

- Gynaecol. 2019;58- P.55–65.
2. Denbow M.L., Cox P., Taylor M. et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2)- P.417–426.
  3. Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2)- P.247–263.
  4. Lewi L., Gucciardo L., Van Mieghem T. et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(2)- P.219–229.
  5. Lopriore E., Slaghekke F., Middeldorp J.M. et al. Residual anastomoses after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5)- P.390–395.
  6. Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H. et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8)- P. 550–555.
  7. Rustico M.A., Lanna M., Faiola S. et al. The role of fetal echocardiography in the management of twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24(10)- P.865–871.
  8. Slaghekke F., Lopriore E., Lewi L. et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome (Solomon trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935)- P.2144–2151.
  9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1)- P.3–18.
  10. Ville Y., Hyett J., Hecher K., Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(4)- P.224–227.

УДК:618.14-089.87.088.86

## РОЛЬ ГЕСТАГЕНОВ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Даминов Р.Ф., Сатаева Д.П.

Городской межрайонный перинатальный центр №6, Ташкент

### XULOSA

**Tadqiqot maqsadi.** Akusherlik va ginekologik amaliyotda tabiiy va sintetik gestagenlarning qo'llanilishini tahlil qilish hamda ulardan foydalanish samaradorligini oshirish.

**Natijalar.** Tabiiy va sintetik gestagenlar homilaning o'z-o'zidan tushishi tahdidi, homilani ko'tara olmaslik, muddatidan oldin tug'ruqlar, endometrioz, bachadon miomasi, hayz sikli buzilishlari va yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YoRT) dasturlarida yuqori samaradorlikni ko'rsatdi.

**Xulosa.** Adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish natijasida gestagen preparatlari akusherlik va ginekologik amaliyotda keng qamrovda, ham davolash, ham profilaktika maqsadida muvaffaqiyatli qo'llanilishi aniqlandi.

**Kalit so'zlar:** tabiiy va sintetik gestagenlar; reproduktiv yo'qotishlar; bachadon miomasi, endometrioz, hayz sikli buzilishlari.

### SUMMARY

**Objective of the review.** To analyze the application of natural and synthetic progestogens in obstetric and gynecological practice to improve their clinical effectiveness.

**Results.** Both natural and synthetic progestogens have proven their efficacy in conditions such as threatened miscarriage, habitual miscarriage, preterm labor, endometriosis, uterine fibroids, menstrual disorders, and assisted reproductive technology (ART) programs.

**Conclusion.** Based on a review of the literature on the use of progestogens, these agents are widely applied in obstetric and gynecological practice for both therapeutic and preventive purposes.

**Keywords:** natural and synthetic progestogens, reproductive loss, uterine fibroids, endometriosis, menstrual cycle disorders.

Гестагены – это группа природных гормонов и их синтетических аналогов, обладающих биологической активностью прогестерона. Они играют важную роль в женском организме, в частности, в регуляции менструального цикла, подготовке и поддержании беременности, а также в других физиологических процессах [1]. Эндogenous гестагеном является про-

гестерон, синтезируемый жёлтым телом яичника, а при беременности – плацентой [1,2]. Применение природных и синтетических гестагенов позволяет широко использовать их в клинической практике – поддержки лютеиновой фазы, профилактики выкидыша и преждевременных родов, в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), лечение

миом матки, эндометриоза и гормональной заместительной терапии [3,4].

#### **ЦЕЛЬ ОБЗОРА**

Провести анализ применения в акушерско-гинекологической практике природных и синтетических гестагенов, для повышения эффективности их использования.

#### **История применения гестагенов**

Прогестерон был впервые выделен и описан в 1934 году группой ученых под руководством Уилларда Аллена и Джорджа Корнера. Это открытие стало переломным моментом в развитии репродуктивной эндокринологии, так как позволило понять гормональную регуляцию женского менструального цикла и беременности [5].

Первоначально прогестерон получали из тканей желтого тела животных, однако его низкий выход стимулировал разработку более эффективных методов синтеза. Уже в 1935 году был синтезирован первый искусственный аналог прогестерона, что существенно расширило возможности его клинического применения [6].

В 1940-х годах прогестерон стали использовать для лечения различных форм нарушения менструального цикла, а уже в 1950-х годах его применение расширилось на поддержку беременности при угрозе выкидыша. Именно в этот период началась активная разработка синтетических аналогов, таких как медроксипрогестерон и дидрогестерон, которые были более устойчивы и обладали улучшенными фармакокинетическими свойствами [7,8].

В 1960-х и 1970-х годах прогестерон активно использовался в составе первых комбинированных оральных контрацептивов, что сделало его одним из наиболее изученных и широко применяемых гормонов в гинекологии и акушерстве [9].

Современный этап развития гестагенов характеризуется появлением высокоэффективных форм натурального микронизированного прогестерона, а также новых синтетических аналогов, обладающих минимальными побочными эффектами. Эти достижения позволяют персонализировать терапию и значительно улучшать исходы беременности и гинекологических заболеваний [1,10].

#### **Биологическая роль прогестерона**

Прогестерон, основной природный гестаген, синтезируется в яичниках, плаценте и, в небольших количествах, в надпочечниках. Его действие реализуется через взаимодействие с прогестероновыми рецепторами – ядерными (PR-A и PR-B) и мембранными. Ядерные рецепторы активируют транскрипцию генов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и иммуномодуляцию в репродуктивных тканях [1,2].

Основная функция прогестерона связана с подготовкой эндометрия к имплантации эмбриона и поддержанием беременности. Гормон обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, поддер-

живает развитие децидуальной ткани и препятствует сокращениям матки, предупреждая преждевременные роды [11]. Прогестерон подавляет иммунный ответ матери против плода, обеспечивая иммунологическую толерантность [12].

Прогестерон влияет на центральную нервную систему, оказывая нейропротективное действие. Гормон участвует в регуляции настроения, сна, эмоциональных реакций, благодаря способности взаимодействовать с группой клеточных рецепторов, для которых специфическим агонистом является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК рецепторы) [13]. Прогестерон также рассматривается как нейростероид, защищающий от нейродегенеративных процессов [14].

Прогестерон обладает выраженным иммуномодулирующим действием, регулируя баланс Th1/Th2-ответа. Повышение уровня прогестерона во время беременности способствует преобладанию Th2-ответа, прогестерониндуцированный блокирующий фактор обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа, предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт, тем самым предотвращая отторжение плода [15].

Гормон оказывает влияние на липидный и углеводный обмен, способствуя накоплению энергетических резервов во время беременности. Прогестерон усиливает липогенез, снижает чувствительность тканей к инсулину, что необходимо для поддержания энергетических потребностей плода [16].

#### **Применение гестагенов в акушерской практике**

Одним из ключевых применений гестагенов в акушерской практике является профилактика и лечение угрозы прерывания беременности. Прогестерон снижает активность миометрия, модулирует иммунный ответ и способствует сохранению беременности на ранних сроках [1].

Применение при репродуктивных потерях. Прогестероновая недостаточность часто диагностируется при привычных выкидышах. Согласно данным, вагинальный и внутримышечный прогестерон достоверно снижает риск потери беременности у женщин с рецидивирующими выкидышами [17]. Эффективность дидрогестерона подтверждена в исследовании PRISM (2019), где было показано, что у женщин с кровянистыми выделениями и выкидышами в анамнезе применение препарата снижает частоту потерь [18].

Применение при угрозе преждевременных родов. Преждевременные роды – ведущая причина перинатальной заболеваемости и смертности. Профилактика включает использование прогестерона у женщин с укорочением шейки матки или преждевременными родами в анамнезе. Вагинальный прогестерон с 16 по 36 неделю беременности снижает частоту родов до 34 недели [19,20].

Искусственные гестагены при угрозе выкидыша

и преждевременных родов. Синтетические гестагены, такие как дидрогестерон, обладают большей биодоступностью и избирательностью к рецепторам прогестерона. Они не оказывают андрогенного и эстрогенного эффекта, что делает их безопасными для применения во время беременности. В частности, дидрогестерон снижает уровень провоспалительных цитокинов, способствует росту трофобласта и оказывает иммуностропное действие, предотвращая иммунное отторжение эмбриона [21].

#### **Применение гестагены в гинекологической практике**

В гинекологии гестагены широко применяются при различных состояниях, связанных с гормональным дисбалансом. Основными показаниями являются миомы матки, эндометриоз, нарушения менструального цикла [22,23].

Миома матки – доброкачественная гормонозависимая опухоль, чувствительная к уровню половых стероидов. Прогестерон, несмотря на свою физиологическую важность, способствует пролиферации миоматозных клеток. Однако синтетические гестагены, обладающие антипролиферативной активностью на уровне эндометрия, нередко применяются для симптоматического лечения.

Одним из часто используемых препаратов является диеногест и норэтистерон. Препараты могут снижать объём менструальной кровопотери и временно уменьшать размеры миомы, особенно у пациенток с противопоказаниями к хирургии или в перименопаузе [24,25].

Эндометриоз – хроническое эстрогензависимое воспалительное заболевание, при котором эктопическая ткань эндометрия отвечает на гормональную стимуляцию. Прогестерон и его производные угнетают овуляцию, снижают продукцию эстрогенов и вызывают атрофию очагов эндометриоза.

Диеногест (2 мг/сут) считается препаратом первой линии в лечении болевого синдрома и дисменореи, связанной с эндометриозом [26]. Он демонстрирует высокую эффективность при хорошем профиле переносимости. Также применяются медроксипрогестерона ацетат и линестренол.

Прогестерон и синтетические гестагены традиционно используются для нормализации менструального цикла, особенно при ановуляции, luteal phase defect и дисфункциональных маточных кровотечений. Гестагены, такие как дидрогестерон, норэтистерон и медроксипрогестерон, назначаются во второй фазе цикла для восстановления регулярности и остановки кровотечений [27,28].

При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) гестагены применяются для индукции менструаций и защиты эндометрия от гиперплазии при отсутствии овуляции [29].

#### **Применение гестагенов в репродуктологии**

В репродуктивной медицине гестагены играют важную роль на всех этапах вспомогательных

репродуктивных технологий (ВРТ), особенно при подготовке эндометрия к имплантации эмбриона и поддержке лютеиновой фазы. После овариальной стимуляции и пункции фолликулов физиологическая выработка прогестерона может быть нарушена, поэтому требуется экзогенная поддержка, как правило, в виде вагинального или внутримышечного прогестерона [1,2].

Поддержка лютеиновой фазы признана обязательной при ЭКО. Многочисленные исследования подтвердили, что использование прогестерона повышает частоту клинической беременности и снижает риск раннего выкидыша [7]. В криопотоколах, особенно при заместительных циклах, гестагены применяются с начала пролиферативной фазы или сразу после отмены эстрогенов.

Выбор формы введения зависит от индивидуальных особенностей пациентки и протокола: вагинальные формы обеспечивают высокую локальную концентрацию, а инъекционные предпочтительны при выраженной лютеиновой недостаточности. Разрабатываются персонализированные схемы назначения гестагенов с учётом толщины эндометрия, уровня прогестерона в сыворотке и экспрессии рецепторов [3].

#### **Перспективы применения гестагенов**

Современные гестагенные препараты представлены как натуральными формами прогестерона, так и синтетическими аналогами, каждый из которых имеет свои фармакологические особенности и область применения.

Натуральный микронизированный прогестерон широко используется в акушерстве и репродуктологии. Его основное преимущество – полное соответствие эндогенному прогестерону, что обеспечивает физиологичный эффект. Он доступен в оральной, вагинальной и ректальной формах, причём вагинальный путь предпочтителен при необходимости локального воздействия на эндометрий [1].

Из препаратов микронизированного прогестерона наиболее часто применяют Утрожестан, Циклогест, Женавит, Биогест и Релантан.

Утрожестан (Utrogestan) производитель Besins Healthcare, Бельгия - препарат натурального микронизированного прогестерона, в капсулах 100, 200мг для вагинального и перорального введения. Основное показание – поддержка лютеиновой фазы при ЭКО, при угрозе прерывания беременности и предотвращение преждевременных родов [30,31].

Циклогест (Cyclogest), производитель Accord – UK Limited, Великобритания - представляет собой вагинальные суппозитории 200 и 400мг, содержащие натуральный прогестерон. Препарат удобен для местного применения, обеспечивает высокую концентрацию гормона в эндометрии и широко используется в протоколах ВРТ и при угрозе прерывания беременности [32,33].

Женавит (Huangpiqi) производитель Zhejiang Asen Pharmaceutical Co., Ltd, КНР - это аналог натурального прогестерона в виде капсул, дозировкой 100 и 200мг, обеспечивающий длительное поддержание гормонального уровня. Он показал хорошую переносимость и эффективность в программах ЭКО, а также при лютеиновой недостаточности в естественных и искусственных циклах [34].

Биогест (Biogest) производитель Marcyrl Pharmaceutical Industries, Египет - представляет собой суппозитории 200 и 400мг, для вагинального и ректального применения.

Релантан (Relantan) производитель ООО «Аверси-Рационал», Грузия - представляет собой капсулы 100 и 200мг, путь введения пероральный и вагинальный.

Синтетические гестагены подразделяются на несколько поколений по химической структуре: производные тестостерона (норетистерон, линестренол), производные прогестерона (дидрогестерон, гидроксипрогестерона капроат), а также новые молекулы с селективным действием, такие как номегэстрол ацетат и дроспиренон [2].

Дидрогестерон (Дюфастон) обладает высокой биодоступностью и селективно связывается с прогестероновыми рецепторами, не оказывая андрогенного или эстрогенного действия. Он часто используется при привычном невынашивании, лютеиновой недостаточности и угрозе прерывания беременности [7].

Гидроксипрогестерона капроат применяется преимущественно в виде инъекций при профилактике преждевременных родов. Несмотря на противоречивые данные последних исследований, он по-прежнему входит в клинические рекомендации в ряде стран [3].

Новые направления включают разработку селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRMs), трансдермальных форм и внутриматочных систем пролонгированного действия. Эти формы потенциально позволяют снизить частоту приёма, уменьшить системные побочные эффекты и повысить комплаентность пациентов [4].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании обзора литературы по применению гестагенов, установлено широкое применение этих препаратов в акушерско-гинекологической практике, как с лечебной, так и с профилактической целью. В настоящее время широко применяются при угрозе прерывания беременности, невынашивании, преждевременных родах, эндометриозе, миомах матки, нарушении менструальной функции и в программах ВРТ.

Перспективными направлениями в исследовании гестагенов являются дальнейшее изучение молекулярных механизмов действия прогестерона, разработка новых селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, а также внедрение инновационных лекарственных форм, таких как трансдермаль-

ные пластыри и пролонгированные внутриматочные системы. Это позволит не только улучшить переносимость и эффективность терапии, но и минимизировать возможные побочные эффекты, что существенно повысит качество жизни пациенток.

Не менее важным направлением является развитие персонализированной медицины, включающей индивидуальный подход к выбору дозы, метода введения и конкретного препарата. Современные методы диагностики, такие как молекулярно-генетическое тестирование и исследования рецепторного статуса тканей, помогут повысить эффективность терапии гестагенами и значительно снизить риск осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arck P.C., et al. Progesterone: The Key Factor of the Beginning of Life. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14138.
2. Gambacorti-Passerini C., et al. Clinical Use of Progestins and Their Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8195.
3. Coomarasamy A., et al. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2020;114(2):234–241.
4. Practice Committee of ASRM. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1416–1423.
5. Allen W.M., Corner G.W. Physiology of the corpus luteum: production of progesterone by extracts of corpus luteum. *Am J Physiol.* 1934;88:326–339.
6. Marker R.E., Krueger J. Sterols. CXII. Progesterone from diosgenin. *J Am Chem Soc.* 1940;62(12):3349–3350.
7. Hapangama D.K., et al. Progesterone: History, facts, and artifacts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:1–10.
8. Djerassi C. Steroid research at Syntex: the pill and cortisone. *Steroids.* 1992;57(12):631–641.
9. Goldzieher J.W. Historical perspectives on oral contraceptives. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828:1–8.
10. Coomarasamy A., et al. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2020;114(2):234–241.
11. Gruber CJ, Huber JC. Differential effects of progestins on the brain // *Maturitas.* 2003;46 Suppl 1:S71–S75.
12. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2005;97(5):389–396.
13. Schumacher M, Guennoun R, Robert F, et al. Neuroprotective actions of progesterone: potential mechanisms and clinical implications // *Brain Research Reviews.* 2007;56(2):500–522.
14. Singh M, Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy // *Brain Research.* 2013;1514:98–106.



15. Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage // *Immunotherapy*. 2009;1(5):873–882.
16. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3–63.
17. Wahabi HA, et al. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8:CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub4
18. Coomarasamy A, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815–1824. DOI: 10.1056/NEJMoal813730.
19. Romero R, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):124.e1–124.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003.
20. FDA Statement on Makena (hydroxyprogesterone caproate injection) – April 2023.
21. Sharma S, et al. Role of progesterone in pregnancy maintenance and immunomodulation: a review. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(4):339–346. DOI: 10.1111/aji.12471.
22. Wang R., et al. Progesterone level in assisted reproductive technology: a systematic review. *Sci Rep*. 2024;14:81539.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2015;104(4):e44–e50.
24. Donnez J, et al. “Medical treatment of uterine fibroids: current and emerging options.” *Drugs*. 2021;81(9):995–1009. DOI: 10.1007/s40265-021-01523-z.
25. Laughlin-Tommaso SK. “Evolving medical treatments for uterine fibroids.” *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):520–529. DOI: 10.1055/s-0037-1608651.
26. Bedaiwy MA, et al. “Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility.” *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:1–10. DOI: 10.1016/j.bpo-  
bgyn.2017.09.003.
27. Lete I, et al. “The role of progestins in the management of abnormal uterine bleeding.” *Contraception*. 2019;100(3):128–134. DOI: 10.1016/j.contraception.2019.05.010.
28. Shoupe D. “Luteal phase deficiency in infertile women: prevalence and effectiveness of progesterone supplementation.” *Fertil Steril*. 2020;114(6):1200–1206. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.142.
29. Teede HJ, et al. “Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome.” *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602–1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
30. Reiko Shiba, et al. Efficacy of four vaginal progestones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Reprod. Med. Biol*. 2019 Sep 16;19(1):42–49. doi: 10.1002/rmb2.12300.
31. Doron Kabiri, et al. Comparing the efficacy of vaginal micronized progesterone gel and capsule for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length at midtrimester: an indirect comparison meta-analysis. *Sec. Obstetric and Pediatric Pharmacology*. Volume 14 - 2023 <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1153013>.
32. Child Tim, et al. Systematic Review of the Clinical Efficacy of Vaginal Progesterone for Luteal Phase Support in Assisted Reproductive Technology Cycles. *Obstetrical & Gynecological Survey* 73(10):p 581, October 2018.
33. J Llacer, et al. P-630 Progesterone levels using pessaries of 400mg of vaginal progesterone (Cyclogest®) in artificial cycles for frozen embryo transfer. *Human Reproduction*, Volume 36, Issue Supplement\_1, July 2021, deab130.629, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.629>.
34. Хэ Цяохуа. Сравнение эффекта применения инъекционного прогестерона и вагинального препарата в вспомогательных репродуктивных технологиях. *Журнал Университета Чжэнчжоу (медицинское издание)* Ноябрь 2014, том 49, выпуск 6. doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.06.041.