

Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции

В.Н. Прилепская¹, М.В. Юрова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Концепция демографической политики Российской Федерации заключается в повышении рождаемости, сохранении здоровья граждан и увеличении продолжительности жизни. Безусловно, одним из приоритетных направлений является репродуктивное здоровье женщин. Плейотропное действие компонентов комбинированных гормональных препаратов успешно используют в клинической практике врачи – акушеры-гинекологи не только для контрацепции, но и при состояниях, требующих профилактики и медикаментозной коррекции. Эстрогены обладают протективным эффектом в отношении репродуктивных и экстрагенитальных органов, однако дискутабельными остаются сведения о влиянии эстрогенсодержащих препаратов на ткань молочной железы (МЖ) и гемостаз. Провели анализ данных, опубликованных в международных базах PubMed, Google Scholar, MEDLINE (глубина поиска – 5 лет). Эстетрол (Э4) – нативный фетальный эстроген, вырабатываемый печенью плода во время беременности. Ключевым отличием от прочих эстрогенов является его высоко селективное и дифференцированное действие на различные ткани, а также уникальные антипролиферативные свойства. В обзоре представлены результаты исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные эффекты Э4 и комбинации Э4 с прогестагеном (в России зарегистрирован препарат «Эстеретта»), особое внимание уделено онкопротективному действию Э4. Данные исследований показывают, что Э4 по сравнению с другими эстрогенами может оказывать различное влияние на эпителиальные клетки МЖ и клетки рака МЖ. Клинические данные свидетельствуют, что Э4 обладает более избирательным фармакологическим профилем по сравнению с другими эстрогенами, что отражается в низком эстрогенном влиянии на печень, в том числе на продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, параметры гемостаза и липидный профиль.

Ключевые слова: аборт, дроспиренон, контрацепция, онкопрофилактика, эстетрол

Для цитирования: Прилепская В.Н., Юрова М.В. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. Гинекология. 2024;26(2):108–118.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202621

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review

Vera N. Prilepskaya¹, Mariia V. Iurova^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The concept of the demographic policy of the Russian Federation is to increase the birth rate, preserve citizens' health, and increase life expectancy. One of the priority areas is the reproductive health of women. The pleiotropic effect of the components of combined hormonal drugs is successfully used in clinical practice by obstetricians-gynecologists not only for contraception but also for conditions requiring prophylaxis and drug therapy. Estrogens have a protective effect on the reproductive and extragenital organs; however, evidence of the effect of estrogen-containing drugs on breast tissue and hemostasis remains debatable. We analyzed the data published in the international databases PubMed, Google Scholar, and MEDLINE (search depth – 5 years). Estetrol (E4) is a native fetal estrogen produced by the fetal liver during pregnancy. The key difference from other estrogens is its highly selective and differentiated effect on various tissues and its unique antiproliferative properties. The review presents the results of studies on estrogenic and antiestrogenic effects of E4 and the combination of E4 with progestogen (Esteretta drug product approved in Russia), with particular attention paid to the oncoprotective effect of E4. Research data suggest that E4 may have different effects on breast epithelial cells and breast cancer cells compared to other estrogens. Clinical data indicate that E4 has a more selective pharmacological profile compared to other estrogens, which is reflected in a low estrogenic effect on the liver, including the production of sex hormone binding globulin, hemostasis parameters, and lipid profile.

Keywords: abortion, drospirenone, contraception, cancer prophylaxis, estetrol

For citation: Prilepskaya VN, Iurova MV. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. Gynecology. 2024;26(2):108–118.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202621

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru

[✉]Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Введение

Актуальность, продиктованная эпидемиологией абортот и их последствий

Концепция демографической политики Российской Федерации заключается в повышении рождаемости, сохранении здоровья граждан и увеличении продолжительности жизни. Безусловно, одним из приоритетных направлений является репродуктивное здоровье женщин. При этом с социальных и медицинских позиций одной из основных задач в сфере здравоохранения является снижение числа абортот и предотвращение их осложнений, что невозможно без применения эффективной и рациональной контрацепции, являющейся неотъемлемой частью репродуктивной медицины в целом [1].

Беспрецедентен по своей актуальности факт о максимальной частоте выполнения абортот в возрасте 20–29 лет, т.е. на пике фертильности [2]. Согласно данным европейского исследования Healthcare Market Research Pan-European Study, охватившего 18 стран и включившего 25 590 женщин в возрасте 15–49 лет, первая беременность является нежеланной в среднем у 38% женщин, при этом самый высокий уровень в Турции (47%), средний уровень в России (32%) и самый низкий уровень в Нидерландах (16%), где наиболее развита система сексуального образования и широко внедрены современные методы контрацепции [3]. Осложнения, связанные с абортотами, являются одной из пяти основных причин материнской смертности в мире. Аборт безопасен лишь в том случае, если проводится в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [4]. К наиболее частым осложнениям относятся: обильное и массивное кровотечение, септические состояния. Возможность планирования беременности путем применения контрацептивов снижает риск абортот и ассоциированных с ними негативных последствий для репродуктивного и психологического здоровья женщин [5]. Подбор метода контрацепции требует персонализированного подхода. Во-первых, назначаемый препарат должен быть безопасен. Во-вторых, средство должно быть эффективным, причем эффективность современных методов предохранения не ограничивается контрацептивным действием.

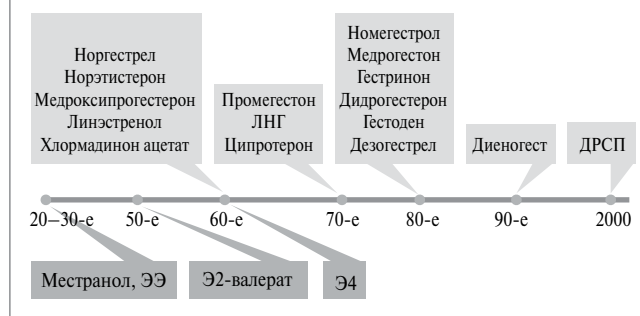
Вехи в развитии контрацепции и дальнейшее внедрение

Создание в 1960 г. Грегори Пинкусом (1903–1967) первого контрацептивного препарата, содержащего эстроген и прогестаген (0,15 мг местранола и 10 мг норэтинодрела) [6], многие ученые считают «всемирным чудом», так как он синтезирован задолго до того, как был изучен сложный механизм регуляции овуляции и менструального цикла. Две-сти крупнейших историков мира считают, что ни теория относительности Эйнштейна, ни ядерная бомба, ни даже компьютерные технологии и глобальная компьютерная сеть (интернет) не произвели такого мощного влияния на общество XX в., как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежной защиту от незапланированной беременности, которая, как правило, заканчивается абортотами, приводящими к тяжелейшим последствиям для женского организма.

После синтеза первой таблетки в Европейских странах гормональная контрацепция начала быстро развиваться и внедряться в практику. В 1992 г. создана Российская ассоциация «Планирование семьи» (президент – академик Российской академии медицинских наук Владимир Иванович Кулаков). В 1993 г. образовано Российское общество по контрацепции, в 1994 г. оно вошло в состав Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья (The European

Рис. 1. Хронологическая последовательность усовершенствования контрацептивных препаратов.

Fig. 1. Timeline of contraceptive improvement.



Society of Contraception and Reproductive Health – ESC), а его президент – Вера Николаевна Прилепская избрана членом президиума ESC. В 2007 г. учрежден «Всемирный день контрацепции», отмечаемый ежегодно 26 сентября. Этот день подчеркивает глобальную значимость проблемы сохранения репродуктивного здоровья семьи. Согласно данным Population Council (2022 г.) усилия медицинского сообщества для реализации глобальной стратегии должны быть направлены на внедрение контрацепции в клиническую практику для перенаправления траектории от абортот к сохранению репродуктивного здоровья как вектора к желанному благополучному материнству и повышению рождаемости в целом.

Комбинированные контрацептивы (оральные формы, вагинальное кольцо, накожный пластырь) – группа гормональных препаратов, содержащих два вида гормонов, эстрогены (например, этинилэстрадиол – ЭЭ, эстрадиола – ЭЭ валерат, эстетрол – Э4) и прогестины (более 20 вариантов). Длительный путь проделан для разработки новых препаратов (рис. 1).

Ключевые целевые точки эволюции гормональной контрацепции:

- снижение дозы эстрогенов и гестагенов в препаратах;
- повышение селективности компонентов;
- создание средств с новой химической структурой, лишенных недостатков соединений I поколения;
- эволюция гестагенов и эстрогенов в составе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК).

Плейотропное действие КГК

Доказано, что гормональная контрацепция – наиболее эффективный метод, оказывающий положительный эффект на различные звенья репродуктивной системы благодаря предотвращению абортот и их осложнений, профилактике миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия и других пролиферативных процессов, купированию последствий нарушений менструального цикла (аномальные обильные маточные кровотечения, дисменорея, гиперэстрогения и флюктуация половых гормонов, предменструальный синдром).

До настоящего времени изучают влияние КГК на риск развития злокачественных новообразований, что является предметом активных дебатов из-за разноречивых данных [7]. Например, среди женщин, принимавших КГК, отмечен несколько повышенный риск развития рака шейки матки при длительности применения более 5 лет [8], и, напротив, применение КГК связано со снижением риска развития рака яичников и эндометрия [3]. Согласно данным международных регистров благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращают до

50 тыс. случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы, а также органов экстрагенитальной локализации [9–11].

- Рак яичников: начальный профилактический эффект отмечен через 3–6 мес от применения КГК, в последующем риск злокачественных новообразований снижается на 6% каждый год приема, максимальные показатели (до 80% сокращения риска) при приеме КГК в течение 10 и более лет.
- Рак эндометрия: 1 год применения КГК снижает риск развития этой формы рака в 2 раза, протективный эффект сохраняется до 20 и более лет, данные результаты применимы для аденокарциномы, аденосквамозной карциномы и аденоакантомы матки.
- Колоректальный рак: выраженный протективный эффект (до 81%) КГК сохраняется на протяжении использования препаратов и не коррелирует с длительностью использования.

В исследовании NIH-AARP Diet and Health Study показано, что применение КГК приводит к снижению развития рака яичников в среднем на 40%, рака эндометрия – на 34%, особенно при индексе массы тела более 30 кг/м² [7]. Химио-профилактические эффекты КГК частично объясняются снижением уровня эндогенного Э2 и снижением перивульгарной флюктуации гормонов в течение менструального цикла. Однако авторами показано, что выраженность эффекта зависит от различных конфаундеров.

Со временем стали очевидны не только достоинства, но и недостатки КГК. Применение эстрогенсодержащих препаратов сопряжено с повышением риска тромбозомболических осложнений (ТЭО) и вышеизложенными пролиферативными эффектами [12]. Печень играет определяющую роль в функции гемостаза, поскольку является основным источником большинства факторов свертывания крови, белков-антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. Влияние эстрогенов в составе КГК на печень и, в частности, на синтез факторов свертывания крови, вызывающих сдвиг в сторону протромботического состояния, а также на эндотелий сосудов может привести к сердечно-сосудистым тромботическим осложнениям у пользователей гормональной контрацепции, которые являются редкими, но серьезными нежелательными эффектами препаратов, в ряде случаев с последующими осложнениями для здоровья [13, 14].

Усилия ученых направлены на поиск возможностей снижения ассоциированных рисков. Поэтому исследования продолжают до сих пор. Высокое достижение научных изысканий – создание контрацептивного препарата, включающего Э4, который обладает беспрецедентными свойствами, поскольку имеет характеристики, отличные от характеристик других эстрогенов. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрили использование Э4 в сочетании с дроспиреноном (ДРСП) в качестве КГК нового поколения. В России препарат зарегистрирован под названием Эстеретта®, содержит 15 мг Э4 и 3 мг ДРСП [13–19].

Э4 – это нативный фетальный эстроген III поколения, вырабатываемый клетками печени плода во время беременности посредством экспрессируемых у плода гидроксиллаз из Э2 и эстриола. Э4 открыт Эгоном Дичфалузи (Egon Diczfalusy, Каролинский институт, Стокгольм) в 1965 г. [20]. С позиций молекулярной эндокринологии, действие эстрогенов реализуется посредством активации эстрогеновых

рецепторов типа α – ЭРа [21]. Активация данных рецепторов инициирует дальнейшие каскады передачи сигналов. Согласно данным доклинических исследований для Э4 характерна более низкая способность к связыванию (аффинитету) с ЭРа по сравнению с Э2. В настоящее время завершены все фазы клинических исследований нового КГК Эстеретта®. Высокая контрацептивная эффективность показана в двух основных сопоставимых клинических исследованиях III фазы, проведенных в Северной Америке (NCT02817841) [19] с участием 1674 женщин в возрасте от 16 до 35 лет в течение 13 циклов (индекс Перля 1,43–2,65, частота беременностей в течение 13 циклов 2,1%) и в странах Европы и России (NCT02817828) с 28 марта по 31 мая 2018 г. в 10 центрах, в число которых входили ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», ГБУЗ МО МОНИИАГ, с участием 1353 женщин в возрасте 18–35 лет, использовавших Э4+ДРСП в течение 13 циклов; индекс Перля 0,47 [17]. Препарат доступен в странах Европы, в России, США, Канаде и Австралии.

Безопасность Э4

Первый принцип применения КГК заключается в необходимости соблюдения безопасности назначения любого фармакологического препарата, исходя из анализа индивидуальной коморбидности в соответствии с разработанными национальными критериями приемлемости применения препаратов с контрацептивным действием [22].

На протяжении всего исторического периода применения КГК изучаются их тромбогенные и онкологические риски, а также возможности преодоления этих существенных негативных влияний на здоровье женщины посредством изучения новых фармакологических агентов. Чтобы расшифровать молекулярные механизмы и фармакологические эффекты Э4, продолжают доклинические и клинические исследования.

Метаболическая индифферентность. Использование гормональной терапии может повлиять на метаболические маркеры, такие как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, глюкоза и глобулин, связывающий половые гормоны – ГСПГ (вопрос рассмотрен в разделе о влиянии КГК на гемостаз). Однако согласно имеющимся в настоящее время данным КГК, содержащий Э4, оказывает ограниченное влияние на функцию печени.

Избирательный фармакологический профиль Э4 характеризуется низким влиянием на липидный профиль. Для оценки данных метаболических эффектов КГК изучены различные ассоциации эстрогенов и прогестинов. М. Mawet и соавт. (2015 г.) провели исследование по поиску безопасной схемы и дозы у здоровых женщин в возрасте 18–35 лет. Они назначали 6 различных комбинаций препаратов (5 мг Э4 + 3 мг ДРСП, 10 мг Э4 + 3 мг ДРСП, 5 мг Э4 + 0,15 мг левоноргестрела – ЛНГ, 10 мг Э4 + 0,15 мг ЛНГ, 20 мг Э4 + 0,15 мг ЛНГ, 0,02 мг ЭЭ + 3 мг ДРСП) женщинам в течение 3 последовательных циклов в режиме 24/4. Авторы установили, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие Э4, оказывали незначительное влияние на уровни липопротеинов и триглицеридов по сравнению с группой ЭЭ+ДРСП [23]. Изучили и другие белки печени: концентрации С-реактивного белка, глобулина, связывающего кортизол, глобулина, связывающего тироксин, и церулоплазмину незначительно изменялись при приеме Э4+ДРСП, что подтверждает менее выраженное эстрогенное влияние Э4 на печень при сочетании с антиандрогенными прогестинами (ДРСП, ЛНГ) [23].

Позднее С. Klipping и соавт. (2021 г.) получили аналогичные результаты и сделали выводы, что комбинация 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП оказывает менее выраженное влияние, чем Э4 + ДРСП, на параметры липидного спектра и углеводный обмен после 6 циклов применения [24]. При использовании Э4+ДРСП не наблюдалось существенных изменений по сравнению с исходным уровнем холестерина ЛПНП, общего холестерина, соотношения холестерин ЛПВП / холестерин ЛПНП и липопротеина А. Параметры углеводного обмена, включая инсулин натощак и глюкозу, С-пептид и HbA_{1c}, существенно не изменялись на фоне приема 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП. Изменения параметров углеводного обмена были минимальными, что указывает на незначительное влияние на гликемический контроль [24]. Однако требуются исследования с более длительным временем наблюдения.

Влияние Э4 на патофизиологические последствия западноевропейской диеты (42% ккал жира, 0,2% холестерина) изучено в клиническом исследовании применения препарата, содержащего 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП. Показана ассоциация с благоприятным эффектом на контроль массы тела [25, 26].

В плацебо-контролируемом исследовании E4Relief (NCT02834312) у женщин в постменопаузе, получавших Э4 в дозе 2,5, 5, 10 или 15 мг ежедневно в течение 12 нед, абсолютные изменения уровней глюкозы, триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина по сравнению с исходным уровнем были минимальными, статистически незначимыми. Кроме того, уровень ЛПВП увеличился по сравнению с исходным у всех пациентов, принимавших Э4, тогда как в группе плацебо увеличения не наблюдалось. Значительное снижение резистентности к инсулину и уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} наблюдалось в группах, принимавших Э4 в дозах 10 или 15 мг, что указывает на улучшение толерантности к глюкозе при применении Э4-содержащих препаратов у женщин в постменопаузе [27].

Резюме. В совокупности перечисленные данные демонстрируют низкое влияние Э4 на липидный и углеводный обмен в целом и при сравнении с остальными эстрогенами.

Онкологическая безопасность. Многочисленные исследования открыли уникальные свойства Э4 в отношении молочных желез (МЖ). Э4 оказывает в 100 раз менее выраженное пролиферативное действие на эпителиальные клетки МЖ, чем Э2 [28]. Данные тканеспецифические свойства Э4 демонстрируют его ограниченное влияние на пролиферацию нормальных и злокачественных тканей МЖ, что наблюдали на клеточных культурах, у животных с индуцированным раком МЖ (РМЖ), а также у пациенток с терминальной стадией РМЖ. В этих экспериментальных исследованиях введение Э4 в терапевтической дозе не усиливало рост опухоли и не влияло на распространение метастазов. Более того, клиническое исследование у пациенток с прогрессирующим резистентным к антиэстрогенам распространенным РМЖ (IV/IIA), ранее получавших интенсивное лечение, показало, что дозы Э4 20–60 мг оказались безопасными и хорошо переносимыми, а противоопухолевый эффект наблюдался у 5 из 9 пациенток, завершивших 12-недельный курс лечения [19, 29, 30].

В обзорной статье А. Gallez и соавт. приведены данные доклинических и клинических исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные свойства Э4, а также его влияние в комбинации с ДРСП на риск развития и прогрессирования РМЖ [31]. На примере исследований С. Gérard и А. Gallez, проведенных *in vivo*, показано, что применение КГК, в составе которых содержатся терапевтические дозы Э4 и ДРСП, не сопровождается онкогенным и прометастатическим действием на клетки гормонально зависимой зло-

качественной опухоли МЖ, поскольку не отмечено прогрессирования РМЖ и его метастазирования в легкие [31, 32]. Показано, что Э4 оказывает нейтральное влияние на рост РМЖ в потенциальной терапевтической дозе для менопаузы, в том числе в сочетании с ДРСП [33, 34]. Более того, в исследовании на модели трансгенных мышей показано, что применение Э4 в дозах, превышающих терапевтические, сопровождается противоопухолевой активностью [31].

В исследовании *in vitro* при комбинированном применении Э4 и Э2 выявлен частичный антагонизм Э4 в отношении Э2-индуцированной пролиферации и миграции клеток РМЖ *in vitro* (MCF7, T47D) и роста опухоли МЖ MCF7 *in vivo* при высоких дозах Э4; 10⁻⁸–10⁻⁶ моль/л и 3–10 мг/кг/сут соответственно [34]. Эти данные получены С. Gérard и соавт. на ксенотрансплантатах опухоли человека MCF7 и указывают на антиэстрогенное действие Э4 в опухоли МЖ. Э4 является частичным антагонистом мембранных ЭРа, что предотвращает реализацию мембранно-опосредованного сигнального пути стероидов (сигнальный путь MISS) [18, 31], данная селективность приводит к устранению передачи сигналов в линии клеток РМЖ [30, 35].

Резюме. Таким образом, результаты как доклинических, так и первичных клинических исследований показали, что Э4 не оказывает негативного пролиферативного действия на МЖ и оказывает антипролиферативное действие в опухолевой ткани МЖ при применении дозы, превышающей терапевтическую.

Гематологическая безопасность. Поскольку для Э4 по сравнению с Э2 характерен более низкий аффинитет к ЭРа, на фоне применения Э4-содержащих препаратов отмечают более низкую частоту тромботических событий [13, 36]. Доклинические и клинические данные свидетельствуют, что Э4 имеет более избирательный фармакологический профиль по сравнению с другими эстрогенами, в том числе в своем влиянии на гемостаз. Риск тромбоза может модулироваться экспрессией ферментов цитохрома P450 (CYP), участвующих в печеночном метаболизме эстрогенов [36]. Чтобы получить всестороннее понимание метаболического поведения Э4 у людей, провели профилирование метаболитов с помощью масс-спектрометрии с образцами, собранными во время исследования I фазы, в котором участники перорально получали дозу Э4, меченного радиоактивным изотопом. Показано, что ферменты CYP не играют основной роли в метаболизме Э4 [37], и вместо этого Э4 подвергается метаболизму фазы II с образованием неактивных конъюгированных метаболитов. Таким образом, поскольку ферменты CYP не играют важной роли в метаболизме Э4 и поскольку Э4 не подвергается обратному превращению [38], метаболические особенности Э4 могут свидетельствовать о его меньшем влиянии на баланс гемостаза по сравнению с другими эстрогенами.

Объединенный анализ данных двух многоцентровых исследований III фазы, включивших 3 417 участников, показал, что комбинация Э4+ДРСП характеризуется благоприятным профилем безопасности. Сообщалось об одном случае манифестации венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который разрешился без последствий после лечения антикоагулянтами [39].

ГСПГ представляет собой белок, связывающий эстрогены и тестостерон. Увеличение уровня ГСПГ принято рассматривать как маркер повышенного риска венозного тромбоза [40]. В целом эстрогены могут вызывать дозозависимое повышение уровня ГСПГ, в то время как прогестагены, напротив, его снижают. Таким образом, сочетание эстрогенного влияния гормонального контрацептива и антиэстрогенного

эффекта прогестина (он выше у прогестинов с остаточной андрогенной активностью) определяет суммарную «эстрогенность» препарата. G. Hammond и соавт. изучали влияние различных эстрогенов на синтез ГСПГ в клетках человека HerG2 и Her89, сверхэкспрессирующих ЭР α . Воздействие Э4 (0,1–1000 нМ) в течение 24, 48 или 72 ч не стимулировало продукцию ГСПГ ни в одной клеточной линии по сравнению со значительным увеличением выработки ГСПГ после воздействия ЭЭ, Э2 и эстриола [41].

В сравнительных исследованиях показано менее выраженное повышение ГСПГ в крови при применении КГК, содержащих Э4, по сравнению с последствиями применения препаратов, содержащих ЭЭ и ДРСП [42] или ЭЭ и ЛНГ [24]. Другие исследования подтвердили гипотезу о незначительном влиянии Э4 на продукцию ГСПГ в составе КОК [13, 26, 43].

В клиническом исследовании E4Relief, проведенном у женщин в постменопаузе, дозозависимое увеличение уровней ГСПГ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группах, получавших 2,5, 5, 10 и 15 мг Э4; +10,3, +23,3, +61,8 и +99,4% соответственно [27]. В исследовании H. Coelingh Bennink и соавт. с участием 49 женщин в постменопаузе лечение возрастающими дозами Э4 (2–40 мг) в течение 28 дней вызывало дозозависимое повышение уровня ГСПГ. При рассмотрении различных доз Э4 только группа, принимавшая 10 мг Э4, продемонстрировала такое же увеличение уровней ГСПГ, как и группа, принимавшая 2 мг Э2-валерата (59 и 62% соответственно), что позволяет предположить более низкое стимулирующее воздействие Э4 на синтез ГСПГ [44].

Анализ генерации тромбина используют в качестве маркера гиперкоагуляции и риска ВТЭ [45]. Провели сравнительную оценку влияния КГК, содержащих Э4+ДРСП, ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП, на образование тромбина. Данные собраны в ходе исследования E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study (NCT02957630), в котором тромбограммы и параметры образования тромбина получены для каждого субъекта на исходном уровне и через 6 мес применения КГК. Показано, что Э4+ДРСП не оказывает влияния на генерацию тромбина в отличие от ЭЭ-содержащих КГК, которые индуцировали продукцию прокоагулянтных факторов, снижение синтеза антикоагулянтных факторов и, следовательно, послужили более опасным фоном для протромботического состояния [46, 47]. Таким образом, можно заключить, что применение КГК, содержащих ЭЭ, сопровождается более выраженными протромботическими рисками, в то время как Э4 демонстрирует отсутствие негативного воздействия на гемостаз. Аналогичные данные получены в исследовании S. Kluff и соавт., в котором показано отсутствие негативного влияния применения КОК с Э4 на показатели-маркеры гемостаза, включая фибриноген, протромбин, D-димер, активность фактора VIII, протеин С, протеин S, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора [40].

Согласно данным сравнительных клинических исследований через 6 мес применения КГК, содержащего Э4+ДРСП, изменение чувствительности к активированному протеину С и эндогенный тромбиновый потенциал составили +30%, показатели для КГК, содержащих ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП, составили +165 и +219% соответственно. В целом изменения параметров гемостаза (в том числе белков-антикоагулянтов и фибринолитических белков) были менее выраженными или сопоставимыми с характерными для ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП [13]. Важно отметить, что в данном исследовании показано, что абсолютные изменения параметров гемостаза по сравнению с исходным уровнем были также минимальными у женщин в постменопаузе, получавших Э4 в течение 12 нед.

Ориентировочно в начале 2024 г. после одобрения протокола FDA ожидается инициация исследования INAS-SEES (Международное исследование активного наблюдения: исследование безопасности контрацептивного средства эстроген Э4), сравнительное проспективное активное эпиднадзорное неинтервенционное исследование, охватывающее три когорты [48] пользователей (начавших и возобновляющих прием) гормональных контрацептивов (22 700 пользователей Э4/ДРСП, 22 700 – ЭЭ/ДРСП и 22 700 пользователей ЭЭ/ЛНГ и других КГК). В течение 2 лет 68 100 участников будут находиться под наблюдением для оценки рисков ВТЭ и артериальной тромбоэмболии на 10 тыс. женщин-лет. В исследовании не будут включены женщины, у которых с момента родов прошло менее 6 нед., а также перенесшие онкологическое заболевание, однако планируется включение достаточного количества женщин, страдающих ожирением. Окончательный отчет об исследовании будет доступен после 12 декабря 2029 г.

Резюме. Особенного внимания с позиций клинической безопасности заслуживает минимальное влияние Э4 на факторы свертывания крови. Благодаря селективному действию и метаболической индифферентности сочетание Э4 с ДРСП в КОК оказывает незначительное прокоагуляционное воздействие по сравнению с комбинациями ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП. Хотя доступные данные по гемостазу, описанные выше, позволяют предположить, что КОК Э4+ДРСП могут быть связаны с более низким риском ВТЭ. Это необходимо продемонстрировать на более крупной популяции в пострегистрационных исследованиях безопасности.

Репродуктивная безопасность. В связи с недостаточной осведомленностью врачей и пользователей о преимуществах и ограничениях препаратов для контрацепции, данное направление окружено искусственными страхами и заблуждениями о негативном влиянии на здоровье женщины в целом и в частности на фертильность, поскольку проявляется ятрогенной аменореей, в связи с чем нежелательные эффекты, в том числе временные и обратимые, сопровождаются снижением комплаентности пользователя и даже отказом от применения контрацепции. Между тем доказано, что гормональная контрацепция не влияет на фертильность независимо от длительности применения, при этом нередко желанная беременность наступает в первом цикле после отмены препарата [22, 49, 50].

В исследовании I. Duijkers и соавт., в котором принимали участие здоровые молодые женщины с подтвержденным овуляторным циклом, показано, что восстановление овуляторных циклов после прекращения применения Э4-содержащего КГК происходит в среднем через 15,5 дней после окончания его применения [51].

Неконтрацептивные эффекты Э4

Вторым основополагающим и не менее значимым при выборе препарата принципом является учет индивидуальных потребностей и предпочтений пациента. Плейотропное воздействие компонентов в составе КГК, с одной стороны, предупреждает наступление незапланированной беременности, с другой стороны, помогает обеспечить оптимальное состояние здоровья женщин детородного возраста за счет широкого спектра неконтрацептивных эффектов. Нивелируя флуктуацию половых гормонов в течение менструального цикла и снижая митотическую активность клеток, КГК применяются для лечения и профилактики предменструального синдрома, синдрома гиперандрогении, рецидивирующих функциональных кист, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, а также аномальных маточных

кровотечений без органических причин у женщин, заинтересованных в контрацепции [31, 52]. Особенного внимания заслуживает онкопротективный эффект КГК, который уже доказан в виде снижения рисков развития рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких [53]. Однако высокоперспективным представляется дальнейшее изучение антипролиферативного эффекта.

Профилактика и лечение РМЖ. Этот вариант рака занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения во всем мире и в России в частности – 22,1 и 15,8% соответственно [54]. Продолжается изучение влияния Э4 на онкогенез в МЖ и на прогрессирование РМЖ. Чтобы оценить влияние Э4 на МЖ, мышам препубертатного возраста с удаленными яичниками вводили перорально различные дозы Э4 (0,3, 1, 3 или 10 мг/кг в день) или Э2 (1 мг/кг в день) в течение 14 дней [28]. Полученный результат по экспрессии матричной РНК циклина D1 и Ki67 указывает на более низкий пролиферативный эффект для Э4 [28].

Как геномные, так и негеномные действия ЭРа играют ключевую роль и действуют согласованно, индуцируя пролиферацию и выживание клеток РМЖ [55, 56]. S. Liu и соавт. исследовали влияние различных эстрогенов, включая Э2 и Э4, на пролиферацию ЭР-позитивной (ЭР+) линии клеток РМЖ ZR 75-1 in vitro [57]. Все протестированные эстрогены вызывали значительную стимуляцию пролиферации клеток. При самой низкой концентрации (10⁻¹⁰ М) Э4 оказывал значительно меньший стимулирующий эффект, чем Э2, тогда как при более высоких концентрациях (≥10⁻⁹ М) Э2 и Э4 стимулировали пролиферацию клеток в одинаковой степени.

Актуальным представляется изучение влияния Э4 на прогрессирование РМЖ. Эффекты Э4 на миграцию и инвазию клеток РМЖ протестированы отдельно или в присутствии Э2. Воздействие Э4 на клетки T47-D значительно менее выражено стимулировало миграцию и инвазию по сравнению с Э2. Кроме того, интересным феноменом является факт подавления Э4 инвазии опухоли, стимулированной Э2 [58]. В более широком доклиническом исследовании, объединившем генетически сконструированные мышинные модели, ксенотрансплантаты человеческих клеточных линий и гормонозависимые аутентичные ксенотрансплантаты, полученные от пациентов с опухолями МЖ, авторы показали ограниченное влияние Э4 на рост РМЖ in vivo при использовании в дозах, требуемых для достижения контрацепции или коррекции менопаузальных симптомов [33]. С. Gerard и соавт. анализировали влияние комбинированного лечения Э2 и Э4 на рост опухоли MCF-7, при этом мыши с удаленными яичниками, которым имплантировали клетки MCF-7 и подкожно вводили осадок Э2, ежедневно получали перорально Э4 (1, 3 или 10 мг/кг/день) в течение 5 нед. В этих условиях Э4 ослаблял индуцированный Э2 рост опухоли дозозависимым образом. Воздействие комбинации Э2+Э4 уменьшало объем и вес опухоли примерно на 50% по сравнению с мышами, подвергавшимися воздействию только Э2. Этот антагонистический эффект Э4 в присутствии Э2 для пролиферации клеток MCF-7 in vitro становился максимальным, когда концентрация Э4 как минимум в 100 раз выше, чем Э2 [32].

Сообщается, что внеядерная передача сигналов между ЭРа и нерцепторными тирозинкиназами Src играет важную роль при ЭР+ РМЖ [59] и представляет собой потенциальную новую терапевтическую мишень при РМЖ [60]. С. Singer и соавт. изучили влияние 14-дневного предоперационного лечения Э4 в дозе 20 мг в день на маркеры проли-

ферации опухоли, исследовали в предоперационном периоде у 30 женщин в пре- и постменопаузе с ранним ЭР+ РМЖ. Э4 оказывал значительный проапоптотический эффект на опухолевую ткань, тогда как экспрессия Ki67 (маркера клеточной пролиферации) оставалась неизменной как у женщин в пременопаузе, так и в постменопаузе [29]. В исследовании M. Schmidt и соавт. провели оценку эффективности применения высоких доз Э4 у пациенток в постменопаузе с предварительно леченным, местно-распространенным и/или метастатическим ЭР+/HER2- РМЖ (IВ/IIA). Когорты из 3 пациентов получали 20, 40 или 60 мг в день Э4 в течение 12 нед перорально. Продемонстрированы объективные противоопухолевые эффекты, оцененные с помощью компьютерной томографии в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) у 5 из 9 пациентов, завершивших 12-недельное лечение Э4, со стабилизацией заболевания у 4 пациентов (1 пациент в группе, принимавшей 20 мг, и 3 пациента, принимавших 40 мг) и полным ответом у 1 пациента при дозе 20 мг [30].

На основании наблюдаемого в доклинических исследованиях противоопухолевого потенциала Э4 проведены исследования, изучавшие эффективность Э4 для лечения инвазивного РМЖ и рака предстательной железы, продемонстрировавшие противоопухолевый эффект высоких доз Э4 (20–40 мг) при обоих видах рака [30], в связи с чем в перспективе предстоит уточнить профиль эффективности и безопасности назначения Э4 в качестве селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Это свойство Э4 связано с антагонистическим действием на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток МЖ. Учитывая более благоприятный профиль безопасности Э4 при оценке частоты манифестации таких нежелательных проявлений, как приливы, тошнота, артериальная гипертензия, ТЭО и гиперплазия эндометрия, препарат мог бы применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена как альтернатива тамоксифену, однако данные ограничены из-за сложности формирования крупных когорт пациентов и необходимости длительного наблюдения исходов [30].

Помимо ЭР-опосредованного воздействия на пролиферацию клеток МЖ, выработка высокорепактивных метаболитов эстрогена также способствует риску канцерогенеза [61, 62]. При этом важно отметить, что ферменты CYP не играют основной роли в метаболизме Э4, что позволяет предположить, что метаболизм Э4 не приводит к образованию реактивных метаболитов и что Э4 может быть лишен этого пути канцерогенеза в отличие от других эстрогенов. Эта гипотеза нуждается в проверке в специальных исследованиях.

В соответствии с многообещающими результатами исследований, дополнительного изучения в будущем заслуживает потенциал применения Э4 для лечения гормонорезистентного РМЖ [32]. Во всех случаях необходимо проводить междисциплинарное консультирование по вопросам контрацепции у женщин с РМЖ.

Резюме. Молекулярный механизм действия Э4 может свидетельствовать о более низком влиянии Э4 на пролиферацию клеток МЖ и рост РМЖ, наблюдаемом в доклинических и клинических исследованиях.

Заместительная/Менопаузальная гормональная терапия. Опасения в контексте «контрацепция и перименопауза» связано с суждениями о нежелательных эффектах, включая повышенный риск РМЖ и ТЭО (данный аспект подробно разобран выше). Поэтому продолжают исследования, направленные на изучение возможности применения Э4 как компонента заместительной/менопаузальной гормональной терапии (ЗГТ/МГТ).

Характеристики Э4 делают его потенциально подходящим соединением для использования по дополнительным показаниям, таким как ЗГТ/МГТ [63]. Клиническое исследование фазы II E4Relief проведено с целью выбора эффективной дозы Э4 для облегчения климактерических симптомов. В общей сложности 257 женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет с умеренными или тяжелыми эпизодами (7 эпизодами в день, 50 в неделю) получали ежедневную дозу Э4 (2,5, 5, 10 или 15 мг) в течение 12 нед. Частота приливов снижалась, причем наиболее выраженные изменения как на 4-й, так и на 12-й неделе наблюдались в группе пациентов, принимавших Э4 в дозе 15 мг [64].

В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы с применением 15–20 мг Э4. Показано, что у женщин в постменопаузе, получавших только перорально Э4 (2,5, 5, 10 или 15 мг) в течение 12 нед, толщина эндометрия увеличивалась во время лечения дозозависимым образом. Хотя средняя толщина эндометрия на исходном уровне составляла 2,5 мм и была сопоставима между группами, средняя толщина эндометрия составляла от 3,9 мм (Э4 2,5 мг) до 6,2 мм (Э4 15 мг) на 4-й неделе. Толщина эндометрия оставалась стабильной до 12-й недели для всех групп, кроме группы Э4 в дозе 15 мг, в которой средняя толщина эндометрия увеличилась до 7,9 мм. Однако ни в одной из групп лечения не наблюдалось гиперплазии эндометрия. Толщина эндометрия нормализовалась и вернулась к исходному уровню (3,2 мм) после лечения прогестинном (10 мг дидрогестерона ежедневно в течение 14 дней) по завершении исследования [64]. В том же исследовании оценивали влияние Э4 на цитологические параметры (индекс созревания вагинальных эпителиальных клеток, степень созревания, pH влагалища), проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (сухость влагалища, боль во влагалище, связанная с сексуальной активностью, раздражение/зуд влагалища, дизурия) и качество жизни в целом. Снижение парабазальных и промежуточных клеток и увеличение поверхностных клеток наблюдалось на 12 нед во всех группах Э4 по сравнению с исходным уровнем, что указывает на улучшение вагинальной эстрогенизации со значительным эффектом в группе Э4 в дозе 15 мг. Кроме того, показатель созревания увеличен во всех группах Э4. Во всех группах Э4 pH влагалища снизился и слегка увеличился в группе плацебо. Э4 способствовал эстрогенному действию во влагалище и уменьшению признаков атрофии, подтверждая, что Э4 является многообещающим вариантом купирования этих симптомов менопаузы. Что касается симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома, о которых сообщали сами пациенты, у них по сравнению с группой плацебо на 12-й неделе значительно снизились проявления сухости влагалища (в группе Э4 15 мг) и интенсивность вагинальной боли (в группах Э4 5, 10 и 15 мг), в то время как изменения, наблюдавшиеся в отношении раздражения/зуда и дизурии, были незначительными. Следует отметить, что исследование разработано с основной целью оценить влияние Э4 на вазомоторные проявления климактерия (а не сосредоточиться конкретно на генитоуринарных симптомах). Наиболее выраженное улучшение качества жизни на основании данных опросника отмечено в группе, получавшей Э4 в дозе 15 мг [64].

Поддержание костной массы. Исследования *in vivo* показали, что Э4 может играть полезную роль в поддержании костной массы. Данные о пользе Э4 для костей получены в ходе исследования фазы II, в котором оценивалась высокая доза Э4 (40 мг) у пациентов мужского пола с распространенным раком простаты, нуждающихся в андрогенной депривационной терапии, где Э4 оценивался как компонент

сопроводительной поддерживающей терапии, направленный на повышение эффективности и снижение нежелательных эффектов данной терапии, включая ассоциированную потерю костной массы. Таким образом, вторичные конечные точки исследования включали оценку костного метаболизма (остеокальцин и телопептид коллагена I типа). В то время как маркеры костного метаболизма увеличились в группе, получавшей только агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (48% для остеокальцина и 151% для телопептида) на 24-й неделе. Эти параметры значительно снизились по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей терапию, «усиленную» назначением Э4 [65].

В исследовании многократного повышения дозы с участием женщин в постменопаузе лечение Э4 вызывало изменения маркеров костного обмена, включая существенное дозозависимое снижение уровня остеокальцина, что указывает на профилактический эффект в отношении потери костной массы [44].

В исследовании фазы II E4Relief, в котором женщины в постменопаузе получали Э4 по 2,5, 5, 10 или 15 мг ежедневно в течение 12 нед, наблюдались благоприятные изменения в маркерах костного обмена (остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа) для групп, принимавших от 5 мг Э4, по сравнению с исходным уровнем и с плацебо. Влияние Э4 (группы по 5, 10 и 15 мг) на телопептид и остеокальцин после 12 нед лечения не было значимым по сравнению с исходным уровнем, но было значительным по сравнению с плацебо [27]. Хотя этот эффект согласуется с ролью эстрогенов в ремоделировании кости и демонстрирует потенциально лечебный эффект Э4 при остеопорозе, для подтверждения необходимы дополнительные клинические данные (включая частоту низкотравматичных переломов).

Резюме. В результате доклинических исследований показано, что Э4 предотвращает остеопороз за счет увеличения минеральной плотности костей и стимуляции пролиферации остеообластов.

Ангиопротективный эффект. Известно, что эстрогены модулируют физиологию и функцию сердечно-сосудистой системы (ССС), поэтому влияние Э4 тщательно оценено в доклинических моделях различных сердечно-сосудистых функций. Антиоксидантное действие Э4 осуществляется за счет воздействия на рецепторы ЭР α и ЭР β . Наиболее благотворное влияние Э4 на сосудистую систему связано с активацией мембранного ЭР α эндотелиальных клеток сосудов, включая усиление продукции оксида азота, вазодилатацию, повышение репарации эндотелия и снижение риска атеросклероза. Влияние Э4 на эти функции ССС ограничено доклиническими данными [66–69], клинические данные в настоящее время отсутствуют. Однако некоторые авторы считают, что в перспективе у женщин с неврологическими расстройствами может быть реализован терапевтический потенциал Э4 [32, 70].

Нейропротективное действие. В результате доклинических исследований показано, что Э4 оказывает благоприятное воздействие на центральную нервную систему и способен предотвращать появление вазомоторных симптомов на животной модели [71]. Нейропротекторные эффекты, проявляемые Э4, связаны с его способностью индуцировать синтез аллопрегнанола и β -эндорфина [72]. Кроме того, показано, что Э4 ослабляет повреждение головного мозга на неонатальной модели гипоксически-ишемической энцефалопатии у крыс, поскольку может эффективно снижать уровни кальций-связывающего белка S100B и глиального фибриллярного кислого белка в крови, которые признаны биомаркерами повреждения головного мозга [70].

Профилактика алопеции. В 2023 г. С. Gerard и соавт. показали, что Э4 продлевает анаген в волосных фолликулах кожи головы здоровых женщин путем положительной модуляции функции дермальных сосочков и генерации стволовых клеток-предшественников *ex vivo* [73]. Волосная фолликула (ВФ) человека представляет собой миниатюрный нейроэндокринный орган, который отзывчиво реагирует на широкий спектр гормонов, а также вырабатывает их, влияя на цикл роста и метаболизма. Подобно системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники и щитовидной железе функция ВФ регулируется внутрифолликулярными нейроэндокринными осями, а также местной секрецией пролактина. В этом отношении эстрогены играют непосредственную роль, поскольку рецепторы эстрогена заметно экспрессируются в эпителии ВФ кожи головы. В то время как обнаружено, что повышенные уровни эстрогена коррелируют с увеличением количества анагенных ВФ во время беременности, женщины в постменопаузе все чаще страдают от выпадения волос по женскому типу из-за снижения секреции эстрогена яичниками. Поскольку, как отмечено выше, в настоящее время Э4 находится на поздней стадии клинической разработки для использования в качестве гормональной терапии в менопаузе, проведено исследование, цель которого – оценить способность Э4 регулировать цикл роста волос. Лобно-височные микродиссекционные ВФ во всю длину от 4 здоровых женщин-доноров (>50 лет) подвергались воздействию различных концентраций Э4 (300 нМ, 3 мкМ и 30 мкМ) *ex vivo*. Впоследствии определяли стадию цикла волос, пролиферацию кератиноцитов матрикса волос (Ki-67), индуктивность дермального сосочка – ДС (экспрессию версикана и активность щелочной фосфатазы), эмиграцию фибробластов (плотность клеток в ДС, дермальной чашечке и ножке), а процент предшественников стволовых клеток ВФ (CD34+) оценивали с помощью количественной (иммуно-) гистоморфометрии. Лечение Э4 приводило к тенденции (300 нМ и 30 мкМ) или значительному (3 мкМ) увеличению количества анагенных (растущих) ВФ, что дополнительно поддерживалось усиленной пролиферацией кератиноцитов матрикса волос. Хотя обработка Э4 не влияла ни на размер, ни на плотность клеток в ДС, в стебле ДС и дермальной чашечке обнаружено значительно меньшее количество клеток, что указывает на меньшую эмиграцию фибробластов. Кроме того, обработка Э4 стимулировала индуктивность фибробластов ДС, о чем свидетельствует тенденция повышения экспрессии версикана и активности щелочной фосфатазы в ДС, причем значительно только в анагенных ВФ. Более того, применение 3 мкМ Э4 положительно повлияло на образование потомства стволовых клеток за счет значительного увеличения процента клеток CD34+ в надбульбарном внешнем корневом влагалище ВФ. В совокупности данные показывают, что применение Э4 усиливает поддержание анагена, уменьшает эмиграцию ДС-фибробластов, стимулирует индуктивность ДС и способствует расширению потомства стволовых клеток ВФ. Таким образом, данные указывают на потенциальную роль Э4 в предотвращении развития катагена и изменений, которые, как известно, участвуют в миниатюризации ВФ, и способствуют дальнейшему изучению Э4 в качестве возможной стратегии лечения нарушений выпадения волос, таких как выпадение волос в постменопаузе.

Заключение

Сохранение женского репродуктивного здоровья является одной из приоритетных задач здравоохранения на государственном уровне. КГК давно и надежно продемон-

стрировали контрацептивную эффективность на популяционном уровне. Э4 является первым нативным эстрогеном с селективной тканевой активностью (Natural Estrogen with Selective Tissues activity, NEST), поскольку способен оказывать разнонаправленное действие в отношении ЭРа с мембранной (ингибирование) и ядерной (активация, благодаря которой наблюдаются положительные эффекты в виде остеопротективного действия, вульвовагинального здоровья, ангиопротективного действия в отношении сосудов сердца и головного мозга) локализацией [34]. Пройден большой плодотворный путь от доклинической к клинической фармакологии и в понимании молекулярного механизма действия, прежде чем Э4 одобрили для применения в качестве эстрогенного компонента КГК (Э4+ДРСП). В дальнейшем препарат продемонстрировал благоприятный профиль эффективность–безопасность–комплаентность. Доказано, что сочетание Э4+ДРСП оказывает минимальное влияние на углеводный и липидный обмен [24] с ограниченным влиянием на параметры гемостаза [13, 40] и отсутствием повышения риска РМЖ в терапевтических концентрациях [33]. При этом уникальная антиэстрогенная активность проявляется в виде антагонистического эффекта при избыточной пролиферации в МЖ в присутствии Э2.

Эстрогенная активность Э4 обеспечивает подавление овуляции, нейропротективный эффект, повышение минеральной плотности костной ткани, ангиопротективный эффект и пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища. Кроме того, Э4+ДРСП не удлиняет интервал Q–T до клинически значимой степени [35].

В настоящее время Э4 находится на поздней стадии клинических исследований для дальнейшего использования в качестве МГТ для облегчения вазомоторных симптомов. По мнению ученых, Э4 представляет собой многообещающий вариант для использования в составе КГК и МГТ, поскольку он оказывает адекватное эстрогенное действие на маточно-влагалищные и костную ткани, а также на ССС и нервную систему, в то же время проявляя в целом ограниченное влияние на параметры печени. Эти возможности Э4 для применения в области женского здоровья являются кульминацией усилий по характеристике фармакологической активности и профиля безопасности этого природного эстрогена. Терапевтические цели Э4 распространены на многие ткани и биологические процессы. Применение Э4 в составе КГК является перспективным благодаря доказанной разнонаправленности, эффективности и безопасности – ключевым принципам персонализации современной гормональной контрацепции. Согласно современным представлениям фетальный Э4 представляет собой молекулу с высоким профилем безопасности, которая может стать в перспективе альтернативой классическим эстрогенам. Благодаря минимальному влиянию на систему факторов свертывания крови в печени предполагается, что риск ВТЭ будет даже ниже, чем при применении КОК, содержащих Э2. Кроме того, Э4 оказывает ограниченное влияние на липиды сыворотки крови, уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Фармакологические свойства Э4 характеризуют его как компонент КОК, подходящего для контрацепции у женщин репродуктивного возраста. Помимо того, что Э4-содержащий контрацептив обладает всеми благоприятными свойствами КГК (устранение проявлений гиперандрогении, снижение выраженности болевого синдрома при менструации и объема менструальной кровопотери, а также риска рецидивирования функциональных кист яичников), для него характерно уникальное в клиническом аспекте протективное и антипролиферативное действие. Терапев-

тическая доза Э4 в сочетании с ДРСП в составе КГК может обеспечить оптимальное соотношение безопасность–польза в отношении риска возникновения РМЖ по сравнению с альтернативными режимами гормональной терапии, доступной в настоящее время.

Обзор публикаций последних лет показал, что фармакологические свойства Э4 характеризуют его как полезную молекулу, инновационную для гормональной контрацепции, а сочетание Э4 с ДРСП в составе КГК предопределяет высокую приемлемость при отсутствии негативных метаболическим эффектов.

Таким образом, Э4, как представитель III поколения эстрогенов в составе КГК, может обеспечить в перспективе дополнительные преимущества для здоровья женщин, что на ближайшие годы останется предметом большого интереса исследователей и будет способствовать дальнейшей персонализации выбора и безопасного использования гормональной контрацепции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. МакВэй Э., Джиллбоуд Дж., Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи: Практическое руководство. Под ред. проф. В.Н. Прилепской, акад. РАН Г.Т. Сухих. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [MakVei E, Dzhillboud Dz, Khambeg R. Reproductivnaia meditsina i planirovaniye sem'i: Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. prof. VN Prilepskoi, akad. RAN GT Sukhikh. Per. s angl. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
2. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Росстат. М. 2020 [Rossiia v tsifrakh. 2020: Kratkii statisticheskii sbornik. Rosstat. Moscow. 2020 (in Russian)].
3. Health Care Market Research Pan-European Study, 2019.
4. Inzama W, Kaye DK, Kayondo SB, Nsanja JP. Gaps in available published data on abortion in Uganda and the missed opportunity to inform policy and practice. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;161(1):1-7. DOI:10.1002/ijgo.14588
5. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
6. Pincus G, Garcia CR, Rock J, et al. Effectiveness of an oral contraceptive; effects of a progestin-estrogen combination upon fertility,

- menstrual phenomena, and health. *Science.* 1959;130(3367):81-3. DOI:10.1126/science.130.3367.81
7. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
8. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
9. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med.* 2019;16(11):1681-95. DOI:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
10. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6356. DOI:10.1136/bmj.g6356
11. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front Surg.* 2014;1:14. DOI:10.3389/fsurg.2014.00014
12. Li J, Panucci G, Moeny D, et al. Association of risk for venous thromboembolism with use of low-dose extended- and continuous-cycle combined oral contraceptives: A safety study using the sentinel distributed database. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1482-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4251
13. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
14. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
15. Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception.* 2022;116:29-36. DOI:10.1016/j.contraception.2022.07.010
16. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
17. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG.* 2022;129(1):63-71. DOI:10.1111/1471-0528.16840
18. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs.* 2022;82(10):1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
19. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
20. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-Beta-oestradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49:207-20.
21. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1045-87. DOI:10.1152/physrev.00024.2016
22. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Изд. перераб. и доп. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsheptsii. Izd. pererab. i dop. Pod red. GT Sukhikh, VN Prilepskoi. Moscow. 2023 (in Russian)].
23. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934

24. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
25. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
26. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. DOI:10.1080/13625187.2022.2093850
27. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. DOI:10.1080/13697137.2022.2139599
28. Gerard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
29. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
30. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and well-being with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8
31. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
32. Gerard C, Mestdagt M, Tskitshvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget*. 2015;6(19):17621-36. DOI:10.18632/oncotarget.4184
33. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486. DOI:10.3390/cancers13102486
34. Gerard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. DOI:10.1007/s40268-023-00419-5
35. Mayne Pharma. NEXTSTELLIS (estetrol/drospirenone) tablets: US prescribing information. 2021. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/> Accessed: 09.06.2022.
36. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Sex steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Brinton R, Genazzani A, Simoncini T, Stevenson J (eds). ISGE series. Volume 6. P. 169-95. Cham: Springer, 2019. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
37. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340
38. Gérard C, Apter D, Chatel G, et al. RF34 | PMON202 The Human Metabolic Profile of Estetrol. *J Endocrine Society*. 2022;6(Suppl. 1):A714-5. DOI:10.1210/jendso/bvac150.1472
39. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44-50. DOI:10.1016/j.contraception.2022
40. Klufft C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
41. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
42. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x
43. Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): The new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):327-30. DOI:10.1080/17512433.2020.1750365
44. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017;24(6):677-85. DOI:10.1097/GME.0000000000000823
45. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(1):4-15. DOI:10.1159/000071636
46. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. DOI:10.3389/fendo.2021.769187
47. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135-43. DOI:10.1210/clinem/dgac511
48. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06186271?rank=2>
49. Briggs P. Contraception A Casebook from Menarche to Menopause. Cambridge University Press. 2015.
50. Руководство по контрацепции. 4-е изд. доп. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Rukovodstvo po kontratsepsii. 4-e izd. dop. Pod red. prof. VN Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
51. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception*. 2021;103(6):386-93. DOI:10.1016/j.contraception.2021.03.003
52. Khbouz B, de Bournonville C, Court L, et al. Role for the membrane estrogen receptor alpha in the sexual differentiation of the brain. *Eur J Neurosci*. 2020;52(1):2627-45. DOI:10.1111/ejn.14646
53. Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Якушевская О.В., и др. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. *Современная Онкология*. 2023;25(2):199-207 [Iurova MV, Mezhevitinova EA, Yakushevskaya OV, et al. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):199-207 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287
54. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2022 (in Russian)].
55. Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018;133:2-7. DOI:10.1016/j.steroids.2017.11.005
56. Faltas CL, LeBron KA, Holz MK. Unconventional estrogen signaling in health and disease. *Endocrinology*. 2020;161(4):bqaa030. DOI:10.1210/endo/bqaa030
57. Liu S, Ruan X, Schultz S, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(1):29-35. DOI:10.3109/13625187.2014.951997
58. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080
59. Chiu JH, Wen CS, Wang JY, et al. Role of estrogen receptors and Src signaling in mechanisms of bone metastasis by estrogen receptor positive breast cancers. *J Transl Med*. 2017;15(1):97. DOI:10.1186/s12967-017-1192-x

60. Jacquemeton J, Kassem L, Poulard C, et al. Analysis of genomic and non-genomic signaling of estrogen receptor in PDX models of breast cancer treated with a combination of the PI3K inhibitor alpelisib (BYL719) and fulvestrant. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):57. DOI:10.1186/s13058-021-01433-8
61. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts in the etiology and prevention of breast and other human cancers. *Future Oncol.* 2010;6(1):75-91. DOI:10.2217/fon.09.137
62. Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., и др. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология.* 2023;(3):134-40 [Apolikhina IA, Prilepskaya VN, Gorbunova EA. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(3):134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.72
63. Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
64. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
65. Coelingh Bennink HJT, Van Moorselaar JA, Crawford ED, et al. Estetrol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). *Eur Urol Open Sci.* 2021;28:52-61. DOI:10.1016/j.euro.2021.04.005
66. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas.* 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
67. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e008950. DOI:10.1161/JAHA.118.008950
68. Davezac M, Zahreddine R, Buscato M, et al. The different natural estrogens promote endothelial healing through distinct cell targets. *JCI Insight.* 2023;8(5):e161284. DOI:10.1172/jci.insight.161284
69. Dama A, Baggio C, Trevisi L, et al. Regulation of human endothelial cell migration by oral contraceptive estrogen receptor ligands. *Eur J Pharmacol.* 2023;945:175591. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.175591
70. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Use of estetrol with other steroids for attenuation of neonatal hypoxic-ischemic brain injury: to combine or not to combine? *Oncotarget.* 2016;7(23):33722-43. DOI:10.18632/oncotarget.9591
71. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):15-21. DOI:10.1080/13697130701822807
72. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids.* 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003
73. Gerard C, La Riche A, Altendorf S, et al. FRI378 Estetrol Prolongs Anagen In Healthy Female Scalp Hair Follicles By Positively Modulating Dermal Papilla Functions And Generation Of Progenitor Stem Cells Ex Vivo. *J Endocrine Society.* 2023;7(Suppl. 1):bvad114.1574. DOI:10.1210/jendso/bvad114.1574

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU