

## Эстетрол: раскрыто будущее гормональной контрацепции: обзор литературы

Г.А. Гребенникова<sup>1</sup>, А.П. Джаимбетова<sup>2</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>2</sup>, С.Х. Ильмуратова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахстанская ассоциация по половому и репродуктивному здоровью (Казахстанская медико-педагогическая ассоциация), Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Эволюция оральных контрацептивов является важной вехой в истории женского репродуктивного здоровья. Это революционное медицинское достижение оказало огромное влияние на общество, изменив взгляды на сексуальность, планирование семьи и расширение прав и возможностей женщин. За прошедшие годы контрацептивы претерпели заметные изменения в составе, дозировке и способах приема. Хороший контрацептив должен обладать высокой эффективностью, надежным контролем цикла, низкой частотой побочных эффектов и не контрацептивными преимуществами. Инновационные исследования в области гормональной контрацепции продолжаются и по сей день. Недавно стал доступен комбинированный оральная контрацептив (КОК), включающий новый нативный эстроген, эстетрол (Е4), в сочетании с дроспиреноном (ДРСП).

**Цель исследования** – обобщение данных по особенностям эстетрола и его применению в качестве контрацепции.

**Материалы и методы:** Для проведения обзора был проведен поиск в базах Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate и CyberLeninka. В анализ были включены публикации на английском и русском языках за 2014-2024 гг.

**Результаты:** Е4 – это нативный эстроген, который вырабатывается печенью плода человека во время беременности, имеет высокую биодоступность, не метаболизируется ферментами цитохрома 450 и является конечным продуктом своего собственного пути. Е4 – первый известный натуральный эстроген с избирательным действием на ткани.

Недавно выпущенный на рынок КОК, сочетающий Е4 и ДРСП, продемонстрировал свою эффективность как средство контрацепции, обеспечивая надежный контроль менструального цикла. Он характеризуется стабильным и предсказуемым менструальным кровотечением, что является важным фактором для переносимости препарата женщинами. Кроме того, данный контрацептив имеет высокий уровень безопасности, что объясняется его минимальным воздействием на печень, систему гемостаза, уровень липидов и ткань молочной железы. Е4 имеет низкий риск взаимодействия лекарственных препаратов и благоприятный профиль риска венозных тромбозомболических осложнений. В настоящее время проводятся клинические испытания, изучающие терапевтический потенциал лечения Е4 по устранению симптомов менопаузы, предотвращения потери костной массы, а также возможности его применения при раке молочной железы.

**Заключение:** Е4 15 мг/ДРСП 3 мг обеспечивает безопасную и эффективную контрацепцию с высокой удовлетворенностью пользователей и предсказуемым кровотечением.

**Ключевые слова:** контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), эстроген, эстетрол (Е4), дроспиренон (ДРСП).

**Для цитирования:** Ильмуратова С., Гребенникова Г., Джаимбетова А., Баймурзаева Л. Эстетрол: раскрыто будущее гормональной контрацепции: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;4:66-74.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.427>

## Estetrol: The Future of Hormonal Contraception Unveiled: A literature review

G.A. Grebennikova<sup>1</sup>, A.P. Jaimbetova<sup>2</sup>, L.G. Baimurzayeva<sup>2</sup>, S.Kh. Ilmuratova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan Association on Sexual and Reproductive Health (Kazakhstan Medical and Pedagogical Association),  
Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

**Relevance:** The evolution of oral contraceptives is a milestone in women’s reproductive health history. This revolutionary medical advance has profoundly impacted society, changing views on sexuality, family planning, and women’s empowerment. Over the years, contraceptives have undergone significant changes in composition, dosage, and administration methods. A good contraceptive should be highly effective, provide reliable cycle control, have a low incidence of side effects, and have non-contraceptive benefits. Innovative research in the field of hormonal contraception continues to this day. The recent introduction of a combined oral contraceptive (COC) that includes a new native estrogen, estetrol (E4), in combination with drospirenone (DRSP), offers a promising future for hormonal contraception.

**The study aimed** to summarize the data on the characteristics of estetrol and its use as a contraceptive.

**Materials and Methods:** The search for the review was conducted across multiple databases, including Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate, and CyberLeninka. The analysis encompassed publications in both English and Russian, specifically covering the period from 2014 to 2024.



**Results:** E4 is a native estrogen produced by the liver of the human fetus during pregnancy, has high bioavailability, is not metabolized by cytochrome 450 enzymes, and is the end product of its pathway. E4 is the first known Natural Estrogen with Selective Tissue activity (NEST). A recently launched COC containing E4 in combination with DRSP has demonstrated its effectiveness as a contraceptive, providing reliable control of the menstrual cycle. It is characterized by stable and predictable menstrual bleeding, which is an important factor for the tolerability of the drug in women. In addition, this contraceptive has a high level of safety, which is explained by its minimal impact on the liver, hemostasis system, lipid levels, and breast tissue. E4 has a low risk of drug interactions and a favorable risk profile for venous thromboembolic complications. Clinical trials are currently underway to study the therapeutic potential of E4 treatment for the relief of menopausal symptoms, prevention of bone loss, and its potential use in breast cancer.

**Conclusion:** E4 15 mg/DRSP 3 mg provides safe and effective contraception with high user satisfaction and predictable bleeding.

**Keywords:** *contraception, combined oral contraceptives (COCs), estrogen, estetrol (E4), drospirenone (DRSP).*

**How to cite:** Ilmuratova S., Grebennikova G., Jaimbetova A., Baimurzaeva L. Estetrol: The Future of Hormonal Contraception Unveiled: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;4:66-74.  
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.427>

## Эстетрол: гормоналды контрацепцияның болашағы ашылды: әдебиетке шолу

Г.А. Гребенникова<sup>1</sup>, А.П. Джаимбетова<sup>2</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>2</sup>, С.Х. Ильмуратова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Жыныстық және репродуктивтік денсаулық жөніндегі Қазақстандық қауымдастығы  
(Қазақстандық медициналық-педагогикалық қауымдастық), Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Репродуктивті медицина институты клиника», Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы,  
Қазақстан Республикасы

### АНДАТПА

**Өзектілігі:** Пероральді контрацептивтердің дамуы әйелдердің ұрпақты болу денсаулығының тарихындағы маңызды кезеңі болып табылады. Бұл революциялық медициналық жетістік қоғамға терең әсер етті, жыныстық қатынасқа, отбасын жоспарлауға және әйелдердің мүмкіндіктерін кеңейтуге деген көзқарастарын өзгертті. Көптеген жылдар бойы контрацептивтер құрамында, мөлшерінде және қолдану әдістерінде айтарлықтай өзгерістерге ұшырады. Жақсы контрацепцияның жоғары тиімділігі, циклі сенімді бақылауы, жанама әсерлерінің төмен жиілігі және контрацепцияға жатпайтын пайдасы болуы керек. Гормоналды контрацепция саласындағы инновациялық зерттеулер бүгінгі күнге дейін жалғасуда. Жақында дроспиренонмен (DRSP) біріктірілген жаңа табиғи эстроген, эстрол (E4) бар біріктірілген пероральді контрацептив (КОК) қолжетімді болды.

**Зерттеудің мақсаты** – эстетролдың сипаттамалары туралы деректерді жалпылау және оны контрацепция ретінде пайдалану.

**Материалдар мен әдістері:** Шолуды жүргізу үшін Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate және CyberLeninka сайттарына талдау жасалынды. Талдау 2014-2024 жылдар аралығындағы ағылшын және орыс тілдеріндегі жарияланымдарды қамтыды.

**Нәтижелері:** E4 табиғи эстрогені- бұл жүктілік кезінде адам ұрығының бауырынан бөлініп шығарылатын, биожетімділігі жоғары, цитохром-450 ферменттерімен қорытпайтын және өз жолының соңғы өнімі болып табылады. E4-бұл тіндерге селективті әсер ететін алғашқы танымал табиғи эстроген (NEST).

E4-ті DRSP-мен біріктіретін жақында нарыққа шығарылған COC өзін бауыр метаболизміне, гемостазға, липидтерге және сүт безі тініне минималды әсерінің арқасында болжамды тұрақты қан кетумен, сондай-ақ жоғары қауіпсіздік профилімен сипатталатын жақсы циклды бақылаумен тиімді контрацептив ретінде көрсетті. Жақында нарыққа шығарылған құрамында E4 пен біріктірілген ДРСР бар БГК етеккір циклін сенімді бақылауды қамтамасыз ететін контрацептив ретінде тиімді екендігі көрсетті. Ол әйелдерде препаратты көтерімділігінің маңызды факторы болып табылатын, тұрақты және болжамды етеккір қан кетуін қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, бұл контрацептивтің қауіпсіздігі жоғары деңгейде, бұл оның бауырға, гемостатикалық жүйеге, липидтердің деңгейіне және сүт безінің тініне ең аз әсер етуімен түсіндіріледі. E4 басқа да дәрілік заттармен өзара әрекеттесу қаупі төмен және веноздық тромбозмболиялық асқынуларының пайда болу қаупі профилі қолайлы болып табылады. Қазіргі уақытта менопауза белгілерін жою, сүйектік массаны жоғалтуды болдырмау, сондай-ақ оны сүт безі қатерлі ісігінде қолдану мүмкіндігі бойынша E4-тің емдік әлеуетін зерттейтін клиникалық сынақтар жүргізілуде.

**Қорытынды:** E4 15 мг/ДСР 3 мг пайдаланушылардың жоғары қанағаттанушылығымен және қан кетуі қаупін болжау мүмкіндігімен қоса қауіпсіз және тиімді контрацепцияны қамтамасыз етеді.

**Түйінді сөздер:** *контрацепция, аралас пероральді контрацептивтер (КОК), эстроген, эстетрол (E4), дроспиренон (ДСР).*

**Введение:** Женские половые гормоны, включая эстрогены, были открыты и охарактеризованы в 1920–1930 гг. Хотя с момента первого открытия прошло 100 лет, интерес к эстрогену, отраженный в большом количестве публикаций по этой теме, все еще растет. Эстрогены модулируют развитие вторичных женских половых признаков, участвуют в репродукции, менструальном цикле, половом поведении и оказывают влияние на эмоциональный фон [1]. У людей различают 4 основных вида эстрогена: эстрон (E1), 17 $\beta$ -эстрадиол (E2), эстриол (E3) и эстетрол (E4) [2]. Все четыре соединения основаны на углеводородном остове с 18 атомами углерода, т.н. эстране [1]. E2 синтезируется в яичниках, E1 синтезируется из андростендиона в коре надпочечников, а E3 синтезируется плацентой. Каждый из этих эстрогенов может быть получен из предшественников андрогенов, в зависимости от тканевой экспрессии ароматазы (CYP19) [3–5]. E4 — слабый эстроген, впервые обнаруженный и идентифицированный в моче беременных женщин в 1965 году профессором Эгоном Диффалуши в Каролинском институте в Стокгольме [6]. Наиболее мощным эстрогеновым гормоном является E2. Различают 2 вида рецепторов эстрогенов — альфа-рецептор (ER $\alpha$ ) и бета-рецептор (ER $\beta$ ) [1]. Эти рецепторы проявляют тканеспецифические биологические действия, что очевидно из их различного распределения в тканях. ER $\alpha$  преимущественно экспрессируется в таких органах, как матка, клетки теки яичников, клетки Лейдига в яичках, груди, строме простаты, придатке яичка и печени. Напротив, ER $\beta$  высоко экспрессируется в костном мозге, головном мозге, гранулезных клетках яичников, эпителии предстательной железы и яичках. Более того, в пределах одной ткани характер экспрессии каждой изоформы специфичен для типа клеток. Например, в яичнике ER $\alpha$  более распространены в клетках теки, тогда как ER $\beta$  экспрессируются в клетках гранулезы [7].

Сегодня эстрогены являются основными компонентами комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и препаратов заместительной/менопаузальной гормональной терапии. Хотя эстрогены предлагают множество преимуществ для здоровья, они также имеют ряд побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и ряд метаболических эффектов [8]. Эстрогенный компонент комбинированных пероральных и трансдермальных контрацептивов выполняет три важные функции: (1) оказывает действие по типу отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарную ось, тем самым подавляя гонадотропины, участвующие в созревании фолликулов и овуляции; (2) обеспечивает стабильность эндометрия, предотвращая нерегулярные выделения и нежелательные непредвиденные кровотечения; и (3) усиливает контрацептивную эффективность прогестагенного компонента за счет его ингибирующего действия на секрецию гонадотропинов и антифертильного воздействия прогестина на цервикальную слизь, эндометрий и, возможно, фаллопиевы трубы [7]. Этинилэстрадиол (ЭЭ) является главным эстрогеном, применяемым в КОК, в связи с тем, что в его составе имеется этинильная группа, которая обеспечивает высокую биодоступность при пероральном приеме до 90% по сравнению с эстрадиолом. Кроме того, благодаря этой группе, ЭЭ медленно метаболизируется, сохраняя продолжительный эффект, и не превращается в E1 и E2. С целью уменьшения риска ВТЭ содержание ЭЭ снизилось до 15 мкг, что привело к уменьшению эстрогенного действия на эндометрий и менее благоприятному профилю кровотечения [9].

В случае КОК сочетание ЭЭ с левоноргестрелом (ЛНГ) считается наиболее безопасным вариантом с точки зрения риска ВТЭ. Однако сохраняющиеся андрогенные эффекты ЛНГ могут привести к нежелательным побочным эффектам, таким как акне, гирсутизм и перепады

настроения, что в итоге может повлиять на соблюдение пациентом режима приема [10]. Напротив, использование менее андрогенных прогестинов или антиандрогенных прогестинов, таких как дроспиренон (ДРСП), лучше переносится, но несет некоторые риски ВТЭ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ [10]. Многочисленные исследования, изучавшие влияние комбинаций эстрогена и прогестогена на гемостаз, показали, что женщины склонны проявлять резистентность к активированному протеину С (АПС). В результате Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) обновило свои руководящие принципы в отношении клинических испытаний стероидных контрацептивов, рекомендовав проводить оценку АПС [11].

Таким образом, даже при использовании низкодозированных КОК риск тромбоза все еще существенно повышен [12]. Серьезные побочные эффекты направили исследования эстрогенов в другом направлении. Предпринимались попытки заменить ЭЭ в КОК менее активным природным эстрогеном E2 или его пролекарством — эстрадиола валератом (E2V) [7] — с первоначальной целью снижения метаболического воздействия и возможного риска сердечно-сосудистых событий, связанных с использованием КОК [13]. Благодаря своей биохимической структуре E2 оказывает гораздо меньшее влияние на синтез печеночных белков, чем ЭЭ, что, вероятно, должно приводить к улучшению метаболического и сосудистого профиля. Однако, замена ЭЭ на E2 приводит к субоптимальному характеру кровотечений из-за дестабилизации эндометрия [9,14] и пероральные контрацептивы, содержащие эстрадиол, всё же сопровождаются прорывными и нерегулярными кровотечениями и более высокой частотой прекращения приема [7,14]. Кроме того, на основании ограниченных данных, полученных в ходе краткосрочных исследований, в которых сравнивались E2 и ЭЭ, каждый из которых сочетался с различным прогестином, по параметрам гемостаза, можно сделать вывод, что эффекты составов на основе E2 и ЭЭ схожи [7]. Несмотря на значительные достижения в области недавно разработанных КОК, которые привели к снижению частоты побочных эффектов при сохранении контрацептивной эффективности, сохраняется интерес к дальнейшим инновациям и поиску новых формул или молекул [1]. Альтернативный подход к достижению удовлетворительного контроля цикла при приеме КОК предполагает использование эстрогена с меньшей активностью, чем E2. Одобренная в 2021 году формула КОК, содержащая E4 в сочетании с ДРСП, продемонстрировала высокую эффективность и безопасность, при этом большинство женщин испытывали предсказуемые циклы кровотечений [11].

**Цель исследования** — обобщение данных по особенностям эстетрола и его применению в качестве контрацепции.

**Материалы и методы:** Был проведен комплексный поиск литературы в различных онлайн-базах данных, включая Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate и CyberLeninka с целью собрать все типы исследований, опубликованных на английском и русском языках с 2014 по 2024 год, с использованием заголовков и ключевых слов: эстетрол/E4 (estetrol/E4), эстетрол и ДРСП (estetrol and drospirenone), контрацепция (contraception), комбинированные оральные контрацептивы/КОК (combined oral contraceptives/COC). Статьи были проверены по заголовку и аннотации на наличие информации о новых эстрогенных компонентах. Затем полнотекстовые статьи оценивались на соответствие требованиям. Критерии включения были установлены до поиска литературы и включали оригинальные исследования по типу случай-контроль, когортные исследования, рандомизированные клинические исследования, мета-анализы, систематические обзоры,



которые включали информацию об эффективности и безопасности E4, а также предыдущие обзоры по данной теме. Исследования исключались в случае наличия общей информации об эстрогене, эффективности и безопасности только E2 и/или ЭЭ, не допуская извлечения данных о E4. Далее был проведен анализ имеющихся на сегодняшний день данных о E4 в качестве нового компонента контрацептивов.

#### Результаты:

##### Особенности молекулы эстетрола.

E4 — это нативный фетальный эстроген человека с четырьмя группами —ОН (на две больше, чем у E2), обнаруженный в 1965 году в моче беременных женщин в Каролинском институте в Стокгольме (Швеция). E4 синтезируется печенью плода человека и служит биомаркером благополучия плода на протяжении всей беременности [15]. Интересно отметить, что концентрация E4 в плазме плода почти в двадцать раз превышает те значения, которые фиксируются в плазме матери во время родов, и эти уровни падают до неопределяемых количеств после рождения [15,16]. Дополнительные гидроксильные группы значительно влияют на пероральную фармакокинетику E4. Его период полураспада составляет от 28 до 32 часов [15], в отличие от 10–20 минут для эстриола (E3), 1-2 часов для натурального E2 и 10-12 часов для микронизированного E2 [15]. E4 может похвастаться высокой пероральной биодоступностью, показывая 90% по сравнению с 40–45% для этинилэстрадиола и менее 5% — для E2. Он интенсивно метаболизируется в гепатоцитах, выводится с мочой и представляет собой конечный продукт своего метаболического пути — нет никаких дальнейших реакций, которые превращали бы его в E3, E2 или эстрон (E1) [7,16,17]. В отличие от E2, E4 не демонстрирует клинически значимых взаимодействий, которые ингибируют или индуцируют ферменты цитохрома печени или другие вещества [15]. E4 демонстрирует чрезвычайно быструю фазу абсорбции и распределения, за которой следует постепенная терминальная фаза выведения [18]. Устойчивые средние концентрации в плазме обычно достигаются в течение второй недели приема, что открывает потенциал для режима дозирования один раз в день [18,19].

Попадая в кровоток, стероидный гормон быстро входит в слабое связывающее взаимодействие с альбумином. В зависимости от своего химического состава, данный гормон может также проявлять высокоаффинное связывание с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или глобулином, связывающим кортикостероиды. Примечательно, что небольшая часть стероида, составляющая менее 5%, остается несвязанной с каким-либо белком. Только свободная стероидная фракция может проникать в клетки и оказывать биологические эффекты («гипотеза свободного гормона») [20]. E4 демонстрирует умеренное связывание с белками (около 50%) в плазме человека. E4 не связывается с ГСПГ [15]. Следствием отсутствия и очень низкого связывания E4 с ГСПГ является то, что изменения в циркулирующих уровнях этого белка не повлияют на доступ этих эстрогенов к целевым тканям [7].

Недавние исследования показывают, что E4 является мощным, перорально биодоступным, естественным селективным модулятором эстрогеновых рецепторов. Он демонстрирует умеренное сродство к обоим эстрогеновым рецепторам (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ), проявляя предпочтение примерно в четыре-пять раз больше к ER $\alpha$  [15]. Подобно другим эстрогенам, E4 активирует ядерный ER $\alpha$ ; однако он отличается от типичного поведения эстрогенов, действуя как антагонист мембранного ER $\alpha$ , который играет роль в быстрых сигнальных путях. Этот класс эстрогенов может также участвовать в отдельном механизме, запуская быструю внеядерную активность через ограни-

ченный пул ER $\alpha$ , расположенный вблизи мембраны. Это явление называется мембранно-иницируемым стероидным сигнальным путем (MISS), который может активировать внутриклеточные сигнальные каскады, различные киназы и генерацию множественных вторичных мессенджеров, таких как оксид азота (NO), поток кальция и циклический аденозинмонофосфат. Эти действия существенно влияют на клеточные процессы, способствуя регуляции выживания и пролиферации клеток [11]. E4 является эстрогеном с характерным профилем активации ER $\alpha$ . E4 активирует ядерный ER $\alpha$ , но является антагонистом мембранного ER $\alpha$ , в отличие от других эстрогенов [17,20,21]. E4 через ядерный ER $\alpha$  ведет себя как агонист эстрогена в костях, влагалище, миоэпителии, эндометрии и мозге, и он эффективен в подавлении овуляции за счет снижения концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в плазме [15,17,22]. Однако, E4 ведет себя как антагонист ER $\alpha$ -зависимого пути MISS, и особенно в эндотелии, который признан одним из путей, активирующих синтез оксида азота [20,23]. Благодаря своему отличительному механизму действия E4 был признан ЕМА в качестве нового активного вещества, что квалифицирует его как первый нативный эстроген с тканеспецифическим действием, что отличает его от обычных селективных модуляторов рецепторов эстрогена [24].

Анализ различных маркеров, включая минеральную плотность костей, минерализацию тел позвонков от L3 до L5, устойчивость к биомеханическим повреждениям и уровни остеокальцина в сыворотке, показал благотворное влияние E4 на здоровье костей [15,25].

E4 также проявляет нейропротекторные свойства. Он усиливает экспрессию аллопрегнанолона и  $\beta$ -эндорфина в сыворотке, влияя при этом на различные области мозга, такие как фронтальная кора, гиппокамп и гипофиз [22,25–27]. Аллопрегнанолон, 3,5-восстановленный метаболит прогестерона, вырабатывается центральной нервной системой, надпочечниками и яичниками и взаимодействует с возбудимостью нейронных и глиальных клеток, а также нейротрофическими и нейропротекторными клетками в центральной нервной системе [28].

E4 активирует мембранные ER $\alpha$  в сосудистых эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению продукции оксида азота, вазодилатации и предотвращению атеросклероза, неоинтимальной пролиферации и гипертонии [15]. E4 также может модулировать систему фибринолитических белков в эндотелиальных клетках, потенциально влияя на местный контроль свертывания крови и сосудистое ремоделирование [16,24,29]. Для исследования эффектов E4 как на артериальный, так и на венозный тромбоз использовались мышинные модели. Введение E4 увеличивало время кровотечения у мышей и обеспечивало защиту от обоих типов тромбоза, а также создавало устойчивость к острой тромбоземболии. Исследования *ex vivo*, оценивающие адгезию тромбоцитов в цельной крови в условиях артериального потока на коллагеновой матрице, показали, что лечение E4 снижает адгезию тромбоцитов [17,20]. E4 продемонстрировал схожее васкулопротекторное действие у мышей благодаря связыванию с ER $\alpha$  [17,29,30].

Кроме того, E4 демонстрирует благоприятное воздействие на метаболические параметры. Исследование с участием женщин в постменопаузе, которым вводили различные дозы E4 (2 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг) в течение 28 дней, выявило снижение уровня липопротеинов низкой плотности, сопровождающееся повышением уровня липопротеинов высокой плотности без существенных изменений уровня триглицеридов; все эффекты были дозозависимыми [17,19].

Воздействие E4 на ткань опухоли молочной железы раскрывает его роль как антагониста эстрогена в присутствии E2 [25]. Несколько исследований установили, что



E4 снижает пролиферацию клеток рака молочной железы у женщин [27,32-36]. Эти результаты предполагают потенциал применения E4 как селективного модулятора рецепторов эстрогена с меньшим количеством побочных эффектов, чем у тамоксифена, который, как известно, вызывает приливы, тошноту, гипертонию, тромбозэмболические события и гиперплазию эндометрия [25,34].

E4 изучается одновременно на предмет его особых свойств в постменопаузальной гормональной терапии и для профилактики остеопороза: эти исследования на женщинах в постменопаузе могут помочь нам глубже понять фармакокинетику, фармакодинамику и эндометриальные эффекты этого эстрогена. Н.Т. Coelingh Bennink et al. провели открытое, частично рандомизированное исследование на здоровых женщинах в постменопаузе не старше 70 лет (средний возраст 59-63 года) для изучения безопасности, переносимости, фармакокинетических и фармакодинамических свойств E4. Субъекты с интактной маткой были рандомизированы для получения 2 мг E4 или E2V в течение 28 дней с последующим повышением дозы в группах до 10 мг E4 (интактная матка и  $\geq 35$  приливов в неделю) и 20 и 40 мг E4 (субъекты с гистерэктомией). Во всех группах наблюдался явный сдвиг от парабазальных к поверхностным вагинальным клеткам, что указывает на эстрогенный вагинальный эффект и потенциал для лечения вульвовагинальной атрофии. Толщина эндометрия оставалась стабильной в группе 2 мг E4, но она начинает увеличиваться при 10 мг E4, как и при 2 мг E2V. Уменьшение среднего числа приливов и потоотделения наблюдалось при 2 и 10 мг E4 и 2 мг E2V. Это исследование безопасности фазы I не сообщило о возможных проблемах из-за лабораторных или жизненно важных показателей. Большинство субъектов испытало по крайней мере одно неблагоприятное явление в течение периода лечения, но никто не прекратил лечение: наиболее частыми побочными явлениями, связанными с препаратом, были болезненность сосков, головная боль, боль в животе и выделения из влагалища, но только болезненность сосков показала связь с дозой E4 [19].

Фармакологические свойства E4 делают его перспективным кандидатом для использования в контрацепции среди женщин детородного возраста и для заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы.

*Эффективность и безопасность нового контрацептива, содержащего эстетрол.*

Первоначальные доклинические и клинические исследования оценивали различные комбинации доз E4 в сочетании с ДРСП и ЛНГ, сравнивая их со стандартной формулой, состоящей из 20 мкг ЭЭ с 3 мг ДРСП [37]. Результаты показали, что все КОК, содержащие E4, независимо от дозировки — в частности, 5 мг, 10 мг или 20 мг E4 — эффективно подавляли овуляцию и оказывали минимальное влияние на гемостатические маркеры [25,37]. В исследовании по поиску доз фазы II, направленном на оценку эффективности различных доз E4 в сочетании с ЛНГ или ДРСП для подавления гипофизарно-яичниковой оси и овуляции у здоровых женщин в пременопаузе, все протестированные комбинации E4 продемонстрировали эффективность [25,38]. Примечательно, что первая овуляция после лечения начиналась примерно через 17 дней после завершения лечения в когортах E4/ДРСП и через 21 день после последней активной дозировки в обеих группах E4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП. Это время совпадает с нормальной продолжительностью фолликулярной фазы, тем самым подтверждая достаточное подавление яичников в ходе лечения [17,38].

В рамках III фазы клинических исследований, проведенной у женщин в США и Канаде, индекс Перля для E4/ДРСП составил 2,65 (95% ДИ 1,73–3,88), что демонстрирует эффективность этого КОК и аналогичен сообщаемому индексу Перля для других современных КОК.

Хотя более ранние исследования предполагали связь ожирения с более высокой частотой неудач при приеме пероральных контрацептивов, не было обнаружено этой связи в случае комбинации E4/ДРСП. Немаловажно, что клинический профиль безопасности E4 обнадеживает с точки зрения частоты, характера и тяжести нежелательных явлений [12].

Для оценки характера кровотечения и контроля цикла было проведено открытое многоцентровое рандомизированное исследование с подбором дозы E4 в сочетании с ДРСП или ЛНГ (FIESTA) в сравнении с четырехфазным E2V и диеногестом (E2V/ДНГ) в качестве референса [39]. Тестирование самой низкой дозы E4 (15 мг) в сочетании с ДРСП оказалось чрезвычайно эффективным в улучшении характера кровотечений и контроля цикла. К шестому циклу в этой группе лечения отмечались самые низкие показатели незапланированных кровотечений и/или кровянистых выделений (33,8%), наряду с минимальными предсказуемыми запланированными кровотечениями отмены (3,5%), при этом в контрольной группе E2V/DNG эти показатели были намного выше — 47,8% и 27,1%, соответственно [25,33].

Исследование фазы III FREEDOM, в котором изучалась эффективность и безопасность E4/ДРСП в качестве орального контрацептива, включало два открытых одногрупповых исследования, проведенных в Европе, России, США и Канаде, в которых приняли участие в общей сложности 3725 женщин [28]. Эти результаты подчеркивают постоянный и надежный профиль кровотечений, демонстрируя перспективность регулярных запланированных кровотечений [9,12]. Очень немногие (<1%) женщины прекратили прием из-за кровотечений между менструациями [12]. Таким образом, на основании недавних клинических исследований по контрацепции, КОК, содержащие E4, могут иметь меньше незапланированных кровотечений, чем другие низкодозированные КОК [9], что может быть связано с более низкой эстрогенной активностью E4 на уровне рецепторов [7]. Комбинация 15 мг E4 с 3 мг ДРСП была определена как наиболее эффективная схема в отношении характера кровотечения и контроля цикла. Эта формула также продемонстрировала наивысший уровень удовлетворенности пользователей [39,40].

M.D. Creinin и др. наблюдали благоприятный контроль массы тела (связанный с известной антиминералокортикоидной активностью ДРСП [40]) с минимальным средним изменением индекса массы тела (ИМТ)  $0,4 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>. Только 9 (0,5%) женщин прекратили прием из-за увеличения веса. Повышенный уровень калия, теоретически вызывающий беспокойство при использовании ДРСП, наблюдался только у 2 (0,1%) участников без каких-либо клинически значимых проблем. Наиболее важным было отсутствие венозных тромбозэмболических событий среди 1864 женщин, начавших лечение E4/ДРСП, из которых 23% имели ИМТ >30,0, фактор риска ВТЭ. Для сравнения, среди 1683 женщин США в исследовании фазы 3 ЭЭ 10 мкг/норэтиндрона ацетата 1 мг, 18% из которых страдали ожирением, произошло 3 (0,2%) тромботических события [12].

Среди 1188 женщин США в исследованиях фазы 3 вагинального кольца, доставляющего ЭЭ 13 мкг и сгестерона ацетата 150 мкг в день, произошло 4 (0,3%) тромботических события [41]. Совсем недавно в исследовании фазы 3 в США с 2031 женщиной, 35% из которых страдали ожирением, которые использовали новый контрацептивный пластырь с дозировкой, эквивалентной оральному контрацептиву ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 120 мкг, произошло 4 (0,2%) тромботических события (все — у женщин с ожирением) [42].

В недавнем рандомизированном открытом исследовании среди женщин в пременопаузе оценивали эффекты трех различных гормональных комбинаций: E4 15 мг/



ДРСП 3 мг (n=39), ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг (n=30) и ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг (n=32) в течение шести 28-дневных циклов, уделяя особое внимание гемостатическим параметрам. Наблюдаемые изменения различных факторов свертывания крови, включая фибриноген, протромбин, фактор VII, фактор VIII и фактор фон Виллебранда, после лечения тремя режимами в течение шести циклов были в целом минимальными, без статистически значимых различий между параметрами. Исключение было выявлено для фактора VII, где существенные различия возникли между группой ЭЭ/ДРСП и двумя другими комбинациями. Примечательно, что медианное изменение чувствительности к АПС, основанное на эндогенном тромбиновом потенциале (ЭТП), в шестом цикле показало 30%-ное изменение для комбинации Э4/ДРСП, что значительно отличалось от изменений, наблюдаемых при использовании ЭЭ/ЛНГ (105%) и ЭЭ/ДРСП (219%) [43].

В недавнем исследовании L. Morimont et al. было продемонстрировано, что комбинация E4 15 мг/ДРСП 3 мг не оказала значительного влияния на генерацию тромбина по сравнению с ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг и ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг в когорте женщин, проходивших лечение в течение шести циклов. Исследователи пришли к выводу, что контрацептивы, содержащие ЭЭ, связаны со сдвигом в сторону протромботического состояния, тогда как E4/ДРСП представляет нейтральный гемостатический профиль [44]. Исследование F.Z. Stanczyk et al. показало, что E4/ДРСП оказал лишь минимальное влияние на фибринолитические маркеры, включая плазминоген, ингибитор активатора плазминогена и тканевой активатор плазминогена [7].

**Обсуждение:** Эпоха поколения ЭЭ в КОК (от 50 до 15 мкг) переживает трансформацию с выраженным сдвигом в сторону использования натуральных эстрогенов. Текущий фокус переместился с E2 на E4. Фармакологические свойства E4 делают его значимой молекулой для гормональной терапии и контрацепции. E4 демонстрирует длительный период полураспада, высокую биодоступность и не влияет на систему цитохрома P450 в печени, а также не связывается с ГСПГ, что отличает его от других видов эстрогена. E4 имеет минимальные риски взаимодействия с лекарственными средствами. Селективность к рецепторам эстрогена (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ) позволяет избирательно воздействовать на ткани. Кроме прямого контрацептивного действия за счет подавления овуляции и влияния на влагалище и эндометрий, E4 обеспечивает нейропротективные свойства, повышает минеральную плотность костей и положительно влияет на метаболические параметры, такие как повышение

уровня ЛПВП без существенного изменения концентрации триглицеридов. E4 способствует предотвращению атеросклероза, неоинтимальной пролиферации и гипертонии, а также снижает пролиферацию клеток рака молочной железы, что указывает на значительный потенциал для будущего применения в терапевтических целях. Примечательно, что одним из наиболее важных свойств E4 является его минимальное влияние на гемостатические параметры в отличие от других эстрогенов.

E4 в дозировке 15 мг в комбинации с ДРСП 3 мг продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в качестве КОК, что было подтверждено многообещающими результатами клинических исследований II и III фазы. КОК на основе E4 могут обеспечить превосходный контроль цикла по сравнению с теми, которые основаны на E2, о чем свидетельствует снижение частоты внеплановых кровотечений и/или кровянистых выделений, а также отсутствие кровотечений отмены. Комбинация E4 с ДРСП продемонстрировала благоприятный контроль массы тела и отсутствие связи избыточной массы тела с частотой неудач. Следовательно, третье поколение КОК на основе E4 может предложить дополнительные преимущества для здоровья женщин и, вероятно, станет точкой фокусировки для дальнейшей персонализации в технологии гормональной контрацепции в ближайшие годы.

**Заключение:** E4 представляет собой первый нативный эстроген, который проявляет тканеспецифическое действие и обладает потенциальными клиническими преимуществами, предполагаемыми его профилем. Сочетание E4 и ДРСП (24/4) представляет собой новый и эффективный оральные контрацептив, который связан с регулярными менструальными кровотечениями, имеет минимальные побочные эффекты и демонстрирует значительный потенциал для будущего применения.

Получено/Received/Жіберілді: 02.12.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданды: 25.12.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.12.2024

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Farkas S, Szabó A, Hegyi AE, Török B, Fazekas CL, Ernszt D, Kovács T, Zelena D. Estradiol and Estrogen-like Alternatives in Use: The Importance of the Selective and Non-Classical Actions. *Biomedicines*. 2022;10(4):861. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10040861>
2. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 5757, Estradiol*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol> [Accessed 1st July 2024].
3. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitamins Hormones*. 2018;108:1-28. <https://doi.org/10.1016/BS.VH.2018.02.002>
4. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):R139-R155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>
5. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol*. 2020;31:101435. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2020.101435>



6. Stanczyk FZ, Archer DF. Biosynthesis of estetrol in human pregnancy: Potential pathways. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 2023;232:106359.  
<https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2023.106359>
7. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2024;130.  
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2023.110310>
8. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, Houtman R, Archer DF, Reid RL, Lobo RA, Gaspard U, Coelingh Bennink HJT, Creinin MD, Foidart JM. 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):121-137.  
<https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2054413>
9. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med.* 2022;11(15): 4634.  
<https://doi.org/10.3390/JCM11154634>
10. Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгинов Д.С. Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста. *Гинекология.* 2023;25(1):102-105.  
Orazov MR, Ermakov V V., Novginov DS. Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age. *Ginekologiya.* 2023;25(1):102-105. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202033>
11. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol.* 2021;12:1.  
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.769187>
12. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Foidart JM, Archer DF. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-228.  
<https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2021.05.002>
13. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2016;12(7):779-787.  
<https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1190832>
14. Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidicicchi T, Posar G, Giannini R, Gambacciani M. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept.* 2019;10:1-6.  
<https://doi.org/10.2147/OAJC.S204655>
15. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Guevara MMM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(23).  
<https://doi.org/10.3390/JCM10235625>
16. Карева Е.Н., Кононова И.Н., Крылова И.Н., Булгакова В.А., Сереброва С.Ю., Олейникова О.М. Тайны эстетрола. *Эксперим клин фармакол.* 2023;86(9):12-21.  
Kareva EN, Kononova IN, Krylova IN, Bulgakov VA, Serebrov SY, Oleinikova OM. Secrets of estetrol. *Experim Clin Pharmacol.* 2023;86(9):12-21. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-9-12-21>
17. Хамадянова А.В., Тухтабоев А.Х., Шафиева В.А., Колодяжная Е.А., Мансурова Ю.Р., Муратова А.А., Андреева А.А., Музафарова Ю.А. Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов. *Гинекология.* 2022;24(6):459-464.  
Khamadyanova AU, Tuhtaboev AH, Shafieva VA, Kolodyazhnaya EA, Mansurova JR, Muratova AA, Andreeva AA, Muzafarova YuA. Estetrol: a new estrogen component in combined oral contraceptives: A review. *Ginekologiya.* 2022;24(6): 459-464. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.26442/20795696.2022.6.201749>
18. Апетов С.С., Апетова В.В. Перспективы применения фетального эстрогена эстетрола в эндокринной гинекологии. *Фарматека.* 2022;6\_2022: 22–29.  
Apetov SS, Apetova VV. Prospects for the use of fetal estrogen estetrol in endocrine gynecology. *Pharmateca.* 2022;6\_2022: 22–29.  
<https://doi.org/10.18565/PHARMATECA.2022.6.22-29>
19. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(3):285-289.  
<https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1291608>
20. Bikle DD. The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. *JBMR Plus.* 2021;5(1).  
<https://doi.org/10.1002/JBM4.10418/7501571>
21. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briau A, Cabou C, Garcia C, Lairez O, Foidart JM, Payrastre B, Arnal JF. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Molec Cell Endocrinol.* 2018;477:132-139.  
<https://doi.org/10.1016/J.MCE.2018.06.010>
22. Benoit T, Valera MC, Fontaine C, Buscato M, Lenfant F, Raymond-Letron I, Tremollieres F, Soulie M, Foidart JM, Game X, Arnal JF. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor  $\alpha$  Activation. *Am J Pathol.* 2017;187(11):2499-2507.  
<https://doi.org/10.1016/J.AJPAT.2017.07.013>
23. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, Freschi L, Petignat P, Yaron M, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids.* 2015;95:104-110.  
<https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2015.01.003>
24. Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, Drougard A, Rajan S, Laine M, Milon A, Muller I, Henrion D, Adlanmerini M, Valéra MC, Gompel A, Gerard C, Péqueux C, Mestdagt M, Raymond-Letron I, Knauf C, Ferriere F, Valet P, Gourdy P, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Lenfant F, Greene GL, Foidart JM, Arnal JF. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Molec Med.* 2014;6(10):1328-1346.  
<https://doi.org/10.15252/EMMM.201404112>



25. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, Jost M, Gordenne V, Tskitishvili E, Gallez A, Valéra M, Gourdy P, Fontaine C, Henrion D, Genazzani AR, Lenfant F, Arnal JF. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). *ISGE Series*. 2019;169-195.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-11355-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11355-1_12)
26. Габидуллина Р.И. Эстетрол: натуральный эстроген с селективной тканевой активностью в составе нового комбинированного орального контрацептива. *Вопр гинекол акуш перинатол*. 2022;21(5):70-78.  
Gabidullina RI. Estetrol: a natural estrogen with tissue-selective activity in a novel combined oral contraceptive. *Vopr Ginekol Akush Perinatol*. 2022;21(5):70-78. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-5-70-78>
27. Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, Giannini A, Genazzani A, Russo M, Russo N, Petignat P, Genazzani AR. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 2014;143:285-290.  
<https://doi.org/10.1016/J.SJBMB.2014.04.011>
28. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, Munaut C, Noel A, Gompel A, Pequeux C, Foidart JM. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95.  
<https://doi.org/10.1530/JOE-14-0549>
29. 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):327-330.  
<https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1750365>
30. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Cecchi E, Campelo AE, Shortrede JE, Canu A, Simoncini T. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9.  
<https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2017.02.005>
31. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, Favre J, Vessières E, Grimaud L, Wakim J, Melhem NJ, Zahreddine R, Adlanmerini M, Loufrani L, Knauf C, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Foidart JM, Gourdy P, Lenfant F, Arnal JF, Henrion D, Fontaine C. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor  $\alpha$  in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor  $\alpha$  Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13).  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008950>
32. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Di Bello S, Genazzani AR, Genazzani AD, Simoncini T. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol*. 2014;5(MAY).  
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2014.00080>
33. Singer CF, Bennink HJTC, Natter C, Steurer S, Rudas M, Moinfar F, Appels N, Visser M, Kubista E. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-2451.  
<https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGU144>
34. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, Zimmerman Y, Krijgh J, Jansen M, Bennink HJTC. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-1842.  
<https://doi.org/10.1007/S00432-020-03472-8>
35. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308.  
<https://doi.org/10.1007/S10911-021-09497-0>
36. Liu S, Ruan X, Schultz S, Neubauer H, Fehm T, Seeger H, Mueck AO. 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.  
<https://doi.org/10.3109/13625187.2014.951997>
37. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Bennink HJTC. 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):463-475.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212489/>
38. Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, Mawet M, Foidart JM, Bennink HJTC. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):476-489.  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13625187.2015.1074675>
39. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Bennink HJTC. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366-373.  
<https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2016.04.015>
40. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Bennnk HJTC. 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):260-267.  
<https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1336532>
41. Gemzell-Danielsson K, Sitruk-Ware R, Creinin MD, Thomas M, Barnhart KT, Creasy G, Sussman H, Alami M, Burke AE, Weisberg E, Fraser I, Miranda MJ, Gilliam M, Liu J, Carr BR, Plagianos M, Roberts K, Blithe D. Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-month contraceptive vaginal system safety evaluation. *Contraception*. 2019;99(6):323-328.  
<https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2019.02.001>
42. Nelson AL, Kaunitz AM, Kroll R, Simon JA, Poindexter AN, Castaño PM, Ackerman RT, Flood L, Chiodo JA 3rd, Garner EI; SECURE Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a levonorgestrel/ethinyl estradiol transdermal delivery system: Phase 3 clinical trial results. *Contraception*. 2021;103(3):137-143.  
<https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2020.11.011>
43. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, Jost M, Rosing J, Foidart JM. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402.  
<https://doi.org/10.1016/J.CONTRACEPTION.2020.08.015>
44. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogne JM, Douxfils J. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2022;108(1):135-143.  
<https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC511>

#### Информация об авторах:

**Гребенникова Г.А.** – врач акушер-гинеколог, PhD, исполнительный директор Казахстанская ассоциация по половому и репродуктивному здоровью (КМПА), тел. 87013547706, e-mail: galina.kmpa@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-0103>;

**Джаимбетова А.П.** – врач акушер-гинеколог, магистр медицинских наук, руководитель школы невынашивания, Институт репродуктивной медицины, тел. 87017447693, e-mail: asel.jaimbetova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1013-5965>;

**Баймурзаева Л.Г.** – врач акушер-гинеколог, заведующая отделением ИРМ, Институт репродуктивной медицины, e-mail: lbaimurz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4904-3063>;

**Ильмуратова С.Х. (корреспондирующий автор)** – врач-педиатр, PhD докторант ОП Медицина, Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>.

#### Вклад авторов:

**Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование** – Гребенникова Г.А.

**Проведение исследования** – Джаимбетова А.П., Баймурзаева Л.Г., Ильмуратова С.Х.

**Валидация результатов** – Гребенникова Г.А., Джаимбетова А.П., Баймурзаева Л.Г.

**Написание черновика рукописи** – Гребенникова Г.А., Джаимбетова А.П., Баймурзаева Л.Г., Ильмуратова С.Х.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

---

#### Information about the authors:

**G.A. Grebennikova** – Obstetrician-gynecologist, PhD, Executive Director, the NGO Kazakhstan Association on Sexual and Reproductive Health (KMPA), tel. +77013547706, e-mail: galina.kmpa@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-0103>;

**A.P. Jaimbetova** – Obstetrician-gynecologist, Master of Medical Sciences, head of the school of miscarriage, Institute of Reproductive Medicine, tel. +77017447693, e-mail: asel.jaimbetova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1013-5965>;

**L.G. Baimurzaeva** – Obstetrician-gynecologist, Head of the IRM Department, Institute of Reproductive Medicine, e-mail: lbaimurz@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4904-3063>;

**S.Kh. Ilmuratova (corresponding author)** – pediatrician, PhD candidate of the Medicine program, Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>.

#### Authors Contribution:

**Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing** – G.A. Grebennikova

**Investigation** – A.P. Jaimbetova, L.G. Baimurzaeva, S.Kh. Ilmuratova

**Validation** – G.A. Grebennikova, A.P. Jaimbetova, L.G. Baimurzaeva

**Writing – Original Draft Preparation** – G.A. Grebennikova, A.P. Jaimbetova, L.G. Baimurzaeva, S.Kh. Ilmuratova

**Funding:** Authors declare no funding of the study.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Transparency of the study:** All authors take full responsibility for the content of this manuscript.