

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДляЖенс® про

МИНЗДРАВРОССИИ

ЛП - 006271-190620

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ДляЖенс® про

**Международное непатентованное наименование:** прогестерон

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

1 капсула содержит:

*Действующее вещество:*

Прогестерон

100,0 мг      200,0 мг

*Вспомогательные вещества:*

Соевое масло очищенное

198,0 мг      396,0 мг

Сорбитана монолаурат (спан 20)

2,0 мг      4,0 мг

*Состав оболочки капсул:*

Желатин

95,34 мг      190,68 мг

Глицерол

38,58 мг      77,16 мг

Титана диоксид

1,08 мг      2,16 мг

**Описание**

*Для дозировки 100 мг:* круглые мягкие желатиновые капсулы белого или почти белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета со швом.

*Для дозировки 200 мг:* овальные мягкие желатиновые капсулы белого или почти белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета со швом.

*Содержимое капсул:* маслянистая суспензия белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гестаген

**Код АТХ:** G03DA04

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата является синтетический прогестерон, идентичный по составу естественному гормону желтого тела яичника человека. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы

пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном эстрадиолом, в секреторную фазу, а после оплодотворения — в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Способствует образованию нормального эндометрия. Стимулирует развитие концевых элементов молочной железы и индуцирует лактацию.

Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира; повышает утилизацию глюкозы; увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена; повышает выработку гонадотропных гормонов гипофиза; уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота почками.

### ***Фармакокинетика***

#### **При приеме внутрь**

##### *Всасывание*

Микронизированный прогестерон хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Концентрация прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) отмечается через 1–3 ч после приема. Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 ч, до 11,75 нг/мл через 2 ч и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл через 6 ч и 1,64 нг/мл через 8 ч после приема.

##### *Метаболизм*

Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются 20-альфа-гидрокси-дельта-4-альфа-прегнанолон и 5-альфа-дигидропрогестерон.

##### *Выведение*

Выводится почками в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Указанные метаболиты, которые определяются в плазме крови и в моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

#### **При интравагинальном введении**

##### *Всасывание и распределение*

Абсорбция происходит быстро, высокая концентрация прогестерона в плазме крови наблюдается через 1 час после введения.  $C_{max}$  прогестерона в плазме крови достигается через 2–6 ч после введения. При введении препарата по 100 мг 2 раза в сутки средняя концентрация в плазме крови сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 ч.

При введении в дозах более 200 мг/сут, концентрация прогестерона соответствует I триместру беременности. Связь с белками плазмы – 90%. Прогестерон накапливается в матке.

### *Метаболизм*

Метаболизируется с образованием преимущественно 3-альфа, 5-бета-прегнандиола. Концентрация 5-бета-прегнанолона в плазме не увеличивается.

### *Выведение*

Выводится почками в виде метаболитов, основную часть составляет 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Это подтверждается постоянным повышением его концентрации ( $C_{\max}$  142 нг/мл через 6 ч).

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Прогестерондефицитные состояния у женщин.

#### **Для приема внутрь:**

- угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона;
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- предменструальный синдром;
- нарушения менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- период менопаузального перехода;
- менопаузальная (заместительная) гормональная терапия (МГТ) в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами).

#### **Для интравагинального применения:**

- МГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток);
- предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек);
- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- преждевременная менопауза;
- МГТ (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами);
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона.



## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к прогестерону или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тромбоз глубоких вен, тромбофлебит.
- Тромбоэмболические нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе.
- Кровотечения из влагалища неясного генеза.
- Неполный аборт.
- Порфирия.
- Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов.
- Тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в данной популяции).
- Период грудного вскармливания.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Заболевания сердечно-сосудистой системы; артериальная гипертензия; хроническая почечная недостаточность; сахарный диабет; бронхиальная астма; эпилепсия; мигрень; депрессия; гиперлиппротеинемия; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; фоточувствительность.

Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности из-за риска развития холестаза.

Прогестерон проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### **Перорально**

Препарат принимают внутрь, вечером перед сном, запивая водой.

В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза препарата ДляЖенс® про составляет 200–300 мг, разделенных на 2 приема (200 мг вечером перед сном и 100 мг утром, при необходимости).

- **В случаях угрожающего аборта или для предупреждения привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона:** 200-600 мг в сутки ежедневно в I и II триместрах беременности. Дальнейшее применение препарата ДляЖенс® про возможно по назначению лечащего врача на основании оценки клинических данных беременной женщины.

- **При недостаточности лютеиновой фазы** (предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, период менопаузального перехода) суточная доза составляет 200 или 400 мг, принимаемых в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

- **При МГТ в перименопаузе** на фоне приема эстрогенов препарат ДляЖенс® про применяется по 200 мг в сутки в течение 12 дней.

- **При МГТ в постменопаузе** в непрерывном режиме препарат ДляЖенс® про применяется в дозе 100–200 мг с первого дня приема эстрогенсодержащих препаратов. Подбор дозы осуществляется индивидуально.

#### **Интравагинально**

Капсулы вводят глубоко во влагалище.

- **Предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска** (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек): обычная доза составляет 200 мг перед сном, с 22-й по 34-ую недели беременности.

- **Полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками** (донорство яйцеклеток): на фоне терапии эстрогенами по 100 мг в сутки на 13 и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 раза в сутки с 15-го по 25-й день цикла, с 26-го дня, и в случае определения беременности доза возрастает на 100 мг в сутки каждую неделю, достигая максимума — 600 мг в сутки, разделенных на 3 приема. Указанная доза может применяться на протяжении 60 дней.

- **Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения:** рекомендуется применять от 200 до 600 мг в сутки, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I и II триместра беременности.

- **Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого**

*тела*: рекомендуется применять 200–300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

- *В случаях угрожающего аборта или в целях предупреждения привычного аборта*, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 200–400 мг в сутки в 2 приема ежедневно в I и II триместрах беременности.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях при пероральном применении прогестерона, распределены по системно-органным классам с указанием их частоты согласно рекомендациям ВОЗ: часто >1/100, <1/10; нечасто >1/1000, <1/100; редко >1/10000, <1/1000; очень редко <1/10000.

Система органов	Нежелательные реакции			
	часто	нечасто	редко	очень редко
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	нарушения менструального цикла, аменорея, ациклические кровотечения	мастодиния		
<i>Нарушения психики</i>				депрессия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль	сонливость, преходящее головокружение		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	вздутие живота	рвота, диарея, запор	тошнота	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		холестатическая желтуха		



<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				крапивница
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		зуд, акне		хлоазма

Сонливость, проходящее головокружение возможны, как правило, через 1–3 ч после перорального приема препарата. Данные нежелательные реакции могут быть уменьшены путем снижения дозы, применением препарата перед сном или переходом на интравагинальный путь введения.

Эти нежелательные реакции обычно являются первыми признаками передозировки. Сонливость и/или проходящее головокружение наблюдаются, в частности, в случае сопутствующей гипоэстрогении. Уменьшение дозы или восстановление более высокой эстрогенизации немедленно устраняет эти нежелательные реакции, не снижая терапевтического эффекта прогестерона.

Если курс лечения начинается слишком рано (в первой половине менструального цикла, особенно до 15-го дня), возможны укорочение менструального цикла или ациклические кровотечения.

Регистрируемые изменения менструального цикла, аменорея или ациклические кровотечения характерны для всех гестагенов.

#### Применение в клинической практике

При применении в клинической практике отмечены следующие нежелательные реакции **при пероральном применении** прогестерона: бессонница; предменструальный синдром; напряженность в молочных железах; выделения из влагалища; боли в суставах; гипертермия; повышенное потоотделение в ночные часы; задержка жидкости; изменение массы тела; острый панкреатит; алопеция, гирсутизм; изменения либидо; тромбоз и тромбоземболические осложнения (при проведении МГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами); повышение артериального давления.

В состав препарата входит соевое масло, которое может вызывать реакции гиперчувствительности (крапивницу и анафилактический шок).

#### **При интравагинальном введении**

Сообщалось об отдельных случаях развития реакций местной непереносимости компонентов препарата в виде гиперемии слизистой оболочки влагалища, жжения, зуда, маслянистых выделений.

Системные нежелательные реакции при интравагинальном применении препарата в рекомендуемых дозах, в частности, сонливость или головокружение (наблюдаемые при пероральном применении препарата), не отмечались.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы:* сонливость, преходящее головокружение, эйфория, укорочение менструального цикла, дисменорея.

У некоторых пациенток средняя терапевтическая доза может оказаться чрезмерной из-за имеющейся или возникшей нестабильной эндогенной секреции прогестерона, особой чувствительности к препарату или слишком низкой концентрации эстрадиола.

*Лечение:*

- в случае возникновения сонливости или головокружения необходимо уменьшить суточную дозу или назначить прием препарата перед сном на протяжении 10 дней менструального цикла;
- в случае укорочения менструального цикла или «мажущих» кровянистых выделений рекомендуется начало лечения перенести на более поздний день цикла (например, на 19-й вместо 17-го);
- в перименопаузе и при МГТ в постменопаузе необходимо убедиться в том, что концентрация эстрадиола является оптимальной.

При передозировке при необходимости проводят симптоматическое лечение.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

#### **При пероральном применении**

Прогестерон усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина. Одновременное применение с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени СУРЗА4, такими как барбитураты, противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин), рифампицин, фенилбутазон, спиронолактон, гризеофульвин, сопровождается ускорением метаболизма прогестерона в печени.

Одновременный прием прогестерона с некоторыми антибиотиками (пенициллины, тетрациклины) может привести к снижению его эффективности из-за нарушения кишечнорастворимости половых гормонов вследствие изменения кишечной микрофлоры.

Степень выраженности указанных взаимодействий может варьировать у разных пациенток, поэтому прогноз клинических эффектов перечисленных взаимодействий затруднен. Кетоконазол может увеличить биодоступность прогестерона.

Прогестерон может повышать концентрацию кетоконазола и циклоспорина.



Прогестерон может снизить эффективность бромкриптина.

Прогестерон может вызвать снижение толерантности к глюкозе, вследствие чего - увеличивать потребность в инсулине или других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

Биодоступность прогестерона может быть снижена у курящих пациенток и при чрезмерном употреблении алкоголя.

#### **При интравагинальном применении**

Взаимодействие прогестерона с другими лекарственными средствами при интравагинальном применении не оценивалось. Следует избегать одновременного применения других лекарственных средств, применяемых интравагинально, во избежание нарушения высвобождения и абсорбции прогестерона.

#### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Препарат ДляЖенс® про нельзя применять с целью контрацепции.

Препарат нельзя принимать вместе с пищей, так как прием пищи увеличивает биодоступность прогестерона.

Препарат ДляЖенс® про следует принимать с осторожностью у пациенток с заболеваниями и состояниями, которые могут усугубляться при задержке жидкости (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма); у пациенток с сахарным диабетом; нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести; фоточувствительностью.

Необходимо наблюдать за пациентками с депрессией в анамнезе, и в случае развития депрессии тяжелой степени необходимо отменить препарат.

Пациентки с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием их в анамнезе должны также периодически наблюдаться врачом.

Применение препарата ДляЖенс® про после I триместра беременности может вызвать развитие холестаза.

При длительном лечении прогестероном необходимо регулярно проводить медицинские осмотры (включая исследование функции печени); лечение необходимо отменить в случае возникновения отклонений от нормальных показателей функциональных проб печени или холестатической желтухи.

При применении прогестерона возможно снижение толерантности к глюкозе и увеличение потребности в инсулине и других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

В случае появления аменореи в процессе лечения, необходимо исключить наличие беременности.

Если курс лечения начинается слишком рано в начале менструального цикла, особенно до 15-го дня цикла, возможны укорочения цикла и/или ациклические кровотечения. В случае ациклических кровотечений не следует применять препарат до выяснения их причины, включая проведение гистологического исследования эндометрия.

При наличии в анамнезе хлоазмы или склонности к ее развитию пациенткам рекомендуется избегать УФ-облучения.

Более 50% случаев самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности обусловлено генетическими нарушениями. Кроме того, причиной самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности могут быть инфекционные процессы и механические повреждения. Применение препарата ДляЖенс® про в этих случаях может привести лишь к задержке отторжения и эвакуации нежизнеспособного плодного яйца.

Применение препарата ДляЖенс® про с целью предупреждения угрожающего аборта оправдано лишь в случаях недостаточности прогестерона.

При проведении МГТ эстрогенами в период перименопаузы рекомендуется применение препарата ДляЖенс® про в течение не менее чем 12 дней менструального цикла.

При непрерывном режиме МГТ в постменопаузе рекомендуется применение препарата с первого дня приема эстрогенов.

При проведении МГТ повышается риск развития венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии), риск развития ишемического инсульта, ишемической болезни сердца.

Из-за риска развития тромбоэмболических осложнений следует прекратить применение препарата в случае возникновения: зрительных нарушений, таких как потеря зрения, экзофтальм, двоение в глазах, сосудистые поражения сетчатки; мигрени; венозной тромбоэмболии или тромботических осложнений, независимо от их локализации.

При наличии тромбоза в анамнезе, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением.

При применении препарата ДляЖенс® про с эстрогенсодержащими препаратами необходимо обращаться к инструкциям по их применению относительно рисков венозной тромбоэмболии.

Результаты клинического исследования Women Health Initiative Study (WHI) свидетельствуют о небольшом повышении риска рака молочной железы при длительном, более 5 лет, совместном применении эстрогенсодержащих препаратов с синтетическими гестагенами. Неизвестно, имеется ли повышение риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе при проведении МГТ эстрогенсодержащими препаратами в сочетании с прогестероном.



Результаты исследования WHI также выявили повышение риска развития деменции при начале МГТ в возрасте старше 65 лет.

Перед началом МГТ и регулярно во время проведения женщина должна быть обследована для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии клинических показаний должно быть проведено обследование молочных желез и гинекологический осмотр. Применение прогестерона может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая показатели функции печени, щитовидной железы; параметры коагуляции; концентрацию прегнандиола.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

При пероральном применении препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы, 100 мг, 200 мг.

#### ***Первичная упаковка лекарственного препарата***

*Для дозировки 100 мг:*

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40, 50 капсул во флакон стеклянный из темного стекла, укупоренный крышкой винтовой полимерной с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

*Для дозировки 200 мг:*

По 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.



По 40 капсул во флакон стеклянный из темного стекла, укупоренный крышкой винтовой полимерной с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

### ***Вторичная упаковка лекарственного препарата***

*Для дозировки 100 мг:*

По 1, 2, 3 контурной ячейковой упаковке по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 2 контурной ячейковой упаковке по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1, 2, 6 контурной ячейковой упаковке по 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

*Для дозировки 200 мг:*

По 2 контурной ячейковой упаковке по 7 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1, 2, 3 контурной ячейковой упаковке по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 контурной ячейковой упаковке по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1, 2, 3, 6 контурной ячейковой упаковке по 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

**Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии  
от потребителей**

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550, [www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)

Представитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень»



Малых Н.Ю.