

МУЖСКАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³¹ Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль² Клиника «Hormone Life», Москва³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург**Адрес для переписки:**

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

Ключевые слова:

мужская гормональная контрацепция, андрогены, тестостерон, модифицированные андрогены, прогестины

Для цитирования:Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Мужская гормональная контрацепция: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы). Фармакология & Фармакотерапия. 2024; 2: 98–108.
DOI 10.46393/27132129_2024_2_98**Резюме**

Обзор литературы посвящен одной из наиболее актуальных, но вместе с тем наименее разработанных проблем мужского здоровья – мужской гормональной контрацепции. Экономическое бремя непреднамеренной беременности и ее тяжелые последствия для женщины и ребенка очевидны во всем мире, поэтому за последние 70 лет было разработано и внедрено в клиническую практику множество вариантов женской контрацепции. В то же время мужская контрацепция до сих пор ограничена механическим барьерным (использование презерватива) и хирургическим (вазэктомия) методами, предложенными еще в XVIII и XIX веках соответственно. С момента их появления и вплоть до конца XX века предположения о неготовности мужчин участвовать в семейной контрацепции, а также опасения по поводу высокой частоты неудач и побочных эффектов тестируемых препаратов привели к определенной стагнации в разработке новых эффективных обратимых мужских контрацептивов. Однако бурное развитие эндокринологии, фармакологии и технологий в последние два десятилетия привело к существенному ускорению исследований в данном направлении в большинстве стран мира, что особенно заметно в области разработки средств обратимой гормональной мужской контрацепции. В литературном обзоре представлена современная информация о механизме действия, скорости блокировки и разблокировки сперматогенеза и побочных эффектах, характерных для мужских гормональных контрацептивов. При этом подробно описаны как «классические» и давно тестируемые гормональные препараты (андрогены, прогестины), так и новые модифицированные андрогены, которые изучаются в последние годы и рассматриваются как перспективные кандидаты для создания эффективной и безопасной противозачаточной «мужской таблетки» уже в недалеком будущем.

MALE HORMONAL CONTRACEPTION: PAST, PRESENT AND FUTURE (LITERATURE REVIEW)

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³¹ Medical Center "Tandem-Plus", Yaroslavl² Clinic "Hormone Life", Moscow³ City clinical hospital No. 31, St. Petersburg**For correspondence:**

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Key words:

male hormonal contraception, androgens, testosterone, modified androgens, progestins

For citation:Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Male hormonal contraception: past, present and future (literature review). Pharmacology & Pharmacotherapy. 2024; 2: 98–108.
DOI 10.46393/27132129_2024_2_98

Summary

The literature review is devoted to one of the most relevant, but at the same time the least developed problems of men's health – male hormonal contraception. The economic burden of unintended pregnancy and its severe consequences for women and children are obvious all over the world, so over the past 70 years, many options for female contraception have been developed and introduced into clinical practice. At the same time, male contraception is still limited to mechanical barrier (condom use) and surgical (vasectomy) methods, proposed back in the XVIII and XIX centuries, respectively. From the moment of their appearance until the end of the 20th century, assumptions about the unwillingness of men to participate in family contraception, as well as concerns about the high frequency of failures and side effects of tested drugs, led to a certain stagnation in the development of new effective reversible male contraceptives. However, the rapid development of endocrinology, pharmacology and technology in the last two decades has led to a significant acceleration of research in this direction in most countries of the world, especially in the field of the development of reversible hormonal male contraception. The literature review provides up-to-date information on the mechanism of action, the rate of blocking and unblocking of spermatogenesis and side effects of male hormonal contraceptives. At the same time, both “classic” and long-tested hormonal drugs (androgens, progestins) and new modified androgens, which have been studied in recent years and which are considered promising candidates for creating an effective and safe contraceptive “male pill” in the near future, are described in detail.

Введение

Во всем мире ежегодно протекает более 200 млн беременностей, из которых около 40% являются непреднамеренными, то есть или нежелательными, или несвоевременными, или незапланированными, и примерно в 50% случаев заканчиваются абортom [1]. Поэтому каждая пара сегодня должна иметь возможность планировать беременность заранее и выбирать, когда она будет к ней готова. Это связано прежде всего с тем, что любая несвоевременная, а тем более нежелательная беременность представляет высокий риск для матери и ребенка и приводит к значительному экономическому бремени для системы здравоохранения [2].

Эффективное и безопасное решение проблемы непреднамеренной беременности стало возможным только с появлением различных методов контрацепции. Так, за последние 70 лет было разработано множество вариантов и схем женской контрацепции [2], и если их разнообразие уже давно является современной клинической реальностью, то мужская контрацепция до сих пор ограничена механическим барьерным (использование презерватива) и хирургическим (вазэктомия) методами предотвращения непреднамеренной беременности в паре [3].

Несмотря на то что презервативы являются старейшей формой мужской контрацепции, созданной еще в XVIII веке, эффективность презервативов из современных материалов при правильном использовании в течение одного полового акта достигает 99% [3]. Кроме того, они высокоэффективны в профилактике инфекций, передаваемых половым путем [3]. Однако, если рассматривать вероятность успеха с точки зрения кумулятивного риска (вероятность того, что беременность или передача заболеваний произойдут хотя бы один раз, учитывая вероятное количество случаев воздействия риска), контрацептивный эффект презервативов может снизиться до 18–25%, что может быть обусловлено неправильным и неосторожным использованием или неисправностью презерватива (соскальзывание, дефекты, неправильно подобранный размер и т.д.). Кроме того, неправильно подобранные презервативы могут вызвать

задержку эякуляции, а до 30% мужчин вообще предпочитают избегать использования презервативов по причине снижения чувствительности головки полового члена и, как следствие, оргастических ощущений [3].

Вазэктомия – это амбулаторная операция, выполняемая под местной анестезией, которая блокирует движение сперматозоидов из яичка путем хирургического пересечения или перевязки семявыносящего протока. Первая вазэктомия с целью стерилизации была проведена в 1899 г. заключенному в качестве лечения чрезмерной мастурбации. Последующий анализ спермы показал успешную стерилизацию, но хирургу Уильяму Белфилду потребовалось еще 10 лет, чтобы предложить вазэктомию в качестве альтернативы криминальному аборту в целях планирования семьи. После вазэктомии азооспермия у мужчин развивается примерно через 3–4 месяца после операции, а для оценки факта ее достижения рекомендуется выполнение анализа эякулята через 3–4 месяца после вазэктомии или после 20 или более эякуляций. Ключевой недостаток вазэктомии состоит в том, что она является практически необратимой процедурой, так как повторное восстановление проходимости (реканализация) семявыносящих путей – крайне сложная, а порой и вовсе неразрешимая задача в том случае, если вазэктомизированный мужчина в будущем все-таки выразит желание иметь детей. Очевидно, по этой причине на сегодняшний день во всем мире вазэктомию с целью контрацепции перенесли более 40 млн мужчин, что составляет не более 5% активных пользователей всех средств мужской контрацепции [4]. При этом продолжительность временного интервала после вазэктомии существенно влияет на возможность восстановления проходимости семявыносящих путей и наступления беременности. Если интервал от вазэктомии до реканализации семявыносящих путей не превышает 3 лет, вероятность успешного восстановления проходимости и наступления беременности у партнерши составляет 97 и 76% соответственно. Однако через 3–8 лет эти показатели снижаются до 88 и 53%, через 9–14 лет – до 79 и 44%, а через 15 и более лет после вазэктомии – до 71 и 30% соответственно [3, 4]. Даже несмотря

на технически правильное и раннее выполнение реканализации семявыносящего протока, низкая частота наступления беременности сохраняется, что обусловлено образованием антиспермальных антител у 50% мужчин, перенесших вазэктомию [4]. Кроме того, во время процедуры или вскоре после нее могут возникнуть такие осложнения, как кровотечение, гематома, инфекция и острый эпидидимит. Таким образом, вазэктомия является подходящим и при этом надежным методом контрацепции исключительно для мужчин, абсолютно уверенных, что они вообще никогда не захотят иметь детей в течение всей своей жизни, но совершенно очевидно, что сохранение данной точки зрения конкретного мужчины в перспективе жизни практически невозможно прогнозировать. Если же вазэктомированный мужчина на определенном этапе своей жизни все-таки выразит желание иметь детей, то единственным методом репродуктивной реабилитации могут рассматриваться только экстракция/аспирация сперматозоидов из яичка/придатка яичка с последующим использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий.

А если бы было доступно больше мужских методов контрацепции, стали бы мужчины ими пользоваться и доверяли бы им в этом их партнерши? По данным литературы, несмотря на ограниченный выбор, методы контрацепции, ориентированные на мужчин, составляют сегодня примерно 16% всех средств контрацепции во всем мире [4], а результаты многонациональных опросов показывают, что большинство мужчин приветствуют развитие мужских методов контрацепции, при этом 44–83% мужчин заявили, что использовали бы их уже сейчас, если бы они были доступны [5].

По мнению экспертов, длительное время существует глобальная потребность в разработке и внедрении новых эффективных методов мужской контрацепции [6].

В настоящее время проводятся доклинические исследования различных гормональных и негормональных агентов общего и локального действия, но дальше всего в клинической разработке в этом направлении продвинулись гормональные методы мужской контрацепции, которые обещают стать востребованными на рынке обратимыми мужскими контрацептивами уже в течение следующего десятилетия.

Мужская гормональная контрацепция: механизм действия

Основной механизм действия мужской гормональной контрацепции заключается в ее влиянии на ось «гипоталамус – гипофиз – яички», которая функционирует как классическая гормональная петля с отрицательной обратной связью [7]. В норме гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ) из гипоталамуса стимулирует высвобождение гонадотропинов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) – из передней доли гипофиза. Они, в свою оче-

редь, стимулируют клетки Сертоли и Лейдига в яичках и способствуют как выработке тестостерона, так и созреванию сперматозоидов соответственно. Тестостерон связывается со своими андрогеновыми рецепторами в периферических клетках-мишенях по всему организму и оказывает физиологические андрогенные эффекты, при этом за счет связывания с андрогеновыми рецепторами в гипоталамусе и гипофизе он ингибирует высвобождение Гн-РГ и гонадотропинов, таким образом замыкая петлю обратной связи.

Первыми и до сих пор главными кандидатами для разработки средств мужской гормональной контрацепции остаются экзогенные андрогены (прежде всего тестостерон), которые прерывают этот физиологический цикл. Подобно эндогенному тестостерону, экзогенные андрогены связываются с периферическими андрогеновыми рецепторами, поддерживая андрогенное действие в различных тканях (мышцы, кожа, предстательная железа, яички), но при связывании экзогенного тестостерона со своими рецепторами в гипоталамусе и гипофизе он подавляет выработку Гн-РГ, ФСГ и ЛГ, тем самым подавляются внутритестикулярный синтез тестостерона (стероидогенез) и, соответственно, сперматогенез, так как без высоких внутритестикулярных концентраций тестостерона сперматогенез не проходит свои заключительные стадии, на которых происходят морфологическое дозревание сперматозоидов, приобретение ими подвижности и активация функционального аппарата для дальнейшего проникновения в яйцеклетку (акросомного механизма), что и обеспечивает контрацептивный эффект экзогенных андрогенов [7].

При первоначальной разработке мужских гормональных контрацептивов использовались супрафизиологические дозы экзогенного тестостерона, и эти знаковые исследования эффективности подтвердили целесообразность гормонального подхода к мужской контрацепции и дополнительно продемонстрировали, что достижение снижения концентрации сперматозоидов до уровня < 1 млн/мл в эякуляте (нормальная концентрация сперматозоидов составляет 15–200 млн/мл) обеспечивает приемлемую эффективность контрацепции [8]. Другими словами, мужчинам не обязательно достигать состояния полной лабораторной азооспермии (полного отсутствия сперматозоидов в эякуляте) для эффективной контрацепции, что является принципиально важным для проведения будущих исследований [9]. Однако одновременно с этим были отмечены значительные побочные эффекты, связанные с супрафизиологическими дозами тестостерона, такие как угревая сыпь, отеки, эритроцитоз, изменения настроения, что наряду с опасениями относительно риска заболеваний, которые могут быть потенциально связаны с длительным воздействием супрафизиологических доз андрогенов (прежде всего рака предстательной железы и сердечно-сосудистых катастроф), привело к идее добавления прогестинов в схемы мужской контрацепции на основе тестостерона, что позволило снизить его дозу, необходимую для мак-

симального подавления гонадотропинов [10]. Ретроспективный анализ исследований по разработке мужских контрацептивов с комбинированными схемами приема тестостерона и прогестина продемонстрировал, что длительное одновременное подавление уровня ФСГ и ЛГ в сыворотке крови до < 1 МЕ/л, вероятно, соответствует $> 95\%$ эффективности контрацепции [11]. Таким образом, добавление прогестина к экзогенным андрогенам усиливает ингибирование центральной обратной связи, более глубоко и быстро ингибируя высвобождение ФСГ и ЛГ, а также может оказывать прямое ингибирующее действие на яички [12].

Кроме того, прогестины оказывают самостоятельные антиандрогенные эффекты в органах-мишенях, конкурируя в них с андрогенами за андрогеновые рецепторы, а также способны блокировать фермент 5α -редуктазу, которая конвертирует трансформацию тестостерона в наиболее активный метаболит с андрогенными эффектами – 5α -дигидротестостерон (5α -ДГТ) в яичках, предстательной железе и головном мозге, что обуславливает наличие у прогестинов дополнительных антиандрогенных эффектов, нарушающих нормальное течение тестикулярного стероидогенеза и сперматогенеза [13] (рисунок).

К настоящему времени во многих исследованиях подтвержден механизм подавления выработки сперматозоидов андрогенами и прогестинами у мужчин, причем первые исследования гормональной мужской контрацепции были проведены еще в 1970-х годах [14, 15]. В начале 2000-х годов было продемонстрировано, что комбинированная андроген-прогестиновая контрацепция обеспечивает более физиологичные андрогеновые дозировки, устойчивое и стабильное подавление сперматогенеза и предотвращение беременности. В 2006 г. International Hormonal Male Contraception Summit Group составила обзор имеющихся данных с целью продемонстрировать, что этот вариант мужской гормональной контрацепции может быть широко применен среди мужчин разного

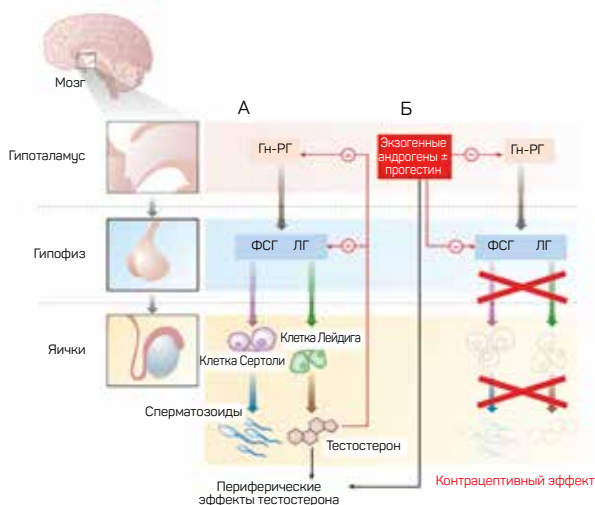


Схема функциональной оси «гипоталамус – гипофиз – яички» в норме (А); схема механизма действия мужских гормональных контрацептивов классического типа «экзогенный андроген ± прогестин» (Б)

возраста, этнической принадлежности и других основополагающих характеристик; превосходит сингулярную андроген-терапию и опережает вазэктомию по срокам начала достижения контрацептивного эффекта; обеспечивает полное восстановление сперматогенеза у всех мужчин до прежних уровней в рамках нормы фертильности в случае прекращения терапии [16].

В настоящее время некоторые мужские гормональные контрацептивы на основе андрогенов (тестостерона и модифицированных андрогенов) и различных прогестинов по отдельности или в комбинации уже находятся на стадии клинических испытаний [17, 18] (табл. 1).

В течение последних двух десятилетий в многочисленных исследованиях протестированы различные подходы комбинации «андроген + прогестин» с использованием пероральных, трансдермальных, подкожных и инъекционных лекарственных форм и продемонстрированы краткосрочная безопасность и обратимость гормональной мужской контрацепции. Испытания эффективности гормональных мужских контрацептивов показали, что их контрацептивная эффективность выше, чем у презервативов [19–23]. Согласно Кокрановскому систематическому обзору 2012 г., посвященному эффективности мужской гормональной контрацепции и включившему 33 исследования, доля мужчин, у которых, по их сообщениям, развилась азооспермия или у которых не было обнаруживаемых сперматозоидов, сильно варьировалась в зависимости от типа гормональных препаратов [24]. Установлено несколько важных различий:

- 1) имплантаты левоноргестрела (160 мкг в день) в сочетании с инъекционным тестостерона энантатом (ТЭ) были более эффективны, чем 125 мкг левоноргестрела в день в сочетании с тестостероновыми пластырями;
- 2) левоноргестрел в дозе 500 мкг в день улучшал эффективность ТЭ 100 мг, вводимых еженедельно;
- 3) левоноргестрел в дозе 250 мкг ежедневно улучшал эффективность инъекции тестостерона ундеканаата (ТУ) в дозе 1000 мг плюс ТУ в дозе 500 мг, вводимой через 6 и 12 недель;
- 4) дезогестрел в дозе 150 мкг был менее эффективен, чем дезогестрел в дозе 300 мкг (с таблетками тестостерона);
- 5) ТУ в дозе 500 мг с меньшей вероятностью вызывал азооспермию, чем ТУ в дозе 1000 мг (с имплантатами левоноргестрела);
- 6) норэтистерона энантат в дозе 200 мг с ТУ 1000 мг приводил к большей азооспермии при приеме каждые 8 недель по сравнению с 12 неделями;
- 7) четыре имплантата 7α -метил-19-нортестостерона (MENT) были более эффективны, чем два имплантата MENT [24].

Авторы обзора не проводили метаанализа из-за существенных различий в результатах, однако отметили, что несколько исследований показали много-

Таблица 1. Андрогены и прогестины, использованные в ранних и текущих клинических испытаниях в качестве гормональных мужских контрацептивов [17, 18]

Способ применения	Андрогены		Прогестин
	Тестостерон	Модифицированные андрогены	
Пероральный	Тестостерона ундеканат	Диметандролона ундеканат (ДМАУ) 11 β -метил-19-нортестостерон-17 β -додецилкарбонат (11 β -МНТДК)	Левоноргестрел Дезогестрел Ципротерона ацетат
Инъекционный	Тестостерона энантат Тестостерона деканоат Тестостерона ундеканат	Диметандролона ундеканат (ДМАУ)	Дело медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) Норэтистерона энантат Левоноргестрела бутаноат
Трансдермальный	Тестостерона гель Тестостерона патч/гель		Несторон (сегестерон)
Импланты	Тестостерон	7 β -метил-19-нортестостерон (MENT), или трестолон ацетат	Левоноргестрел Этоногестрел

обещающую эффективность в достижении состояния азооспермии: в трех работах исследовались препараты дезогестрела и тестостерона или этоногестрел и тестостерон, а в еще двух исследованиях – левоноргестрел и тестостерон. Тем не менее исследователи пришли к заключению, что ни один мужской гормональный контрацептив не готов к широкому клиническому применению. Большинство испытаний были небольшими исследовательскими по характеру, их способность выявлять важные различия была ограниченной, а результаты – неточными. Кроме того, оценка азооспермии может варьироваться в зависимости от чувствительности используемого метода [24].

Однако по состоянию на июнь 2023 г. два гормональных метода мужской контрацепции уже проходят II фазу клинических испытаний на безопасность и эффективность. В крупномасштабном международном исследовании IIb фазы, изучающем эффективность трансдермального применения сегестерона ацетата (Несторона) в сочетании с гелем тестостерона, принимают участие более 460 супружеских пар; завершение исследования запланировано на конец 2024 г. [25]. Второй гормональный препарат – диметандролона ундеканат (ДМАУ) проходит два клинических испытания, посвященных безопасности, фармакодинамике, степени подавления сперматогенеза и гормонов; первое из них, по оценкам, завершится в декабре 2024 г. При этом, безусловно, существует много препятствий на пути к новой мужской контрацепции. Ее разработка требует десятилетий кропотливой работы и финансовых вложений, но при таком количестве потенциальных кандидатов на ее применение есть надежда, что вскоре мужчинам будет доступно несколько безопасных, эффективных и обратимых методов гормональной контрацепции [25].

Мужская гормональная контрацепция: скорость «выключения» и «включения» сперматогенеза

Важно отметить, что контрацептивный эффект андрогенов и прогестинов проявляется не сразу. Поскольку механизм контрацепции влияет на процесс сперматогенеза, который завершается через 72 дня, наступление полного контрацептивного эффекта теоретически откладывается более чем на 2 месяца [26]. В различных исследованиях эффективности, прове-

денных на сегодняшний день, среднее время достижения порога ингибирования сперматозоидов составляло от 75 до 170 дней [13]. В течение этого времени парам потребуется использовать альтернативные методы контрацепции, и некоторые мужчины могут счесть такой период ожидания неприемлемым. Кроме того, восстановление сперматогенеза после прекращения применения этого метода контрацепции происходит по аналогичному графику. При использовании андрогенов более короткого действия, таких как инъекции тестостерона 1 раз в 2 недели или ежедневное применение геля тестостерона, восстановление концентрации сперматозоидов до > 20 млн/мл происходит примерно через 2,5–4 месяца [27]. Импланты тестостерона длительного действия связаны с самым медленным восстановлением – до 5–10 месяцев [28], в то время как инъекции тестостерона ундеканата длительного действия могут иметь столь же длительное восстановление – 87–230 дней [29]. Комплексный анализ многочисленных исследований мужских гормональных контрацептивов показал, что факторы, связанные с более быстрым восстановлением концентрации сперматозоидов, включали пожилой возраст, азиатское происхождение, меньшую продолжительность применения, использование препаратов андрогенов более короткого действия, более высокие концентрации сперматозоидов на исходном уровне, более быстрое подавление сперматогенеза и более низкие исходные концентрации ЛГ в крови, при этом продолжительность применения гормонального контрацептива являлась наиболее критическим фактором в прогнозировании времени восстановления сперматогенеза [16]. Обнадешивает, что конечное восстановление сперматогенной функции наступает практически одинаково у всех мужчин. P.Y. Liu и соавт. (2006) показали, что вероятность восстановления сперматогенеза до концентраций выше 20 млн/мл составляла 67% к 6 месяцам, 90% к 12 месяцам, 96% к 16 месяцам и 100% к 24 месяцам [16]. Таким образом, мужская гормональная контрацепция полностью обратима [13, 16].

У некоторых мужчин на фоне приема гормональных контрацептивов наблюдаются кратковременные периоды повышения концентрации сперматозоидов выше заданных минимальных пороговых значений, необходимых для обеспечения полного контрацептивного эффекта, иными словами, концентрация сперматозо-

идов на фоне контрацептива имеет флуктуирующий характер. Это явление называется феноменом «отскока сперматозоидов» и может быть причиной снижения эффективности некоторых форм контрацептивов, в частности, при использовании имплантов или геля тестостерона [30]. Точный механизм, лежащий в основе феномена «отскока сперматозоидов», не определен. Одна из гипотез заключается в том, что стойкая низкая активность гонадотропинов все-таки способна временно поддерживать сперматогенез [30]. В то же время возможно действие механизмов, не зависящих от гонадотропинов. Данные исследований на грызунах показывают, что даже при наличии всего 2% от нормальной концентрации тестостерона внутри яичек сперматогенез был сохранен у мышей с дефицитом ЛГ-рецепторов. Это позволяет предположить, что у некоторых мужчин, несмотря на максимальное подавление гонадотропинов, может сохраняться некоторая степень выработки сперматозоидов [31]. Кроме того, установить постоянную и подходящую дозу, что принципиально важно для коммерциализации, очень сложно, поскольку контрацептивный эффект различается в зависимости от индивидуума и даже расы мужчины.

Мужская гормональная контрацепция: расово-этнические особенности контрацептивного эффекта

В многоцентровых исследованиях, проведенных Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990-х годах, показано, что эффективность подавления сперматогенеза с помощью гормональной контрацепции различается в зависимости от расовых и этнических групп мужчин, причем этническая принадлежность оказывает более очевидное влияние на степень подавления сперматогенеза при использовании контрацептивов только на основе андрогенов. Подавление сперматогенеза до стойкой азооспермии наблюдалось примерно у 90% мужчин азиатского происхождения по сравнению с 60–70% европеоидов, что свидетельствует о том, что азиатские мужчины, по-видимому, более восприимчивы к подавляющему воздействию экзогенных гормонов на сперматогенез, чем европеоиды [32]. Комплексный анализ всех исследований гормональных контрацептивов для мужчин продолжительностью более 3 месяцев показал, что европеоиды достигли менее полного подавления сперматогенеза, чем мужчины азиатского происхождения [32].

В частности, по данным одного из наиболее ранних фундаментальных исследований, как парный вес яичек, так и вес яичек по отдельности были значительно ниже у китайских мужчин, чем у белых европеоидных испаноязычных мужчин [33]. Гистологический внешний вид, объемная плотность и длина семенных канальцев у китайских мужчин и белых европеоидных испаноязычных и не испаноязычных мужчин были одинаковыми, однако диаметр семенных канальцев у китайцев был меньше ($p < 0,05$), чем у белых европеоидных испаноязычных мужчин. Количество клеток Сертоли на 1 г

ткани яичек было выше ($p < 0,05$) у китайских или белых европеоидных не испаноязычных мужчин, чем у белых европеоидных испаноязычных мужчин, но общее количество клеток Сертоли в яичках было ниже ($p < 0,05$) у китайских мужчин, чем у белых европеоидных испаноязычных мужчин. Функция клеток Сертоли, измеряемая как количество половых клеток, содержащихся в одной клетке Сертоли, была ниже ($p < 0,05$) у китайских мужчин, чем у европеоидных мужчин. Объемная плотность цитоплазмы клеток Лейдига была наибольшей ($p < 0,05$) у китайских мужчин, но количество клеток Лейдига было одинаковым среди всех этнических групп. Следовательно, меньшие размеры яичек в сочетании со сниженным количеством и более низкой функцией клеток Сертоли могут predisполагать азиатских мужчин к повышенной негативной реакции яичек на гормональные контрацептивы по сравнению с белыми европеоидными мужчинами [33].

Этиология и патогенез расово-этнических различий в реакции мужчин на классическую гормональную контрацепцию остаются неясными, однако сегодня они могут быть объяснены индивидуальными особенностями мужчин разных рас по любому из следующих показателей: гистоморфометрия яичек, концентрация и особенности метаболизма тестостерона, полиморфизм гена андрогенового рецептора (количество в нем CAG-повторов) или особенности фармакокинетики и фармакодинамики использованных препаратов [34]. По мнению исследователей, независимыми факторами, которые наиболее сильно влияют на вероятность полного подавления сперматогенеза, являются не только расово-этническая принадлежность мужчины, но и использование прогестина как части схемы мужской контрацепции. Иными словами, добавление прогестина к андрогену позволяет преодолеть расово-этнические различия в реакции подавления сперматогенеза и существенно повысить эффективность мужской гормональной контрацепции в целом [13]. Это подтверждается фактическими показателями подавления, наблюдаемыми у 1756 мужчин, получавших различные схемы мужской гормональной контрацепции:

- 1) только у 80% европейских мужчин подавляется выработка сперматозоидов до $< 10^6$ мл⁻¹ при приеме препаратов, содержащих только андрогены;
- 2) до 90% восточноазиатских мужчин будут адекватно подавлять выработку сперматозоидов при использовании только андрогенов;
- 3) добавление прогестина увеличивает до 90% долю европейских мужчин, у которых в конечном итоге подавляется выработка сперматозоидов до $< 10^6$ мл⁻¹. Эта доля превышает наблюдаемую у восточноазиатских мужчин, получавших только андрогены;
- 4) почти у всех восточноазиатских мужчин, получавших андроген-прогестиновые мужские гормональные контрацептивы, в итоге выработка сперматозоидов снижается до $< 10^6$ мл⁻¹ [13].

В ходе комплексного анализа 1549 здоровых эугонадных мужчин (965 европеоидов, 535 выходцев из Восточной Азии и 49 представителей других национальностей), получавших андрогенные или андроген-прогестиновые мужские гормональные контрацептивы, показано, что полное восстановление сперматогенеза до концентраций, соответствующих нормальной мужской фертильности ($> 20 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$), является реалистичным ожиданием для всех мужчин после прекращения лечения [16]. Множество сопутствующих переменных, включая этническую принадлежность, независимо предсказывают более быстрые темпы, но не степень выздоровления. Другими словами, у всех мужчин в конечном итоге восстанавливается выработка сперматозоидов независимо от этнической принадлежности, хотя у восточноазиатских мужчин восстановление происходит быстрее. Действительно, вероятности, основанные на модели, показывают, что более чем у 90% мужчин выработка эякулята должна восстановиться до пороговых значений, совместимых с нормальной мужской фертильностью, к 12 месяцам, у 96% (92–98) – к 16 месяцам и у 100% – к 24 месяцам, независимо от этнической принадлежности. Однако на обратимость блокады сперматогенеза не влияет наличие или отсутствие прогестина в схеме приема [34] (табл. 2).

Несмотря на отдельные сообщения о полном невозобновлении выработки сперматозоидов у некоторых мужчин после отмены гормональной контрацепции [11], современные данные являются надежной гарантией весьма предсказуемого восстановления выработки сперматозоидов и качества эякулята после применения мужских гормональных контрацептивов. Хотя это и обнадеживает, остаются практически неизученными важные аспекты мужской гормональной контрацепции, а именно ее эффективность и безопасность в течение длительного времени (более чем 18–24 месяца), а также очень ограниченное число мужчин африканского или испаноязычного (латиноамериканского) происхождения, которые практически не были представлены в проведенных до настоящего времени исследованиях.

Мужская гормональная контрацепция: побочные эффекты

Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты у мужчин впервые были обобщены в обзоре С. Wang и со-

авт. (2016) и включают боль в месте инъекции (4–23%), угревую сыпь (7–46%), увеличение веса на 4–24%, изменение настроения (1–24%), изменение либидо (4–42%), изменение поведения (1–6%) и усталость (2–8%) [14]. Дополнительная область неопределенности при разработке мужских гормональных контрацептивов обусловлена потенциальными долгосрочными последствиями в виде незначительных метаболических изменений, которые могут быть связаны с гормональными изменениями на фоне использования гормонального контрацептива, такими как небольшие изменения уровня холестерина в сыворотке крови, кровяного давления, жировой, мышечной или костной массы [35]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гормональную мужскую контрацепцию можно обоснованно считать безопасной с точки зрения сердечно-сосудистого риска, хотя все исследования были относительно короткими (менее 3 лет) и нельзя сделать окончательного заявления относительно сердечно-сосудистой безопасности гормональной мужской контрацепции, особенно при длительном применении. Пожилые мужчины с высоким риском сердечно-сосудистых событий могут быть неподходящими кандидатами для гормональной мужской контрацепции. Потенциальное неблагоприятное воздействие гормональных контрацептивов на сердечно-сосудистый риск, по-видимому, в значительной степени зависит от выбора прогестина в схемах гормональных мужских контрацептивов [36]. Учитывая, что нежелательная беременность не представляет прямого риска для физического здоровья мужчин, приемлемое соотношение риска и пользы новых потенциальных мужских контрацептивов пока неясно, и консенсус по этому вопросу будет важен для прогресса в этой области. Кроме того, остаются неясными психологические и экономические издержки предотвращения нежелательной беременности для мужчин, получающих гормональные контрацептивы [37].

Мужская гормональная контрацепция: перспективные гормональные агенты Антагонисты Гн-РГ

Гн-РГ – гипоталамический декапептид, опосредующий синтез и высвобождение гипофизарного ЛГ. Подобные полипептиды действуют главным образом на переднюю часть гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина.

Таблица 2. Предикторы более быстрого подавления и восстановления выработки спермы после прекращения приема мужской гормональной контрацепции [34]

Независимые предикторы возможного подавления выработки спермы	Независимые предикторы более быстрого подавления выработки спермы	Независимые предикторы более быстрого восстановления выработки спермы после прекращения приема мужских контрацептивов
Азиатская раса Одновременное применение прогестинов Более низкий индекс массы тела Более низкая доза тестостерона	Европеоидная раса Более молодой возраст Одновременное применение прогестинов Более короткая продолжительность лечения Более низкие исходные концентрации сперматозоидов Более низкие исходные концентрации тестостерона в сыворотке крови Депон-препараты тестостерона	Азиатская раса Пожилый возраст Более короткая продолжительность жизни Более высокие исходные концентрации сперматозоидов Более быстрое начальное подавление выработки спермы Более низкие исходные концентрации ЛГ в сыворотке крови Препараты тестостерона более короткого действия

При воздействии антагонистов Гн-РГ происходит достаточно быстрая обратимая блокада синтеза и секреции гипофизарного ЛГ без какого-либо начального стимулирующего эффекта и, как следствие, блокада тестикулярного стероидогенеза и сперматогенеза. Данный механизм действия позволил исследовать эту группу препаратов в качестве потенциальных средств мужской гормональной контрацепции [38]. Главной же причиной обращения к антагонистам Гн-РГ стала попытка улучшить результаты классической андроген-прогестиновой гормональной контрацепции у мужчин, которые в проведенных исследованиях парадоксальным образом вовсе не отвечали на ее воздействие (так называемые нон-респондеры) или у которых развивался описанный ранее феномен «отскока сперматозоидов». Оба явления можно объяснить существованием значительных видовых различий ответа различных животных и человека на антигонадальное и противогипофизарное влияние как агонистов, так и антагонистов Гн-РГ, а интенсивность ответа на них, по-видимому, зависит от чувствительности гипофиза и присутствия, а также плотности рецепторов Гн-РГ в органах-мишенях [38]. В этой связи были целенаправленно оценены различные антагонисты Гн-РГ в качестве дополнения к мужским гормональным контрацептивам на основе андрогенов (тестостерона) и показано, что все антагонисты Гн-РГ заметно подавляют уровень гонадотропинов уже в течение нескольких часов после введения, а вот влияние на тестикулярный стероидогенез и сперматогенез оказалось неодинаковым у разных препаратов.

Первым был оценен антагонист Гн-РГ Nal-Glu, вводимый ежедневно путем подкожной инъекции в сочетании с еженедельными инъекциями тестостерона энантата [39], но в конечном итоге это не привело к значительному улучшению эффекта контрацепции и препарат был оставлен [40]. Другой антагонист Гн-РГ Цетрореликс в сочетании с 19-нортестостероном также подавлял сперматогенез, но был очень дорогостоящим и ассоциировался с редкими реакциями анафилактического типа [41]. Антагонист Гн-РГ длительного действия Ацилин, эффективный в течение 2 недель, не увеличивал частоту развития тяжелой олигозооспермии в сочетании с трансдермальным тестостероном и депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) [42].

Таким образом, антагонисты Гн-РГ в настоящее время не зарекомендовали себя как безопасные и эффективные мужские контрацептивы в монотерапии или в комбинации с прогестином. Существует предположение, что антагонист Гн-РГ все-таки может быть использован в качестве начального индукционного средства для подавления сперматозоидов [42], при этом долгосрочное поддержание олигозооспермии зависит только от тестостерона, однако эта точка зрения до настоящего времени в исследованиях всесторонне не оценивалась.

Новые модифицированные андрогены

Препарат 7 α -метил-19-нортестостерон (MENT) является мощным андрогеном, который не метаболизируется под влиянием фермента 5 α -редуктазы в 5 α -ДГТ, но ароматизируется в эстрогены, связывающиеся со своими специфическими эстрогеновыми рецепторами, придавая препарату уникальный профиль андрогена, безопасного для предстательной железы и поддерживающего костную ткань [43, 44]. Первоначальные исследования MENT в области мужской контрацепции были многообещающими, хотя требовалась дальнейшая оптимизация дозы и способа его доставки, которая, к сожалению, закончилась неудачей [45]. Однако, несмотря на это, MENT стал материнским соединением для последующей разработки новых модифицированных препаратов тестостерона, включая диметандролон ундеканат (ДМАУ) и 11 β -метил-19-нортестостерон (11 β -МНТ), которые привели к синтезу революционных пероральных форм мужской гормональной контрацепции – так называемой «мужской таблетки» (“male pill”). Это имело важное значение для клинической практики, так как в большинстве исследований мужских контрацептивов андрогены вводились с помощью инъекций или имплантатов, при этом подавляющее большинство мужчин предпочитают таблетки всем другим способам доставки препарата в организм [46]. Тестируемый для этих целей пероральный тестостерон ундеканат показал свою безопасность, но его необходимо было применять 2–3 раза в день, что едва ли соответствует требованиям комплаентности, предъявляемым к контрацептивным таблеткам, а пероральный метилтестостерон проявлял значительную гепатотоксичность и по этой причине давно снят с производства в большинстве стран мира [47]. Поэтому именно модифицированные формы тестостерона сегодня активно исследуются в качестве потенциальных пероральных мужских гормональных контрацептивов для приема 1 раз в день.

Одним из наиболее изученных и перспективных модифицированных андрогенов с точки зрения мужской гормональной контрацепции является диметандролон ундеканат (7 α ,11 β -диметил-19-нортестостерона ундеканат), или ДМАУ, который в организме метаболизируется под влиянием ферментов эстераз в ходе реакции гидролиза в активное лекарственное средство – диметандролон (ДМА), далее не подвергающийся никаким биохимическим трансформациям и связывающийся как с рецепторами андрогенов, так и с рецепторами прогестерона, что позволяет ДМАУ действовать как единая «мужская таблетка» с одним агентом без необходимости введения двух гормонов [48, 49]. Таким образом, благодаря своей одновременно андрогенной и прогестагенной активности ДМАУ обладает антигонадотропным действием, итогом которого являются обратимое снижение уровня эндогенного тестостерона, антигонадотропное действие, подавление сперматогенеза и контрацептивный эффект у мужчин [50]. ДМАУ пока остается экспериментальным средством и в настоящее время еще

не одобрен для клинического медицинского применения, хотя сегодня проводятся долгосрочные исследования для подтверждения безопасности и эффективности ДМАУ в качестве ежедневно принимаемого перорального мужского контрацептива. Предварительные результаты показали, что, поскольку препарат всасывается из кишечника не в кровь, а в лимфу, для максимального всасывания ДМАУ, вероятно, требуется сопутствующий прием пищи. Исследование различных доз (от 100 до 400 мг в сутки, принимаемых ежедневно в течение 28 дней подряд) показало, что ДМАУ безопасен и хорошо переносится здоровыми мужчинами. При этом уровни тестостерона и гонадотропинов в сыворотке крови были снижены до показателей, соответствующих эффективной контрацепции, причем у большинства мужчин, получавших 400 мг в сутки, сывороточные уровни ЛГ и ФСГ составили < 1 МЕ/мл, а уровень тестостерона был < 10 нг/дл. Несмотря на низкие «кастрационные» уровни тестостерона в сыворотке крови, лишь у немногих участников отмечены выраженные симптомы дефицита тестостерона. Из 100 мужчин, участвовавших в исследовании, примерно у 14 наблюдались легкие симптомы гипогонадизма (включая снижение либидо – у 8, эректильную дисфункцию – у 3, астению – у 2 и раздражительность – у 2 человек). Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что ДМАУ действует как мощный андроген вне яичек, поддерживая мужские вторичные половые признаки. Однако при ежедневном приеме ДМАУ наблюдались ограниченные андрогенные побочные эффекты, включая увеличение массы тела (1,5–3,8 кг), эритроцитоз (0,4–2%) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (6–15 мг/дл) по сравнению с плацебо. Некоторые мужчины, принимавшие ДМАУ в самой высокой дозе (400 мг в сутки), сообщали о легкой форме угревой сыпи и снижении либидо, но никаких объективных изменений в настроении или сексуальной функции отмечено не было, согласно проверенным анкетам. Кроме того, у всех испытуемых на фоне лечения сохранялись нормальные показатели маркеров печени и почек [50]. ДМАУ не является субстратом для 5 α -редуктазы, следовательно, не потенцируется и не инактивируется в тканях, которые экспрессируют этот фермент (кожа, волосные фолликулы и предстательная железа), поэтому ДМАУ потенциально может характеризоваться пониженным риском развития андрогенных побочных эффектов и андроген-зависимых состояний, таких как акне, алопеция, рост волос на теле, увеличение предстательной железы и повышение риска рака простаты по сравнению с тестостероном и некоторыми другими анаболическими стероидами [51]. Также достаточно давно тестируется форма ДМАУ для инъекций, эффекты которой в исследованиях на грызунах сопоставимы с таковыми таблетированной формы по андрогенному воздействию на состав тела, минеральную плотность костной ткани и уровень гонадотропинов в сыворотке крови [52]. Целью исследователей является разработка обратимого мужского

контрацептива длительного действия с интервалом введения 1 раз в 3–6 месяцев, который по своей комплаентности может стать препаратом выбора подавляющего большинства пользователей в будущем.

Препарат 11 β -метил-19-нортестостерон 17 β -додецилкарбонат (11 β -МНТДК) также рассматривается в качестве однокомпонентного мужского гормонального контрацептива [53]. Он сходен по структуре с ДМАУ и обладает как андрогенной, так и прогестагенной активностью. Как и ДМАУ, 11 β -МНТДК поддерживал андрогенный состав тела, минеральную плотность костной ткани и подавлял сывороточный уровень гонадотропинов в исследованиях на грызунах, а доклинические исследования продемонстрировали высокую печеночную безопасность при его пероральном приеме [53]. Доклинические исследования также выявили дозозависимый эффект подавления секреции гонадотропинов: при повышении суточной дозы с 100 до 800 мг уровень блокады гипофиза существенно усиливался, однако для ежедневного приема были выбраны дозы 200–400 мг в сутки при их хорошей переносимости. Редкие побочные эффекты включали усталость, головную боль, снижение либидо и эректильную дисфункцию, но все они были умеренно выраженными. Как и в случае с ДМАУ, были отмечены ожидаемые умеренные андрогенные побочные эффекты, включая увеличение веса, угревую сыпь, повышение гематокрита и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, а также снижение уровня ЛПВП [54].

Таким образом, и ДМАУ, и 11 β -МНТДК демонстрируют многообещающие результаты в качестве однокомпонентных пероральных мужских гормональных контрацептивов, однако необходимы дальнейшие исследования. Следует отметить, что *in vitro* ДМАУ является более мощным андрогеном, чем тестостерон, с более умеренным связыванием с рецепторами прогестерона, в то время как 11 β -МНТДК обладает более сбалансированной андроген-прогестинной активностью. Эти различия подразумевают, что при более длительном применении данные стероиды могут обладать несколько иной активностью и профилями побочных эффектов; таким образом, они разрабатываются параллельно, чтобы определить их относительную эффективность, переносимость и дозировку [54]. Если эффективность и безопасность этих агентов будут подтверждены в долгосрочных клинических исследованиях, можно ожидать появления революционной контрацептивной «мужской таблетки» уже в следующем десятилетии [55].

Закключение

Мужская гормональная контрацепция разрабатывается уже почти 50 лет, однако, несмотря на огромные усилия, потребность в расширении возможностей современной обратимой мужской гормональной контрацепции еще только предстоит удовлетворить. Проведенные к настоящему времени исследования предоставили важные сведения о допустимых пороговых

значениях концентрации сперматозоидов, превышающих уровень азооспермии, который не ставит под угрозу эффективность тестируемых в настоящее время мужских гормональных контрацептивов, а результаты предварительных доклинических исследований подтверждают, что мужская гормональная контрацепция эффективна, хорошо переносится большинством мужчин и при этом обратима. Многонациональные опросы показывают, что мужчины и женщины приветствуют развитие методов мужской контрацепции. Учитывая глобальное бремя любой непреднамеренной беременности для здоровья женщины и национальных систем здравоохранения во всех странах мира, а также до сих пор продолжающиеся мировые дебаты о допустимости абортов в этих случаях, крайне важно продолжать разработку и особенно внедрение в клиническую практику новых мужских гормональных противозачаточных средств.

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в разработке мужских гормональных контрацептивов на основе андрогенов и прогестинов как в монотерапии, так и в комбинации. Основные усилия ученых сегодня направлены на активное изучение новых модифицированных андрогенов для перорального приема, чтобы ускорить прогресс в данном направлении и, возможно, сделать заветную однокомпонентную «мужскую противозачаточную таблетку» реальностью уже в следующем десятилетии, а в конечном итоге – предоставить современным мужчинам более широкий арсенал обратимых средств мужской гормональной контрацепции, которой можно было бы по-разному пользоваться на протяжении всей жизни. Такие средства позволят мужчинам еще больше разделить ответственность за контрацепцию со своими партнершами-женщинами, что может оказать существенное влияние на обеспечение более продуманного планирования беременности.

Литература

- Chakole S., Akre S., Sharma K. et al. Unwanted teenage pregnancy and its complications: a narrative review. *Cureus*. 2022; 14 (12): e32662.
- Fowler J.R., Mahdy H., Jack B.W. Pregnancy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Apr 22.
- Abbe C.R., Page S.T., Thirumalai A. Male contraception. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93 (4): 603–613.
- Mishell D.R. Jr. Contraception. In: *Goldman's Cecil Medicine*. Ed. by L. Goldman, A.I. Schafer. Amsterdam: Elsevier, 2012: 1552–1555.
- Heinemann K., Saad F., Wiesemes M. et al. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 549–556.
- Thirumalai A., Amory J.K. Emerging approaches to male contraception. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (6): 1369–1376.
- Thirumalai A., Page S.T. Male hormonal contraception. *Annu. Rev. Med.* 2020; 71: 17–31.
- Thirumalai A., Page S.T. Androgens in male contraception. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 36 (5): 101627.
- World Health Organisation. Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 821–829.
- Liu S., Kciuk O., Frank M., Tyson N. Progestins of today and tomorrow. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2022; 34 (6): 344–350.
- Turner L., Conway A.J., Jimenez M. et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (10): 4659–4667.
- Lue Y., Wang C., Lydon J.P. et al. Functional role of progestin and the progesterone receptor in the suppression of spermatogenesis in rodents. *Andrology*. 2013; 1: 308–317.
- Liu P.Y., Swerdloff R.S., Anawalt B.D. et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1774–1783.
- Wang C., Festin M.P., Swerdloff R.S. Male hormonal contraception: where are we now? *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016; 5: 38–47.
- Wang C., Swerdloff R.S. Hormonal approaches to male contraception. *Curr. Opin. Urol.* 2010; 20 (6): 520–524.
- Liu P.Y., Swerdloff R.S., Christenson P.D. et al.; Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet*. 2006; 367: 1412–1420.
- Long J.E., Lee M.S., Blythe D.L. Update on novel hormonal and nonhormonal male contraceptive development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (6): e2381–e2392.
- Giwerzman A. Hormonal male contraception. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (24): 2770–2774.
- Page S.T., Amory J.K. The world needs better male contraceptives: what is taking so long? *FASEB J.* 2022; 36 (12): e22658.
- Page S.T., Blythe D., Wang C. Hormonal male contraception: getting to market. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 891589.
- Amory J.K. Male contraception. *Semin. Reprod. Med.* 2023; 41 (6): 297–286.
- Norcross N.R., Georgiou I., Johnston Z.C. et al. Male contraceptive development: a medicinal chemistry perspective. *Eur. J. Med. Chem.* 2022; 243: 114709.
- Faix A., Methorst C., Hupertan V., Huyghe E. Male contraception. *Prog. Urol.* 2023; 33 (13): 718–732.
- Grimes D.A., Lopez L.M., Gallo M.F. et al. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD004316.
- Louwagie E.J., Quinn G.F.L., Pond K.L., Hansen K.A. Male contraception: narrative review of ongoing research. *Basic Clin. Androl.* 2023; 33 (1): 30.
- Thirumalai A., Page S.T. Recent developments in male contraception. *Drugs*. 2019; 79: 11–20.

27. Soufir J.C., Meduri G., Ziyat A. Spermatogenic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 1708–1714.
28. McLachlan R.I., McDonald J., Rushford D. et al. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 α -reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception.* 2000; 62: 73–78.
29. Gu Y., Liang X., Wu W. et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1910–1915.
30. Finer L.B., Zolna M.R. Shifts in intended and unintended pregnancies in the United States, 2001–2008. *Am. J. Public Health.* 2014; 104 (Suppl. 1): S43–S48.
31. Zhang F.P., Pakarainen T., Poutanen M. et al. The low gonadotropin-independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 13692–13697.
32. Borrero S., Farkas A., Dehlendorf C., Rocca C.H. Racial and ethnic differences in men's knowledge and attitudes about contraception. *Contraception.* 2013; 88 (4): 532–538.
33. Johnson L., Barnard J.J., Rodriguez L. et al. Ethnic differences in testicular structure and spermatogenic potential may predispose testes of Asian men to a heightened sensitivity to steroidal contraceptives. *J. Androl.* 1998; 19 (3): 348–357.
34. Ilani N., Liu P.Y., Swerdloff R.S., Wang C. Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian J. Androl.* 2011; 13: 579–584.
35. Reddy V., Wurtz M., Patel S.H. et al. Oral contraceptives and stroke: foes or friends. *Front. Neuroendocrinol.* 2022; 67: 101016.
36. Zitzmann M. Would male hormonal contraceptives affect cardiovascular risk? *Asian J. Androl.* 2018; 20 (2): 145–148.
37. Gava G., Meriggiola M.C. Update on male hormonal contraception. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019; 10: 2042018819834846.
38. Evans M.C., Anderson G.M. The role of RFRP neurons in the allostatic control of reproductive function. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 15851.
39. Tom L., Bhasin S., Salameh W. et al. Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 476–483.
40. Bagatell C.J., Matsumoto A.M., Christensen R.B. et al. Comparison of a gonadotropin releasing hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 427–432.
41. Behre H.M., Kliesch S., Lemcke B. et al. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this nonaromatizable androgen alone. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2570–2577.
42. Page S.T., Amory J.K., Anawalt B.D. et al. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4374–4380.
43. Kumar N., Didolkar A.K., Monder C. et al. The biological activity of 7 α -methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone. *Endocrinology.* 1992; 130: 3677–3683.
44. LaMorte A., Kumar N., Bardin C.W., Sundaram K. Aromatization of 7 α -methyl-19-nortestosterone by human placental microsomes in vitro. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1994; 48: 297–304.
45. Von Eckardstein S., Noe G., Brache V. et al. A clinical trial of 7 α -methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5232–5239.
46. Martin C.W., Anderson R.A., Cheng L. et al. Potential impact of hormonal male contraception: crosscultural implications for development of novel preparations. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 637–645.
47. Nieschlag E., Hoogen H., Bolk M. et al. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception.* 1978; 18: 607–6614.
48. Attardi B.J., Pham T.C., Radler L.C. et al. Dimethandrolone (7 α ,11 β -dimethyl-19-nortestosterone) and 11 β -methyl-19-nortestosterone are not converted to aromatic A-ring products in the presence of recombinant human aromatase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008; 110: 214–222.
49. Attardi B.J., Hild S.A., Koduri S. et al. The potent synthetic androgens, dimethandrolone (7 α ,11 β -dimethyl-19-nortestosterone) and 11 β -methyl-19-nortestosterone, do not require 5 α -reduction to exert their maximal androgenic effects. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 122: 212–218.
50. Thirumalai A., Ceponis J., Amory J.K. et al. Effects of 28 days of oral dimethandrolone undecanoate in healthy men: a prototype male pill. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 2 (104): 423–432.
51. Гречина Г.А., Юсифова А., Яшин Д.С. и др. «The male pill» – инновационные лекарственные средства мужской контрацепции. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2021; 4 (106–2): 113–122.
52. Attardi B.J., Marck B.T., Matsumoto A.M. et al. Long-term effects of dimethandrolone 17 β -undecanoate and 11 β -methyl-19-nortestosterone 17 β -dodecylcarbonate on body composition, bone mineral density, serum gonadotropins, and androgenic/anabolic activity in castrated male rats. *J. Androl.* 2011; 32: 183–192.
53. Hild S.A., Attardi B.J., Koduri S. et al. Effects of synthetic androgens on liver function using the rabbit as a model. *J. Androl.* 2010; 31: 472–481.
54. Yuen F., Thirumalai A., Pham C. et al. Daily oral administration of the novel androgen 11 β -MNTDC markedly suppresses serum gonadotropins in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (3): e835–e847.
55. Wang C., Meriggiola M.C., Amory J.K. et al. Practice and development of male contraception: European Academy of Andrology and American Society of Andrology guidelines. *Andrology.* 2023 Sep 20. doi: 10.1111/andr.13525. Online ahead of print.