндометрии являются основными механизмами действия ЛНГ.

## Мифепристон

Торговое название в России – Гинепристон. В 1980 г. Etienne-Emile Baulieu, работая над синтезом производных прогестерона, выявил мощный антипрогестин, который первоначально назывался RU-38486 (сокращенно RU-486), – мифепристон. Стероид обладал родством к прогестероновым и глюкокортикоидным рецепторам больше, чем природные соединения [29].

Эффективность мифепристона при ЭК при приеме в первые 48 ч – 99%, 48–72 ч – 98%. Основными побочными эффектами являются: маточные кровотечения, тяжесть внизу живота, нарушение менструального цикла. В настоящее время препарат широко используется для ЭК преимущественно в Китае [30, 31].

**Механизм действия.** Эффект осуществляется путем непосредственного влияния на прогестероновые рецепторы. Они принадлежат к семейству ядерных рецепторов, к которым также относятся рецепторы для стероидных гормонов (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов, эстрогенов и витамина D), тиреоидных гормонов и ретиноидов. Специфические типы прогестероновых рецепторов А и В, несмотря на практически одинаковую ДНК-связывающую способность, имеют разную функциональную активность, которая зависит от типа клеток [30, 32].

Исследования, посвященные изучению прогестероновых рецепторов А и В на лабораторных мышах, показали, что тип А играет важную роль для фертильности, овуляции и восприимчивости матки, опосредует антипролиферативный эффект прогестерона в фолликулярную фазу эндометрия; напротив, тип В опосредует дифференцировку и развитие молочной железы [33].

В присутствии мифепристона рецепторы переходят в неактивную форму корепрессоров, результатом чего является потеря транскрипционной активности [34].

Контрацептивное действие мифепристона обусловлено его влиянием на матку и яичники [35, 36]. Показано, что эффект мифепристона в качестве экстренного контрацептива в первую очередь возможен за счет ингибирования овуляции, а не ингибирования имплантации [37]. Важно отметить, что эффекты мифепристона различаются в зависимости от того, когда он назначается и в какой дозе.

**Влияние на овуляцию.** Назначение мифепристона в фолликулярную фазу менструального цикла задерживает повышение уровня эстрогенов, а также пик ЛГ. В частности, показано, что применение мифепристона в дозе 10 мг приводит к отсрочке овуляции при применении его до предполагаемой овуляции [37].

Точный механизм, с помощью которого мифепристон влияет на сроки овуляции, не известен. Было показано, что мифепристон не влияет на характер пульсирующей секреции ЛГ и чувствительность гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону [38]. L.Marions и соавт. показано, что нарушение овуляции и секреция фолликулостимулирующего гормона под влиянием мифепристона достигаются благодаря его антипрогестинному эффекту [37], даже если учесть тот факт, что мифепристон значительно модифицирует циркулирующий уровень лептина. Существуют работы, показывающие, что лептин является важным модулятором менструальных циклов. Также известно, что у лабораторных животных лептин регулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона с помощью нейропептида Y и предотвращает подавление секреции гонадотропина [39].

У человека лептин может регулировать профиль ночного ЛГ в середине и в конце фолликулярной фазы, предшествующей овуляции [40].

Выраженность адипоцитов и высвобождение лептина из жировой ткани стимулируются глюкокортикоидами [41]. Благодаря антиглюкокортикоидному влиянию мифепристон подавляет синтез лептина в жировой ткани. Позже этот эффект был продемонстрирован в культивируемых адипоцитах [42].

Существует мнение о том, что у человека подавление циркулирующих концентраций лептина после приема мифепристона (10 мг) способствует последующему снижению секреции гонадотропина [36].

**Влияние на эндометрий.** В 2002 г. В.Xiao и соавт. было установлено, что при применении мифепристона в дозе 10, 50, 600 мг после овуляции значительно подавляется развитие эндометрия [43]. Он также препятствует экспрессии эндометриальных маркеров рецептивности эндометрия [44].

Существуют работы, показывающие, что однократная доза мифепристона может проявлять разные эффекты в эндометрии, миометрии и децидуальной оболочке.

Кроме того, прогестерон регулирует транспорт оплодотворенной яйцеклетки *in vitro*, в этой связи нарушение миграции (чрезмерно быстрое или медленное) по просвету трубы может привести к десинхронизации процесса и несоответствию между размером эмбриона и просветом трубы, или blastocysty и эндометрия [45]. Необходимо отметить, что еще в 1987 г. учеными было показано (на животных), что прием мифепристона приводит к ускорению транспортировки оплодотворенной яйцеклетки по маточным трубам [46].

Несмотря на существующее мнение о том, что применение мифепристона у женщин приводит к увеличению концентрации прогестероновых рецепторов в клетках маточных труб, до сих пор не ясен механизм этого действия при применении в ЭК [47, 48].

## Улипристала ацетат

В настоящее время в России УПА не зарегистрирован. УПА – производное 19-норпрогестерона, селективный модулятор рецепторов прогестерона, который подавляет или задерживает овуляцию у женщин при его применении в течение 48–120 ч после незащищенного полового акта. Было показано, что УПА блокирует овуляцию даже после выброса ЛГ. Принимается перорально, в однократной дозе.

УПА блокирует рецепторы прогестерона, тем самым проявляя свой контрацептивный эффект через яичники и эндометрий. Эти эффекты варьируются в зависимости от сроков введения препарата в течение менструального цикла [49]. УПА связывается с глюкокортикоидными и андрогеновыми рецепторами. Однако эффективность его в качестве антигестагена значительно выше [47].

Биологические эффекты УПА зависят от дозы и времени менструального цикла, во время которого он назначается. Применение однократной дозы УПА в середине фолликулярной фазы менструального цикла приводит к подавлению роста фолликулов и в зависимости от дозы препарата – задержке фолликулогенеза. Эффективность УПА зависит от времени применения препарата. В перiovуляторной фазе эффективность составляет 77,6%, в постовуляторной – 36,4% [50]. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: головная боль, тошнота, тяжесть внизу живота и дисменорея.

## Заключение

Существуют различные методы ЭК, отличающиеся друг от друга по своему химическому составу, механизму действия, эффективности. Контрацептивный эффект препаратов определяется влиянием на овуляцию, созревание фолликула, структуру эндометрия, функцию маточных труб и др. Несмотря на разный механизм действия, все препараты при правильном и своевременном приеме во многих случаях предупреждают наступление нежелательной беременности. Однако использование экстренных контрацептивов не должно быть регулярным. Наиболее целесообразно после прохождения соответствующего обследования и консультации гинеколога применение плановой гормональной контрацепции.

## Литература/References

1. ESHRE Capri Workshop Group Female contraception over 40. *Human Reproduction Update* 2009; 15 (6): 599–612.
2. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Statement on Contraceptive Methods 1998 A.
3. World Health Organization. *Levonorgestrel for Emergency contraception*. Geneva: WHO, 2005.
4. Haspels AA. *Emergency Contraception: a Review*. *Contraception* 1994; 50: 101–8.
5. Yuzpe AA, Turlow HJ, Ramzy I et al. *Post-coital Contraception. Pilot Study*. *J Reprod Med* 1974; 13: 53–8.
6. *Руководство по контрацепции*. Под ред. В.Н. Прилепской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / *Rukovodstvo po kontratsepsii*. Pod red. V.N. Prilepskoj. 2-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
7. Van Look PF, Von Hertzen H. *Emergency Contraception*. *Br Med Bull* 1993; 49: 158–70.
8. Swahn ML, Bygdeman M, Cekan S et al. *The Effect of RU 486 Administered during the Early Luteal Phase on Bleeding Pattern, Hormonal Parameters and Endometrium*. *Hum Reprod* 1990; 5: 402–8.
9. *European Medicines Agency public assessment report (EPAR) Ella One 2009*; Apr. EMEA/H/C 1027.
10. *Emergency contraception. A guideline for service provision in Europe. December 2013*. European Consortium for Emergency Contraception.
11. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG et al. *On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception*. *Contraception* 2001; 64 (4): 227–34.
12. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C et al. *A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception*. *Obstet Gynecol* 2004; 6: 1307–13.
13. Arowojolu AO, Okeuwale IA, Adekunle AO. *Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians*. *Contraception* 2002; 4: 269–73.
14. Turok DK. *The copper IUD and emergency contraception*. *Contraception* 2011; 84 (2): 205–6.
15. Julia E Kohn, Deborah L. Nucatola ECAU: results from a project integrating the copper IUC into emergency contraceptive care. *Contraception* 2016.
16. *Руководство по экстренной контрацепции*. Под ред. В.Н. Прилепской. 2-е изд. М., 2010; с. 255. / *Rukovodstvo po ekstremoi kontratsepsii*. Pod red. V.N. Prilepskoj. 2-e izd. M., 2010; s. 255. [in Russian]

17. Mozzanega B, Cosmi E. *How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some consideration*. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(6): 439–42.
18. Hapanagama D, Glasier AF, Baird DT. *The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle*. *Contraception* 2001; 63: 123–9.
19. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM et al. *Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation*. *Contraception* 2010; 81 (5): 414–20.
20. *International Consortium for Emergency Contraception (ICEC), International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Statement on mechanism of action (October 2008)*.
21. *International Consortium for Emergency Contraception (ICEC), International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Statement on mechanism of action (March 2011)*.
22. Durand M, Seppala M, Cravioto Mdel C et al. *Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle*. *Contraception*. 2005; 71 (6): 451–7.
23. Palomino WA, Koben P, Devoto L. *A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity*. *Fertil Steril* 2010; 94 (5): 1589–94.
24. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H et al. *Glycodelin: a major lipocalin-protein of the reproductive axis with diverse action since recognition and differentiation*. *Endocr Rev* 2002; 23: 401–30.
25. Brown SE, Mandelin E, Oebninger S et al. *Endometrial glycodelin-A expression in the luteal phase of stimulated ovarian cycles*. *Fertil Steril* 2000; 74: 130–3.
26. Rachmilewitz J, Riehy GJ, Tykocinski ML. *Placental protein 14 functions as a direct T-cell inhibitor*. *Cell Immunol* 1999; 191: 26–33.
27. Oebninger S, Coddington CC, Hodgen GD et al. *Factors affecting fertilization: endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind to the human zona pellucida*. *Fertil Steril* 1995; 63: 377–83.
28. Meng C-X, Marions L, Bystrom B et al. *Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity*. *Human Reproduction* 2010; 25 (4): 874–83.
29. Spitz IM. *Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century*. *Contraception* 2010; 82 (5): 442–52.
30. Wu S, Dong J, Cong J et al. *Gestrinone compared with mifepristone for emergency contraception: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (4): 740–4.
31. Esteve JL, Garcia R, Breto A et al. *Emergency contraception in Cuba with 10 mg of mifepristone*. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12 (2): 162–7.
32. Harrison DJ, Mitroka JG. *Defining reality: the potential role of pharmacists in assessing the impact of progesterone receptor modulators and misoprostol in reproductive health*. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (1): 115–9.
33. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. *Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors*. *Reproduction* 2004; 128: 139–46.
34. Wagner BL, Norris JD, Knotts TA et al. *The nuclear corepressors NCoR and SMRT are key regulators of both ligand- and 8-bromo-cyclic AMP-dependent transcriptional activity of the human progesterone receptor*. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 1369–78.
35. Cervellati F, Pavan B, Lungbi L et al. *Betamethasone, progesterone and RU-486 (mifepristone) exerts similar effects on connexin expression in trophoblast-derived HTR-8/SV neocells*. *Reprod Fertil Dev* 2011; 23 (2): 319–28.
36. Leminen R, Raivio T, Ranta S et al. *Late follicular phase administration of mifepristone suppresses circulating leptin and FSH – mechanism(s) of action in emergency contraception? Eur J Endocrinol* 2005; 152 (3): 411–8.
37. Marions L, Hultenby K, Lindell I et al. *Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of Action*. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65–71.
38. Baird DT, Thong KJ, Hall C et al. *Failure of oestrogen-induced luteinizing hormone surge in women treated with mifepristone (RU 486) every day for 30 days*. *Human Reproduction* 1995; 10: 2270–6.
39. Watanabe H. *Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats*. *J Physiology* 2002; 545: 255–68.

40. Licinio J, Negrao A, Mantzoros C et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *PNAS* 1998; 95: 2541–6.
41. Newcomer JW, Selke G, Melson AK et al. Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 995–1000.
42. Vicenmati V, Vottero A, Friedman C et al. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obesity* 2002; 26: 905–11.
43. Xiao BL, von Hertzen H, Zhao H et al. A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod* 2002; 17: 3084–9.
44. Mori D, Ogino N, Yonezawa T et al. Anti-ovulatory effects of RU 486 and trilostane in vivo impaired cyclooxygenase-2 expression and mitotic activity of follicular granulosa cells in rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011; 94 (3–4): 118–23.
45. Zhu HX, Zhang WW, Zhuang YL. Mifepristone as an anti-implantation contraceptive drug: roles in regulation of uterine natural killer cells during implantation phase. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61 (1): 68–74.
46. Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception* 1985; 32: 45–51.
47. Christow A, Sun X, Gemzell-Danielsson K. Effect of mifepristone and levonorgestrel on expression of steroid receptors in the human Fallopian tube. *Mol Hum Reprod* 2002; 8 (4): 333–40.
48. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (4): 341–8. DOI: 10.1093/humupd/dmb027 July-Aug 104341-88 2004
49. Bokström H, Norström A, Wijkvist N. Cervical mucus concentration of prostaglandins E2 and F2 alpha after pretreatment with mifepristone in the first trimester of pregnancy. *Prostaglandins* 1995; 49 (1): 41–8.
50. Li HWR, Lo SST, Ng EHY et al. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Human Reproduction* 2016; 31 (6): 1200–7.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: v\_prilepskaya@orapina4.ru

**Мгерян Анна Персесовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова»