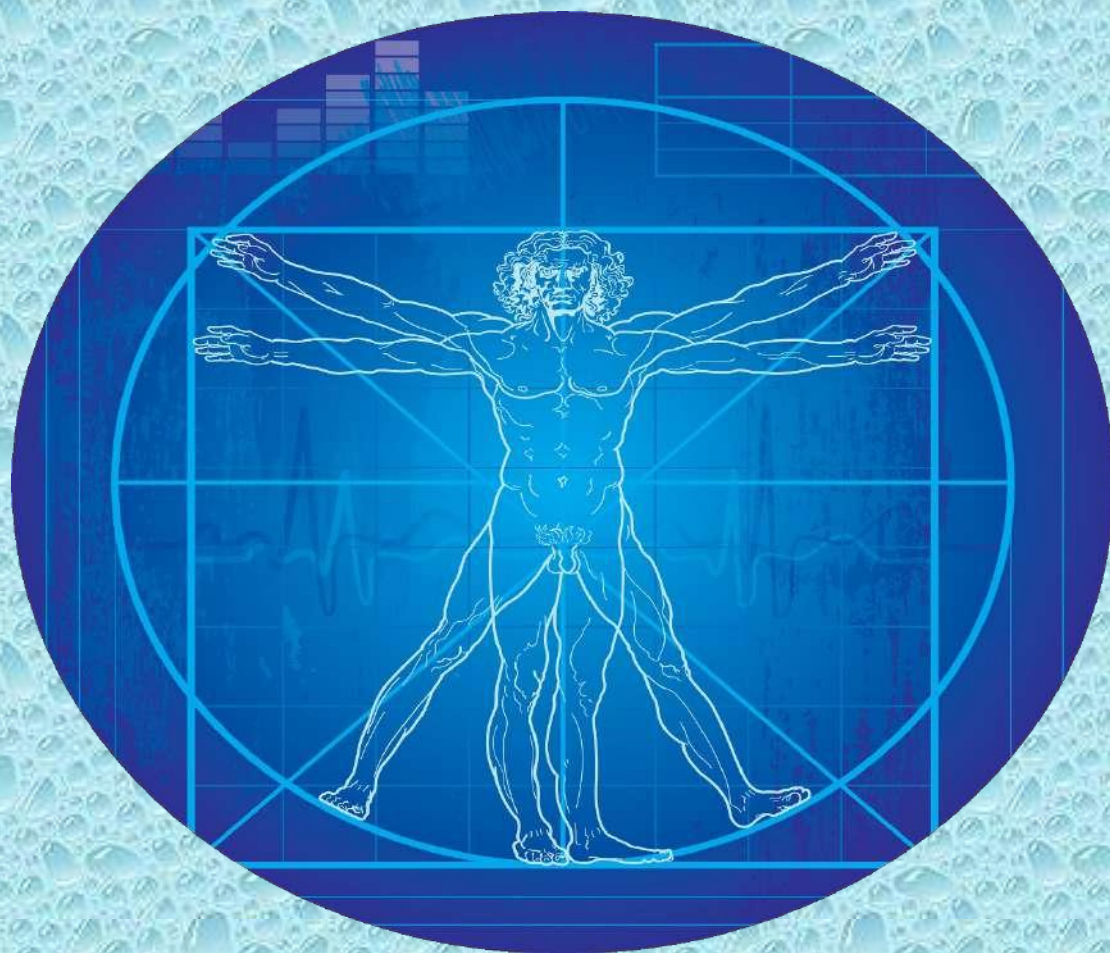


И.А.ТЮЗИКОВ



МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ:
прошлое, настоящее, будущее

ЯРОСЛАВЛЬ 2024

УДК 615.477.86.

ББК 56.9.

Т 98

Автор:

Тюзиков Игорь Адамович – врач уролог–андролог Медицинского Центра «Тандем–Плюс», кандидат медицинских наук, профессор Российской Академии естествознания (РАЕ), Заслуженный работник науки и образования, лауреат Серебряной медали им. В.И. Вернадского за выдающийся вклад в отечественную науку (**Ярославль**)

Мужская контрацепция: прошлое, настоящее, будущее / Ярославль, 2024. 192 с. (табл., илл.).

В книге рассматривается одна из наиболее актуальных, но до сих пор практически неразработанных с клинической точки зрения проблем планирования семьи – мужская контрацепция. Экономическое бремя и тяжелые последствия непреднамеренной беременности для женщин очевидны, поэтому за последние 70 лет было разработано и внедрено множество методов женской контрацепции. В то же самое время мужская контрацепция до сих пор практически ограничена механическим барьерным (использование презерватива) и хирургическим (вазэктомия) методами предотвращения непреднамеренной беременности, предложенными еще в XVIII и XIX веках, соответственно. Однако, бурное развитие эндокринологии, биохимии, фармакологии и производственных технологий в последние два десятилетия привели к существенному ускорению исследований в данном направлении в большинстве стран мира. В книге представлена современная научная информация о доступных и разрабатываемых методах мужской контрацепции, представлена их классификация и подробное описание механизмов контрацептивного эффекта каждого из методов.

Книга предназначена для врачей любых специальностей, занимающихся вопросами планирования семьи.

ISBN 978-5-600-04121-9

УДК 615.477.86.

ББК 56.9.

©Тюзиков И.А. 2024 (текст)

Оглавление

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА	9
1.1. Нормальная физиология сперматогенеза	9
1.2. Эндокринология сперматогенеза: классическая концепция.....	20
1.3. Эндокринология сперматогенеза: полигормональная концепция	24
Эстрогены и сперматогенез	25
Прогестерон и сперматогенез.....	27
Пролактин и сперматогенез	28
Витамин D и сперматогенез	30
Тиронины и сперматогенез	32
Окситоцин и сперматогенез	35
Вазопрессин и сперматогенез	37
Инсулин и сперматогенез.....	38
Гормоны жировой ткани (адипокины) и сперматогенез.....	41
Хроническое воспаление (цитокины) и сперматогенез	48
Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСТУПНЫХ И РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ МЕТОДОВ МУЖСКОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ	54
2.1. Классификация и сравнительная характеристика методов мужской контрацепции.....	54
2.2. Современные тренды разработки мужской контрацепции	59
Глава 3. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	62
3.1. Половое воздержание (половая абстиненция)	62
3.2. Прерванный половой акт (Coitus interruptus).....	68
3.3. Метод лактационной аменореи	71
3.4. Методы, основанные на отслеживании фертильности (МОФ).....	72
Календарный (ритмический) метод, или метод Кнауса-Огино	72
Метод стандартных дней.....	73
Метод измерения базальной температуры	74
Метод цервикальной слизи (цервикальный метод, метод Биллингса).....	75
Симптомтермальный метод.....	78

Глава 4. МЕХАНИЧЕСКАЯ (БАРЬЕРНАЯ) МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ.....	81
Глава 5. ФИЗИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ.....	86
5.1. Воздействие на яички теплом (тепловая контрацепция)	86
5.2. Воздействие на яички ультразвуком (ультразвуковая контрацепция).....	89
Глава 6. ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	93
6.1. Хирургическая мужская контрацепция (вазэктомия)	93
6.2. Вазэктомия и риск рака предстательной железы.....	96
6.3. Законодательные основы проведения вазэктомии в РФ.....	101
6.4. Малоинвазивная мужская контрацепция	105
Вазоокклюзивный гель (гель для обструкции семявыносящего протока)	105
Клапан семявыносящего протока	110
Внутрипротоковое устройство	112
Глава 7. ГОРМОНАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ.....	114
7.1. Механизм действия и гормональный состав	114
7.2. Скорость «выключения» и «включения» сперматогенеза.....	124
7.3. Расово-этнические особенности эффектов мужской гормональной контрацепции.....	126
7.4. Побочные эффекты мужской гормональной контрацепции.....	130
7.5. Мужская гормональная контрацепция: перспективные гормональные агенты	132
Антагонисты ГнРГ	132
Новые модифицированные андрогены	133
Глава 8. НЕГОРМОНАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	139
8.1. Экспериментальные лиганды, влияющие на сперматогенез.....	140
Ингибиторы сигнальных путей ретиноевой кислоты.....	140
Ингибиторы специфичной для яичек серин/треонин-киназы	143
Ингибиторы специфичного для яичек бромодоменного белка.....	146
8.2. Экспериментальные лиганды, нарушающие взаимодействие клеток Сертоли с зародышевой клеткой (сперматогонией)	147
Адьюдин.....	147
Гамендазол и H2-гамендазол.....	149
Инденопиридин	150
8.3. Экспериментальные лиганды, влияющие на созревание сперматозоидов.....	150
Ингибиторы эпидидимальной протеазы (EPPIN).....	150
Кальциневрин.....	151
8.4. Экспериментальные лиганды, влияющие на функции сперматозоидов	152
Ингибиторы ионных Ca ²⁺ -каналов сперматозоидов CatSper	152
Ингибиторы ионных K ⁺ -каналов сперматозоидов KSper.....	155
Ингибиторы Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы	156
Ингибиторы аденилатциклазы	157

Ингибиторы специфичного для сперматозоидов Na^+/H^+ -обменника	159
Переносчики растворенного вещества (slc26)	160
Ингибиторы лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	161
8.5. Контрацептивные ингредиенты на основе растительных экстрактов	162
Гендарусин А и В	164
Госсипол.....	164
Куркумин.....	166
Триптолид.....	167
Глава 9. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ.....	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСАТ – антиспермальные антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГнИГ – гонадотропин-ингибирующий гормон

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ – дигидротестостерон

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПСА – простат-специфический антиген

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РПЖ – рак предстательной железы

Т – тестостерон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Трансмембранный регулятор муковисцидоза)

FDA – U. S. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, или Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)

EMA – European Medicines Agency (Европейское Медицинское Агентство)

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире ежегодно протекает более 200 миллионов беременностей, из которых около 40 % являются непреднамеренными, то есть или нежелательными, или несвоевременными, или незапланированными [49, 123], поэтому каждая пара сегодня должна иметь возможность четко планировать желаемую беременность заранее и выбирать время, когда она будет к ней готова. Это связано с целым рядом объективных и субъективных причин, в том числе с тем, что любая непреднамеренная беременность представляет высокий риск для здоровья женщины и связана со значительным экономическим бременем на системы национального здравоохранения практически во всех странах мира [33].

Эффективное регулирование репродуктивной функции стало возможным только с разработкой и внедрением в широкую практику различных методов предохранения от непреднамеренной беременности (методов контрацепции). Традиционными потребителями контрацептивных средств сегодня являются женщины, что неудивительно, если учесть, что за последние 70 лет было разработано множество вариантов и средств женской контрацепции, современное разнообразие которой уже давно является клинической реальностью [246].

В отличие от этого мужская контрацепция до сих пор практически ограничена механическим барьерным (использование презерватива) и хирургическим (вазэктомия) методами предотвращения непреднамеренной беременности в паре, к применению которых в течение своей жизни прибегает около 16–20 % мужчин [18]. Возникает вопрос: если бы было доступно больше мужских методов контрацепции, стали бы мужчины ими пользоваться и доверяли бы им в этом их партнерши-женщины?

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 [112]. Опросы также показывают, что молодые люди более охотно используют мужские методы контрацепции [78, 200]. Частота использования мужской контрацепции также варьируется в зависимости от страны и демографического фона, например, сообщалось о более широкой ее приемлемости среди мужчин с высшим образованием и стабильной занятостью [217].

Достижения в области мужской контрацепции исторически тормозились из-за высокой частоты отказов, проблемных побочных эффектов и предполагаемых рыночных ограничений. Однако возросший интерес к надежным и обратимым вариантам мужской контрацепции привел к возобновлению усилий по внедрению новых противозачаточных средств для мужчин. Таким образом, по мнению экспертов, в настоящее время существует глобальная потребность в разработке и внедрении новых эффективных методов мужской контрацепции [249].

В настоящее время проводятся многочисленные экспериментальные и доклинические исследования различных гормональных и негормональных лигандов 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 [253].

К сожалению, несмотря на все усилия ученых, на мировом фармацевтическом рынке до сих пор не появилось ни одного одобренного органами медицинского и фармакологического надзора нового препарата мужской гормональной контрацепции, а традиционными легитимными методами мужской контрацепции остаются мужские презервативы и вазэктомия. В данной книге предпринята попытка систематизировать новейшую научную информацию о продвижении исследований в области разработки новых эффективных и безопасных методов мужской контрацепции.

Глава 1. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

1.1. Нормальная физиология сперматогенеза

Сперматогенез – это процесс, при котором гаплоидные сперматозоиды развиваются из половых клеток в семенных канальцах яичка. Он является формой гаметогенеза, характерного для особей мужского пола, в отличие от овогенеза, или ооцитогенеза (процесса созревания яйцеклетки, или ооцита) у представительниц женского пола.

В ходе сперматогенеза выделяют 4 стадии:

- размножение,
- рост,
- созревание,
- формирование [214].

Сперматогенез не происходит одновременно во всех отделах всех семенных путей. Они диффузно разбросаны по семенным канальцам яичек (общая их протяженность в одном яичке достигает 700 км) таким образом, что одни очаги сперматогенеза активны, а другие в то же время находятся в спящем состоянии. Затем происходит переключение активности участков сперматогенеза – в одних он затухает, в других, наоборот, активизируется.

Полный цикл жизни сперматозоидов составляет около 70–90 дней, то есть полное обновление сперматозоидов происходит примерно 1 раз в 3 месяца [2]. Этот факт важно учитывать при оценке эффективности проводимой терапии мужского бесплодия, в ходе которой выполнение контрольной спермограммы чаще, чем 1 раз в 3 месяца не имеет научного и логического обоснования.

Стадия размножения происходит путем митотического деления исходных стволовых клеток (сперматогониев) с образованием последующих клеточных типов герминативных клеток [11]. Сперматогонии составляют всего 0,03 % клеток сперматогенного ряда.

Морфологически различают два типа сперматогониев: А и В. В свою очередь, сперматогонии типа А различаются по степени конденсации хроматина на темные (конденсированные) и светлые (диффузные) клетки [10]. Темные сперматогонии представляют собой резервные стволовые клетки и в обычных условиях не проявляют пролиферативной активности. В процессе сперматогенеза делятся только светлые сперматогонии, которые являются полустволовыми клетками и способны давать начало сперматогониям типа В, которые, в свою очередь, проходят несколько митотических делений, дифференцируясь в сперматоциты I порядка [10] (рис. 1.1).

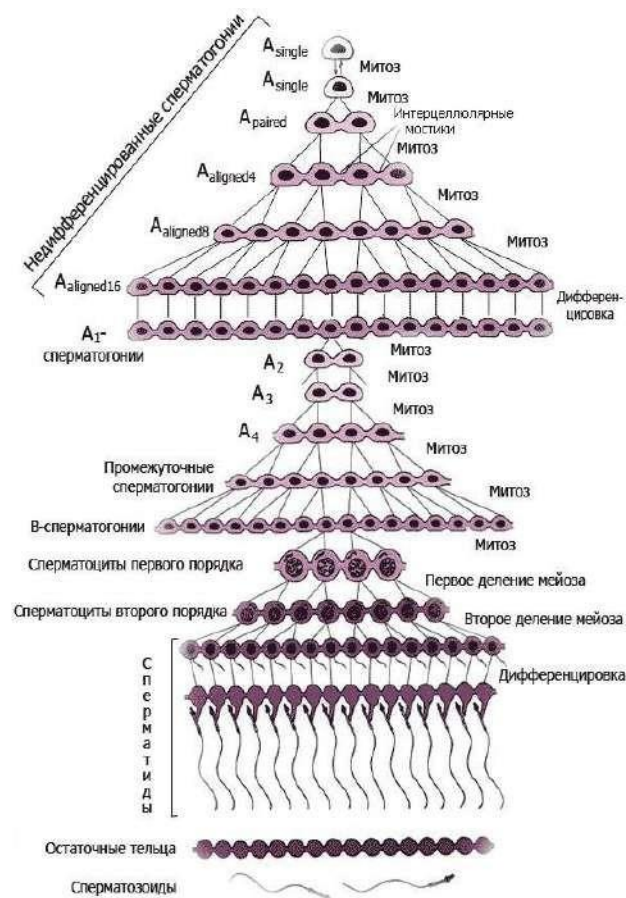


Рис. 1.1. Схема этапов сперматогенеза [10].

Стадия роста заключается в увеличении в размерах сперматоцитов I порядка в порядке прохождения ими интерфазы мейоза.

Стадия созревания включает два последовательных деления мейоза. После первого деления (редукционного) из сперматоцита I порядка образуются два сперматоцита II порядка. Профаза I мейоза занимает достаточно много времени, поэтому первичный сперматоцит – самый долгоживущий. Вторичные сперматоциты живут недолго (в среднем 1,1–1,7 дня). Они входят во второе деление мейоза (эквационное), образуя сперматиды. Сперматоциты II порядка вдвое, а сперматиды вчетверо меньше по объему сперматоцитов I порядка [10]. В сперматогониях и сперматоцитах I порядка диплоидный набор хромосом ($2n=46$), в сперматиде число хромосом гаплоидное ($n=23$) [10].

Следующая наиболее сложная стадия формирования сперматозоидов (спермиогенез) характеризуется преобразованием сперматид в сперматозоиды. На этой стадии будущий сперматозоид приобретает свойственные высокоспецифичные черты, происходит конденсация хроматина, который становится генетически инертным, а также наблюдается перемещение органелл клетки. Так, аппарат Гольджи смещается к ядру и образует акросому – вакуоль, заполненную протеолитическими ферментами, меняется химический состав плазматической мембраны [10].

После смещения на апикальный конец клетки центриоли перемещаются на противоположный полюс и располагаются одна ближе к ядру, а другая – дистальнее [46]. Проксимальная центриоль будет участвовать в формировании веретена первого деления в ходе дробления зиготы, а из дистальной начинает образовываться жгутик, внутри которого формируется аксонема. Вокруг основания жгутика в виде спиралей располагаются митохондрии [10] (рис. 1.2).

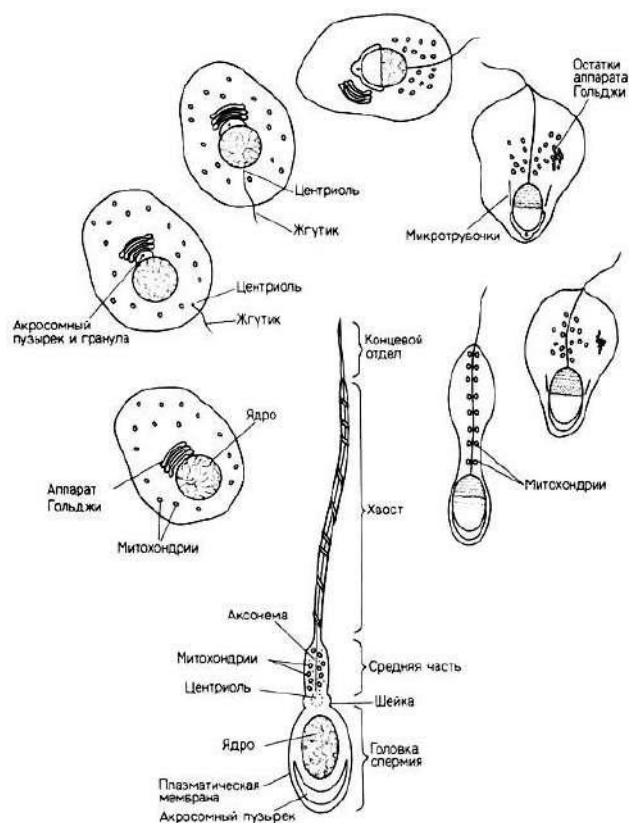


Рис. 1.2. Этапы спермиогенеза [10].

Параллельно с описанными процессами происходит высвобождение гамет в просвет канальца, в ходе которого активную роль играют клетки Сертоли. Они способны совершать клеточные движения по мере продвижения сперматид к просвету канальца. Происходящие от одних и тех же сперматогониев сперматиды остаются соединенными мостиками, которые облегчают транспорт цитоплазматических продуктов. После разрушения межклеточных мостиков зрелые сперматиды отсоединяются от сперматогенного эпителия и становятся свободными клетками, называемыми сперматозоидами. В процессе высвобождения в сперматозоиде могут оставаться фрагменты цитоплазмы клеток Сертоли, именуемые цитоплазматическими каплями. Обнаружение таких капель в гаметах, содержащихся в сперме, свидетельствует об их незрелости [8].

После этого сперматозоиды последовательно проходят по прямым семенным канальцам, сети яичка (Галерова сеть) и через выносящие каналы поступают в головку придатка яичка, где бо льшая часть жидкости, в которой транспортировались сперматозоиды, всасывается, повышая их концентрацию в 10–

100 раз. Эпителий придатка секретирует жидкость, в которой сперматозоиды находятся во взвешенном состоянии [4].

По мере того как вновь образованные сперматозоиды проходят через отделы придатка яичка (тело и хвост), они подвергаются различным модификациям, в том числе изменениям поверхностного заряда, состава мембранных белков, иммунореактивности, содержания фосфолипидов и жирных кислот, активности аденилатциклазы и др. Основной энергетический субстрат сперматозоида на этом этапе – это ацетилкарнитин, входящий в состав секрета придатка яичка.

Многие из этих изменений, по-видимому, призваны улучшить структурную интеграцию мембраны сперматозоидов и их оплодотворяющую способность. В то же время имеются сведения о том, что сперматозоиды, которые никогда не проходили через придаток яичка, сохраняют способность к оплодотворению яйцеклетки *in vitro* [2, 10]. Сперматозоиды, находящиеся в яичке и его придатке, слабо подвижны или вовсе неподвижны и, следовательно, неспособны к оплодотворению яйцеклетки.

В строении зрелой мужской половой клетки выделяют головку, шейку и хвост, длина его около 50–60 мкм. Головка сперматозоида овальной формы, в ней располагается ядро, окруженное тонким слоем протоплазмы. В шейке находится видоизмененная centrosома, которая после оплодотворения будет играть важную роль в дроблении зиготы.

Характерные параметры нормального сперматозоида: овальная головка длиной 4–6 мкм и шириной 2–4 мкм, акросома занимает 40–60 % головки, отсутствие дефектов шейки и хвоста, цитоплазматическая капля не должна превышать по размеру головку. Хвост представлен протоплазмой и наделен локомоторными функциями, прежде всего он обеспечивает передвижение по женским половым путям со скоростью около 2–3 мм/мин. [10].

Самая длинная часть хвоста представляет собой важнейшую часть аппарата движения. Девять грубоволокнистых фибрилл наружного кольца уменьшаются в толщине и, в конце концов, исчезают, оставляя только внутренние фибриллы на аксиальном стержне на протяжении почти всей длины основного

отдела. Фибриллы основного отдела окружены фиброзной оболочкой хвоста, состоящей из разветвленных и анастомозирующих между собой полукруглых тяжей, удерживаемых вместе за счет прикрепления к двум полоскам, тянущимся по обеим сторонам хвоста на всем его протяжении. Хвост заканчивается концевым отделом длиной 4–10 мкм и диаметром менее 1 мкм [126]. Столь малый диаметр обусловлен отсутствием наружной фиброзной оболочки и дистальным истончением микротрубочек. Для нормальных сперматозоидов характерно прогрессивно-поступательное движение со спиральным вращением вокруг своей оси. Отсутствие подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) может быть вызвано нарушениями аксонемы и микротрубочек [3].

Сперматозоиды бывают двух видов: носители половых X- и Y-хромосом, причем сперматозоиды, несущие X-хромосому, отличаются более крупными размерами [8, 10]. Исследования последних лет свидетельствуют о росте числа генетически обусловленных форм нарушения репродуктивной функции у мужчин, которые часто связаны со структурными и количественными аномалиями кариотипа, микроделециями в Y-хромосоме. Мутации генов, например, гена CFTR, участвующих в сперматогенезе или формировании репродуктивной системы мужчин, также во многих случаях являются причиной нарушения фертильности [10]. В отличие от большинства млекопитающих у человека регистрируется наибольший процент морфологически аномальных спермиев [10, 126].

Основные молекулярные нарушения сперматогенеза можно отнести к двум различным группам: изменения в сперматидных органеллах, влияющие на дальнейшее развитие сперматозоида, и самостоятельные нарушения структуры формирующегося сперматозоида. Во время семяизвержения (эякуляции) выделяется от 2 до 5 мл спермы, в которой содержится от 60 до 200 млн сперматозоидов [168]. При эякуляции сперматозоиды, вышедшие из хвоста придатка яичка, смешиваются с секретами добавочных желез (семенных пузырьков, предстательной железы) в определенной последовательности и приобретают подвижность.

Эякулят, выделяемый во время полового акта, состоит из сперматозоидов и жидкой части, представляющей собой секрет слизистой семенных протоков (около 10 % от общего количества), предстательной железы (около 30 %) и семенных пузырьков (почти 60 %), выделяющийся при эякуляции в последнюю очередь и служащий для разжижения спермы при прохождении через семявыбрасывающий проток и уретру. Сперматозоиды первой порции эякулята характеризуются существенно лучшей подвижностью и выживаемостью, чем сперматозоиды последующих порций [168].

Второй этап в жизненном цикле сперматозоида может проходить в женском организме. В ходе эякуляции сперма извергается в область наружного отверстия цервикального канала и заднего свода влагалища. При этом в этот момент сперматозоиды еще не обладают оплодотворяющей способностью, которая достигается в результате процесса капацитации под действием секретов женских половых путей. Вследствие высокой кислотности влагалищного содержимого ($pH=4,0$) большинство мужских гамет, включая патологические, погибают именно в это время и фагоцитируются [181].

Оставшиеся сперматозоиды быстро проникают в слизь, которая выделяется из цервикального канала во время полового акта под влиянием сокращений мышц шейки матки. Слабощелочная реакция цервикальной слизи способствует повышению двигательной активности сперматозоидов. Они проникают через канал шейки матки в ее тело со скоростью 3–4 мм/мин, после чего дозированно поступают в маточные трубы. Простагландины, содержащиеся в сперме (источник – простатический секрет), активируют сократительную активность миометрия и гладкомышечных клеток маточных труб, что также важно для адекватного продвижения гамет [5, 10].

Существенную роль в продвижении сперматозоидов играют движения ресничек эпителия маточных труб, а также положительный реотаксис – способность двигаться против тока секрета половых путей. Чем дальше сперматозоид продвигается в женском организме, тем меньше он контактирует со спермальной плазмой, что подготавливает его к возможной встрече с яйцеклеткой. Из-

вестно, что сперматозоиды капацитируются порциями на период 1–4 часа, за счет чего постоянно происходит смена пула гамет, готовых к оплодотворению яйцеклетки.

Цервикальная слизь на протяжении всего овариально-менструального цикла может значительно осложнять сперматозоидам продвижение в само тело матки. Дело в том, что оптимальный состав цервикальной слизи формируется лишь к моменту овуляции в основном под влиянием эстрогенов яичников. В этот период мицелии слизи формируют своеобразные спиралевидные цепочки, ориентированные по силовым линиям магнитного поля Земли. Достигнув, таким образом, тела матки, оставшиеся сперматозоиды попадают в благоприятную среду, где они могут сохранять свою жизнеспособность до 3–4 дней. Кроме того, среда матки оказывает на мужские половые клетки активирующее действие, увеличивая их мобильность [10, 168].

Также под влиянием прогестерона, во-первых, снижается содержание стерина в плазмалемме сперматозоидов (что увеличивает ее проницаемость), во-вторых, повышается внутриклеточная концентрация ионов кальция, бикарбоната и супероксидного радикала (что приводит к активации аденилатциклазы). В результате этого в клетке увеличивается содержание цАМФ и происходит цАМФ-зависимое фосфорилирование тирозина мембранных и цитозольных белков, что крайне важно для последующего связывания сперматозоида с блестящей оболочкой [113, 302].

После вышеописанных изменений капацитированные сперматозоиды готовы к оплодотворению. Начинается хемотаксис, то есть распознавание яйцеклетки по выделяемым сигнальным молекулам-гамонам. Результатом капацитации является способность сперматозоидов к акросомной реакции, включающая сложные ультраструктурные и биохимические изменения, происходящие на поверхности головки сперматозоида: слияние плазмалеммы с наружной акросомальной мембраной, формирование гибридных мембранных пузырьков и потеря акросомальной шапочки. В процессе акросомной реакции вначале набухает передняя часть акросомного чехлика. Затем слияние мембран ведет к по-

следующему сбрасыванию чехлика (вакуолизация) и выбросу содержимого акросомы.

В результате акросомной реакции происходит выброс протеолитических ферментов, таких как гиалуронидаза, акрозин и эстераза. Вышеуказанные ферменты, течение трубного секрета и сверхактивная подвижность капацированных сперматозоидов облегчают прохождение клеток через лучистый венец яйцеклетки, причем для рассеивания и разрыхления слоя фолликулярных клеток необходимо большое количество сперматозоидов [47]. Затем сперматозоиды соприкасаются с блестящей зоной, рецепторы их головки взаимодействуют с лигандами яйцеклетки, акросома сливается с блестящей оболочкой и изливает свое содержимое, растворяя ее [10] (рис. 1.3).

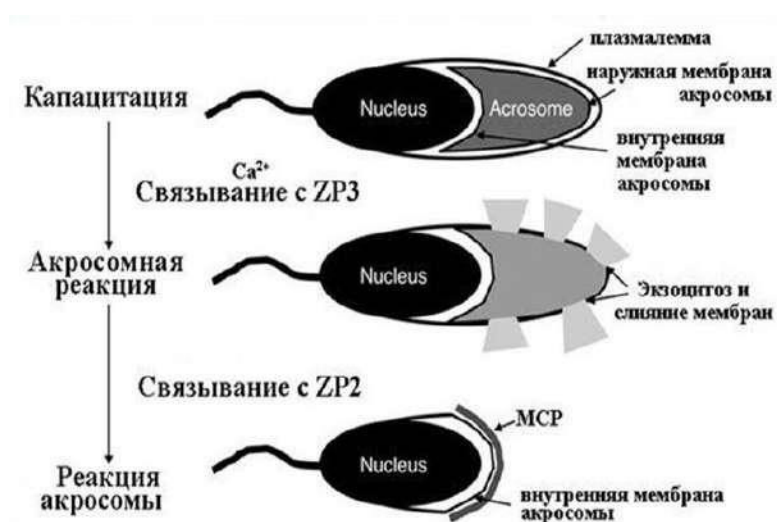


Рис. 1.3. Схема акросомной реакции сперматозоидов [10].

Условные обозначения:

ZP2 – Zona pellucida sperm-binding protein 2

(белок, связывающий сперматозоиды, в прозрачной зоне 2);

ZP3 – Zona pellucida sperm-binding protein 3

(белок, связывающий сперматозоиды, в прозрачной зоне 3);

Nucleus – ядро; Acrosome – акросома

Слияние происходит при условии адекватного взаимодействия с белками блестящей оболочки ZP3 и ZP4, строение которых видоспецифично, благодаря чему акросомная реакция может развиваться только при взаимодействии гамет представителей одного вида [186]. Снаружи образуется бугорок оплодотворения – участок цитоплазмы яйцеклетки, к которому прикрепляется только один

сперматозоид, после чего плазматические мембраны яйцеклетки и сперматозоида сливаются путем образования цитоплазматического мостика. В цитоплазму ооцита проникают ядро и центриоль сперматозоида, а мембрана сперматозоида становится единой с плазмалеммой яйцеклетки. Жгутик сперматозоида отсоединяется и рассасывается. Вокруг яйцеклетки образуется блок полиспермии, препятствующий проникновению других сперматозоидов [186].

Блок полиспермии обеспечивается кортикальной реакцией яйцеклетки, которая сопровождается повышением уровня ионов кальция в ооплазме и проявляется сокращением цитоплазмы с последующим выделением плотных кортикальных гранул в перивулярное пространство, а также электрической реакцией, быстро распространяющейся по ооцитной мембране и разрушающей лиганды *zona pellucida*.

При этом критичным фактором для осуществления этих событий является осцилляция концентрации ионов кальция в ооците, вызванная сперматозоидом. На данный момент считается, что триггером этой осцилляции является фосфолипаза С типа j (PLC-j), и показано, что ее недостаточность или дефектность вследствие мутаций приводит к снижению фертильности мужчин [226].

Головка сперматозоида с гаплоидным ядром превращается в мужской пронуклеус, женское ядро – в женский. Пронуклеусы сливаются, формируется диплоидная зигота, которая дробится митотически. Таким образом, лишь один из нескольких миллионов сперматозоидов осуществляет один из важнейших процессов на Земле – оплодотворение. Остальные сперматозоиды после акросомной реакции сохраняют активность только 2–3 часа, и если они не встретятся с яйцеклеткой, то утратят способность к оплодотворению и погибнут [226].

Таким образом, одна часть сперматозоидов, попавших в женский организм, просто вытекают из влагалища вместе со спермой, другие погибают из-за высокой кислотности выделений влагалища, третьи погибают на пути продвижения к маточным трубам (они всасываются слизистой оболочкой матки, где происходит их фагоцитоз), а четвертые (наиболее активные, что важно учитывать в судебно-медицинской практике) вообще могут достичь брюшной полост-

ти, где они также фагоцитируются и лизируются в течение 20 часов. Погибшие сперматозоиды разлагаются, и определенная часть продуктов распада выходит из влагалища и удаляется при промывании [10].

Продолжительность жизни сперматозоидов значительно варьирует – все зависит от среды, в которой находится сперматозоид, и физиологических факторов, которые оказывают на него воздействие.

В мужском организме сперматозоиды образуют скопления в придатках семенников до момента эякуляции, но если эякуляции не происходит, то здесь же они и погибают, затем образуются новые мужские половые клетки.

После выхода из мужского организма на воздухе сперматозоиды практически сразу (в течение 15–20 минут) гибнут от яркого света, высокой или низкой температуры окружающей среды, но при комнатной температуре и отсутствии прямых солнечных лучей сохраняют жизнеспособность 3–4 часа [241]. Оплодотворение возможно, например, при механическом занесении спермы с салфетки, рук или белья на женские половые органы. На поверхности тела, как правило, сперматозоиды также активны в течение нескольких часов и сохраняют способность к оплодотворению яйцеклетки некоторое время после высыхания (в среднем не более получаса).

Во влагалище из-за преобладания кислой среды сперматозоиды живут недолго – 1–2 часа [235]. При продвижении в шейку матки продолжительность их жизни возрастает до 3–5 дней в зависимости от фазы овариально-менструального цикла, бывает, что сперматозоид может находиться в маточной трубе до 8 дней, утратив при этом свою способность к оплодотворению. Причем до акросомной реакции капацированные сперматозоиды способны к оплодотворению на протяжении 24 часов, а после ее прохождения сперматозоиды активны всего 2–3 часа. В наиболее благоприятных условиях, когда сперматозоиды находятся в цервикальной слизи на фоне высокого содержания эстрогенов в организме, оплодотворяющая способность сперматозоидов сохраняется до 2 суток после эякуляции [235].

Таким образом, жизненный цикл сперматозоида довольно сложный, во многом зависящий от главного предназначения мужской половой клетки. На сегодняшний день он полностью не изучен, как и процессы, происходящие в ходе его развития, созревания, участия в оплодотворении.

Очевидно, что введение новых функциональных маркеров, которые могли бы являться однозначным способом оценки фертильности сперматозоидов человека, является крайне необходимым. Несомненно, что сперматозоид, как и яйцеклетка, является главным звеном в онтогенезе, поэтому для нивелирования проблем бесплодия и пренатальных патологий необходимо дальнейшее изучение его жизненного цикла.

1.2. Эндокринология сперматогенеза: классическая концепция

Процесс сперматогенеза инициируют и регулируют гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Гонадотропин-рилизинг-гормон¹ выделяется гипоталамусом в пульсирующем ритме и воздействует на гипофиз, стимулируя секрецию лютеинизирующего гормона² и фолликулостимулирующего гормона³. При этом ФСГ преимущественно воздействует на клетки Сертоли, а ЛГ – на клетки Лейдига тканей яичка. На зародышевых клетках рецепторы к тестостерону не обнаруживаются, и андрогены, секретируемые клетками Лейдига, действуют через рецепторы клеток Сертоли; тестостерон, образующийся в клетках Лейдига, ингибин и эстрогены, получившиеся в результате ароматизации тестостерона, действуют в клетках Сертоли и, в свою очередь, воздействуют на гипоталамус, регулируя секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи [7].

У человека развитие сперматогоний, мейоз и процесс отделения сперматид от клеток Сертоли (спермиация) главным образом контролируют ФСГ и тестостерон [162]. Популяция клеток Сертоли формируется к раннему постна-

¹ ГнРГ.

² ЛГ.

³ ФСГ.

тальному периоду и является важнейшей составляющей сперматогенеза у взрослых мужчин. Для процесса спермиации необходимо наличие определенной популяции клеток Сертоли, которая формируется к пубертатному возрасту (11–13 лет) [1, 304].

В процессе сперматогенеза клетки Сертоли проходят стадию пролиферации, и многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* показано, что ФСГ является основным регулятором этого процесса. Известно, что популяция клеток Сертоли у взрослого мужчины неизменна и не зависит от колебаний уровня гормонов в постпубертатном периоде [304] (рис. 1.4).

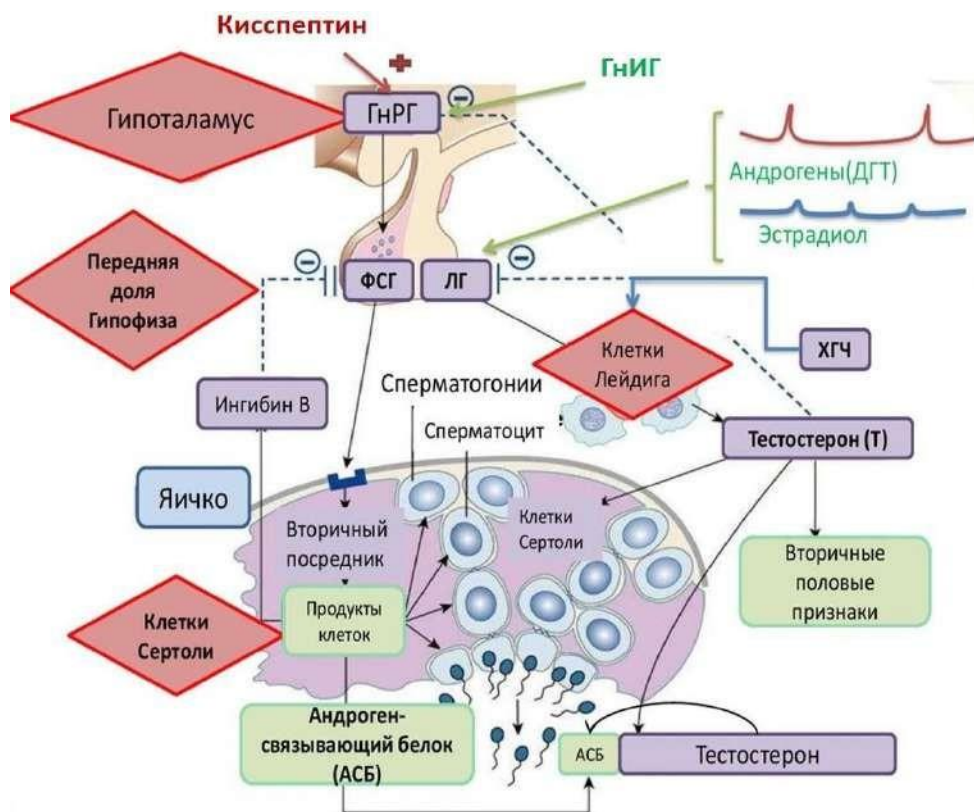


Рис. 1.4. Схема гормональной регуляции сперматогенеза [304].

Условные обозначения:

- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон;
- ГНИГ – гонадотропин-ингибирующий гормон;
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;
- ЛГ – лютеинизирующий гормон;
- ХГЧ – хорионический гонадотропин;
- ДГТ – дигидротестостерон.

Тем не менее при изучении мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом выяснили, что клетки Сертоли сохраняют пролиферативную активность и могут приобретать черты, свойственные незрелым клеткам Сертоли [228].

Численность зародышевых клеток определяется балансом между их апоптозом и пролиферацией. В препубертатном периоде происходит гибель 70 % сперматогоний, которая необходима для формирования правильного соотношения между клетками Сертоли и зародышевыми клетками.

Ранее предполагали, что количество зародышевых клеток контролируют только клетки Сертоли, однако при пересадке зародышевых клеток крысы в яичко бесплодного самца мыши оказалось, что зародышевые клетки в отсутствие клеток Сертоли самостоятельно определяют время и этапность протекания сперматогенеза [207].

Клетки Лейдига вырабатывают тестостерон под действием ЛГ, последний оказывает биологическое действие на сперматогенез через андрогеновые рецепторы, расположенные на клетках Сертоли [271].

ФСГ оказывает свое действие через G-ассоциированные рецепторы к ФСГ, находящиеся на мембране клеток Сертоли. Взаимодействие ФСГ с рецептором клетки Сертоли активирует циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу, MAP-киназу, кальций, фосфатидилинозитол-3киназу, фосфорилазу A2 и другие сигнальные пути.

Под влиянием ФСГ в клетках Сертоли повышается активность ароматазы, способствующей конверсии андрогенов в эстрогены, а также вырабатываются ингибин В и активин. Именно ингибин В является ключевой субстанцией для обеспечения процессов обратной связи в регуляции секреции гипофизарного ФСГ [165].

При изолированном поражении клеток Сертоли, возникающем после радио или химиотерапии, дефицит ингибина сопровождается значительным повышением ФСГ, в то время как уровень ЛГ остается в пределах нормальных значений. ФСГ регулирует также количество андрогеновых рецепторов и анд-

роген-связывающего глобулина, что крайне важно для регуляции сперматогенеза [161].

ФСГ также необходим для поддержания высокой локальной концентрации андрогенов в семенных канальцах [7, 79]. Блокада рецепторов к ФСГ у взрослых макак-резусов приводит к бесплодию, а бioneйтрализация циркулирующего человеческого ФСГ снижает качество и количество сперматозоидов [177].

В течение всего периода сперматогенеза гаметы получают питание от клеток Сертоли, которые располагаются в пространстве от базальной мембраны до просвета семенного канальца. Клетки Сертоли секретируют необходимые электролиты и жидкость под действием ФСГ и тестостерона. Во взрослом состоянии ФСГ необходим для прогрессии прелептотеновых сперматоцитов и частично – пахитеновых.

Острый дефицит ФСГ приводит к снижению количества прелептотеновых сперматоцитов даже в присутствии нормального уровня андрогенов. ФСГ принимает участие в спермиогенезе, вероятно регулируя степень адгезии между клетками Сертоли и сперматидами. Показано, что после нейтрализации ФСГ прекращается образование сперматозоидов, что свидетельствует о роли ФСГ в спермиогенезе [213].

Тестостерон частично обеспечивает созревание сперматоцитов и играет значительную роль в превращении округлых сперматид в удлиняющиеся [7]. При культивации семенных канальцев человека в средах, лишенных ФСГ, отмечено существенное усиление фрагментации ДНК в первичных сперматоцитах и удлиняющихся/удлиненных сперматидах, что связывают с активацией процессов апоптоза, а на моделях животных доказано, что дефицит ФСГ запускает процесс апоптоза сперматогоний [211].

Известно, что ФСГ и тестостерон действуют как антиапоптотические факторы, регулируя каскад реакций, приводящий к активации генов апоптоза. В значительно меньшей степени эти гормоны регулируют процессы пролиферации. ФСГ способствует устранению апоптотических изменений в структуре

сперматозоидов, вызванных бактериальной флорой, и повышает оплодотворяющую способность сперматозоидов [7, 53].

Таким образом, согласно классической концепции регуляции сперматогенеза, ключевая роль в инициации и запуске тестикулярного стероидогенеза принадлежит ФСГ, секреция которого регулируется механизмом длинной отрицательной обратной связи через уровень ингибина В, вырабатываемого клетками Сертоли. Кроме того, эта связь поддерживается через уровень внутритестикулярных эстрогенов (прежде всего, эстрадиола), которые в небольшом количестве в норме образуются путем ароматизации локального тестостерона.

В то же время гормональная поддержка гармоничного протекания всех дальнейших стадий сперматогенеза обеспечивается достаточным уровнем внутритестикулярного тестостерона, уровень которого по механизму длинной отрицательной обратной связи регулируется гипофизарным ЛГ [7].

1.3. Эндокринология сперматогенеза: полигормональная концепция

Исследования последних десятилетий показали, что в регуляции сперматогенеза принимают активное участие не только вышеописанные классические гормональные механизмы с участием тестостерона, но и целый ряд других гормональных сигнальных путей, поскольку в норме существует тесное взаимодействие между гормонами в рамках гормонального управления всеми физиологическими процессами в организме, включая репродуктивную функцию [222] (рис. 1.5).

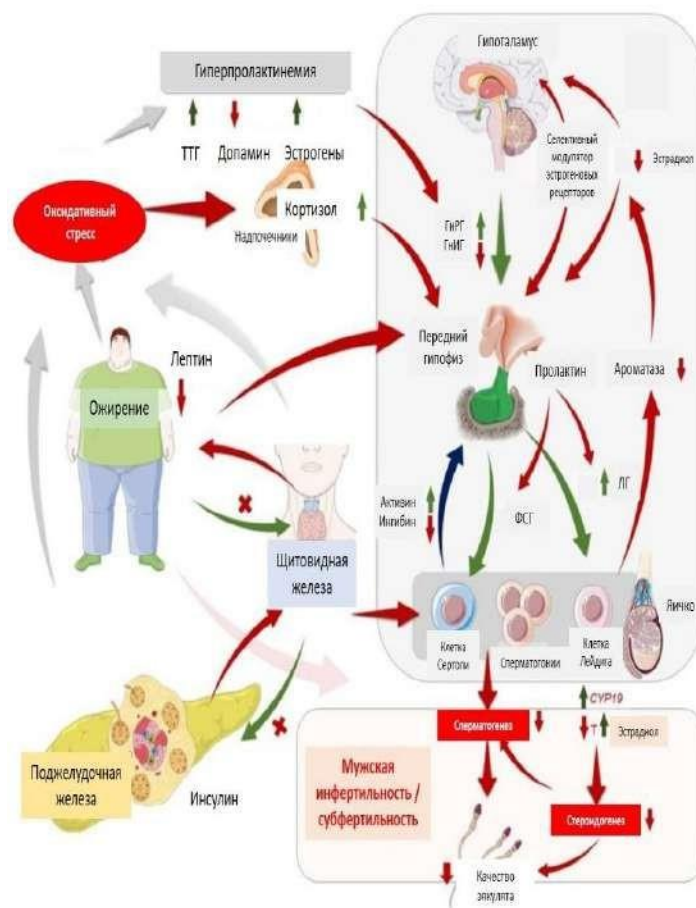


Рис. 1.5. Схема взаимодействия гормонов, регулирующих сперматогенез [222].

Эстрогены и сперматогенез

Эстрогены в физиологических концентрациях очень важны для обеспечения мужской фертильности [222]. Рецепторы к эстрогенам находятся в яичках, придатках яичек, семявыносящих путях, на поверхности сперматозоидов.

При патологии эстрогеновых рецепторов α -типа (активируют воспаление, пролиферацию и канцерогенез в эстроген-зависимых тканях) фертильность у лабораторной модели (мыши) нарушается ввиду возникновения дисфункции придатка и сети яичка.

В то же время при патологии эстрогеновых рецепторов β -типа (блокируют воспаление, пролиферацию и канцерогенез в эстроген-зависимых тканях) подобных нарушений не наблюдается [13].

При этом эстрогены играют важнейшую роль в регулировании отрицательной обратной связи между яичком и гипофизом, в котором секретируются

гонадотропины, регулирующие как стероидогенез, так и сперматогенез [222] (рис. 1.6).

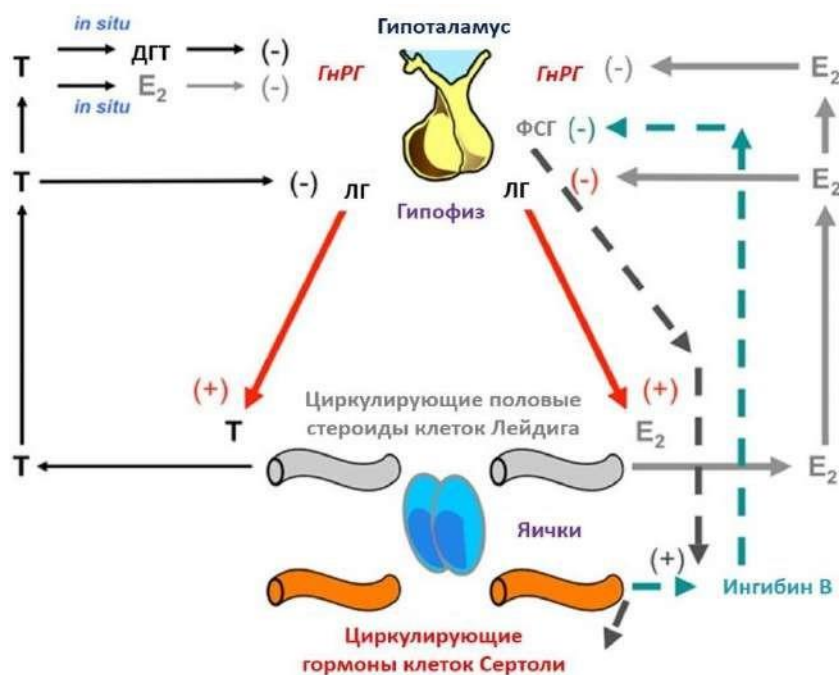


Рис. 1.6. Схема участия эстрогенов в регуляции репродуктивной функции у мужчин [222].

Условные обозначения:

Т – тестостерон;

Е2 – эстрадиол;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ДГТ – дигидротестостерон;

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон.

При повышении синтеза внутритестикулярного эстрадиола вследствие повышенной активности ароматазы по принципу обратной связи возможно уменьшение амплитуды секреции ЛГ и ФСГ, что может приводить к нарушению сперматогенеза.

Именно поэтому при обследовании мужчин с нарушениями репродуктивной функции всегда целесообразно хотя бы однократное определение в крови уровня 17β-эстрадиола, который, хоть и не отражает его концентрацию в ткани яичка, но косвенно при сравнении с уровнем общего тестостерона крови позволяет уточнить соотношение тестостерон/эстрадиол и выявить относительную или абсолютную гиперэстрогению, которую при наличии доказанной лабораторными методами патозооспермии следует обязательно корректировать (се-

лективные модуляторы эстрогеновых рецепторов или ингибиторы ароматазы) [13].

Прогестерон и сперматогенез

Еще ранние исследования конца XX века убедительно доказали, что прогестерон оказывает важнейшие негеномные эффекты на сперматозоиды человека ввиду значительного влияния этого полового стероида на внутриклеточный обмен кальция, активацию тирозинкиназы и индукцию акросомной реакции сперматозоидов за счет взаимодействия с лигандами, присутствующими на поверхности сперматозоидов [222]. Кроме того, прогестерон индуцирует нарушение метаболизма фосфолипидов мембран сперматозоидов, что приводит к увеличению синтеза фактора, активирующего тромбоциты, и высвобождению арахидоновой кислоты.

Результаты этих биохимических исследований показывают, что прогестерон способен стимулировать несколько путей передачи сигнала в эякуляте человека. Процентное усиление обмена внутриклеточного кальция и акросомной реакции в ответ на введение прогестерона значительно снижены у мужчин с олигозооспермией, а также у субъектов со сниженной частотой оплодотворения. Более того, у последних реакция на прогестерон весьма значимо коррелирует со скоростью оплодотворения яйцеклеток. Эти исследования показывают, что биохимические изменения в способности сперматозоидов реагировать на прогестерон могут быть ответственны за снижение способности к оплодотворению [38].

Современные данные также указывают на то, что прогестерон, который присутствует на всем протяжении женских половых путей с максимальными уровнями в матриксе кумулюсных клеток, окружающих яйцеклетку, стимулирует несколько функций сперматозоидов *in vitro*, включая конденсацию, гиперактивацию, хемотаксис и акросомную реакцию. В частности, увеличение содержания внутриклеточного кальция в сперматозоидах человека и некоторых других видов млекопитающих опосредуется специфическим для сперматозои-

дов кальциевым каналом CatSper, экспрессия и функция которого необходимы для гиперактивной подвижности сперматозоидов.

В сперматозоидах человека чувствительность к прогестерону с точки зрения увеличения кальция и выраженности акросомной реакции тесно связана со способностью сперматозоидов к оплодотворению *in vitro*, что позволяет предположить, что данный стероид является физиологическим индуктором акросомной реакции в сперматозоидах [242].

Пролактин и сперматогенез

Исследования последних десятилетий доказали, что пролактин является важным регулятором мужской половой и репродуктивной систем, синергически взаимодействующим с тестостероном и гонадотропинами (ЛГ и ФСГ) [12, 44, 70]. Этот гормон оказывает специфические эффекты на сперматогенез и стероидогенез в яичках [69]. Пролактин участвует в процессах фертилизации эякулята, обеспечивая энергетические процессы метаболизма и подвижность сперматозоидов (стимуляция синтеза цАМФ в клетках Сертоли, утилизация ими фруктозы).

Клетками-мишенями для данного гормона являются также и клетки Лейдига, в которых происходят все этапы тестикулярного стероидогенеза. В семенных пузырьках пролактин играет роль ионофора кальция, который инициирует метаболические процессы, что приводит к увеличению подвижности сперматозоидов после эякуляции.

Существуют также данные, что синтез лимонной кислоты (цитратов) как основного маркера биохимической функции предстательной железы непосредственно регулируется не столько тестостероном, сколько пролактином [69, 222] (рис. 1.7).

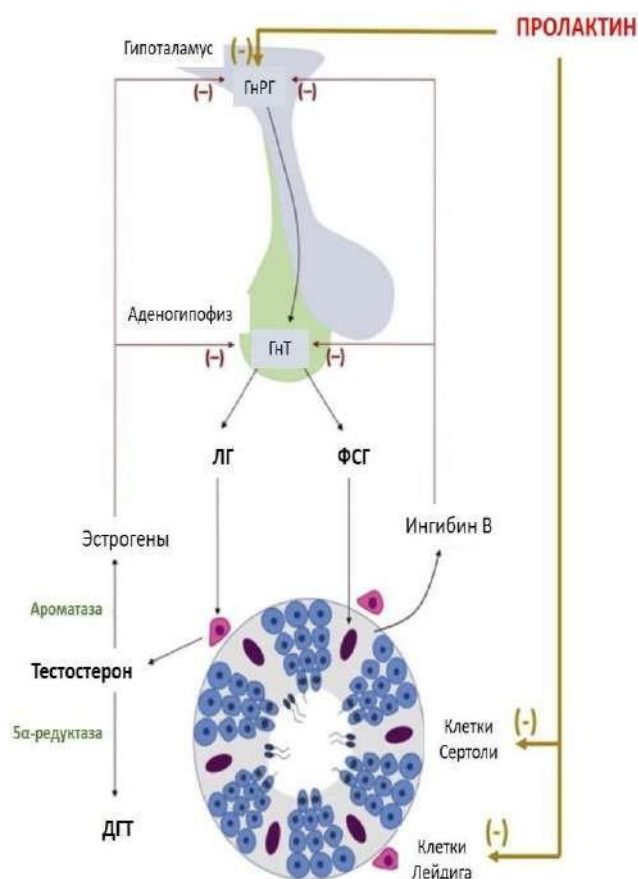


Рис. 1.7. Схема регуляции сперматогенеза пролактином [222].

Условные обозначения:

- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон;
- ГнТ – гонадотропины;
- ЛГ – лютеинизирующий гормон;
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;
- ДГТ – дигидротестостерон

Влияние гипопролактинемии на сперматогенез у мужчин изучено недостаточно, но единичные ранние работы показали, что частота гипопролактинемии у мужчин, обратившихся в клинику по поводу лечения бесплодия, составляла 7,5 %. У мужчин с гипопролактинемией наблюдался высокий процент нарушений сперматогенеза (олигозооспермия – 50 %; астенозооспермия – 75 %; гиподисфункция семенных пузырьков – 67 %; и гипоандрогения – 67 %) [106].

В более современных работах также был сделан вывод, что гипопролактинемия следует рассматривать в качестве такого же значимого фактора риска мужского бесплодия, как и гиперпролактинемия [92]. При оценке распространенности гиперпролактинемии при мужском бесплодии показано, что частота

ее при нарушениях фертильности у мужчин составляет от 3 до 9 %, при идиопатической олигозооспермии – от 1–2 до 11 % [27]. Некоторые авторы указывают на гораздо большую распространенность гиперпролактинемии при мужском бесплодии, достигающую 30 % [63].

По данным ряда авторов, общая распространенность нарушений секреции пролактина в когорте бесплодных мужчин в 35 раз выше, чем распространенность в общей мужской популяции, при этом у 2,1 % мужчин была лабораторная гиперпролактинемия [23, 222].

Пациенты с гиперпролактинемией имели более низкий уровень тестостерона (медиана 280 нг/дл против 313 нг/дл, $p = 0,038$) и более низкое общее количество подвижных сперматозоидов (медиана 7,0 млн против 34,7 млн, $p = 0,001$) по сравнению с мужчинами без гиперпролактинемии.

Олигоспермия наблюдалась у 43,1 % мужчин с гиперпролактинемией по сравнению с 21,5 % мужчин без гиперпролактинемии ($p < 0,001$).

Однофакторный анализ показал, что мужчины с повышенным уровнем ЛГ (ОР 1,077, $p = 0,001$) и ФСГ (ОР 1,032, $p = 0,002$) были более склонны к гиперпролактинемии. Мужчины с олигоспермией чаще имели гиперпролактинемию (ОР 2,334, $p = 0,004$).

При многофакторном анализе ни гормональные параметры, ни олигоспермия не были связаны с повышением уровня пролактина ($p > 0,05$) [23].

В настоящее время гиперпролактинемия является хорошо изученным и четко детерминированным этиологическим фактором эндокринного мужского бесплодия из-за ее ингибирующего воздействия на гипоталамус, в результате чего гипофиз не способен выделять достаточное количество гонадотропинов, необходимых для стимуляции стероидогенеза и сперматогенеза в яичках [12].

Витамин D и сперматогенез

Ранние исследования показали, что у мужчин уровень витамина D может предопределять сохранность сперматогенеза, качество спермы и анатомо-функциональное состояние яичек (D-дефицитарная тестикулопатия, ведущая к гипогонадизму), в том числе через регулирование обмена кальция, который яв-

ляется критическим лигандом функционирования ионных каналов сперматозоидов, а потому необходим для обеспечения подвижности сперматозоидов и активации акросомной реакции [14].

Однако роль витамина D как регулятора интратестикулярного обмена кальция долгое время оставалась неясной. J. M. Blomberg et al. (2011) в перекрестном исследовании 300 бесплодных мужчин обнаружили положительную корреляцию между сывороточным уровнем 25 (ОН) – витамина D, подвижностью и прогрессивной подвижностью сперматозоидов, а дополнительный перекрестный анализ показал, что 1,25 (ОН) 2-витамин D₃ увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в сперматозоидах человека посредством VDR-опосредованного высвобождения кальция из внутриклеточного депо [43].

Напротив, другое исследование качества эякулята у 307 молодых здоровых мужчин выявило тенденции уменьшения общего количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов при повышении уровня витамина D, однако эти тенденции полностью исчезали в многомерной модели с поправкой на сезон, историю болезни репродуктивной системы, курение, молодой возраст, курение матери во время беременности, прием алкоголя матерью во время беременности, время полового воздержания и время начала исследования образцов [204].

Foresta C. et al. (2011) исследовали экспрессию гена *CYP2R1*, кодирующего 25-гидроксилазу, у 57 пациентов с тестикулопатиями (Сертоли-клеточный синдром или тяжелый гипосперматогенез) и 41 мужчины группы контроля и выявили значительное снижение экспрессии белков гена *CYP2R1* в сочетании с низкими сывороточными уровнями 25 (ОН) – витамина D у мужчин с тестикулопатиями по сравнению с контрольной группой [94].

Современные метаанализы последних пяти лет убедительно доказали роль дефицита витамина D в патогенезе нарушений мужской фертильности. Так, поиск до декабря 2018 года в базах данных PubMed, Cochrane's Library, Science Direct, Scopus, Google Scholar и ISI Web of Science выявил в общей сложности 1843 исследования, из которых 18 соответствовали критериям

включения и были включены в систематический обзор и мета-анализ. Уровень 25 (ОН) – витамин D3 в сыворотке крови был значительно выше у фертильных испытуемых по сравнению с бесплодными. Кроме того, была выявлена значимая связь между содержанием 25 (ОН) – витамина D в сыворотке крови, подвижностью сперматозоидов и прогрессирующей подвижностью сперматозоидов [28].

Также современные метаанализы показали, что прием добавок витамина D может значительно улучшить общую подвижность сперматозоидов, прогрессивную подвижность сперматозоидов и нормальную морфологию сперматозоидов достоверно лучше, чем плацебо у бесплодных мужчин. Однако общее количество сперматозоидов, концентрация сперматозоидов и объем спермы при этом существенно не изменялись [244].

Тиронины и сперматогенез

Гормоны щитовидной железы необходимы для развития и функционирования тканей, а также для поддержания нормального обмена веществ в организме [222]. Однако было проведено лишь несколько исследований на людях, в которых изучалась связь гипотиреоза с мужским бесплодием. Хотя гипертиреоз связан с повышенным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны⁴, исследования на людях показали, что гипотиреоз приводит к снижению уровня ГСПГ и общего сывороточного тестостерона [222]. Сообщается, что гипотиреоз (в отличие от гипертиреоза) связан со снижением уровня свободного тестостерона. В нескольких случаях гипотиреоза у мужчин также наблюдалось опосредованное гипотиреозом снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ.

Наличие этого состояния у мужчины в препубертатном периоде в течение длительного периода времени приведет к снижению функций клеток Лейдига и Сертоли, опосредованных гонадотропинами, что может привести к снижению созревания самих сперматозоидов. Хотя количество клеток в яичке увеличится, в результате этой процедуры количество зрелых клеток уменьшится. Это может служить вероятной причиной увеличения размера яичек, наблюдаемого у неко-

⁴ ГСПГ.

торых пациентов с гипотиреозом, и было показано, что это связано с уменьшением количества зрелых зародышевых клеток в семенных канальцах.

Чтобы лучше понять связь гипотиреоза с мужской фертильностью, были проведены обширные исследования на крысах. По сравнению с контрольной группой крыс, модели крыс с индуцированным гипотиреозом показали более светлые семенники, меньшее количество половых клеток яичек, меньшие размеры семенных канальцев и ухудшенные параметры спермы.

Задолго до открытия гормона щитовидной железы гипотиреоз был связан со снижением либидо и эректильной дисфункцией. Более того, параллельное исследование показало, что более высокие уровни тироксина (Т4) в значительной степени связаны с повышением концентрации сперматозоидов. Помимо концентрации сперматозоидов, было показано, что гипотиреоз также снижает процент сперматозоидов нормальной морфологии, нарушает подвижность сперматозоидов, а также уменьшает объем спермы.

Согласно одному исследованию, около 76 % людей имели нормальную морфологию после коррекции гипотиреоза. Также было показано, что первичный гипотиреоз у мужчин препубертатного периода связан с гистологическими аномалиями клеток яичек, что согласуется с теорией о том, что низкие уровни ЛГ и ФСГ у мужчин с гипотиреозом приводят к аномальному количеству незрелых зародышевых клеток в семенных канальцах.

Точно так же, как было продемонстрировано в случае гипертиреоза, лечение основного дисбаланса гормонов щитовидной железы может улучшить параметры спермы. Существует относительный недостаток информации о гипотиреозе и характеристиках мужской репродуктивной системы. Несмотря на это, результаты данных исследований подразумевают, что существует взаимосвязь между функцией щитовидной железы и выработкой спермы [222].

Гипертиреоз, по-видимому, оказывает негативное влияние на параметры спермы [222]. Было показано, что по сравнению со здоровыми контрольными группами у лиц с гипертиреозом более высокие уровни ГСПГ и ЛГ, но более низкие уровни свободного тестостерона. У пациентов с гипертиреозом были

обнаружены значительные нарушения параметров спермы, включая низкую подвижность, низкий объем эякулята, низкую концентрацию сперматозоидов и аномальную морфологию сперматозоидов.

После достижения эутиреоидного состояния исследователи сообщили, что тесты спермы, проведенные через 7–19 месяцев после эутиреоидного состояния, показали восстановление 85 % нарушений в семенной системе. Согласно другому исследованию, было показано, что гипертиреоз оказывает различные неблагоприятные эффекты на параметры спермы, которые восстанавливались при достижении эутиреоидного статуса с помощью медицинской абляции щитовидной железы. Как и в случае с гипотиреозом, существует скудная информация о взаимосвязи между гипертиреозом и сперматогенезом [222].

Проведенные обширные исследования влияния функции щитовидной железы на фертильность на различных моделях животных в своем большинстве показали, что, когда уровни гормонов щитовидной железы отклоняются от нормы, влияние на фертильность и либидо отрицательное. Механизмы значительно различаются у различных исследуемых видов, что затрудняет достижение консенсуса по конкретным жалобам.

Повышенный уровень ГСПГ у людей является хорошо известным признаком гипертиреоза, который приводит к повышению уровня сывороточного тестостерона. Похоже, что тиреотоксикоз не влияет на биологически доступную форму тестостерона, известную как свободный тестостерон, что оставляет неясными клинические последствия этого состояния.

Аналогичная картина наблюдалась у многих мужчин с тиреотоксикозом, с повышенными уровнями циркулирующего эстрадиола (E2), возможно, из-за повышенного его связывания с ГСПГ. У некоторых мужчин увеличение количества эстрогена, связанного с ГСПГ, сопровождается увеличением скорости выработки эстрогенов. Это согласуется со стигматами, связанными с повышенным воздействием эстрогена, которые часто сопровождают гипертиреоз у мужчин, такими как гинекомастия, паутинные ангиомы и снижение либидо. Тем не менее у мужчин с гипертиреозом уровни гонадотропинов обычно в норме.

Однако некоторые исследования обнаружили, что реакция ЛГ и ФСГ на ГнРГ усилена у пациентов с гипертиреозом по сравнению с эутиреоидным контролем. Эти исследования, по-видимому, подтверждают идею о том, что уровень гормонов щитовидной железы связан с чувствительностью к гонадотропину (или эстрогену). Другие авторы наблюдали повышение базальных уровней ЛГ и ФСГ, а также гиперчувствительность к экзогенному ГнРГ у пациентов с гипертиреозом [222].

Суммируя результаты систематического обзора литературы 2024 года, можно сказать, что доступные в настоящее время результаты доказательных исследований в моделях животных (31 рандомизированное контролируемое исследование⁵) и 26 РКИ на людях показали противоречивые результаты влияния гормонов щитовидной железы (тиронинов) на сперматогенез. Однако дисфункция щитовидной железы (как гипотиреоз, так и гипертиреоз) оказывают достоверное негативное влияние на эрекцию и эякуляцию как у животных, так и у мужчин [26].

Окситоцин и сперматогенез

У человека импульсная секреция центрального окситоцина в гипоталамусе, связана с эякуляцией и оргазмом, поскольку окситоцин стимулирует гладкомышечные клетки семявыносящих путей в момент семяизвержения [137]. Кроме того, окситоцин также вырабатывается локально в яичках и, возможно, в придатках яичка и предстательной железе. В яичке он, по-видимому, играет аутокринную /паракринную роль, модулируя метаболизм стероидов, но, кроме того, может быть вовлечен в сократительную способность семенных канальцев [122].

Было обнаружено, что окситоцин стимулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига некоторых животных, а в культурах клеток Лейдига крыс было обнаружено, что окситоцин либо стимулирует выработку тестостерона, либо не оказывает никакого эффекта [248]. Плотность рецепторов окситоцина в придатках яичек регулируют половые стероиды. В экспериментальной модели ги-

⁵ РКИ.

погонадотропного гипогонадизма, индуцированного у кроликов, эстрогены, но не андрогены, полностью восстанавливали вызванную окситоцином сократительную гиперактивность придатка яичка, повышая экспрессию его гена. Кроме того, лишение эндогенных эстрогенов путем блокирования их образования с помощью ингибитора ароматазы летрозола индуцировало гипореактивность рецепторов окситоцина.

Эти данные свидетельствуют о новой функции эстрогенов у мужчин – регуляция чувствительности к окситоцину в придатках яичек [90, 234]. Показано, что исходная концентрация окситоцина в сыворотке крови у бесплодных мужчин значительно выше, чем у фертильных добровольцев, и не коррелировала с концентрацией ЛГ, ФСГ и тестостерона. Также не было обнаружено существенной разницы в последовательностях генов промотора гена рецептора окситоцина (OTR) и его м-РНК при сравнении бесплодных пациентов с фертильными [154].

При обследовании бесплодных мужчин с варикоцеле и без него Mostafa T. et al. (2015), выявлено, что средние уровни окситоцина и малонового диальдегида⁶ семенной плазмы были значительно снижены, а средний уровень глутатион-пероксидазы⁷ семенной плазмы был значительно повышен у фертильных мужчин с/без варикоцеле по сравнению с бесплодными мужчинами с/без варикоцеле.

Средние уровни окситоцина и МДА были увеличены, а средний уровень ГП был значительно снижен в случаях варикоцеле III степени по сравнению со случаями варикоцеле I и II степеней, а также при двустороннем варикоцеле по сравнению с односторонним варикоцеле.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляция между окситоцином семенной плазмы, количеством сперматозоидов, подвижностью сперматозоидов и уровнем ГП семенной плазмы, а также достоверная положительная корреляция с аномальными формами сперматозоидов [176].

⁶ МДА.

⁷ ГП.

Также показано, что окситоцин модулирует уровни андрогенов в органах мужской репродуктивной системы (яички, их придатки, предстательная железа) посредством стимуляции превращения тестостерона в 5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ) под влиянием 5 α -редуктазы.

Выяснение роли окситоцина в мужской репродукции позволило предположить ряд потенциальных терапевтических применений этого гормона. Поскольку экзогенное введение окситоцина увеличивает количество эякулированных сперматозоидов, стимулируя сокращения репродуктивного тракта и, таким образом, способствуя прохождению эякулята, то в настоящее время разрабатываются и тестируются некоторые перспективные агонисты и антагонисты окситоцина на предмет их терапевтического потенциала в лечении репродуктивных и эякуляторных нарушений у мужчин [234].

Вазопрессин и сперматогенез

Вазопрессин, или аргинин-вазопрессин – это нейрогипофизарный гормон, участвующий в стимуляции сократительной активности мужского репродуктивного тракта в яичках [139, 222]. Более высокие уровни вазопрессина снижают количество сперматозоидов и их подвижность. Однако сведений о его участии в контроле репродуктивного процесса млекопитающих имеется пока недостаточно.

Тем не менее подтверждено влияние рецептора вазопрессина типа R2⁸ на функцию сперматозоидов в состоянии конденсации. Обработка раствором с высоким содержанием вазопрессина значительно снижала подвижность сперматозоидов и внутриклеточный рН и повышала концентрацию кальция в сперматозоидах мыши.

Вазопрессин стимулирует транспорт ионов через мембрану сперматозоидов посредством взаимодействия со своими рецепторами и оказывает негативное влияние на функцию сперматозоидов, оплодотворение и эмбриональное развитие, что указывает на его критическую роль в приобретении способности к оплодотворению сперматозоидами мыши.

⁸ AVPR2.

Результаты этих исследований позволят провести дальнейшие исследования для определения молекулярного механизма, связанного с фертильностью при зачатии и оплодотворении. Это также является важной предпосылкой для прогресса диагностических тестов для выявления бесплодия и разработки мужской контрацепции на основе создания в будущем агонистов/антагонистов рецепторов вазопрессина [139].

Инсулин и сперматогенез

Исследования показывают, что сахарный диабет оказывает негативное влияние как на мужскую, так и на женскую репродуктивную функцию и что последствия этого отражаются в увеличении распространенности семейного бесплодия. По данным Американской диабетической ассоциации, около 90 % случаев сахарного диабета сопровождаются изменениями репродуктивных функций, снижением либидо, снижением фертильности или бесплодием. Более того, было показано, что мужчины с сахарным диабетом более восприимчивы к различным сексуальным проблемам [222].

Известно, что сперматозоиды могут вырабатывать энергию как путем гликолиза, так и путем окислительного фосфорилирования. Они способны вырабатывать энергию как из экзогенных гексоз (таких как глюкоза, манноза и фруктоза), так и из других субстратов (таких как аминокислоты, цитраты, лактат и липиды).

Несмотря на то, что сперматозоиды способны вырабатывать свой собственный инсулин, эти клетки остаются чувствительными к гормональным изменениям. Следовательно, при сахарном диабете недостаточность инсулина или чувствительность к инсулину влияют на эндокринный путь (петля отрицательной обратной связи), что в результате приводит к снижению репродуктивной функции мужчины [222] (рис. 1.8).

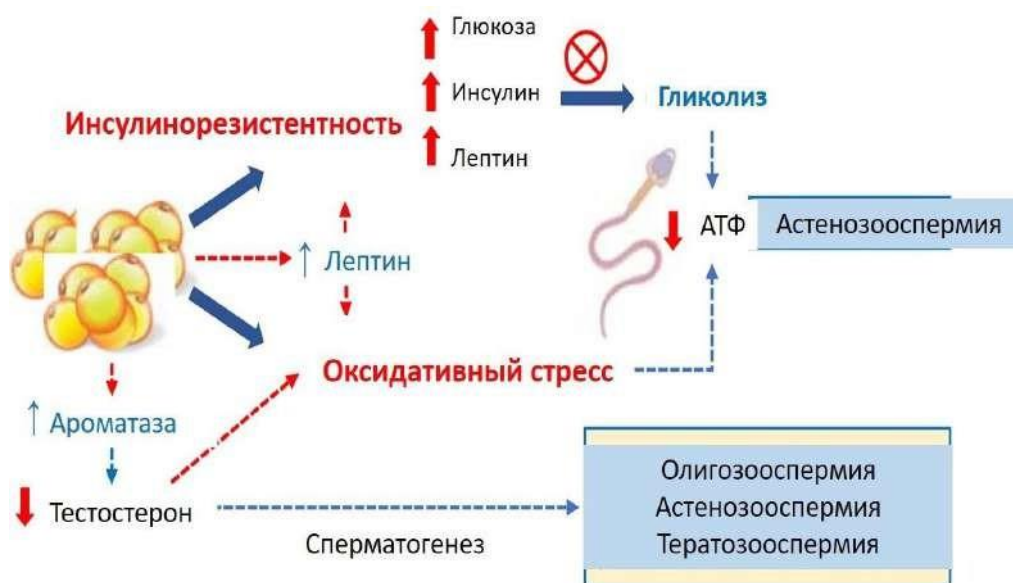


Рис. 1.8. Нарушения сперматогенеза при инсулинорезистентности [222].

Условные обозначения:

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота.

Несколько исследований индуцированной гипергликемии на животных продемонстрировали некоторые негативные эффекты на репродуктивную функцию мужчин, которые были связаны с нарушением эндокринного контроля. Дополнительные эффекты диабета включают снижение вакуолизации в клетках Сертоли, снижение сперматогенеза, снижение фертильности, изменения морфологии придатка яичка, снижение уровня гонадотропинов и сывороточного тестостерона и уменьшение количества зародышевых клеток, клеток Лейдига и Сертоли. Таким образом, влияние сахарного диабета на сперматогенез было доказано в исследованиях как на животных, так и на людях [222].

Дальнейшие исследования в диабетических моделях животных обнаружили снижение количества клеток Лейдига и их функций у мышей с диабетом, индуцированным стрептозоцином, которое было связано со снижением уровня ЛГ в сыворотке крови, что может частично объяснить стимулирующую роль ЛГ в отношении клеток Лейдига в лабораторных условиях.

Более того, было обнаружено, что ЛГ является медиатором образования клеток Лейдига, которые задействуют сигнальные процессы, включающие ин-

сулин и инсулиноподобный фактор роста-1⁹. Однако фосфорилирование тирозина было полностью подавлено, и экспрессия рецепторов андрогенов, рецепторов транспортера глюкозы GLUT-3, а также рецепторов ИФР-1 была снижена. Измененная функция клеток наблюдалась также при отсутствии фосфорилирования тирозина. В дополнение к этим выводам, в нескольких других исследованиях на животных изучалось влияние диабета на мужскую фертильность и были сделаны аналогичные выводы.

Кроме того, сообщается, что диабет влияет на сперматогенный цикл, препятствуя действию ФСГ на клетки Сертоли. Недостаточность инсулина при сахарном диабете I типа, по-видимому, влияет на сперматогенез не путем прямого воздействия на эпителий семенных желез, а скорее через изменение уровня ФСГ в сыворотке крови. При снижении уровня ФСГ наблюдается снижение канальцевых рецепторов ФСГ при экспериментальном сахарном диабете I типа в животной модели. Это приводит к снижению реакции эпителия семенных канальцев на стимуляцию ФСГ. Из-за этого сахарный диабет нарушает сперматогенез, нарушая регулирующее влияние инсулина на уровень ФСГ в сыворотке крови.

Аналогичное открытие было сделано относительно роли глюкозы в сперматогенезе и акросомной реакции, когда среда без глюкозы препятствовала ее спонтанному развитию, который быстро восстанавливался после добавления глюкозы в среду. За транспорт глюкозы в клетке отвечают специализированные белки-транспортеры, катализирующие пассивную диффузию глюкозы в клетки. Всего идентифицировано 14 членов этого семейства GLUT, которое можно разделить на три группы на основе сходства последовательности между ними [222].

Известно, что белок GLUT-8 относится к транспортерам класса 3 и что он преимущественно экспрессируется в яичках. В зрелых сперматозоидах человека, согласно исследованию экспрессии гена GLUT-8, было обнаружено, что ген экспрессируется в области акросомы и средней части сперматозоида. Сообща-

⁹ ИФР-1.

лось, что акросомы и срединные участки зрелых сперматозоидов мышей также содержат эту молекулу. Как указывалось ранее, в некоторых исследованиях был обнаружен GLUT-8 в развивающихся сперматоцитах типа стадии 1, но ни в одном из них он не был обнаружен в зрелых сперматозоидах.

Глюкоза, поступающая в клетку, превращается в энергию, необходимую для сперматогенеза и подвижности клеток. Снижение подвижности сперматозоидов и плохое оплодотворение рассматривались как результат нарушения функции GLUT-8, опосредованного снижением уровня инсулина. У больных сахарным диабетом наблюдается сниженная реакция гонадотропинов на ГнРГ, что может объяснить это явление [222].

Гормоны жировой ткани (адипокины) и сперматогенез

Жировая ткань представляет собой высоко активный гормон-продуцирующий орган (более 100 специфических гормонов жировой ткани – адипокинов), однако механизмы, с помощью которых ожирение связано с мужским бесплодием, остаются в значительной степени не до конца изученными [222].

Связанное с ожирением нарушение регуляции функции яичек по оси «гипоталамус – гипофиз – яички» может быть наиболее приемлемым механизмом для объяснения негативного влияния ожирения на показатели сперматогенеза. Гонадотропины гипофиза контролируются пульсирующим выбросом ГнРГ в гипоталамусе. ЛГ действует на клетки Лейдига, в первую очередь регулируя стероидогенез, в то время как ФСГ действует на клетки Сертоли, в первую очередь регулируя процесс сперматогенеза.

У мужчин с избыточным весом или ожирением больше адипоцитов, которые вырабатывают больше адипокинов и метаболитических гормонов, повышая уровни медиаторов воспаления (адипоцитокинов) в кровообращении. Молекулы, секретлируемые жировой тканью, модулируют сложную регуляцию оси «гипоталамус – гипофиз – яички», что может помочь понять механизм того, как признаки, вызывающие ожирение, приводят к мужскому бесплодию.

Исследования показали, что типичные параметры, связанные с ожирением, такие как индекс массы тела¹⁰, общий объем жира в организме, абдоминальный жир и подкожный жир у мужчин, коррелируют со снижением уровня тестостерона и повышенной концентрацией эстрогена, причем в наиболее выраженной достоверной отрицательной связи с уровнем тестостерона у мужчин состоит абдоминальный, а не подкожный жир.

Одно из возможных объяснений заключается в том, что у мужчин с ожирением активность ароматазы цитохрома P450 чрезвычайно высока. Этот фермент экспрессируется белыми адипоцитами абдоминального жира в избытке по сравнению с клетками Лейдига. Ароматазы преобразуют андрогены в эстрогены, и, таким образом, у мужчин с ожирением высокий уровень эстрогенов.

На репродуктивные функции мужчин, включая сперматогенез и другие андроген-зависимые функции, влияют такие изменения в уровне половых гормонов. Эстрогены, будучи более биологически активным, чем тестостерон, способны вызывать значительные побочные эффекты даже при небольшом повышении уровня в плазме крови, что приводит к нарушению функций яичек. Фактически полное снижение уровня эстрогенов (в основном эстрадиола) в яичках препятствует нормальному стероидогенезу и сперматогенезу.

Считается, что повышенный уровень эстрадиола у мужчин с ожирением вызван отрицательной обратной связью, которая ингибирует высвобождение ГнРГ импульсами и, таким образом, также препятствует высвобождению ЛГ и ФСГ в связи с высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов гипоталамуса. Этот механизм в конечном итоге приводит к дефициту гонадотропинов, что, в свою очередь, приводит к недостаточному синтезу андрогенов и сперматогенезу. Ингибин В, ростоподобный белок, выделяемый клетками Сертоли, также действует как ингибитор синтеза ФСГ с обратной связью. Он также стимулирует клетки Лейдига вырабатывать тестостерон. Высокий уровень эстрадиола или другой механизм может быть ответственен за вызванное ожирением снижение выработки ингибина В у мужчин с ожирением [222] (рис. 1.9).

¹⁰ ИМТ.

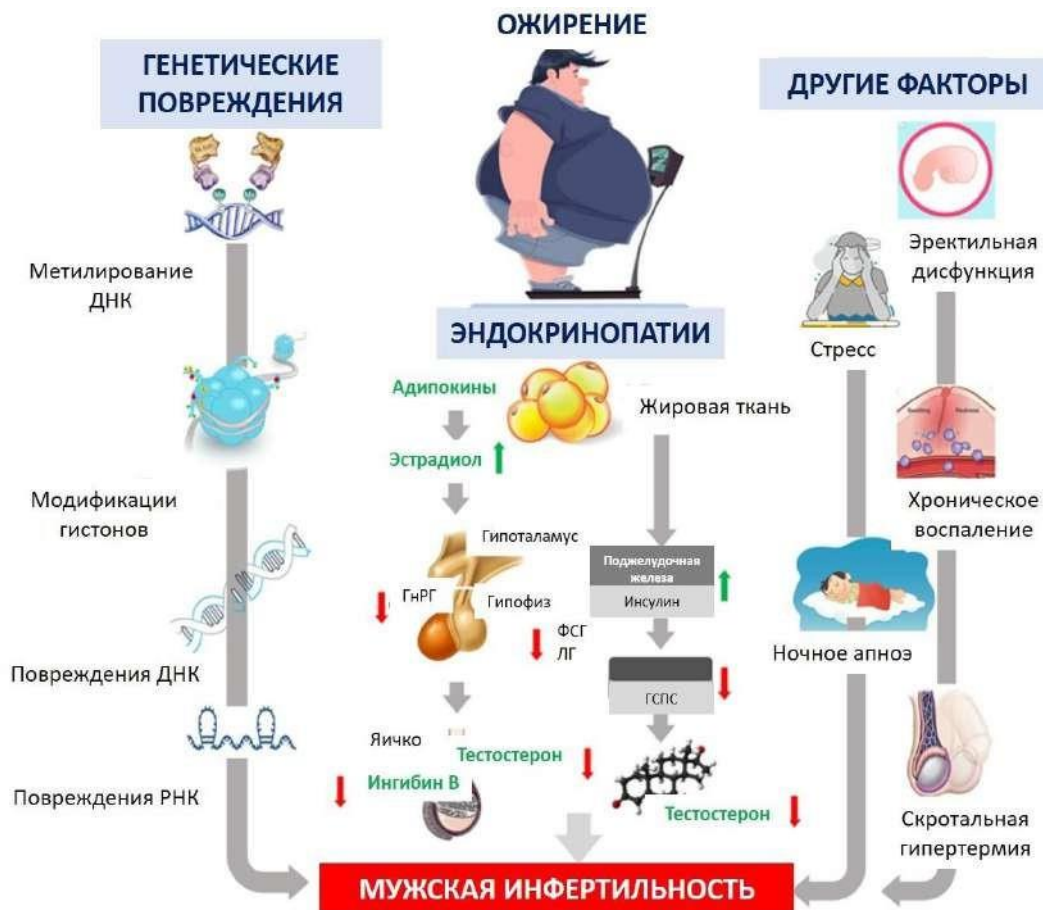


Рис. 1.9. Механизмы участия ожирения и ассоциированных с ним патологических состояний в патогенезе мужского бесплодия [222].

Условные обозначения:

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

Накопление избыточного жира приводит к выбросу в кровоток свободных жирных кислот, что является критическим фактором регуляции чувствительности к инсулину. Однако уровень адипокинов должен поддерживаться на физиологическом уровне для обеспечения нормальных метаболических функций [222]. Ожирение стимулирует высвобождение гормонов из жировой ткани, включая лептин, грелин, орексины, обестатин, адипонектин и другие метаболические гормоны, которые играют уникальную роль в репродуктивных функциях. Лептин («голос жировой ткани») регулирует центр насыщения и массу тела главным образом через три чувствительных к лептину нейрона гипоталамуса:

нейропептид Y, γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейроны проопиомеланокортина.

Несмотря на то, что лептин обладает способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, он оказывает ингибирующее действие на нейроны нейропептида Y и ГАМК, которые воздействуют на нейроны проопиомеланокортина и вызывают ощущение сытости при одновременном увеличении количества затрачиваемой энергии. В результате лептин, регулирующий гормон жировой ткани, поддерживает здоровый баланс между потреблением пищи и расходом энергии благодаря своему влиянию на гипоталамический контроль.

Согласно некоторым данным, лептин играет значительную роль в метаболизме, а также в нейроэндокринной регуляции. Помимо своей роли в метаболизме глюкозы, лептин участвует в эндокринном контроле мужского репродуктивного созревания и функций. На мышцах с ожирением, у которых отсутствует ген лептина, было продемонстрировано, что отсутствие функционального лептина может приводить к подавлению секреции гонадотропина, что приводит к бесплодию, тогда как лечение экзогенным лептином восстанавливает фертильность у мышечей с ожирением. Когда лабораторным крысам вводили антитела к лептину в течение длительного периода времени, секреция ЛГ и функционирование яичек подавлялись.

Лептин также играет регулируемую роль в сперматогенезе, о чем свидетельствует тот факт, что у мышечей с дефицитом лептина был нарушен сперматогенез, а также повышены уровни экспрессии проапоптотических генов в семеннике, что приводит к индукции апоптоза половых клеток. Было опубликовано всего несколько сообщений, которые отрицают благотворное влияние лептина на репродуктивную функцию мужчин, демонстрируя его ингибирующее действие на функции яичек при введении в очень высоких дозах.

Лептин индуцирует выработку активных форм кислорода¹¹ в эндотелиальных клетках человека путем повышения скорости митохондриального окисления жирных кислот.

¹¹ АФК.

Лептин также обладает способностью оказывать прямое влияние на гонадные ЛГ-рецепторы, приводя к их блокаде и снижению чувствительности к стимулирующим эффектам ЛГ, что в итоге разрывает механизм длинной отрицательной обратной связи между яичками и гипофизарными гонадотропинами, приводя к развитию нормогонадотропного гипогонадизма и снижению фертильности в 2–3 раза по сравнению с мужчинами без ожирения.

Также показано, что концентрации еще одного гормона жировой ткани – адипонектина в сыворотке крови обратно пропорциональны концентрациям тестостерона и АФК [222].

Возможно, что лептин, благодаря своему влиянию на кисспептин, может контролировать секрецию ГнРГ гипоталамусом. Почти все согласны с тем, что кисспептин важен для регуляции репродуктивной эндокринной системы. Кисспептин обнаружен в дугообразном ядре гипоталамуса и может действовать как связующее звено между метаболизмом и репродукцией. Сообщается, что кисспептин подавляет липогенез, одновременно вызывая липолиз. Метаболические синдромы, такие как ожирение, характеризуются снижением экспрессии мРНК кисспептина¹² в гипоталамусе и жировой ткани. Поскольку кисспептин увеличивает высвобождение ГнРГ гипоталамусом в импульсах, опосредованное ожирением ингибирование кисспептина может привести к гипоталамическому гипогонадизму.

Другие гормоны жировой ткани – орексины (гипокретины), по-видимому, увеличивает синтез тестостерона за счет повышения активности стероидогенных ферментов в клетках Лейдига. Орексины, по-видимому, также защищают от окислительного повреждения клеток [222].

Согласно нескольким исследованиям, у мужчин с ожирением значительно выше секреция резистина адипоцитами. Резистин потенциально может вызывать инсулинорезистентность¹³ у мужчин с ожирением, что приводит к сахарному диабету 2 типа.

¹² KISS1.

¹³ IP.

Повышенный уровень инсулина у мужчин с ожирением также может снижать уровень ГСПГ, что приводит к снижению уровня тестостерона, необходимого для оптимального сперматогенеза. Поскольку компенсировать низкие уровни ГСПГ при низком уровне тестостерона при ожирении не удастся, возможно, что ИР оказывает прямое влияние на выработку тестостерона клетками Лейдига.

Еще один гормон жировой ткани – грелин называют «гормоном голода», поскольку он вызывает у людей чувство голода. Согласно некоторым исследованиям, грелин представляет собой нейропептид, который секретируется грелинергическими клетками желудочно-кишечного тракта и, как сообщается, связан со снижением уровня тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ожирением. Рецепторы грелина могут располагаться в яичках, и они имеют большое значение в процессе стероидогенеза.

Прямое влияние грелина на сперматогенез, с другой стороны, все еще является предметом дискуссий. Грелин может повышать уровень АФК и индуцировать окислительный стресс, который способен нарушать нормальную деятельность яичек.

Гормон адипонектин имеет диаметрально противоположное отношение к жировой ткани и преимущественно воздействует на скелетные мышцы, печень и эндотелиальные клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Он обладает способностью стимулировать синтез оксида азота, который помогает в процессе ангиогенеза. Это помогает в лечении связанного с ожирением неалкогольного стеатогепатита, состояния, характеризующегося покраснением и накоплением жира и хрящевых тканей в печени.

Гормон жировой ткани васпин участвует в прогрессировании ожирения и метаболических дисфункциях, а также играет роль в развитии диабета и ИР. Процентное содержание жира в организме, ИМТ и уровень глюкозы в крови существенно коррелируют с висцеральной экспрессией мРНК васпина у людей. Это заболевание зависит от пола, и частота заболевания значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Апельин, пептиды, связывающие жирные

кислоты и стимулирующие ацилирование, висфатин, оментин, чемерин, ирисин и ингибитор активатора плазминогена-1 – вот некоторые из других адипокинов, которые были открыты недавно и роль которых в нарушениях мужской фертильности еще предстоит изучить [222].

Все гормоны, связанные с ожирением, которые были открыты на сегодняшний день, включая упомянутые выше, способны лишь частично раскрыть сложные механизмы, с помощью которых ожирение прокладывает путь к мужскому бесплодию. Необходимы дальнейшие углубленные исследования для выявления адипокина, который «происходит из жира» и который помогает нам в нашей «борьбе с жиром».

В XXI веке ожирение стало одной из важнейших проблемой общественного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Изменения социально-экономического статуса, нездоровые пищевые привычки, стрессовый образ жизни и недостаток физической активности – все это способствует развитию ожирения и связанных с ним расстройств.

Несмотря на свою динамичную природу, семенные каналы поддерживают равновесие между ростом и гибелью клеток. После первой волны сперматогенеза наступает период дифференцировки половых клеток, который регулируется сложными гормональными сигналами.

Системы В-клеточной лимфомы-xL (Vcl-xL) и Vcl-2-ассоциированного X-белка¹⁴ направляют клетки на апоптоз, если дифференцировка клеток на этой фазе превышает физиологический предел. Определенные физиологические или патологические состояния могут вызывать апоптоз сперматогоний.

Было обнаружено, что у людей с ожирением сперматозоиды, полученные в результате искусственного оплодотворения, имеют высокий уровень апоптоза. Гибель половых клеток, вызванная ожирением, является причиной большинства случаев мужской субфертильности и бесплодия.

Традиционный баланс Вах и Vcl-2 регулирует апоптоз сперматогоний. Ожирение изменяет соотношение Vcl-2/Вах в яичке, повышая уровень Вах и

¹⁴ Вах.

снижая экспрессию Bcl-2. Эти изменения могут активировать нижестоящие апоптотические сигнальные каспазы, в частности, каспазу-3 в сперматогониях.

Кроме того, гиперлипидемия, связанная с ожирением, и нарушения липидного обмена заставляют эндоплазматический ретикулум способствовать гибели сперматогенных клеток за счет увеличения экспрессии мРНК GRP78 и белка [222].

Качество спермы человека является хорошо известным предиктором мужской фертильности, которое снижается во всем мире. Широко распространено наблюдение, что ожирение и избыточный вес, а также связанная с ними аллостатическая нагрузка связаны с более высокой частотой азооспермии и олигозооспермии у мужчин.

Установлена связь между высоким ИМТ и плохим стероидогенезом и сперматогенезом, а также ухудшением качества спермы, хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эту связь более подробно. По сравнению с мужчинами с нормальным весом, у мужчин с ожирением вероятность количества сперматозоидов менее $20 \times 10^6/\text{мл}$ в три раза выше.

Показано, что у мужчин с более высоким ИМТ ($> 25 \text{ кг/м}^2$) было сокращено общее количество сперматозоидов по сравнению с лицами с нормальным весом. Повышение индекса массы тела (ИМТ) также связано с уменьшением объема эякулята. Кроме того, широкомасштабное исследование с участием 1558 датских военнослужащих мужского пола выявило отрицательную взаимосвязь между более высоким ИМТ и общим количеством и концентрацией сперматозоидов (оба показателя были низкими). Также сообщалось, что ожирение изменяет морфологию и подвижность сперматозоидов, хотя точные механизмы этого неизвестны [222].

Хроническое воспаление (цитокины) и сперматогенез

Цитокины – это низкомолекулярные регуляторные белки или гликопротеины, секретируемые всеми иммунными клетками и некоторыми другими клетками (эндотелиоцитами, эпителиальными клетками, фибробластами и т. д.) в ответ на ряд стимулов, прежде всего, любую инфекцию.

В настоящее время описано несколько основных классов цитокинов:

- интерлейкины (ИЛ),
- фактор некроза опухоли- α (ФНО- α),
- колониестимулирующий фактор,
- интерфероны (ИФН),
- молекулы межклеточной адгезии,
- интегрины,
- селектины,
- антимикробные пептиды (АМП) (магаинины, цекропины, бомбинины, дефензины, кателицидины, протегрины) [240].

Цитокины как сигнальные молекулы иммунной системы имеют большое значение в регуляции функций организма наряду с сигнальными молекулами нервной (нейротрансмиттеры) и эндокринной (гормоны) системами (концепция нейроиммуноэндокринологии) (рис. 1.10).

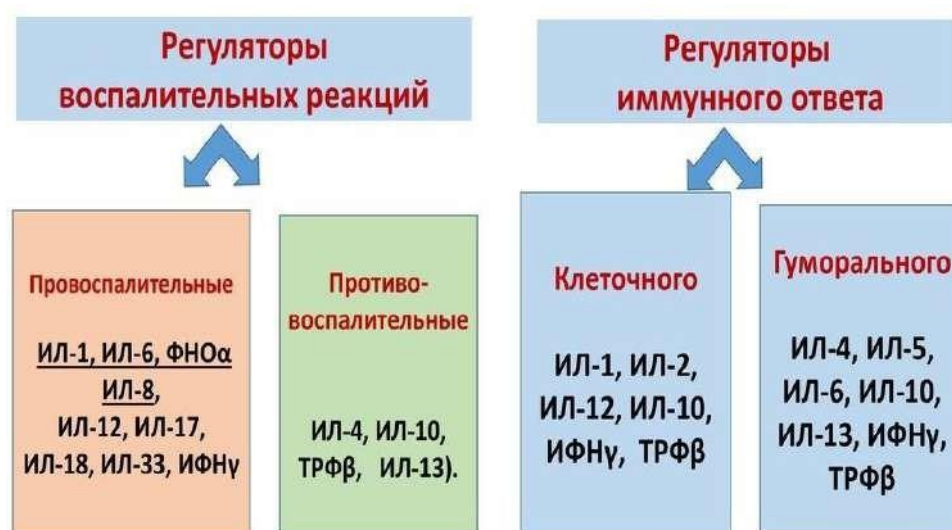


Рис. 1.10. Классификация и функции цитокинов [240].

Любой дисбаланс в стабильной динамической среде «провоспалительные цитокины/противовоспалительные цитокины» с превалированием эффектов провоспалительных цитокинов запускает процесс системного хронического субклинического воспаления, характеризующийся негативными последствиями для всех органов и систем организма, включая репродуктивную систему, по-

сколькx в последнее время доказана регуляторная роль различных цитокинов в контроле за сперматогенезом [240] (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Цитокины, регулирующие сперматогенез

<i>Цитокин</i>	<i>Функция</i>
Интерлейкин-1 α	Регуляция гемато-тестикулярного барьера
Интерлейкин-1	Регуляция сперматогенеза
Интерлейкин-2	Регуляция сперматогенеза Отрицательная связь с продукцией тестостерона Усиление отрицательной обратной связи между клетками Лейдига и ЛГ гипофиза
Интерлейкин-4	Повышение частоты необъяснимого бесплодия
Интерлейкин-6	Регуляция сперматогенеза Отрицательная связь с параметрами эякулята (молчаливое бесплодие)
Интерлейкин-8	Отрицательная связь с параметрами эякулята (молчаливое бесплодие)
Интерлейкин-10	Регуляция сперматогенеза
Интерлейкин-17	Отрицательная связь с подвижностью сперматозоидов
Интерлейкин-18	Отрицательная связь с концентрацией и подвижностью сперматозоидов
Интерлейкин-21	Положительная связь с продукцией АСАТ
Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)	Регуляция сперматогенеза Отрицательная связь с продукцией тестостерона Повышение частоты необъяснимого бесплодия
Интерферон- γ (ИФН- γ)	Повышение частоты необъяснимого бесплодия

Природа, происхождение и роль цитокинов в мужском репродуктивном тракте все еще находятся в стадии изучения. С одной стороны, они активно участвуют в нормальной репродуктивной физиологии, и в этом отношении цитокины составляют естественные компоненты семенной плазмы.

С другой стороны, локальные или системные нарушения цитокинов подчеркивают патофизиологию функции спермы, и при ряде патологических состояний цитокины могут появляться в сперме в больших концентрациях.

Было показано, что в сперме человека присутствуют различные цитокины, хемокины и факторы роста, такие как:

- интерлейкины (IL-1 α и -1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23);
- факторы некроза опухоли (TNF α);
- связанные с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL);

- растворимые рецепторы и антагонисты (IL1RA, sR IL-2, sR IL-6, TNF-R1, TNF-R2);
- гранулоцитарные и макрофагальные колониестимулирующие факторы (GM-CSF, G-CSF, M-CSF);
- интерфероны (IFN- γ);
- хемокины (IL-8);
- макрофагальные воспалительные белки (MIP-1 α , MIP-1 β);
- трансформирующие факторы роста (TGF α , TGF β);
- хемотаксический и активирующий фактор моноцитов (MCAF);
- фактор роста гепатоцитов (HGF).

В мужском репродуктивном тракте цитокины и другие иммунорегуляторные факторы в основном вырабатываются в яичке соматическими клетками, включая клетки Лейдига и Сертоли, и участвуют в регуляции сперматогенеза и других функций клеток яичек [96].

Экспрессия цитокинов связана с множеством различных факторов, включая стероидные гормоны, окислительно-восстановительную систему клетки и простагландины. Однако окончательное участие цитокинов в регуляции фертильности зависит от их концентрации, экспрессии ингибиторов цитокинов, их рецепторов и/или растворимых аналогов. Появляется все больше доказательств того, что генетический фон, такой как полиморфизмы генов цитокинов, связан с изменением уровня их выработки.

Возможно, что различные вариации генов цитокинов / рецепторов / антагонистов рецепторов также могут влиять на конечные клинические результаты в отношении мужского бесплодия. Хотя некоторые исследования показали отсутствие какой-либо связи между уровнями цитокинов и качеством спермы, некоторые авторы отмечают отрицательную корреляцию между уровнями цитокинов в сперме и стандартными параметрами качества спермы, такими как концентрация, подвижность, жизнеспособность, морфология сперматозоидов и вязкость эякулята.

В случае подвижности сперматозоидов это подтверждается несколькими исследованиями *in vitro*, в которых также был обнаружен ингибирующий эффект некоторых рекомбинантных цитокинов. В свою очередь, некоторые исследователи предположили, что цитокины, обнаруженные в сперме, связаны скорее с частотой лейкоцитоспермии, чем со спермиологическими аномалиями [96].

Хорошо известно, что цитокины действуют не изолированно, а скорее в рамках сети. В этом отношении токсичность одного цитокина для сперматозоидов может повышаться в присутствии других. Одним из таких классических примеров может быть интерлейкин-12 (IL-12). Уровни IL-12 положительно коррелируют с общим количеством сперматозоидов и нормальной морфологией, что позволяет предположить, что этот интерлейкин может играть определенную биологическую роль в мужской фертильности / бесплодии. В свою очередь, IL-12 в комбинации с IL-18 могут быть критически опасны для мембран сперматозоидов и целостности ДНК в условиях *in vitro*. Независимые группы авторов наблюдали некоторые корреляции (*in vivo*) между различными уровнями провоспалительных цитокинов в семенной жидкости.

В других источниках также было задокументировано повышение уровня провоспалительных цитокинов с сопутствующим снижением уровня противовоспалительных цитокинов в сперме бесплодных мужчин. Предположительно, взаимодействия между многочисленными иммунными факторами создают специфический микропаттерн цитокинов, относящийся к различным подгруппам субфертильных/бесплодных мужчин, имеющий прямые клинические последствия.

Таким образом, клеточная интеграция между иммунной и репродуктивной системами является основой нормальной мужской репродуктивной физиологии. Цитокины являются частью аутокринной/паракринной сети, действующей в мужском репродуктивном тракте. Поскольку цитокины вырабатываются целым спектром клеток во всех отделах мужского полового тракта, они также могут быть вовлечены в различные андрологические расстройства (хроническая

инфекция половых придаточных желез, варикоцеле). Иммунологические реакции, происходящие с участием цитокинов, по-видимому, могут быть как благоприятными, так и неблагоприятными, в том числе в отношении сперматогенеза. Изучение и лабораторный мониторинг содержания цитокинов и других иммунных факторов в семенной плазме помогут дать возможность лучше понять механизмы, приводящие к субфертильности /бесплодию у мужчин [96].

Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСТУПНЫХ И РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ МЕТОДОВ МУЖСКОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

2.1. Классификация и сравнительная характеристика методов мужской контрацепции

С учетом нормальной физиологии сперматогенеза очевидно, что мужской контрацептив может работать одним из следующих трех способов:

1. Предотвращая попадание сперматозоидов в яйцеклетку с помощью физического барьера, такого как презерватив, или перекрывая семявыносящий проток хирургической вазэктомией или другим методом семявыносящей окклюзии.

2. Путем полного ингибирования сперматогенеза.

3. Путем уничтожения сперматозоидов или подавления важной функции сперматозоидов (например, подвижности сперматозоидов) либо перед эякуляцией, либо внутри женского репродуктивного тракта [24].

В этой связи современные средства мужской контрацепции можно условно разделить на несколько групп в зависимости от выбранного метода блокирования сперматогенеза и способов его практической реализации [131, 253, 277] (табл. 2.1, рис. 2.1).

Классификация современных методов мужской контрацепции [131, 253, 277]

<i>Методы мужской контрацепции</i>	<i>Метод блокирования сперматогенеза</i>	<i>Способы практической реализации</i>
Нефармакологические	Поведенческий	Половое воздержание Прерванный половой акт Метод лактационной аменореи Методы, основанные на отслеживании фертильности (МОФ): – календарные методы (метод календарных ритмов, метод стандартных дней) – симптоматические методы (метод измерения базальной температуры, метод цервикальной слизи, симптотермальный метод)
	Механический (барьерный)	Мужской презерватив
	Физический	Воздействие на яички теплом или ультразвуком
	Интервенционные	
	Хирургический	Вазэктомия классическая Вазэктомия «без скальпеля»
	Малоинвазивный (манипуляции на семявыносящих путях)	Введение вазоокклюзивного геля (методика RISUG) Клапан семявыносящих путей Внутрипротоковое устройство
Фармакологические	Гормональная блокировка сперматогенеза	Андрогены (раньше) Андрогены + прогестины (в настоящее время)
	Негормональная блокировка сперматогенеза	Негормональные агенты, индуцирующие: – нарушения сперматогенеза – нарушения созревания сперматозоидов – нарушения функций сперматозоидов – нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов

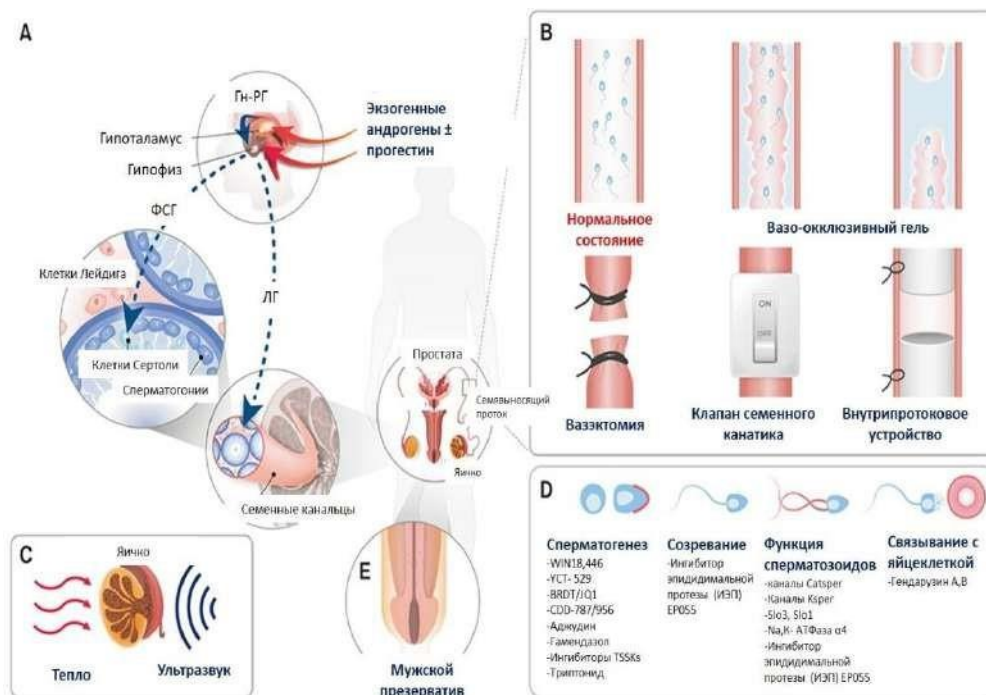


Рис. 2.1. Доступные и разрабатываемые методы мужской контрацепции (точки воздействия и механизмы эффектов).

A. Гормональная мужская контрацепция.

B. Интервенционная мужская контрацепция, направленная на семявыносящие пути.

C. Физическая мужская контрацепция.

D. Фармакологическая негормональная мужская контрацепция, направленная на механизмы сперматогенеза (объяснения по аббревиатурам лигандов см. далее в тексте).

E. Механическая (барьерная) мужская контрацепция.

Условные обозначения:

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Сравнительная характеристика доступных и разрабатываемых в настоящее время методов мужской контрацепции представлена ниже [111] (табл. 2.2).

Сравнительная характеристика методов мужской контрацепции [111]

<i>Метод</i>	<i>Эффективность</i>	<i>Преимущества</i>	<i>Недостатки</i>
Половое воздержание (половая абстиненция)	100 %	Отсутствие побочных эффектов Бесплатно	Очень трудно воздерживаться длительное время
Прерванный половой акт (Coitus interruptus)	80–100 %	Бесплатно	Высокий риск беременности при плохом контроле эякуляции Беременность может наступить при выделении прееякуляторной жидкости, в которой могут быть жизнеспособные сперматозоиды Негативное влияние на мужское здоровье Не защищает от ИППП
Мужские презервативы	80–97 %	Высокая доступность Небольшая стоимость Дополнительная защита от ИППП	Могут снижать оргастические ощущения Могут повреждаться при неправильном использовании
Гормональная контрацепция	70–95 %	Известный состав (андроген ± прогестин) Удобство применения Обратимый эффект в 100 % Не влияют на либидо	Могут уменьшать размер яичек при длительном использовании Не защищают от ИППП Отсутствие одинаковой эффективности у всех субъектов Высокая стоимость Остаются недоступными из-за отсутствия доказательных клинических исследований на людях
Негормональная контрацепция	Для субстанций WIN 18,446, BMS 189453, гамендазол, адьюдин достигает 100 % Для остальных тестируемых агентов неизвестна	Удобство применения Обратимый эффект до 100 %	Тестируется множество потенциальных агентов с различными механизмами только в моделях животных Не защищают от ИППП Отсутствие одинаковой эффективности у всех субъектов Остаются недоступными из-за низкой доказательной базы контрацептивной эффективности и отсутствия доказательных клинических исследований на людях
Вазэктомия классическая	99 %	Безопасность и высокая эффективность	Связан с хирургическим вмешательством Возможно развитие поствазэктомического хронического

			<p>болевого синдрома</p> <p>Обратим лишь в 50 % случаев, поскольку повторное восстановление проходимости семявыносящих путей технически трудновыполнимо, чаще неэффективно и требует применения микрохирургических методов (высокая стоимость)</p> <p>Не защищает от ИППП</p> <p>Выработка АСАТ</p> <p>Существует связь между вазэктомией и повышенным риском рака предстательной железы</p>
Вазэктомия «без скальпеля»	99 %	<p>Без хирургического вмешательства</p> <p>Простота исполнения</p> <p>Высокая эффективность</p>	<p>Практически необратимый метод, поскольку повторное восстановление проходимости семявыносящих путей технически трудновыполнимо, чаще неэффективно и требует применения микрохирургических методов (высокая стоимость)</p> <p>Не защищает от ИППП</p> <p>Выработка АСАТ</p>
Неинъекционные методы окклюзии семявыносящих путей (пробки)	100 %	<p>Нехирургический метод</p> <p>Нет осложнений</p> <p>Гарантированная обратимость</p>	<p>Низкая эффективность</p> <p>Отсроченное развитие контрацептивного эффекта (азооспермии)</p> <p>Не защищает от ИППП</p>
Инъекционные методы окклюзии семявыносящих путей (введение вазоокклюзивного геля по методике RISUG)	100 %	<p>Простота в исполнении</p> <p>Однократное вмешательство</p> <p>Ранние сроки формирования контрацептивного эффекта (азооспермии)</p> <p>Отсутствие местных и системных эффектов</p> <p>Высокая обратимость и простота отмены</p>	<p>Высокая стоимость</p> <p>Не защищают от ИППП</p>
Иммуноконтрацептивы	Неизвестна	<p>Целевой эффект.</p> <p>Долгосрочная эффективность.</p> <p>Никаких хирургических вмешательств</p>	<p>Все еще находятся на стадии доклинических исследований на животных</p>
Тепло / Ультразвук	93 %	<p>Обратимость 100 % через 4–8 недель</p>	<p>Эффективность зависит от размеров яичек</p> <p>Не защищают от ИППП</p>

2.2. Современные тренды разработки мужской контрацепции

Различные методы женской и мужской контрацепции разрабатывались в течение длительного периода времени. В докладе Организации Объединенных Наций (ООН), опубликованном в 2019 году, приводятся оценки использования различных методов контрацепции в мире [283]. Статистика показывает, что 1,1 миллиарда из 1,9 миллиарда женщин (или партнеров) репродуктивного возраста (от 15 до 49 лет), живущих в мире, физически могли бы использовать контрацепцию, и 84 % из них в настоящее время используют один или несколько методов [283] (рис. 2.2).

Как видно на рис. 2.2, хотя в среднем 27,3 % всех семейных пар выбирают мужскую контрацепцию, единственными надежными и доступными вариантами контрацепции для мужчин являются мужские презервативы и вазэктомия [132]. Иными словами, у мужчин сегодня значительно меньше возможностей для контрацепции, чем у женщин, однако многие мужчины также хотят активно участвовать в планировании семьи. В ходе опросов о новых методах мужской контрацепции многие мужчины ответили, что ответственность за контрацепцию должна быть разделена между полами [78, 200]. Поэтому необходимы исследования и разработки методов мужской контрацепции, которые продвигаются по разным направлениям.

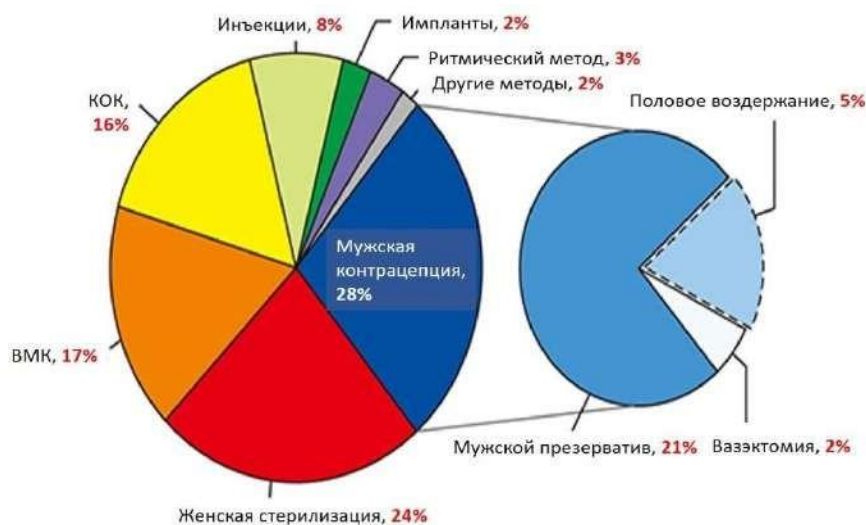


Рис. 2.2. Современные тренды и частота использования различных методов контрацепции в мире (ООН, 2019) [283].

Условные обозначения:

ВМК – внутриматочный контрацептив,

КОК – оральный комбинированный контрацептив.

Основная идея современных трендов разработки мужской контрацепции состоит в создании «мужской контрацептивной таблетки»¹⁵ по аналогии с «комбинированными оральными контрацептивами»¹⁶ для женщин, которая бы была одинаково эффективная и безопасна у подавляющего большинства мужчин-пользователей. Гормональная мужская контрацепция в этом смысле продвинулась значительно дальше других разрабатываемых фармакологических методов. Однако на этом пути немало проблем, в частности, предлагаемый лекарственный препарат не должен иметь кратковременных или долговременных побочных эффектов, отрицательно сказываться на либидо. Он должен быть в 100 % случаев обратимым, быстродействующим, простым в применении, а также не обладать тератогенными свойствами [277].

Гормональная мужская контрацепция основана на применении экзогенных андрогенов и прогестагенов (прогестинах), которые подавляют выработку гонадотропина, тем самым подавляя тестостерон в яичках и выработку спермы. Маломасштабные исследования эффективности контрацепции в супружеских парах продемонстрировали эффективность и обратимость мужских гормональных методов, но побочные эффекты, связанные с настроением, либидо, сексуальным желанием и уровнем холестерина, остаются тревожными [227].

Ряд новых андрогенов прошли клинические испытания в качестве потенциальных противозачаточных средств; многие из них обладают как андрогенным, так и прогестагенным действием в виде одного модифицированного стероида, что делает их перспективными в качестве однокомпонентных контрацептивов.

Среди негормональных методов продолжают исследования обратимых вазоокклюзионных методов (полимеры, блокирующие транспорт сперматозоидов через семявыносящий проток), но надежная обратимость и долгосрочная

¹⁵ От англ. «male pill».

¹⁶ КОК.

безопасность у мужчин не установлены. Белки, участвующие в созревании, подвижности и активации оплодотворяющей способности сперматозоидов, являются привлекательными мишенями, но в настоящее время как специфичность, так и биологическая избыточность их эффектов в экспериментальных исследованиях являются проблемами при разработке соответствующих лекарств. На сегодняшний день на фармацевтический рынок не вышла ни одна новая форма мужской контрацепции, которая по-прежнему пока ограничена использованием мужских презервативов и выполнения вазэктомии [277].

Глава 3. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

3.1. Половое воздержание (половая абстиненция)

Сексуальная активность является важнейшей потребностью человека и важным предиктором других аспектов человеческой жизни [282]. Тем не менее по данным исследования, проведенного в Великобритании, из 7245 опрошенных мужчин и 7410 женщин в возрасте 16–74 лет 1155 (15,9 %) мужчин и 1646 (22,2 %) женщин были в течение жизни сексуально неактивными. Сексуальная неактивность в исследовании определялась как отсутствие сообщений об оральных, вагинальных или анальных половых актах за последний год и далее подразделялась на тех, кто был сексуально неопытен (никогда не занимался сексом), был одинок или состоял в отношениях.

Доля сексуально неактивных лиц, которые были сексуально неопытны, была больше среди мужчин, чем среди женщин (26,3 % (304/1155) против 16,3 % (268/1646)), в то время как доля одиноких была больше среди женщин (49,8 % (820/1646) против 40,4 % (467/1155)).

Сексуальная неопытность была наиболее распространенным типом сексуальной неактивности в раннем взрослом возрасте, причем с возрастом она снижается. Меньшинство тех, кто имел сексуальный опыт, но был сексуально неактивен (34,8 % (293/842) мужчин и 23,6 % (319/1349) женщин) сообщили о неудовлетворенности своей сексуальной жизнью.

Ассоциации с сексуальной неактивностью наблюдались для целого ряда социально-демографических показателей и сексуального поведения/установок, например, религии, этнической принадлежности, индекса массы тела, роста, статуса занятости и индекса множественной депривации; эти ассоциации варь-

ировались в зависимости от типа сексуальной неактивности и пола. Хотя секс важен для благополучия, значительная доля населения всех возрастов сексуально неактивна, тем не менее многие вполне удовлетворены сложившимся положением, что следует учитывать при консультировании по вопросам секса и взаимоотношений [265].

Результаты систематического обзора 13 154 современных исследований распространенности и факторов, связанных с половым воздержанием у молодых (возраст 10–24 года) мужчин и мужчин среднего возраста (25–59 лет), проведенных с целью выяснения, считается ли сексуальное воздержание у мужчин молодого и среднего возраста в целом осознанным, здоровым поведением и имеет ли оно другие причины и последствия, полученные из баз данных Science Direct, PubMed и EBSCOhost в период с 2008 по 2019 годы, показали, что распространенность полового воздержания у лиц мужского пола моложе 60 лет варьировалась от 0 % до 83,6 % [121].

Распространенность первичного полового воздержания составила 3,4–83,3 % среди молодых мужчин и 12,5–15,5 % среди мужчин среднего возраста.

Распространенность вторичного воздержания у молодых мужчин колебалась от 1,3 % до 83,6 %, в то время как у мужчин среднего возраста она составляла от 1,2 % до 67,7 %.

Распространенность полового воздержания снижалась с увеличением возраста у молодых мужчин, но увеличивалась с увеличением возраста у мужчин среднего возраста.

Значимыми факторами, о которых сообщалось, были: возраст, статус холостяка, плохие отношения, низкий социально-экономический статус, половое воспитание, религиозные практики, забота и наблюдение за родителями, а также отказ от употребления алкоголя, сигарет или наркотиков.

Хотя отличия в результатах исследований могут быть объяснены различными регионами и культурами, информация не может быть обобщена по всему миру из-за отсутствия исследований среди населения Азии и Австралии. Таким образом, в будущих исследованиях полового воздержания следует использо-

вать последовательное и стандартное определение, охватывать все виды сексуального поведения и исследовать все связанные с этим факторы [121].

В недавнем исследовании повторный перекрестный анализ участников в возрасте от 18 до 44 лет из 10 раундов Общего социального опроса (2000–2018)¹⁷ был проведен отдельно для мужчин и женщин [264]. Основные результаты показали, что частота половых контактов за прошедший год (отсутствие половой активности один или два раза в год, 1–3 раза в месяц, еженедельно или чаще) и количество сексуальных партнеров за прошедший год (0, 1, 2 или ≥ 3 партнеров) уменьшились.

Связь между показателями сексуальной активности и социально-демографическими переменными оценивалась с помощью логистической регрессии. Исследуемая популяция включала 4291 мужчину и 5213 женщин при анализе частоты половых контактов и 4372 мужчин и 5377 женщин при анализе количества сексуальных партнеров (средний возраст 31,4 [7,6] года; частота ответов на опрос 59,5–71,4 %).

В период с 2000–2002 по 2016–2018 годы доля лиц в возрасте от 18 до 24 лет, сообщивших о том, что в прошлом году у них не было сексуальной активности, увеличилась среди мужчин (18,9 % против 30,9 %; скорректированное по возрасту отношение шансов¹⁸ для тенденции за разные периоды обследования, 1,20; 95 % ДИ, 1,04–1,39), но не среди женщин (15,1 % против 19,1 %; ОР для тенденции 1,03; 95 % ДИ 0,89–1,18).

Меньшее абсолютное увеличение сексуальной неактивности наблюдалось среди лиц в возрасте от 25 до 34 лет как у мужчин (7,0 % против 14,1 %; ОР для тенденции 1,23; 95 % ДИ 1,07–1,42), так и у женщин (7,0 % против 12,6 %; ОР для тенденции 1,17; 95 % ДИ 1,01–1,35), но не среди лиц в возрасте от 35 до 44 лет.

Увеличение сексуальной неактивности совпало со снижением доли лиц, сообщающих о еженедельной или более частой сексуальной активности:

¹⁷ Репрезентативного для всей страны опроса в США.

¹⁸ ОШ.

– мужчины в возрасте 18–24 лет: 51,8 % против 37,4 %; ОР для тенденции 0,88 [95 % ДИ 0,79–0,99];

– мужчины в возрасте 25–34 лет: 65,3 % против 50,3 %; ОР для тенденции 0,87 [95 % ДИ 0,81–0,94];

– женщины в возрасте 25–34 лет: 66,4 % против 54,2 %; ОР для тенденции 0,90 [95 % ДИ 0,84–0,96].

Или один сексуальный партнер:

– мужчины в возрасте 18–24 лет: 44,2 % против 30,0 %; ОР для тенденции 0,88 [95 % ДИ 0,80–0,98];

– женщины в возрасте 25–34 лет: 79,6 % против 72,7 %; ОР для тенденции 0,91 [95 % ДИ, 0,84–0,99].

Эти изменения наблюдались в основном среди женатых мужчин (неженатые мужчины в возрасте 18–44 лет: 16,2 % против 24,4 %; ОР для тенденции, 1,14 [95 % ДИ, 1,04–1,25]).

Среди женатых мужчин и женщин частота половых контактов еженедельно или чаще снижалась (мужчины: 71,1 % против 57,7 %; ОР для тенденции 0,86 [95 % ДИ 0,79–0,93]; женщины: 69,1 % против 60,9 %; ОР для тенденции 0,92 [95 % ДИ 0,86–0,99]).

Мужчины с более низким доходом (ОР для мужчин с годовым доходом \geq 50 000 долларов против \$0–\$9999, 0,37 [95 % ДИ 0,15–0,90]) и с неполной занятостью (ОР против полной занятости 2,08; 95 % ДИ 1,48–2,93) и без занятости (ОР по сравнению с занятостью полный рабочий день, 2,08; 95 % ДИ, 1,48–2,93) с большей вероятностью была сексуально неактивной, как и мужчины (ОР по сравнению с занятостью полный рабочий день, 2,94; 95 % ДИ, 2,06–4,21) и женщины (ОР по сравнению с занятостью полный рабочий день, 2,37; 95 % ДИ, 1,68–3,35), которые были студентами.

Это обзорное исследование показало, что с 2000 по 2018 год сексуальная неактивность среди мужчин США возросла таким образом, что примерно 1 из 3 мужчин в возрасте от 18 до 24 лет сообщили об отсутствии сексуальной активности в течение года. Сексуальная неактивность также возросла среди мужчин

и женщин в возрасте от 25 до 34 лет. Эти результаты могут иметь большое значение для планирования в общественном здравоохранении [264].

Таким образом, современные исследования все чаще выявляют снижение частоты сексуальных контактов и увеличение сексуальной пассивности среди взрослых в США и других странах. Процент жителей Великобритании, не ведущих половую жизнь, также увеличился в период с 2001 по 2012 год.

Кроме того, сексуальная активность также менее распространена среди подростков США: 39 % юношей с девятого по двенадцатый класс вступали в половые отношения в 2017 году по сравнению с 53 % в 1991 году [263]. Эти сдвиги отражают изменения в показателях рождаемости и беременности в этих возрастных группах: уровень подростковой беременности резко снизился, а уровень рождаемости среди лиц в возрасте 20–29 лет вырос.

Таким образом, имеется множество данных, свидетельствующих о снижении сексуальной активности в западных странах, особенно за последние два десятилетия. Сложнее ответить на вопрос, почему возникла такая тенденция. Понимание причин, стоящих за этой тенденцией, может помочь решить, является ли она тревожной, нейтральной или позитивной.

Вероятно, есть две основные возможности снижения сексуальной активности. Во-первых, подросткам и молодым взрослым мужчинам требуется больше времени, чтобы достичь совершеннолетия. Это включает в себя отсрочку не только сексуальной активности, но и других действий, связанных со спариванием и размножением, включая свидания, проживание с партнером, беременность и роды. Однако эти репродуктивные тенденции возникли не изолированно; напротив, они являются частью более широкой культурной тенденции к задержке развития.

Например, подростки в 2010-х годах также реже садились за руль, употребляли алкоголь, гуляли без родителей и работали на оплачиваемой работе по сравнению с подростками предыдущих десятилетий. Уровень занятости молодежи, особенно молодых мужчин, также снизился. Было установлено, что отсутствие сексуальной активности чаще встречается среди мужчин, не занятых

полный рабочий день. По мере снижения уровня занятости снижается и сексуальная активность. Кроме того, сегодня меньше молодых людей живут с партнером (женатым или неженатым) и больше со своими родителями, чем в прошлые десятилетия. Сложнее встречаться и вступать в половую жизнь, когда ты экономически зависишь от своих родителей. Еще неизвестно, догонят ли эти когорты молодых мужчин предыдущие когорты в трудоустройстве и других видах взрослой деятельности; если да, то их уровень сексуальной активности может наверстать упущенное [263].

Однако тенденция к более медленному взрослению не объясняет, почему частота сексуальных контактов также снизилась среди пожилых и состоящих в браке взрослых. В этом случае должны действовать другие культурные факторы. Маловероятно, что проблемы экономики или занятости могли объяснить эти тенденции; снижение сексуальной активности было примерно линейным в период с 2000 по 2018 год, тогда как экономические тенденции в этот период были криволинейными (экономический рост, рецессия, а затем возврат к экономическому росту). Кроме того, уровень занятости в старших возрастных группах не снизился, как среди молодых мужчин.

Растущая доступность порнографии может сыграть свою роль; однако поскольку те, кто смотрит порнографию, более сексуально активны, а не менее, это объяснение трудно подтвердить данными индивидуального уровня. Изменения в отношении к сексу также вряд ли объясняют эту тенденцию, поскольку отношение к добрачному сексу становится более терпимым, а не менее.

Остается еще одно существенное изменение, произошедшее с 2000 года – бурное развитие Интернета и цифровых медиа [81]. Хотя интернет-сайты и социальные сети теоретически должны облегчать поиск новых сексуальных партнеров, время, проведенное онлайн, также вытеснило время когда-то потраченное на общение лицом к лицу. Даже при личном взаимодействии мобильные технологии (например, смартфоны) могут помешать удовлетворению, которое люди обычно получают в ходе межличностных коммуникаций. Неологизм фаб-

бинг¹⁹ описывает социальное взаимодействие, в ходе которого один партнер достает свой телефон, тем самым оскорбляя другого партнера [206]. Такое поведение может быть особенно проблематичным в романтических отношениях (зачастую оно говорит о неудовлетворенности имеющимися отношениями).

Из-за круглосуточной доступности развлечений и соблазна пользоваться смартфонами и социальными сетями сексуальная активность может оказаться не такой привлекательной, как раньше. Проще говоря, сейчас гораздо больше вариантов занятий поздним вечером, чем было раньше, и меньше возможностей начать сексуальную активность, если оба партнера поглощены социальными сетями, электронными играми или просмотром фильмов.

Учитывая невозможность проведения рандомизированных клинических испытаний в рамках исследования культурных изменений, трудно определить, верны ли одно, оба или ни одно из этих объяснений снижения сексуальной активности. Однако кажется очевидным, что тенденция к снижению сексуальной активности возникла не изолированно; она совпадает с другими существенными культурными сдвигами, такими как замедление траектории развития и увеличение времени, проводимого за электронными СМИ [262, 282].

3.2. Прерванный половой акт (*Coitus interruptus*)

Данный вид контрацепции рассматривается как примитивный метод контрацепции [68], частота неудач при котором с точки зрения предупреждения непреднамеренной беременности, по разным оценкам, составляет 10–70 %, что связано как минимум с двумя причинами: задержкой отмены после эякуляции и наличием единичных сперматозоидов в предэякуляторной жидкости (смазке), случайно попадающей во влагалище, из которой они могут теоретически достигать шейки матки партнерши [209]. Также при повторных половых актах во влагалище может попадать сперма, оставшаяся на стенках мочеиспускательного канала мужчины после первого семяизвержения.

¹⁹ От англ. «phubbing» – привычка постоянно отвлекаться на свой гаджет во время разговора с собеседником.

Kovavisarach E. et al. (2016) при обследовании 42 здоровых тайских мужчин выявили, что активно подвижные сперматозоиды были обнаружены в 16,7 % (7/42 случаев) в предэякуляторных выделениях из полового члена мужчин во время предварительных ласк, при этом у 2 мужчин в предэякуляторной жидкости было выявлено 2 активно подвижных сперматозоида, у 3 мужчин – 3 активно подвижных сперматозоида и в 2 случаях – 4 активно подвижных сперматозоида. Анализы эякулята были нормальными у 41/42 добровольцев (97,6 %), у одного пациента имела место олигозооспермия (концентрация сперматозоидов $14 \times 10^6/\text{мл}$) [136].

При этом около 20–43 % семейных пар практикуют именно данный метод контрацепции [72]. В частности, ретроспективное исследование среди подростковых пар 17–19 лет с непреднамеренной беременностью показало, что наиболее часто используемым методом контрацепции был прерванный половой акт (37,1 %), за ним следовали мужские презервативы (34,3 %) и ритмический (основанный на оценке овуляции у партнерши) метод (18,6 %). Использование женских оральных контрацептивов (7,1 %) и внутриматочных спиралей (2,9 %) было очень низким, а имплантаты и инъекции не использовались вовсе [135].

После процедуры прерывания беременности и консультирования врачом по вопросам семейной контрацепции основным методом контрацепции у подростков стали внутриматочные спирали (использование увеличилось до 54,3%), за которой следовали женские оральные контрацептивы (использование увеличилось до 31,4 %). Четверо подростков (5,7 %) выбрали установку подкожных имплантатов, а трое подростков (4,3 %) предпочли инъекции. Интересно, что на этом фоне предпочтению мужским презервативам в качестве единственного метода контрацепции снизилось примерно на 3 %, а от прерванного полового акта и ритмической контрацепции все пары вовсе отказались [135].

Основным ограничением для применения прерванного полового акта как метода контрацепции является тот факт, что далеко не все мужчины способны легко контролировать длительность полового акта, задерживая и прерывая свой

эякуляторный рефлекс. В частности, это практически невозможно сделать при синдроме преждевременной эякуляции, отмечающемся по статистике примерно у 30 % мужчин во всем мире, в основе которого лежат психогенные нарушения, нейрогенные дисфункции органов малого таза (например, на фоне урогенитальной нейропатии) и/или эндокринные заболевания (патология гипофиза и щитовидной железы, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, дефицит тестостерона, дефицит витамина D и др.) [66].

Современные сексологи и андрологи настоятельно не рекомендуют прерванный половой акт как повседневную или регулярную контрацепцию, рассматривая его как «антифизиологический» метод из-за его нередко развивающихся физических, психических и сексологических последствий для мужского здоровья (усталость, дистимия, раздражительность, тревога, депрессия, снижение либидо, эректильная дисфункция, оргазмическая дисфункция) [114].

Подобный спектр нарушений объясняется разрушительным действием гормонов стресса (прежде всего, кортизола), в котором каждый раз находится мужчина, практикующий прерванный половой акт на регулярной основе и вынужденный вместо расслабления и получения сексуального удовлетворения на подкорковом уровне тщательно осуществлять волевой корковый контроль за своей эякуляцией.

Кроме того, существует точка зрения, согласно которой подобная методика может провоцировать хронический венозный застой (венозную конгестию) в области малого таза. При этом прерванный половой акт зачастую одновременно сопровождается еще и своеобразным «оттягиванием» во времени наступления семяизвержения. В итоге все эти патологические механизмы в конечном итоге являются предрасполагающими факторами для развития хронического простатита [66, 114].

Согласно рекомендациям экспертов, метод прерванного полового акта может быть использован в случаях только, когда [9]:

– половые партнеры имеют достаточно высокую мотивацию и способны эффективно пользоваться данным методом;

– религиозные или философские принципы и убеждения, которых придерживается данная пара, не допускают использование других методов контрацепции;

– половые партнеры вступили в половой акт, не имея в своем распоряжении каких-либо средств контрацепции, помимо прерванного полового сношения;

– половые партнеры нуждаются во временном методе контрацепции до начала применения постоянного метода предупреждения беременности.

При типичном характере применения этот метод относится к разряду наименее эффективных методов контрацепции: на 100 пар, применяющих метод в течение первого года, приходится около 27 случаев незапланированной беременности [9].

3.3. Метод лактационной аменореи

Метод, основанный на использовании явления физиологической лактационной аменореи, возникающей у женщин сразу после родов, который при этом не обеспечивает защиту от ИППП/ВИЧ [9]. При наличии риска ИППП/ВИЧ (включая период беременности и послеродовой период) рекомендуется одновременное постоянное использование презерватива либо в качестве единственного метода контрацепции, либо в сочетании с другим методом контрацепции. Доказано, что мужские латексные презервативы защищают от ИППП/ВИЧ.

Женщины, не планирующие беременность, должны в обязательном порядке уведомляться о том, что метод лактационной аменореи не может являться для них адекватным методом контрацепции ввиду относительно высокой частоты случаев его несостоятельности, возникающими под воздействием ряда типичных субъективных факторов. Доступные консенсусы подводят научную основу для определения состояний, при которых грудное вскармливание может использоваться в качестве безопасного и эффективного способа регулирования рождаемости.

В ходе этого совещания были сформулированы программные руководящие принципы использования метода лактационной аменореи (МЛА) в планировании семьи. Упомянутые руководящие принципы включают комплекс из трех критериев, соблюдение которых полностью гарантирует предупреждение незапланированной беременности:

1. У женщины отсутствует менструальный цикл (аменорея).
2. У женщины есть ребенок, который находится полностью (исключительно) или почти полностью на грудном вскармливании.
3. С момента родов прошло не более 6 месяцев [9].

3.4. Методы, основанные на отслеживании фертильности (МОФ)

К этим методам относятся: календарные методы (метод календарных ритмов, метод стандартных дней); симптоматические методы (метод измерения базальной температуры, метод цервикальной слизи, симптотермальный метод).

Календарный (ритмический) метод, или метод Кнауса–Огино

Это наиболее распространенный метод, использующийся в случае периодического воздержания, который появился более 100 лет назад. В 1905 году голландский гинеколог Теодор Хендрик ван де Вельде показал, что у женщин овуляция происходит только один раз за менструальный цикл. В 1920-х годах японский гинеколог Кюсаку Огино и австрийский гинеколог Герман Кнаус, работая независимо, каждый сделали открытие, что овуляция происходит примерно за четырнадцать дней до следующей менструации. К. Огино использовал свое открытие для разработки формулы, помогающей бесплодным женщинам рассчитать время полового акта для достижения беременности.

В 1930 году римско-католический врач из Нидерландов Йоханнес Смолдерс использовал открытия Г. Кнауса и К. Огино для создания метода предотвращения нежелательной беременности. Он опубликовал свою работу в голландской римско-католической медицинской ассоциации, и это был официальный метод ритмизации, продвигавшийся в течение следующих нескольких де-

сятелетий. В 1932 году врач-католик доктор Лео Дж. Латц, опубликовал книгу под названием «Ритм бесплодия и фертильности у женщин», описывающую этот метод, а в 1930-х годах также появилась первая в США клиника ритмологии, основанная Д. Роком для обучения этому методу контрацепции католических пар.

Суть ритмического метода заключается в числовых расчетах, которые производятся на основе данных о предшествующих менструальных циклах для определения фертильного периода. Точность метода ограничена ввиду того, что он основан на использовании «прошлой» информации для определения длительности будущих циклов. Этот метод приемлем только в парах, в которых у женщины в анамнезе и на момент проведения контрацепции отсутствуют нарушения менструального цикла. Относительными противопоказаниями являются нерегулярные менструальные циклы и период лактации у женщины, а абсолютных противопоказаний данный метод не имеет.

Женщины выбирают «фертильные» дни по крайней мере шести последних менструальных циклов. Рассчитать первый «фертильный» день следует путем вычитания числа 18 из числа, соответствующего количеству дней самого короткого цикла. Последний «фертильный» день определяется путем вычитания числа 11 из числа, соответствующего количеству дней самого длинного цикла. Например, если последние 6 циклов продолжались 28,26,29,27,29,27 дней, то первый день фертильной фазы будет вычислен так: $26 - 18 = 8$, последний день $-29 - 11 = 18$. Следовательно, следует избегать половых контактов с 8-го по 18-й день цикла включительно. По данным ВОЗ при надлежащем соблюдении календарного метода его эффективность достигает 91 %, при ненадлежащем – всего 75 %.

Метод стандартных дней

Метод стандартных дней также считается календарным методом, потому что при его использовании женщина отслеживает дни своего менструального цикла, не наблюдая за своими физическими признаками фертильности, однако он позволяет избежать длительного наблюдения за календарем. Метод стан-

дартных дней основан на фиксированной формуле, учитывающей сроки овуляции, сроки жизни сперматозоида и яйцеклетки и, как следствие, вероятность наступления беременности в определенные дни менструального цикла. Пользователи метода избегают незащищенных половых контактов с 8-го по 19-й день цикла, а все остальные дни считаются бесплодными.

Метод наиболее эффективен для женщин с циклами, которые обычно составляют 26–32 дня. Он был разработан путем применения различных формул (то есть различное количество дней и различные наборы дней) для более, чем 7 500 менструальных циклов в существующем наборе данных Всемирной организации здравоохранения, чтобы определить, какая формула обеспечит оптимальный баланс между продолжительностью установленного фертильного периода и эффективностью в предотвращении незапланированной беременности.

Для удобства при использовании этого метода применяются различные приспособления, облегчающие запоминание, например специальные цветные четки или календари с размеченными днями цикла. По данным ВОЗ при надлежащем соблюдении метода стандартных дней показатели эффективности составляют 95 %, при ненадлежащем – 88 % (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Метод стандартных дней при предохранении от беременности.

Метод измерения базальной температуры

Базальная температура тела – самая низкая температура, достигаемая телом во время отдыха (обычно во время сна), которая обычно измеряется сразу

после пробуждения перед любой физической активностью, хотя температура, измеренная таким способом, несколько выше, чем истинная базальная температура тела. Измерение базальной температуры тела (БТТ) – это тест функциональной диагностики, позволяющий оценить состояние гормонального гомеостаза в организме женщины и косвенно позволяет определить фертильную фазу менструального цикла женщины. Измерение БТТ используется для определения дней воздержания (биологический метод контрацепции) при невозможности или нежелании использования других контрацептивных средств.

Метод был впервые разработан английским профессором Маршаллом в 1953 году. Базальную температуру следует измерять в прямой кишке ежедневно – сразу же после пробуждения, не вставая с постели, после непрерывного ночного сна в течение не менее 3 часов. Существуют другие приемы измерения базальной (базовой) температуры: влагалищный и оральный, но они не являются стандартными. Результаты замеров заносят в специальную таблицу, и по значениям температуры строят график. Благодаря тому, что примерно за сутки до овуляции температура несколько понижается, а во время овуляции – повышается на 0,25–0,6 °С и держится на этом уровне до окончания цикла, на основании полученного графика можно наглядно судить о дате овуляции (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Нормальный двухфазный график базальной температуры.

Метод цервикальной слизи (цервикальный метод, метод Биллингса)

Цервикальный метод (метод Биллингса, метод Биллингса, метод цервикальной слизи) назван по имени австралийского врача Джона Биллингса (1918–

2007), который первым заметил, что незадолго до овуляции цервикальная слизь меняет свою консистенцию и поэтому может быть использована для определения дней менструального цикла, при которых возможно зачатие.

Начиная с последнего дня менструации проводится наблюдение за консистенцией цервикальной слизи, вносится наблюдение в специальную таблицу. Отмечаются «сухие» дни, когда область влагалища остается на ощупь сухой, «фертильные» – наблюдается любой тип слизи, и «опасные» (или «благоприятные»), когда слизь влажная и тягучая. Последний день из числа «опасных»/«благоприятных» – это «день пик» для возможности забеременеть.

Во время неблагоприятной для зачатия фазы цервикальная слизь густая, возможно комковатая, образует так называемую «пробку», в этом случае выделения почти незаметны и влагалище на ощупь «сухое». Ближе к овуляции выделения становятся более прозрачными и текучими. С этого момента следует воздержаться от половых отношений или же использовать другие методы контрацепции (например, презерватив), если метод Биллинга используется с целью предотвращения нежелательной беременности.

В дни, наиболее благоприятные для зачатия, слизь очень «тягучая», её можно легко растянуть между двумя пальцами. По консистенции она напоминает сырой яичный белок. После овуляции выделения снова становятся густыми, а затем и совсем исчезают. Так как структура выделений меняется за несколько дней до и через несколько дней после овуляции, можно вычислить приблизительную дату овуляции (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Интерпретация метода цервикальной слизи.

Через три дня после «дня пик» и до начала менструации можно не предохраняться. Тем не менее данный метод контрацепции имеет определенные недостатки. Колебания уровня половых гормонов, которые влияют на консистенцию цервикальной слизи, могут привести к тому, что несколько раз за цикл можно наблюдать тягучую влажную слизь, хотя овуляция не происходит. Таким образом, можно ошибочно посчитать, что «день пик» прошёл, и перестать предохраняться раньше времени.

Кроме того, этот метод не подходит женщинам с заболеваниями шейки матки или влагалища, так как невозможно точно определить консистенцию слизи. «Сухость» влагалища указывает на «безопасные», то есть неблагоприятные для зачатия, дни. Однако многие женщины могут наблюдать выделения во время всего цикла. Для них этот метод контрацепции также не подходит.

Эффективность цервикального метода в качестве метода контрацепции невысока, индекс Перля примерно равен 15 (то есть 15 женщин из 100, предохранявшихся этим методом на протяжении одного года, забеременели). Индекс Перля для данного метода при правильном его использовании и квалифицированном обучении равен 1–3.

Симптотермальный метод

Симптотермальный метод – это метод естественного планирования семьи, сочетающий в себе температурный, календарный и цервикальный (метод Биллингса) методы определения фертильности, благодаря чему отличается от вышеназванных методов большей точностью и надёжностью. Большая эффективность данного метода планирования семьи обеспечивается за счёт уменьшения погрешностей в измерениях отдельных параметров и анализа этих признаков в совокупности.

Женщина обладает способностью к зачатию во время определённого периода менструального цикла. Фертильный период (когда зачатие возможно) включает в себя несколько дней до и после овуляции. В среднем, овуляция наступает на четырнадцатый день менструального цикла (при 28-дневном цикле), однако у каждой женщины существуют индивидуальные особенности его протекания. Для составления наиболее полной картины менструального цикла наблюдают сразу за несколькими показателями: базальная температура; состояние цервикальной слизи; изменение положения шейки матки, степени её открытости и мягкости; физиологические показатели овуляции. Результаты наблюдений заносят в таблицу, по которой и определяют границы фертильного периода цикла (рис. 3.4).

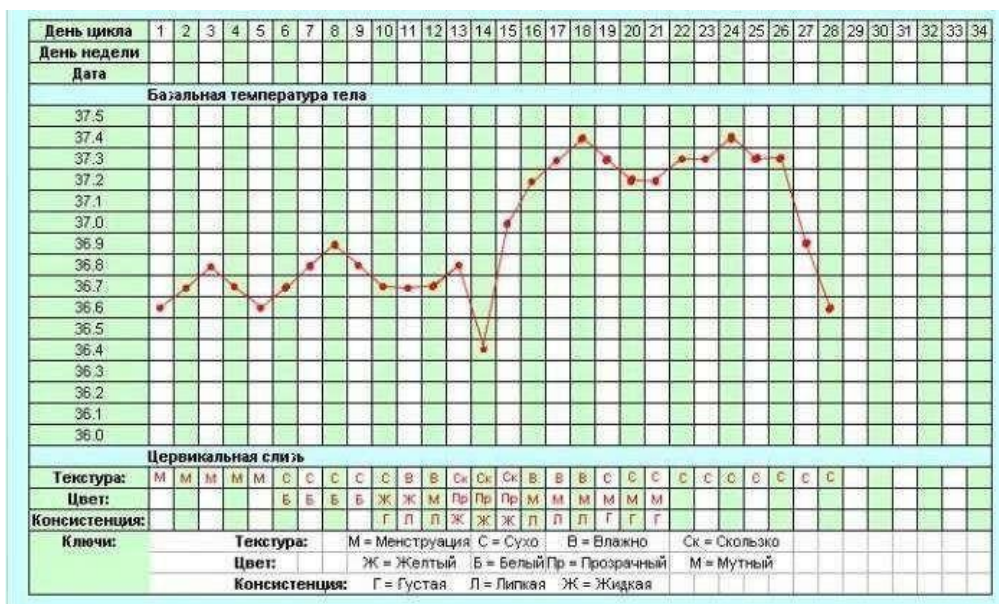


Рис. 3.4. Таблица измерений при симптотермальном методе контрацепции.

В это время следует воздерживаться от половых отношений, если пара не планирует наступление беременности. Для женщин, желающих зачать ребёнка, также рекомендуется использовать симптотермальный метод с целью определения наиболее благоприятных для этого дней цикла.

Индекс Перля (вероятности незапланированного зачатия) при правильном использовании метода составляет 0,3. Это значит, что при использовании метода для предупреждения зачатия в течение 1 года у 3 пар из 1000 наступает незапланированная беременность. Такой результат достигается только при правильном понимании и соблюдении правил использования метода.

Есть мнение, что комбинация цервикального метода с температурным повышает эффективность метода, а симптотермальный метод надёжен почти так же, как женская гормональная контрацепция.

В целом, согласно Национальным медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (2023), применение МОФ во время беременности не требуется [9]. В период после менархе и в перименопаузу часто бывают нарушения менструального цикла, что может затруднить применение МОФ [9].

В период кормления грудью МОФ могут быть менее эффективны, чем в другое время. В первые 6 месяцев после родов у женщин, которые кормят грудью и у которых отсутствует менструация, функция яичников недостаточна для проявления выраженных признаков фертильности и гормональных изменений. Однако по истечении некоторого времени и по мере перехода младенца с грудного молока на другие продукты питания вероятность восстановления фертильности увеличивается.

После возобновления менструаций женщина может обнаруживать признаки фертильности (в частности, цервикальную слизь), она может использовать метод, основанный на симптомах. В случае если после родов у нее уже 3 раза были менструации, она может пользоваться календарными методами. До этого женщине, которая планирует впоследствии применять МОФ, следует рекомендовать барьерный метод [9]. У женщин, которые не кормят грудью, в те-

чение первых 4 недель после родов функция яичников недостаточна для того, чтобы определять явные признаки фертильности или гормональные изменения.

Несмотря на то, что риск наступления беременности очень невысок, следует предложить метод контрацепции, пригодный для применения в послеродовой период. ≥ 4 недель: на этом этапе послеродового периода у некормящих грудью женщин функция яичников уже, как правило, в достаточной степени восстанавливается для того, чтобы определять явные признаки фертильности или гормональные изменения, и со временем вероятность этого все более возрастает. Если у женщины после родов уже 3 раза были менструации, они могут пользоваться календарными методами отслеживания фертильности. До этого времени женщине должен быть рекомендован метод контрацепции, пригодный для применения в послеродовой период [9].

Биологические методы контрацепции в связи с низким индексом Перля должны быть ограничены в использовании у пациенток с отягощенным онкологическим анамнезом.

Согласно рекомендации ВОЗ, необходимо рассмотреть более эффективные методы контрацепции [9]. Методы, основанные на отслеживании фертильности, не защищают от инфекций, передаваемых половым путем/вируса иммунодефицита человека (ИППП/ВИЧ). Если существует риск ИППП/ВИЧ (включая период беременности и послеродовой период), рекомендуется правильное и постоянное использование презервативов как самостоятельного метода защиты или в сочетании с другими методами контрацепции. Доказано, что мужские латексные презервативы обеспечивают эффективную защиту от ИППП/ВИЧ.

Женщины, для которых беременность является недопустимым риском ввиду их состояния здоровья, должны знать, что методы, основанные на отслеживании фертильности, могут оказаться неприемлемыми для тех из них, кто не может использовать их регулярно и правильно, поскольку эти методы характеризуются более высоким процентом неудачных исходов при несоблюдении правил их применения [9].

Глава 4. МЕХАНИЧЕСКАЯ (БАРЬЕРНАЯ) МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Мужской презерватив (кондом) является старейшей формой мужской барьерной контрацепции, созданной еще в XVIII веке [25]. Обстоятельства появления слова «condom» покрыты мраком. Широко распространена легенда о некоем докторе Чарльзе Кондоме при дворе Карла II, которому дали задание придумать такую специфическую защиту от сифилиса для английских солдат. Сбором сведений о докторе Кондоме занимались многие, писали статьи и даже монографии (типа «В поисках доктора Кондома» Уильяма Крака), однако в итоге версия была признана несостоятельной. Тем не менее в 1666 году в докладе Английской комиссии по рождаемости впервые было упомянуто слово «condon». А в современной форме «condom» слово первый раз появилось в трудах врача Дэниела Тернера в 1717 году [25].

Настоящий прорыв произошел в 1844 году, когда американец Чарльз Гудьир создал и запатентовал первый резиновый презерватив. Вскоре после этого презервативы стали продуктом массового производства. В 1916 году поляк Юлиус Фромм запатентовал способ производства бесшовных латексных презервативов, которые были прочнее и из более тонкого материала. Вскоре они завоевали весь мир [25].

Мужской презерватив представляет собой тонкий чехол, изготовленный чаще всего из латекса или винила; может быть обработан спермицидом для дополнительной защиты. Механизм действия: контрацептивный эффект обеспечивается за счет создания механического барьера, препятствующего попаданию сперматозоидов во влагалище. Помимо этого, презервативы препятствуют пе-

редаче болезнетворных микроорганизмов, содержащихся в сперме, на половом члене или во влагалище, здоровому партнеру.

Эффективность метода зависит от пользователя: риск наступления беременности или заражения ИППП наиболее высок в тех случаях, когда презервативы используются не при каждом половом акте, либо используются неправильно. При типичном характере применения мужских презервативов частота незапланированной беременности составляет около 15 случаев на 100 женщин в год. При систематическом и правильном применении презервативов частота незапланированной беременности составляет около 2 случаев на 100 женщин в год [9] (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Многообразие современных мужских презервативов.

Кроме того, презервативы высокоэффективны в профилактике инфекций, передающихся половым путем (ИППП), включая вирус иммунодефицита человека, трихомониаз, хламидиоз и гонорею (полностью), а также вирус папилломы человека (частично, так как вирус также может передаваться при контакте с кожей и обнаруживается в областях мужских половых органов, не защищенных презервативом), поскольку они полностью блокируют прямой контакт биологических жидкостей организма во время полового акта при правильно подобранном размере и аккуратном применении [9,102, 277].

Однако если рассматривать вероятность успеха с точки зрения кумулятивного риска (вероятность того, что беременность или передача заболевания произойдут хотя бы один раз, учитывая вероятное количество случаев воздействия риска), контрацептивный эффект презервативов может снизиться до 18–25 % [93]. Такая большая разница в их эффективности может быть вызвана неправильным использованием или неисправностью презерватива (соскальзывание, дефекты, неправильно подобранный размер и т. д.) [210]. Кроме того, неправильно подобранные презервативы могут вызвать задержку эякуляции, а до 20 % мужчин вообще предпочитают избегать использования презервативов по причине снижения чувствительности головки полового члена и как следствие снижения «остроты» переживаемых оргастических ощущений [272].

Модернизация современных презервативов идет как по пути улучшения (максимального утончения) материалов, из которых они изготавливаются (от традиционного силикона до полиуретана, гидрогеля и других материалов с эффектом «вторая кожа»), так и по пути усовершенствования конструкции. В частности, в 2014 году американский изобретатель Чарльз Пауэлл разработал принципиально отличный от классических презервативов вариант презерватива Galactic Cap Pregnancy Prevention, который закрывает только головку полового члена, оставляя большую часть пениса открытой и максимально чувствительной [16] (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Модернизированный презерватив Galactic Cap Pregnancy Prevention.

Презерватив Galactic Cap состоит из двух частей: U-образной полиуретановой пленки, которая оборачивается вокруг головки пениса, как лейкопластырь, и приклеивающегося к ней колпачка для сбора семенной жидкости. Полиуретановая часть по ощущениям похожа на «вторую кожу», и ее можно наклеить на половой член задолго до секса, носить на протяжении нескольких часов, не снимая во время мочеиспускания и приема душа. Непосредственно перед половым актом необходимо только отклеить защитный слой на колпачке и прикрепить его к полиуретановому основанию, уже находящемуся на половом члене.

По мнению изобретателя, его контрацептив обеспечивает решение трех основных проблем, связанных с использованием презерватива: снижение чувствительности, опасность повреждения изделия при вскрытии упаковки и неудобство при надевании презерватива в «самый ответственный момент». Кроме этого, прочность колпачка во много раз превышает таковую по сравнению с классическими презервативами. Однако «слабым» местом инновационного презерватива является его неспособность защитить обоих партнеров от инфекций, передающихся половым путем²⁰ [16].

Согласно имеющемуся экспертному мнению, использование презервативов является единственным официальным и доступным в настоящее время обратимым методом мужской контрацепции, который не имеет побочных эффектов и при постоянном и правильном использовании может защитить как от беременности, так и от ИППП, что приводит к экономии расходов на здравоохранение [277]. Они являются методом выбора, отдельно или в сочетании с другими методами контрацепции, у людей с ИППП и/или с более высоким риском заражения ИППП (множественные половые партнеры, случайный секс).

Презервативы относительно недороги, просты в использовании и могут быть добавлены к другим методам контроля рождаемости для обеспечения дополнительной контрацептивной защиты. Кроме того, презервативы полезны в

²⁰ иппп.

качестве резервного средства при ошибках с другими методами контрацепции (например, при пропущенных женских оральных контрацептивах).

Презервативы не имеют побочных эффектов, характерных для гормонов, могут использоваться без обращения к врачу, не требуют рецепта, и перед началом их использования не требуется никаких обследований или тестов. Поэтому они особенно полезны для контроля рождаемости и профилактики ИППП у подростков и молодых взрослых.

Презервативы производятся из различных материалов, различных размеров и форм для повышения безопасности, надежности и даже улучшения вкусовых и обонятельных параметров за счет ароматизаторов для усиления удовольствия. Они также поставляются с широким выбором лубрикантов на презервативе, которые помогают повысить чувствительность и доставить удовольствие обоим партнерам. Презервативы могут способствовать преждевременной эякуляции, поскольку снижают чувствительность головки полового члена [277].

Глава 5. ФИЗИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

5.1. Воздействие на яички теплом (тепловая контрацепция)

Яичко – это очень чувствительный к температуре орган, который для обеспечения нормального сперматогенеза нуждается в температуре на 2–3⁰ С ниже основной температуры внутри тела, что достигается их опущением в мошонку к моменту рождения мальчика, которое является одним из критериев его доношенности [80]. Любое (даже незначительное и кратковременное) повышение температуры яичек в мошонке путем погружения яичек в теплую воду (например, в джакузи, гидромассажной ванне) или воздействия на мошонку и яички повышенной температуры окружающей среды (например, в саунах) на 4–6⁰ С даже на короткие периоды (то есть 30 минут ежедневно в течение 6 дней) временно снижает количество сперматозоидов [98].

Исследования, проведенные на грызунах, обезьянах и мужчинах, показали, что погружение яичек в тщательно подогретую воду повышает температуру яичек в мошонке и заметно снижает количество сперматозоидов, не вызывая необратимого повреждения тканей [152, 275].

Показано, что стволовые клетки и сперматогонии менее чувствительны к тепловому воздействию (в отличие от клеток Лейдига) яичек, которые довольно устойчивы к незначительному повышению температуры, однако нарушения сперматогенеза при воздействии теплом обратимы [167]. Проталкивание и удержание яичек в паховом канале с использованием адаптированной спортивной опоры или при ношении плотно облегающего нижнего белья приводит к

кратковременному, но выраженному повышению скротальной температуры со значительным обратимым подавлением сперматогенеза [166].

Поскольку сперматозоиды очень чувствительны к повреждению теплом, некоторые исследователи разрабатывают методы контрацепции, подавляющие их выработку за счет фототермического воздействия различных биоматериалов, например, в виде наностержней из золота, модифицированных α -липоил- ω -гидроксилполиэтиленгликолем, которые непосредственно вводятся в яичко животных, и оно облучается инфракрасным лазером с длиной волны 808 нм, что приводит к повышению внутритестикулярной температуры [143].

Облучение в ближней инфракрасной области может привести к кратковременному или постоянному бесплодию у домашних животных. При проведении низкой гипертермией морфология яичек и семенных канальцев нарушается лишь частично, а показатели фертильности снижаются до $\sim 10\%$ на 7-й день, затем восстанавливаются до 50% на 60-й день. При применении более высокой гипертермией морфология яичек и семенных канальцев полностью разрушается, а показатели фертильности снижаются до 0 на 7-й день [143].

В целом, результаты указывают на потенциальное применение плазмонных наноматериалов для мужской контрацепции, хотя этические стороны применения данного инвазивного метода у людей оставляют больше вопросов, чем ответов [143].

Возможность использования таких наностержней для обратимой контрацепции была подтверждена в экспериментах на семенниках самцов крыс, однако сильная боль, вызываемая лучами ближнего инфракрасного диапазона, вторичное повреждение кожи и неразлагаемость наночастиц, которые потенциально могут быть гонадотоксинами, до сих пор ограничивают применение фототермической мужской контрацепции в клинических исследованиях (рис. 5.1).

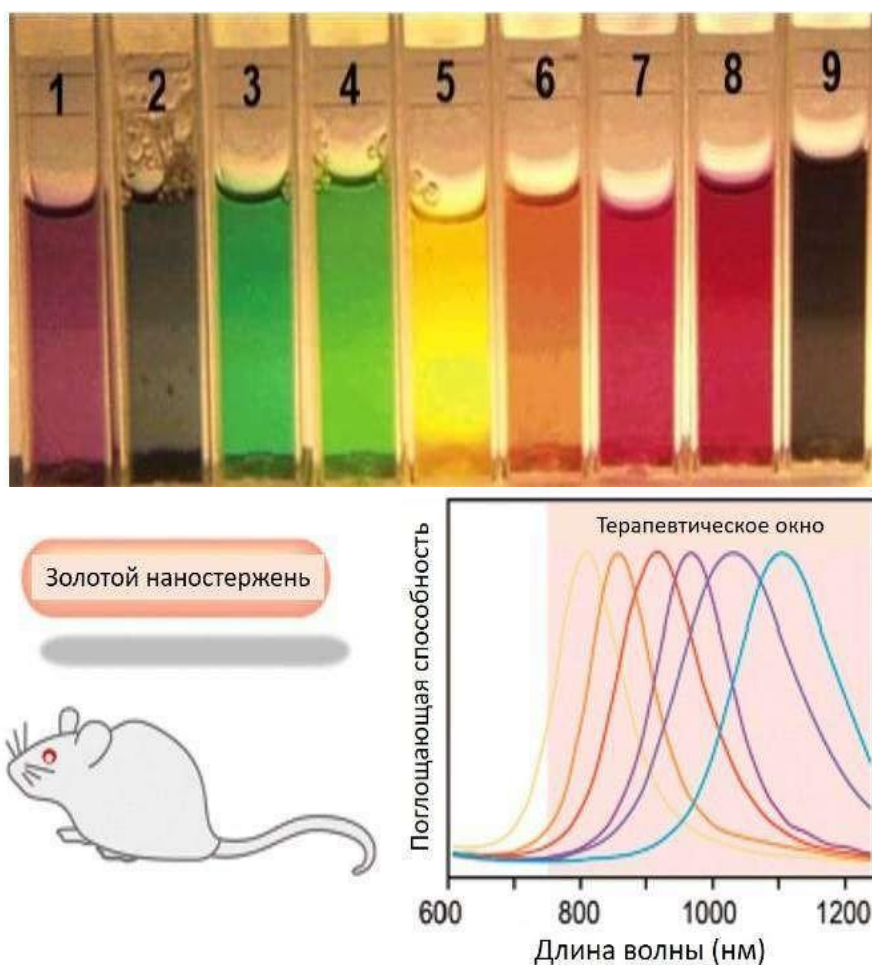


Рис. 5.1. Наностержни с различными геометрическими характеристиками для контрацепции у животных.

Обозначения:

- 1, 2, 9 – золотые наностержни с полосой продольного поверхностного плазмонного резонанса при 670, 700, 780 нм соответственно;
- 7, 8 – смеси золотых наностержней и наносфер;
- 3, 4, 6 – серебряно-золотые наностержни с полосой продольного поверхностного плазмонного резонанса при 620, 600, 580 нм соответственно;
- 5 – серебряные наносферы.

Для решения этих проблем был предложен метод контрацепции, включающий магнитную гипертермию для преобразования электромагнитной энергии в тепло [76]. При этом методе наночастицы оксида железа, которые изучаются в качестве платформы для адресной доставки лекарств и таргетной терапии опухолей, могут ингибировать сперматогенез путем точечного нагревания яичек.

В экспериментах с мышами-самцами в группах с температурой 37⁰ С, 40⁰ С и 43⁰ С репродуктивная функция и повреждения тканей яичка постепенно

восстанавливалась в течение 60 дней, что свидетельствует об обратимом характере влияния подобных температур на яички, а вот в группе с температурой 45° С произошли необратимые повреждения яичек [76].

Воздействие на человека данного метода не было подтверждено, поэтому убедительных доказательств его контрацептивной эффективности и, самое главное, репродуктивной безопасности у человека просто не существует, поэтому его практическая реализация, очевидно, еще очень и очень далека.

5.2. Воздействие на яички ультразвуком (ультразвуковая контрацепция)

В 1975 году в экспериментальном исследовании впервые сообщалось о контрацептивном эффекте ультразвука, примененного у самцов крыс [87]. Последующие исследования показали, что воздействие ультразвука на яички в течение 5–10 минут может привести к потере сперматогенных клеток, поэтому ультразвук имеет потенциал в качестве метода контрацепции у обезьян, собак, кошек и приматов [17, 86]. Основываясь на этих результатах, в экспериментах были протестированы различные методы мужской контрацепции с использованием ультразвука.

Заслуживают внимания результаты воздействия ультразвуком на семенники макак-резусов двумя способами (через чашку, наполненную физиологическим раствором, или непосредственно на мошонку) [266].

При использовании обоих методов воздействие ультразвука мощностью 2,5 Вт/см² в течение 30 минут 3 раза в неделю или через день сопровождалось достоверным снижением количества сперматозоидов (в среднем на 40 % от исходного) в течение как минимум 7 недель. Между 7 и 9 неделями количество сперматозоидов быстро восстановилось до прежнего уровня во всех экспериментальных группах.

Важным открытием в этом эксперименте стало то, что более значимые результаты были получены у обезьян, у которых использовался метод «ультразвуковой чаши» [266]. Вероятно, это связано с тем, что механизм, с помощью

которого ультразвук демонстрирует свой контрацептивный эффект, вызывает повышение температуры яичек и чем плотнее источник ультразвука охватывает яички, тем более выраженной тепловой и контрацептивный эффект.

Также было показано, что ультразвуковая контрацепция более эффективна для испытуемых с маленькими яичками, что, вероятно, связано с недостаточным повышением температуры в яичках самцов обезьян с большей массой яичек. Побочных эффектов при тестировании обоих методов отмечено не было [266] (рис.5.2).



Рис. 5.2. Устройство типа «чайни» для проведения ультразвуковой контрацепции [266].

В 2007 году Фонд Parsemus спонсировал исследование, проведенное Family Health International²¹ совместно с Университетом Северной Каролины, с целью тестирования терапевтического ультразвука, применяемого к яичкам в качестве многомесячного контрацептива на крысах. Сообщается, что пятнадцатиминутный курс лечения дает контрацептивный эффект длительностью около шести месяцев [266].

²¹ FHI.

Эффективность этого метода была продемонстрирована еще в 1970-х годах, но многие исследователи никогда не воспринимали этот метод всерьез до настоящего исследования. Успешное пилотное исследование команды FNI стало основой для выигранной командой UNC заявки на получение гранта Фонда Билла и Мелинды Гейтс Grand Challenges Explorations для продолжения работы. В январе 2012 года результаты команды UNC были опубликованы и получили широкое освещение в прессе.

Фонд Parsemus также профинансировал итальянскую команду для продолжения их успешной работы по ультразвуковой стерилизации собак. Результаты были опубликованы в 2015 году и показали, что из трех тестированных режимов только ультразвук по методике «ультразвуковой чаши» с частотой волны 1 МГц и поглощаемой способностью 1,5 Вт/см² в течение 5 минут с интервалом 48 часов оказался наиболее эффективным в качестве постоянной стерилизации собаки без гормонального воздействия [266] (рис. 5.3).

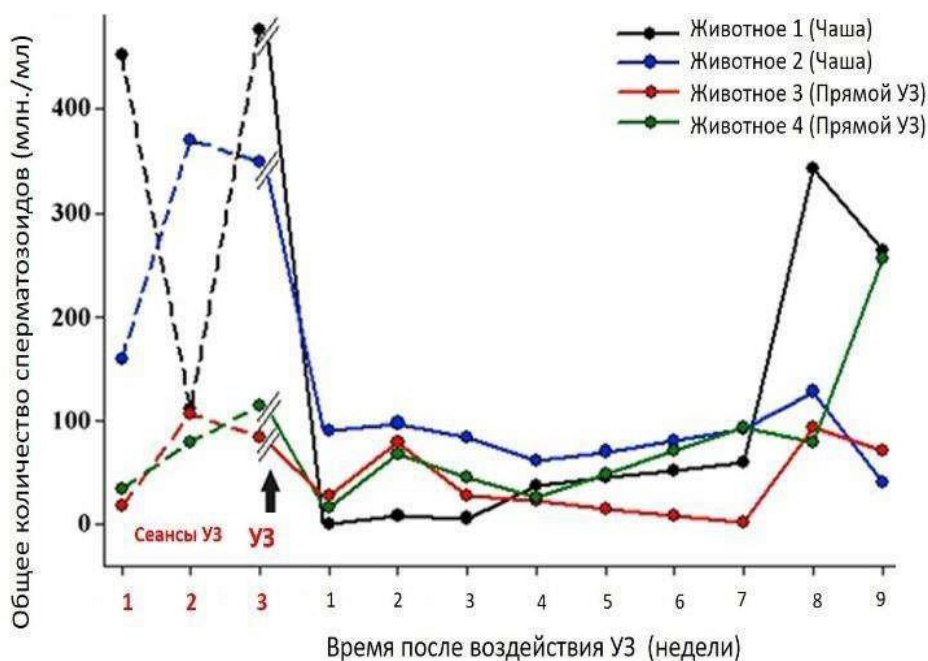


Рис. 5.3. Выраженность и длительность контрацептивного эффекта ультразвука в экспериментальных животных моделях [266].

Крупномасштабных клинических исследований контрацептивных эффектов ультразвука на людях по понятным этическим проблемам в настоящее время не проведено. Поэтому как и метод теплового воздействия на яички, ультра-

звуковой метод контрацепции не рекомендуется экспертами European Academy of Andrology and American Society of Andrology (2023) для снижения выработки сперматозоидов в целях мужской контрацепции из-за отсутствия крупномасштабных клинических исследований, демонстрирующих эффективность и долгосрочную безопасность [277].

Глава 6. ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Интервенционные методы мужской контрацепции подразумевают под собой выполнение различных манипуляций на семявыносящих путях, которые могут быть хирургическими (вазэктомия) или малоинвазивными (использование вазоокклюзивного геля, создание клапана семявыносящего протока, применение внутривидеопротокового устройства) [127, 277] (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Варианты проведения интервенционной мужской контрацепции [277].

6.1. Хирургическая мужская контрацепция (вазэктомия)

Это наиболее ранний, наряду с презервативами, метод мужской контрацепции, представляющий собой амбулаторную операцию, выполняемую 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 году заключенно-

му 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 [230].

С технической точки зрения вазэктомия может быть выполнена в двух вариантах: классическая открытая вазэктомия (с рассечением слоев мошонки, выделением и перевязкой семенного канатика) и вазэктомия «без скальпеля» (ВБС), при которой использует уникальную технику пункции, которая уменьшает травму мошонки и семявыводящих протоков [142, 174]. Уролог использует специальный зажим, чтобы проколоть кожу мошонки, извлечь семявыводящий канал и отделить его от окружающих структур в мошоночной сумке, не перерезая нервы или кровеносные сосуды вблизи мошонки. Метод ВБС ассоциируется с отсутствием разрезов, швов, более быстрым выполнением процедуры, более быстрым выздоровлением, меньшей вероятностью кровотечения, меньшим послеоперационным дискомфортом и высокой эффективностью, которые помогли методу повысить свою приемлемость как средства мужской стерилизации во многих частях мира [142, 174] (рис. 6.2).

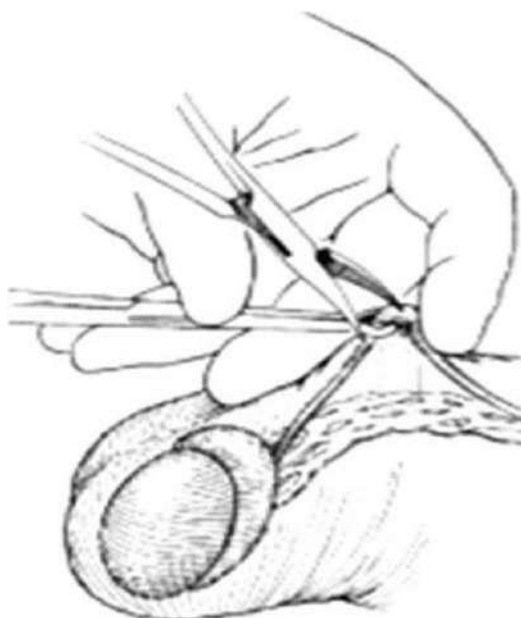


Рис. 6.2. Метод вазэктомии без скальпеля.

Кольцевой зажим без скальпеля изолирует и фиксирует семявыносящий проток, не проникая через кожу. Рассекающие щипцы без скальпеля прокалывают мошоночную сумку, обнажая семявыносящий проток. Семявыносящий проток извлекается из мошонки с помощью рассекающих щипцов без скальпеля и закупоривается

На сегодняшний день вазэктомия является единственным одобренным методом мужской контрацепции со своими нюансами, наряду с использованием мужских презервативов. У мужчин, перенесших вазэктомию, обычно развивается практически полная азооспермия примерно через 3–4 месяца после операции [267]. Для оценки ее лабораторной эффективности (установления точки достижения эффективной азооспермии, принятой за полное отсутствие сперматозоидов в образце эякулята или их концентрация < 100000 неподвижных сперматозоидов/мл) рекомендуется выполнение анализов эякулята через 3–4 месяца после вазэктомии или после 20 или более эякуляций [132].

Несмотря на то, что во всем мире вазэктомию перенесли уже 70 миллионов мужчин, однако частота выполнения данной операции с целью контрацепции в общей структуре доступных сегодня методов мужской контрацепции крайне мала и составляет около 5 % ее активных пользователей [293]. Это связано с ключевым недостатком вазэктомии как метода контрацепции, а именно: она является практически необратимой процедурой, так как восстановление проходимости (реканализация) семявыносящих путей при возникновении у мужчины желания все-таки завести детей на определенном этапе жизни после вазэктомии крайне сложная, а чаще и вовсе нерешаемая техническая задача, требующая применения методов дорогостоящей восстановительной микрохирургии [105]. Кроме того, вазэктомия в отличие от мужского презерватива не предохраняет от заражения ИППП [220, 277].

При этом продолжительность временного интервала после вазэктомии существенно влияет на показатели успешности восстановления проходимости семявыносящих путей и наступления беременности [40]. Если интервал от вазэктомии до реканализации семявыносящих путей составлял менее 3 лет, то ве-

роятность успешного восстановления проходимости и наступления беременности у партнерши составляет 97 % и 76 %, соответственно. Однако через 3–8 лет эти показатели составляют 88 % и 53 %; через 9–14 лет – 79 % и 44 %; а через 15 и более лет после вазэктомии – 71 % и 30 %, соответственно [40].

Даже несмотря на технически правильное и ранее выполнение реканализации семявыносящего протока, низкая частота наступления беременности сохраняется, что обусловлено образованием антиспермальных антител (АСАТ) у 50 % мужчин, перенесших вазэктомию [50]. Кроме того, во время процедуры или вскоре после нее могут возникнуть такие осложнения, как кровотечение, гематома, инфекция и острый эпидидимит [220, 277].

6.2. Вазэктомия и риск рака предстательной железы

Mo Z. N. et al. (1995) первыми высказали опасение по поводу того, что вазэктомия может повышать риски развития рака предстательной железы²² у мужчин [172]. Они исследовали уровни тестостерона²³, дигидротестостерона²⁴, лютеинизирующего гормона²⁵ и фолликулостимулирующего гормона²⁶ в сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа у 91 мужчины, перенесшего вазэктомию.

Средний уровень ДГТ в сыворотке крови у мужчин после вазэктомии был выше, чем в контрольной группе (1,18 против 1,05 нмоль/л; $p < 0,05$).

Мужчины, перенесшие вазэктомию менее 20 лет назад, не только имели более высокий уровень ДГТ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста (1,46 против 1,22 нмоль/л; $p < 0,01$), но и имели более низкое соотношение Т/ДГТ (14,5 против 20,1; $p < 0,005$).

²² РПЖ.

²³ Т.

²⁴ ДГТ.

²⁵ ЛГ.

²⁶ ФСГ.

С другой стороны, у мужчин, перенесших вазэктомию более 20 лет назад, уровень Т был выше, чем у контрольной группы соответствующего возраста (27,2 против 23,9 нмоль/л; $p < 0,05$).

У мужчин, перенесших вазэктомию, когда им было менее 35 лет, уровень ФСГ был выше, а у тех, кому на момент вазэктомии было 35–39 лет, уровень ДГТ был выше, чем у контрольной группы соответствующего возраста (19,5 против 14,8 мМЕ/мл и 1,31 против 1,09 нмоль/л) ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что у мужчин, которым на момент вазэктомии было не менее 40 лет, уровень ДГТ был выше, чем у контрольной группы (1,24 против 1,09 нмоль/л), разница не была статистически значимой.

Это было первое исследование, в котором показано, что вазэктомия может вызвать снижение уровня тестостерона за счет активизации его превращения в ДГТ в долгосрочной перспективе, что подтверждает гипотезу о том, что долгосрочным эффектом вазэктомии может быть повышенный риск развития рака предстательной железы²⁷ [172].

В современных исследованиях при сравнении неопластических изменений в предстательной железе у самцов трансгенных диких мышей, перенесших вазэктомию, с фиктивной операцией, выполненной в возрасте 4 недель, была установлена одна из молекул, идентифицированных с помощью ДНК-микрочипа (ZKSCAN3), которая затем была оценена в образцах после радикальной простатэктомии и линиях РПЖ человека [130]. Через 24 недели у мышей, подвергшихся вазэктомии, чаще встречались крупная опухоль ($p = 0,089$) и низкодифференцированная аденокарцинома ($p = 0,036$).

Вазэктомия значительно индуцировала экспрессию ZKSCAN3 в тканях предстательной железы у мышей линии C57BL/6 и РПЖ у мышей линии TRAMP. Иммуногистохимические исследования показали повышенную экспрессию ZKSCAN3 при аденокарциноме по сравнению с интраэпителиальной неоплазией предстательной железы (PIN), PIN по сравнению с неопластической предстательной железой, опухолях группы Grade ≥ 3 против ≤ 2 , опухолях pT3

²⁷ РПЖ.

против pT2, опухолях pN1 против pN0 и РПЖ у пациентов с вазэктомией в анамнезе.

Кроме того, сильная (2+/3+) экспрессия ZKSCAN3 ($p = 0,002$), как независимый прогностический фактор, или вазэктомия ($p = 0,072$) были связаны с риском рецидива опухоли. В линиях клеток РПЖ подавление ZKSCAN3 приводило к значительному снижению пролиферации/миграции/инвазии клеток.

Эти данные позволили предположить, что может существовать связь между вазэктомией и развитием и прогрессированием РПЖ через повышенную экспрессию маркера ZKSCAN3, который может быть потенциальным, лежащим в основе этой связи механизмом [130].

В настоящее время связь между вазэктомией и повышенным риском РПЖ считается доказанной. Метаанализ результатов обследования когорты всех датских мужчин, родившихся в период с 1937 по 1996 годы, показал, что в целом за 53,4 миллиона человеко-лет наблюдения среди 2 150 162 датских мужчин зарегистрировано 26 238 случаев РПЖ [118]. При этом мужчины, подвергшиеся вазэктомии, имели повышенный риск его развития по сравнению с мужчинами, не подвергавшимися вазэктомии (относительный риск = 1,15, 95 % доверительный интервал 1,10–1,20).

Повышенный риск развития РПЖ после вазэктомии сохранялся в течение как минимум 30 лет после процедуры и наблюдался независимо от возраста на момент вазэктомии и стадии рака на момент постановки диагноза. Таким образом, вазэктомия связана со статистически значимым повышением долгосрочного риска развития РПЖ, хотя абсолютный повышенный риск после вазэктомии, тем не менее невысокий [118].

Еще один метаанализ посвящен обновлению фактических данных о связи между вазэктомией и РПЖ на основе всестороннего поиска литературы по соответствующим исследованиям в декабре 2019 года с использованием PubMed [57]. В конечном итоге в него были включены 15 подходящих когортных исследований (16 наборов данных) с более чем четырьмя миллионами участников.

Выявлен статистически более значимый высокий риск развития РПЖ среди мужчин, перенесших вазэктомию (ОР²⁸ 1,09; 95 % ДИ²⁹ 1,04–1,13) с очевидной гетерогенностью среди включенных исследований ($p < 0,001$, $I^2 = 64,2$ %). Вазэктомия также была связана с риском прогрессирующего РПЖ (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,02–1,13), на который с меньшей вероятностью повлияет предвзятость исследований [57].

Систематический поиск в базах данных PubMed, Cochrane Library и EMBASE с начала по 14 марта 2021 года без ограничения по году или языку позволил выявить 58 исследований с участием 16 989 237 мужчин, в которых была выявлена значимая связь вазэктомии с риском любого вида РПЖ (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,07–1,31) [285].

Связь между вазэктомией и распространенным РПЖ (ОР 1,06; 95 % ДИ 1,01–1,12), РПЖ низкой степени (ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10) и РПЖ средней степени (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,03–1,22) была также существенной и достоверной. Однако не было выявлено значимой связи между вазэктомией и смертностью от специфического РПЖ (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,93–1,10) [285].

По данным еще одного из новых метаанализов, объединенный анализ 37 исследований, включавших 16 931 805 пациентов, подтвердил значимую связь между вазэктомией и РПЖ любой степени тяжести (ОШ³⁰ 1,23; 95 % ДИ 1,10–1,37; $p < 0,001$; $I^2 = 96$ %), локализованным РПЖ (ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,06–1,11; $p < 0,00001$; $I^2 = 31$ %), или прогрессирующий РПЖ (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,02–1,13; $p = 0,006$; $I^2 = 0$ %) [34].

Связь с РПЖ оставалась значимой, когда анализы были ограничены исследованиями с низким риском предвзятости (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10; $p = 0,02$; $I^2 = 48$ %) или когортных исследований (ОШ 1,09; 95 % ДИ 1,04–1,13; $p < 0,0001$; $I^2 = 64$ %).

²⁸ Отношение рисков.

²⁹ Доверительный интервал.

³⁰ Отношение шансов.

³¹ Индекс несогласованности (разнородности) результатов исследований в метаанализе.

Среди исследований, скорректированных с учетом скрининга ПСА, связь с локализованным РПЖ (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,03–1,09; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) оставалась значимой. И наоборот, вазэктомия больше не ассоциировалась с локализованным РПЖ высокой степени ($p = 0,19$), прогрессирующим ($p = 0,22$) и летальным исходом ($p = 0,42$) [34].

Вместе с тем исследование менделевской рандомизации (с ноября 2022 по июнь 2023 года) с использованием сводной статистики общегеномных ассоциаций вазэктомии (462 933 европейца по происхождению), когда-либо проводившихся тестов на ПСА (200 410 европейцев по происхождению), времени с момента последнего теста на ПСА (46 104 европейца по происхождению), индекса массы тела (ИМТ) (152 893 европейских мужчин) и диагноза РПЖ (79 148 случаев, 61 106 контрольных, европейское происхождение), показало, что генетическая предрасположенность к вазэктомии не была связана с РПЖ (ОШ = 0,07, 95 % ДИ: $2,95 \times 10^{-3}$, 1,54, $p = 0,09$) [75].

Генетическая предрасположенность к вазэктомии не была связана с когда-либо проведенным тестом на ПСА (ОШ = 1,08, 95 % ДИ 0,49–2,39, $p = 0,83$) и временем с момента последнего теста на ПСА (ОШ = 2,49, 95 % ДИ 0,71–8,79, $p = 0,16$). После контроля теста на уровень ПСА и ИМТ не остается причинно-следственной связи между вазэктомией и риском РПЖ (ОШ = $5,56 \times 10^{-4}$, 95 % ДИ $7,29 \times 10^{-8}$, 4,24, $p = 0,10$), но сохраняется слабая связь между РПЖ и пациентами, перенесшими вазэктомию (ОШ = 1,00, 95 % ДИ 1,0003–1,0033, $p = 0,02$).

Основываясь на имеющихся данных анализа, текущие результаты не подтверждают, что вазэктомия является фактором риска развития РПЖ, поэтому требуется дальнейшая работа для получения дополнительного подтверждения и валидации потенциальной связи [75].

Поскольку вазэктомия на практике чаще всего оказывается необратимым методом мужской контрацепции, необходимо в обязательном порядке предварительно и тщательно консультировать мужчин, которые выбирают вазэктомию, объясняя им все последствия этой процедуры [127].

6.3. Законодательные основы проведения вазэктомии в РФ

В РФ проведение медицинской стерилизации регламентируется Статьей 54 раздела VI «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: «Медицинская стерилизация как специальное вмешательство с целью лишения человека способности к воспроизводству потомства или как метод контрацепции может быть проведена только по письменному заявлению гражданина не моложе тридцати пяти лет или имеющего не менее двух детей, а при наличии медицинских показаний и согласия гражданина – независимо от возраста и наличия детей». Медицинские показания для хирургической стерилизации определены Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18 марта 2009 г. № 121н «Об утверждении перечня медицинских показаний для медицинской стерилизации» [9].

Добровольная хирургическая стерилизация мужчин является средством постоянной необратимой контрацепции и предназначена для лиц, не планирующих в дальнейшем деторождение, которая проводится путем вазэктомии. Механизм действия состоит в нарушении проходимости семявыводящих протоков и предупреждении попадания активных сперматозоидов в семенную жидкость. При этом функция семяизвержения сохраняется, но зачатия не происходит.

По эффективности это один из самых надежных методов контрацепции. При этом сохраняется небольшой риск наступления незапланированной беременности (на 100 женщин, чьи партнеры подверглись стерилизации менее года назад, приходится около 1–2 случаев незапланированной беременности).

Полноценный контрацептивный эффект вазэктомии наступает через 3 месяца после операции. Восстановления фертильности не происходит. Метод предусматривает наступление стойкого контрацептивного эффекта. Хирургическое восстановление проходимости семявыводящих протоков представляет собой сложную и дорогостоящую процедуру, которая может быть выполнена только в некоторых медицинских центрах и редко дает желаемый эффект. Сле-

дует отметить, что профилактика инфекций, передаваемых половым путем, при этом не обеспечивается [9].

Учитывая, что стерилизация представляет собой хирургический метод, приводящий к стойкой потере фертильности, особое внимание должно уделяться тому, чтобы каждый пациент принимал решение в пользу данного метода на основе полной добровольности и информированности. Врач должен проводить комплексную беседу с каждым пациентом, ставя ее/его в известность в отношении необратимости стерилизации и наличия альтернативных высокоэффективных методов долгосрочной контрацепции.

На данный момент не существует такого заболевания, при котором стерилизация была бы абсолютно противопоказана, хотя некоторые состояния или обстоятельства могут требовать принятия определенных мер предосторожности, включая те из них, которые отмечены кодом «С» (при проведении стерилизации следует соблюдать особую осторожность), «D» (стерилизацию рекомендуется отсрочить до наступления благоприятного момента), «S» (для проведения стерилизации требуется наличие специальных условий) [9].

Для некоторых из этих состояний и обстоятельств теоретические опасения или доказанные риски могут перевешивать потенциальную пользу от стерилизации (особенно женской стерилизации). В тех ситуациях, когда риск, связанный с проведением стерилизации, превышает ожидаемые выгоды, рекомендуется выбор альтернативных высокоэффективных методов долгосрочной контрацепции. Решение в таких случаях должно приниматься на индивидуальной основе с учетом рисков и потенциальной выгоды стерилизации, рисков, связанных с наступлением нежелательной беременности, а также доступности и приемлемости альтернативных методов контрацепции [9].

Приводимые ниже классификации разработаны на основе результатов всестороннего анализа эпидемиологических и клинических доказательств, касающихся допустимости проведения процедуры стерилизации. Стерилизация должна проводиться только высококвалифицированным медицинским персоналом в условиях современной клиники, оснащенной соответствующим обо-

дованием, инструментами и расходными материалами. Обеспечение максимальной безопасности пациента требует, чтобы предоставление такого рода услуг осуществлялось с соблюдением соответствующих руководящих принципов, включая протоколы по профилактике инфекций [9] (табл. 6.1–6.2).

Таблица 6.1

Руководящие принципы и протоколы по профилактике инфекций при проведении вазэктомии

<i>A</i>	<i>Метод приемлем</i>	<i>Медицинских противопоказаний для проведения стерилизации не существует</i>
C	Необходима особая осторожность	Стерилизация должна быть проведена в условиях обычной клиники с соблюдением дополнительных мер предосторожности
D	Рекомендуется отсрочка	Стерилизацию рекомендуется отложить до проведения надлежащей диагностики и/или устранения патологического состояния; до стерилизации рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции
S	Необходимы специальные условия	Стерилизация должна быть проведена опытным хирургом под общей анестезией и при наличии всех других необходимых клинических условий. В таких случаях врачебный персонал должен выбрать оптимальный метод стерилизации и режим анестезии; если пациент направляется на стерилизацию в специализированную клинику или ожидается задержка в проведении стерилизации по каким-то причинам, то в таком случае врач должен порекомендовать альтернативные методы контрацепции

Таблица 6.2

Состояния, категории и пояснения при проведении мужской добровольной стерилизации [9]

<i>Состояние</i>	<i>Категория*</i>	<i>Пояснения / научные доказательства</i>
Талассемия		Пояснение: молодые мужчины, как и все лица мужского пола, должны быть проинформированы в отношении того, что стерилизация приводит к стойкой потере способности к деторождению и что существуют альтернативные высокоэффективные методы долгосрочной контрацепции Научные доказательства: мужчины, подвергшиеся стерилизации в молодом возрасте, чаще обращались к врачу с просьбой восстановить проходимость семенных канатиков, чем мужчины, которым вазэктомия была произведена в более позднем возрасте
Возраст		
1) < 35 лет	S	
а) менее 2 детей	S	
б) 2 или более детей	A	
2) ≥ 35 лет	A	
Нет детей		
1) < 35 лет	S	
2) ≥ 35 лет	S	
Депрессивные расстройства	C	

Высокий риск ВИЧ-инфекции ³²	A	Пояснение: рутинный скрининг не требуется; при выполнении всех хирургических операций необходимо строго соблюдать соответствующие меры профилактики инфекций, включая общие меры предосторожности; после стерилизации рекомендуется в течение определенного времени пользоваться презервативами
ВИЧ-инфицированные	A	Пояснение: рутинный скрининг не требуется; при выполнении всех хирургических операций необходимо строго соблюдать соответствующие меры профилактики инфекций, включая общие меры предосторожности; после стерилизации рекомендуется в течение определенного времени пользоваться презервативами
СПИД ³³ (на антиретровирусной терапии)	S/D	Пояснение: наличие какого-либо заболевания, связанного со СПИДом, может потребовать отсрочки в проведении стерилизации
Сахарный диабет	C	Пояснение: диабет является фактором повышенного риска нагноения раны в послеоперационном периоде; при появлении признаков инфицирования раны необходимо назначить курс антибиотикотерапии; если уровень сахара в крови снизить не удастся, пациента рекомендуется направить в лечебное учреждение соответствующего профиля
Серповидно-клеточная анемия	A	
<i>Различные состояния, имеющие отношение к мужской стерилизации</i>		
Местные инфекции		Пояснение: существует повышенный риск развития инфекций в послеоперационном периоде
Инфекция кожного покрова мошонки	D	
Острые ИППП ³⁴	D	
Баланит	D	
Эпидидимит или орхит	D	
Нарушение коагуляции	S	Пояснение: нарушение свертываемости крови ведет к повышенному риску развития послеоперационной гематомы, которая, в свою очередь, является причиной повышенного риска инфицирования
Травма мошонки в анамнезе	C	
Системная инфекция или гастроэнтерит	D	Пояснение: существует повышенный риск развития инфекций в послеоперационном периоде
Объемное варикоцеле	C	Пояснение: могут возникнуть трудности с обнаружением или невозможность обнаружения семенного протока; одномоментное удаление варикоцеле и выполнение вазэктомии снижает риск развития осложнений в послеоперационном периоде
Объемное гидроцеле	C	Пояснение: могут возникнуть трудности с обнаружением или невозможность обнаружения семенного протока; одномоментное удаление гидроцеле и выполнение вазэктомии снижает риск развития осложнений в послеоперационном периоде

³² Вирус иммунодефицита человека.

³³ Синдром приобретенного иммунодефицита.

³⁴ Инфекции, передаваемые половым путем.

Элефантиаз	D	Пояснение: поражение мошонки элефантиазом может практически исключать возможность пальпаторного исследования семенного канатика и яичек
Недиагностированное внутримошоночное образование	D	Пояснение: такое образование может указывать на наличие первичной патологии, вызвавшей его появление. Требуется дополнительное обследование для установления диагноза
Крипторхизм	C	Пояснение: если крипторхизм носит двусторонний характер и фертильность пациента сохранена, для нахождения семенного протока потребуются обширное хирургическое вмешательство (в этом случае категория S) Если крипторхизм односторонний, фертильность пациента сохранена, вазэктомия может быть выполнена на здоровой стороне с последующим анализом спермограммы. В случае обнаружения спермы в анализе может потребоваться более обширное хирургическое вмешательство для проведения вазэктомии с другой стороны (при этом категория будет S)
Паховая грыжа	S	Пояснение: вазэктомия может быть выполнена одновременно с операцией по поводу паховой грыжи

* Категории состояния:

A = метод приемлем;

C = необходима особая осторожность;

D = рекомендуется отсрочка;

S = необходимы специальные условия

6.4. Малоинвазивная мужская контрацепция

Вазоокклюзивный гель (гель для обструкции семявыносящего протока)

В 1970-х годах исследовательская группа под руководством профессора Суджой К. Гуха из индийского технологического института разработала уникальный метод иммобилизации сперматозоидов, проходящих через семявыводящие протоки, с использованием стиролмалеинового ангидрида³⁵, экспериментально продемонстрировав его контрацептивный эффект в 1979 году [169].

Дальнейшие исследования на крысах, кроликах и обезьянах показали, что при инъекции в просвет семявыводящих путей раствора СМА в чистом диметилсульфоксиде³⁶ (99,9 %) данный комплекс попадает под действие белков, содержащихся в семенной жидкости семявыносящих протоков. При этом полярные аминокислоты вступают в реакцию с комплексом СМА–ДМСО (взаимно

³⁵ СМА.

³⁶ ДМСО.

трансформируются друг в друга) и возникает химическая нестабильность, которая позволяет полярным аминокислотам отделять ДМСО от СМА, сохраняя при этом разорванную связь и полиэлектролитную природу СМА. Таким образом, СООН-группа ангидрида малеиновой кислоты существует в виде СОО⁻ и Н⁺. Для завершения реакций с белками требуется 48 часов. В течение этого периода ДМСО способствует проникновению СМА в складки внутренней стенки семявыносящего протока, что способствует закреплению и удержанию контрацептива [52].

Когда реакция завершена, весь ДМСО отделяется и всасывается в окружающие ткани и кровоток для окончательной секреции. Затем место ДМСО занимают белки семенной жидкости с полярными аминокислотами белков, связанных с СМА и поддерживающих полиэлектролитную природу, индуцированную СМА. Отрицательный заряд ионов СОО⁻ и положительный заряд ионов Н⁺ поддерживаются в связанном состоянии, а белки образуют слой вокруг СМА. Происходит образование двойного слоя электрического заряда, когда белки покрывают СМА.

Таким образом, аминокислоты белков представляют собой цвиттер-ионы, имеющие как положительно, так и отрицательно заряженные группы. В СМА ионы СОО⁻ структурно крупнее ионов Н⁺, но менее активны. Более активные ионы Н⁺ связываются с отрицательно заряженными группами аминокислот, что делает их менее эффективными при передаче внешнего заряда. Следовательно, положительные заряды аминокислот остаются для оказания внешнего воздействия.

Комплекс «белок – СМА» имеет положительно заряженную поверхность, которая иммобилизует сперматозоиды, имеющие щелочную рН, за счет поддержания рН внутри протоков на уровне 4,0–4,5 (кислая рН). Также белковый слой защищает СМА от растворения, что в итоге обеспечивает долгосрочное обратимое снижение подвижности сперматозоидов в семявыносящих протоках. Эта процедура была названа «Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance»³⁷

³⁷ RISUG.

(«Обратимое ингибирование сперматозоидов под руководством врача») [52, 131].

Вводимый раствор не только блокирует миграцию сперматозоидов, он частично блокирует и просвет семявыносящих протоков [273]. При этом повреждения сперматозоидов, вызванные RISUG, очень похожи на повреждения, вызванные окислительным стрессом: образование избытка внутриклеточных или внеклеточных активных форм кислорода (АФК), таких, как $O_2\cdot$, H_2O_2 , $ROO\cdot$, $OH\cdot$, появление морфологических дефектов, фрагментация ДНК сперматозоидов, перекисное окисление липидов, снижение реакции акросомы и нарушение оплодотворяющей способности сперматозоидов [20, 95, 109, 141].

При необходимости восстановления репродуктивной функции введенный ранее вазоокклюзивный гель растворяется при высоком (щелочном) рН путем повторной инъекции 200–500 мкл ДМСО или $NaHCO_3$ –ДМСО и выводится через мочеиспускательный канал [131, 259, 274] (рис. 6.3).

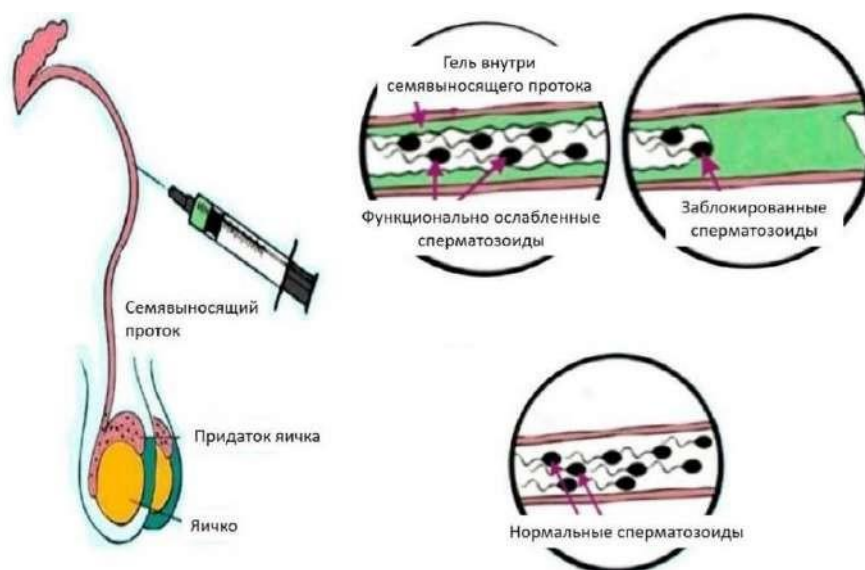


Рис. 6.3. Методика RISUG [131].

Семявыводящий проток обнажается из паховой области, и гель ДМСО вводится в оба семявыводящих протока по направлению к дистальной области с помощью микрошприца. Раствор покрывает стенку семявыносящего протока, блокируя движение сперматозоидов вплоть до полной реверсии состояния, полученной после двустороннего введения промывающего компонента ДМСО/ $NaHCO_3$.

Аналогичные исследования были также проведены с использованием чрескожных инъекций полиуретанового эластомера и силикона, которые продемонстрировали частоту азооспермии, аналогичной вазэктомии, и могли быть легко удалены с помощью малоинвазивной процедуры [232, 298, 299].

В то же время другие исследования показали, что по сравнению с минимально инвазивной вазэктомией окклюзия семявыводящих путей этими препаратами была заметно менее эффективной в индуцировании азооспермии, хотя боль и отек мошонки были менее выражены [290].

Результаты I и II фаз исследований метода RISUG были опубликованы в 1993 и 1997 годах соответственно [110]. В частности, проведенное в эти годы небольшое раннее исследование II фазы у 12 мужчин выявило азооспермию после интравазальной инъекции геля на основе СМА, а азооспермия сохранялась в течение 12 месяцев и эффективно препятствовала наступлению беременности у их партнерш [110].

В 2002 году исследования были прекращены и возобновлены лишь в 2003 году в виде расширенного исследования III фазы, которое показало значительный потенциал метода при однократной инъекции, полную обратимость и эффективность 96,7 % через 6 месяцев [195].

Клиническое исследование III фазы, 60 мг СМА, растворенного в 120 мкл ДМСО (1:2), индуцировало азооспермию у 84 % испытуемых с наличием случайных аномальных сперматозоидов наряду с низкой активностью нейтральной α -глюкозидазы, что указывало на частичную, а не полную окклюзию семявыводящих путей, однако дальнейших исследований в поддержку этого утверждения не проводилось [48].

Более позднее ограниченное исследование III фазы с участием 139 мужчин показало, что обратимое ингибирование сперматозоидов в соответствии с рекомендуемой процедурой вызывало стойкую азооспермию у 82,7 % мужчин. Побочные эффекты процедуры включали отек мошонки и боль, а частота неудач наблюдалась примерно у 4 % мужчин [227].

К настоящему времени проведено тестирование двух видов геля, отличавшихся соотношением стирола и малеиновой кислоты, и оба оказались эффективны. Одним из них VASALGEL™ разрабатывается с 2010 года фондом Parsemus в США, который приобрел международные права на технологию RISUG. Данный гель представляет собой модифицированную форму RISUG. Его механизм аналогичен RISUG, но имеет важные отличия в составе и функциональности. Поскольку RISUG состоит из СМА, его можно гидролизовать в водных условиях. Однако VASALGEL™ изготавливается из СМА-кислоты, поэтому он имеет менее сложный процесс производства и долговременную стабильность без риска гидролиза [273].

Однократная инъекция VASALGEL™ обеспечивает контрацепцию в течение 12 месяцев [62]. Несмотря на то, что исследования VASALGEL™ на кроликах и макаках-резус показали удовлетворительные результаты, клинические исследования на людях до сих пор отсутствуют.

Еще один вариант геля ADAM™ разрабатывает основанная в 2015 году компания Contraline – конкурент Parsemus. Клинические исследования на мужчинах начались в 2022 году и до сих пор продолжаются, поэтому их результаты пока недоступны. При этом для обоих типов геля серьезных побочных эффектов в экспериментальных исследованиях не выявлено, однако существует обеспокоенность из-за потенциальной токсичности и тератогенности материалов, используемых для производства гелей.

Крайне важным и принципиально позитивным отличием методики RISUG от хирургического метода блокировки семявыносящих путей (вазэктомии) является то, что RISUG не вызывает образования гранул или аутоиммунного ответа в яичках в виде образования АСАТ, характерных для вазэктомии [127]. Таким образом, доклинические исследования RISUG на животных демонстрируют высокую эффективность и безопасность. Подобных исследований на людях пока не проведено, что является основной причиной отсутствия данного метода мужской контрацепции на современном фармацевтическом рынке.

Еще одной серьезной проблемой, препятствующей внедрению RISUG, является отсутствие интереса со стороны фармацевтической промышленности, которая неохотно реализуют идею мужской контрацепции, чтобы избежать потери процветающих мировых рынков женских контрацептивов и презервативов, стоимость которых ежегодно исчисляется миллиардами. Изначально RISUG привлек некоторый интерес со стороны фармацевтических компаний, но производители отказались от нее по коммерческим соображениям (недорогая, однократная процедура).

Помимо научных и финансовых вопросов, основным препятствием, стоящим на пути этого революционного мужского контрацептива, являются сами мужчины. В обществе, где доминируют мужчины, мужчинам всегда было трудно брать на себя ответственность за планирование семьи. Но сегодня мировые сообщества развиваются, и все больше внимания уделяется вовлечению мужчин в различные вопросы семейной жизни – от поддержки и понимания репродуктивного здоровья партнерши до привлечения мужчин в качестве потребителей контрацептивов. Ученые продвигаются вперед, и динамика и ажиотаж в области мужской контрацепции отражают новый оптимизм.

Клапан семявыносящего протока

В 2017 году в Германии Клеменсом Бимексом было разработано мужское противозачаточное устройство «Vimek SLV», которое можно включать и выключать с помощью переключателя, прикрепленного к семявыводящим протокам с обеих сторон [223, 260] (рис. 6.4).

Однодюймовый клапан весит менее 0,1 унции и имплантируется хирургическим путем под кожу мошонки в течение 30-минутной операции. Когда клапан закрыт, он препятствует поступлению сперматозоидов в семенную жидкость, и мужчина становится стерильным, хотя он все еще может эякулировать, как обычно. Если же он в какой-то момент решает, что хочет стать отцом, то, надавив на выключатель прямо через кожу мошонки, он снова становится фертильным. Клапан может быть имплантирован во время амбулаторной операции

под местной анестезией. Пациент после непродолжительного отдыха сможет покинуть кабинет врача и уже на следующий день вернуться к работе.

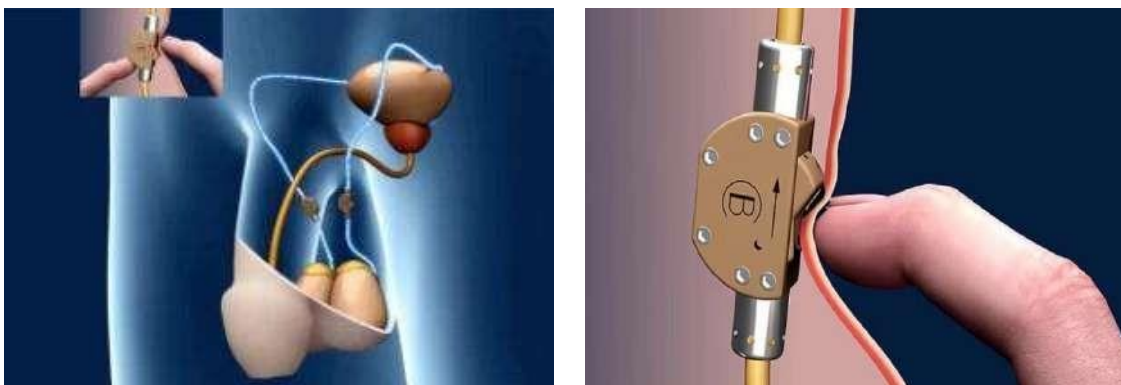


Рис. 6.4. Клапан семявыносящего протока «Vimek SLV» («переключатель спермы») [223, 260].

После установки переключателя мужчинам требуется 3–6 месяцев, чтобы избавиться от сперматозоидов в семявыносящих протоках. Таким образом, потребуется дополнительная защита, если переключатель установлен в качестве контрацептива. Однако переключение в другую сторону должно дать немедленные результаты, поскольку репродуктивная система не прекращает вырабатывать сперму. Мужчина может носить переключатель «Vimek SLV» всю свою жизнь и регулировать его самостоятельно, просто щелкнув переключателем [260]. В отличие от вазэктомии, которая после выполнения практически необратима, эта технология позволяет использовать контрацепцию только при необходимости.

Однако поскольку исследователи все еще ищут добровольцев для клинических испытаний этого метода, его фактический контрацептивный эффект на большой когорте людей продемонстрирован не был. Кроме того, поскольку механизм действия такой же, как и при вазэктомии, длительные периоды закупорки семявыносящего протока могут увеличить риск серьезных побочных эффектов, включая образование АСАТ, и этот вопрос тоже пока никак не изучен.

Поступление в продажу устройства «Vimek SLV» планировалось еще в 2019 году, однако на тот момент обширных клинических исследований безопасности и эффективности у мужчин проведено не было, и его дальнейшая судьба на сегодняшний день остается неопределенной [223, 260].

Внутрипротоковое устройство

Проведенные в 1990-х годах ранние доклинические исследования внутрипротокового устройства, которое полностью перекрывало семявыносящий проток с использованием медицинского силикона и полиуретана, были прекращены из-за трудностей с восстановлением фертильности [297]. Поэтому с 2010 года проводятся исследования по разработке имплантируемого внутрь семявыносящего протока устройства, которое бы частично перекрывало его просвет без его полной обструкции и необходимости в дополнительной спермицидной обработке [117].

Устройство «Copper intravas device» (Copper-IVD) (на основе ионов меди) в исследовании на самцах макак-резусов показало увеличение уровня меди в эякуляте в 15–35 раз в течение 10 месяцев после использования устройства. Анализ спермы показал увеличение количества мертвых сперматозоидов и снижение процента подвижных сперматозоидов, которые сохранялись до 13–23 месяцев. Обратимое действие контрацептива и увеличение количества и подвижности сперматозоидов наблюдалось через 13 месяцев после его удаления [129].

Однако на поверхности девайса наблюдалось взрывное высвобождение ионов меди и образование оксида меди (CuO), что значительно увеличивало риск биологической токсичности и ограничивало долгосрочное использование данного устройства.

Для решения этих проблем было разработано устройство из сшитого композита на основе поливинилового спирта, содержащего наночастицы диоксида кремния и ионы меди [55]. Хотя высвобождение ионов меди не происходило ни до, ни после введения данного устройства в семявыносящие протоки самцов собак и кроликов, долгосрочная эффективность контрацепции, безопасность и обратимость не могли быть оценены, поскольку период исследования был ограничен 12 месяцами [55]. Исследований на людях до сих пор не проведено.

В качестве методов контрацепции также тестируются «неинъекционные пробки» из силикона, называемые Shug, которые состоят из двух силиконовых

частей с нейлоновыми хвостовиками, которые помогают прикрепить пробки при их введении в семявыносящие протоки без скальпеля и удалить с помощью небольшой операции. Двойные пробки могут быть более надежными, чем одинарные. Контрацептивный эффект наблюдался у 97 % самцов обезьян и сохранялся в течение 7 месяцев [292].

Данный метод теоретически имеет ряд преимуществ: размер пробки можно регулировать в соответствии с размером семявыносящего протока, что позволяет избежать возможного его повреждения, фиксирующий механизм может предотвратить перемещение пробки по всей длине семявыносящего протока, а предварительно сформованная пробка исключала возможность попадания токсичных веществ в семявыносящие пути в процессе отвердевания [291]. Однако до исследований на людях дело так и не дошло.

Таким образом, в настоящее время из интервенционных методов мужской контрацепции единственно легитимным является вазэктомия при условии обязательного предварительного консультирования мужчины о последствиях данной операции. Малоинвазивные методы интравазальной обструкции семявыносящих путей не исследованы на людях, поэтому не одобрены FDA/EMA для рутинного клинического применения [277].

Глава 7. ГОРМОНАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

В настоящее время гормональная контрацепция является наиболее изученным и разработанным методом мужской фармакологической контрацепции и по сравнению с другими методами фармакологической и интервенционной контрацепции наиболее близка к своей клинической реализации уже в течение ближайших 10 лет.

7.1. Механизм действия и гормональный состав

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. В норме гонадотропин-рилизинг-гормон³⁸ из гипоталамуса стимулирует высвобождение гонадотропинов – фолликулостимулирующего гормона³⁹ и лютеинизирующего гормона⁴⁰ из передней доли гипофиза. Они стимулируют клетки Сертоли и Лейдига в яичках и способствуют, соответственно, как выработке тестостерона, так и созреванию сперматозоидов.

Тестостерон далее 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 ГнРГ и гонадотропинов, замыкая, таким образом, петлю обратной связи [7].

³⁸ ГнРГ.

³⁹ ФСГ.

⁴⁰ ЛГ.

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, тем самым поддерживая андрогенное действие в различных тканях (мышцы, кожа, предстательная железа, яички).

Однако при связывании экзогенного тестостерона со своими рецепторами в гипоталамусе и гипофизе он подавляет выработку ГнРГ, ФСГ и ЛГ, а как следствие подавляются внутритестикулярный синтез тестостерона (стероидогенез) и сперматогенез. Последнее происходит из-за того, что без высоких внутритестикулярных концентраций тестостерона сперматогенез не проходит свои заключительные стадии, на которых происходит морфологическое дозревание сперматозоидов, приобретение ими подвижности и активация функционального аппарата для дальнейшего проникновения в яйцеклетку (акросомного механизма), что и обеспечивает контрацептивный эффект экзогенных андрогенов [251, 253].

С момента промышленного синтеза тестостерона в 1937 году и вплоть до настоящего времени были разработаны различные формы доставки гормона в организм, включая не только модифицированные пероральные и внутримышечные формы, но и новые уникальные буккальные, трансдермальные (накожные), подкожные и назальные формы тестостерона [7] (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Современные препараты экзогенного тестостерона [7]

<i>Группа</i>	<i>Препараты</i>
Пероральный тестостерон	Тестостерона ундеканоат (Андриол)
Буккальный тестостерон	Стриант
Инъекционные формы тестостерона короткого действия	Тестостерона энантат (Деластерил) Тестостерона ципионат Тестостерона пропионат Тестостерона фенилпропионат Тестостерона капронат Тестостерона изокапронат (Омнадрен–250, Сустанон)

<i>Группа</i>	<i>Препараты</i>
Инъекционные формы тестостерона длительного действия	Тестостерона ундеканоат (Небидо, Авид)
Трансдермальный тестостерон	Гели (Андрогель, Тестим, Фортеста, Аксирон) Пластырь (Андродерм, Тестодерм)
Подкожный имплант тестостерона	Тестопель
Назальный гель тестостерона	Natesto

Основными различиями между существующими формами препаратов экзогенного тестостерона являются их фармакокинетические особенности (рис. 7.1).

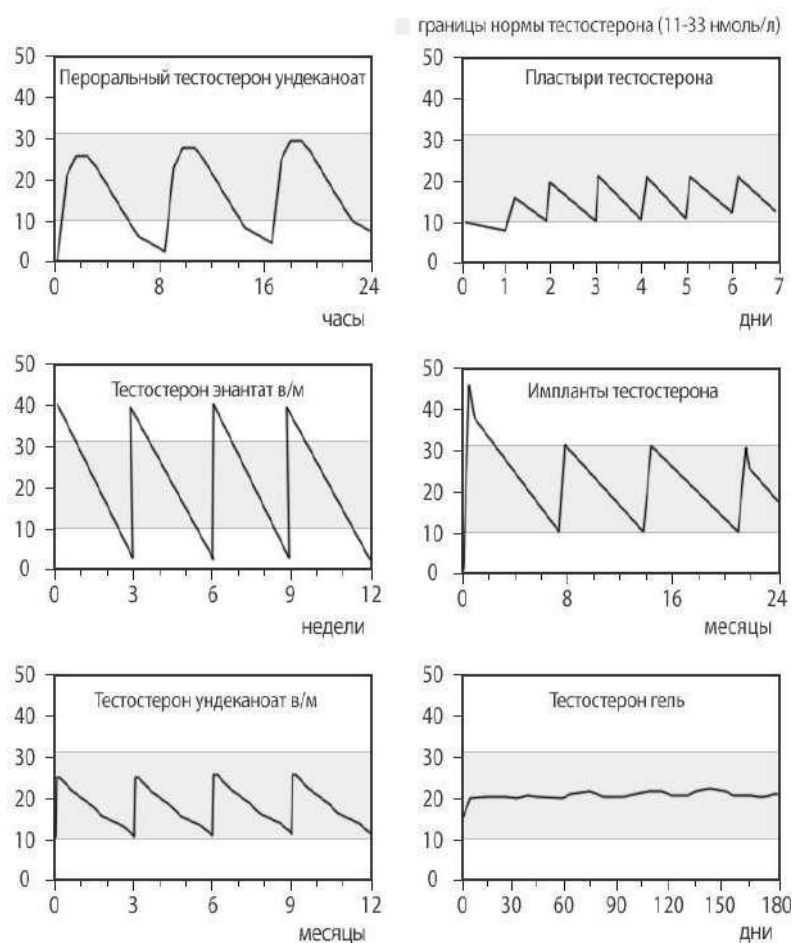


Рис.7.1. Фармакокинетика различных препаратов экзогенного тестостерона [7].

Эти препараты содержат как чистый тестостерон, так и его эфиры. Эфир с химической точки зрения – это остаток карбоновой кислоты, присоединяемый к спиртовой группе молекулы анаболического стероида с целью придания ему необходимых фармакологических свойств: депонирования и медленного высвобождения в кровь. Большинство анаболических стероидов очень быстро

разрушаются в организме, например, введение чистого тестостерона требует выполнения ежедневных уколов.

Для повышения устойчивости вводимого экзогенного тестостерона были созданы препараты, которые представляют собой комплекс «анаболик + эфир», растворенные в масле, и тестостерона пропионат – самый первый из них. Эфиры хорошо растворимы в масле и плохо в воде, однако если масляный раствор капнуть в воду, то молекулы «анаболик + эфир» будут очень медленно переходить из масла в воду. Эфиры тестостерона – это удобная форма доставки тестостерона с помощью инъекций в организм, где они метаболизируются с освобождением тестостерона, оказывая положительные эффекты, свойственные натуральному гормону.

Основными эфирами тестостерона являются:

Ацетат. Имеет наименьший период полураспада, равный примерно одним суткам. С данным эфиром, наиболее употребляемыми являются такие стероиды как тренболон и примоболон. Кроме того, тестостерона ацетат входит в пятиэфирную смесь эфиров тестостерона.

Пропионат. Один из наиболее известных эфиров, благодаря распространенному приему бодибилдерами. Из наиболее частых применений пропионата – дростанолон пропионат (мастерон) и метандриол дипропионат. Имеет период полураспада в диапазоне от одного до двух суток.

Фенилпропионат. На основе данного эфира наиболее известны тестостерон и андролон фенилпропионаты. Также используется в смесях эфиров тестостерона (Сустанон, Омнадрен). Период полураспада 2–3 суток.

Изокапроат (изогексаноат). Входит в состав Сустанона и Омнадрена наряду с другими эфирами тестостерона. Период полураспада равен 4–5 суткам.

Энантат. Один из наиболее часто используемых эфиров. Используется изолированно или в смеси с другими эфирами. Имеет период полураспада 5–7 суток.

Гексагидробензилкарбонат (циклогексилметилкарбонат) имеет 8 атомов углерода, хотя часто встречается ошибочное указание на 7 атомов, период полужизни, по разным источникам, примерно 6–8 дней, по свойствам аналогичен энантату.

Ципионат. Практически взаимозаменяем с энантатом. Наиболее распространен в США, хотя и у нас встречается довольно часто в виде ципионата тестостерона и нандролоната. Период полужизни до 7 суток.

Деканоат входит в состав деканоата нандролоната и Сустанона как эфир с самым большим сроком действия. Период полураспада, по разным данным, 7–9 суток. Ранее выпускался как отдельный препарат под маркой Neotest 250 (Loeffler), однако больше не производится.

Ундециленат (ундесиленат) имеет период полураспада 9–11 суток. Из наиболее известных его соединений – болденоната ундецилената.

Лаурат. Период полураспада 10–12 суток. Наиболее «долгоиграющий» эфир из используемых в бодибилдинге (нандролоната лаурата).

При первоначальной разработке мужских гормональных контрацептивов использовались супрафизиологические дозы экзогенного тестостерона, и эти знаковые исследования эффективности продемонстрировали целесообразность гормонального подхода к мужской контрацепции, дополнительно показав, что достижение снижения концентрации сперматозоидов до уровня <1 млн/мл в эякуляте (нормальная концентрация сперматозоидов составляет 15–200 млн/мл) обеспечивает приемлемую эффективность контрацепции [188, 252]. Другими словами, мужчинам не обязательно достигать состояния лабораторной азооспермии (полного отсутствия сперматозоидов в эякуляте) для эффективной контрацепции, что является критически важными данными для проведения будущих исследований [283].

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 свя-

заны с длительным воздействием супрафизиологических высоких 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 максимального подавления гонадотропинов [146].

При этом 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 [251, 261].

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 [153]. Кроме того, прогестины оказывают самостоятельные антиандрогенные эффекты в органах-мишенях, конкурируя в них с андрогенами за андрогеновые рецепторы.

Они 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 тесткулярного стероидогенеза и сперматогенеза [145] (рис. 7.2).

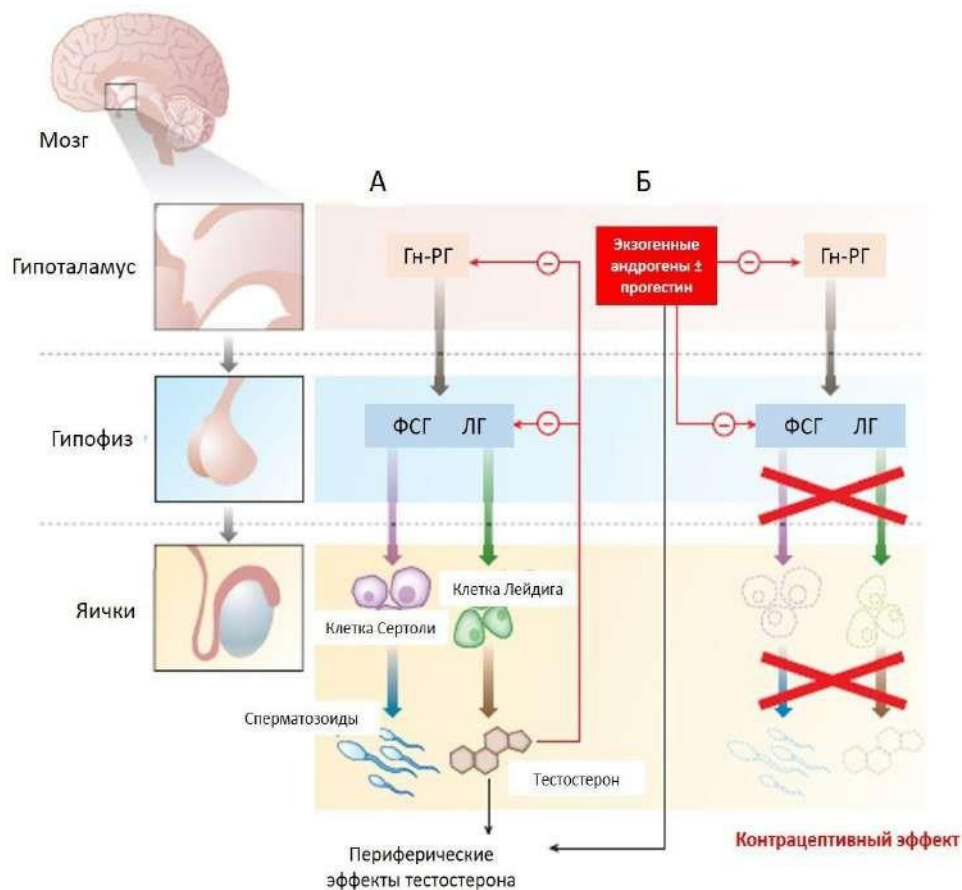


Рис. 7.2. А. Схема функциональной оси «гипоталамус – гипофиз – яички» в норме.
 Б. Схема механизма действия мужских гормональных контрацептивов.

Условные обозначения:

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ЛГ – лютеинизирующий гормон.

К настоящему времени было проведено много исследований, подтвердивших данный механизм подавления выработки сперматозоидов андрогенами и прогестинами у мужчин, причем первые исследования гормональной мужской контрацепции впервые были проведены еще в 1970-х годах [253, 276, 278, 279].

В начале 2000-х годов было продемонстрировано, что комбинированная андроген-прогестинная контрацепция обеспечивала более физиологичные андрогеновые дозировки, устойчивое и стабильное подавление сперматогенеза и предотвращение беременности.

Позднее International Hormonal Male Contraception Summit Group (2006) составила обзор имеющихся данных с целью продемонстрировать, что этот вариант комбинированной мужской гормональной контрацепции может быть ши-

роко применен среди мужчин разных возрастов, этнических принадлежностей и других основополагающих характеристик, поскольку:

- превосходит сингулярную андроген-контрацепцию;
- 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 [144].

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 [103, 150] (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Андрогены и прогестины, использовавшиеся в ранних и текущих клинических испытаниях в качестве гормональных мужских контрацептивов

<i>Способ применения</i>	<i>Андрогены</i>		<i>Прогестин</i>
	<i>Тестостерон</i>	<i>Модифицированные андрогены</i>	
Пероральный	Тестостерона ундеcanoат	Диметандролона ундеcanoат ⁴¹ 11β-метил-19-нортестостерон-17β-додецилкарбонат ⁴²	Левоноргестрел Дезогестрел Ципротерона ацетат
Инъекционный	Тестостерона энантат Тестостерона деcaноат Тестостерона ундеcanoат	Диметандролона ундеcanoат	Депо-медроксипрогестерона ацетат ⁴³ Норэтистерона энантат Левоноргестрела буганоат
Трансдермальный	Тестостерона гель Тестостерона патч/гель		Несторон (сегестерон)
Импланты	Тестостерон	7α-метил-19-нортестостерон ⁴⁴ , или Трестолона ацетат	Левоноргестрел Этоногестрел

В течение последних двух десятилетий доклинические исследования протестировали различные комбинации «Андроген + Прогестин» с использованием пероральных, трансдермальных, подкожных и инъекционных лекарственных

⁴¹ ДМАУ.

⁴² 11β-МНТДК.

⁴³ ДМПА.

⁴⁴ МЕНТ.

форм и продемонстрировали краткосрочную безопасность и обратимость гормональной мужской контрацепции. Испытания эффективности гормональных мужских контрацептивов также показали, что показатели их контрацептивной эффективности выше, чем у презервативов [24, 88, 189, 197, 198].

Кокрановский систематический обзор 2012 года, посвященный эффективности мужской гормональной контрацепции и включивший 33 исследования, показал, что доля мужчин, у которых, по их сообщениям, развилась азооспермия или у которых не было обнаруживаемых сперматозоидов, сильно варьировалась в зависимости от типа гормональных препаратов. Выявились несколько важных различий.

1. Имплантаты левоноргестрела (160 мкг в день) в сочетании с инъекционным тестостероном энантатом (ТЭ) были более эффективны, чем 125 мкг левоноргестрела в день в сочетании с тестостероновыми пластырями.

2. Левоноргестрел в дозе 500 мкг в день улучшил эффективность ТЭ 100 мг, вводимых еженедельно.

3. Левоноргестрел в дозе 250 мкг ежедневно улучшал эффективность инъекции тестостерона ундеcanoата (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 7 α -метил-19-нортестостерона (MENT) были более эффективны, чем два имплантата MENT.

Авторы обзора не проводили никакого метаанализа из-за существенных различий в результатах, хотя отметили, что несколько исследований показали многообещающую эффективность в достижении состояния азооспермии. В трех из них исследовались препараты дезогестрела и тестостерона или этоно-

гестрел и тестостерон, а еще в двух исследованиях – левоноргестрел и тестостерон. Тем не менее авторы делают заключение, 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 их результаты неточными. Кроме того, оценка азооспермии может варьироваться в зависимости от чувствительности используемого метода [107]. На сегодняшний день было проведено в общей сложности около 10 доклинических исследований эффективности гормональных мужских контрацептивов (в пяти использовались только производные тестостерона, а в трех вводился тестостерон с прогестином) [198].

В этих исследованиях приняли участие более 2000 пар, причем более 1500 пар завершили фазу эффективности (когда исследуемый препарат используется в качестве единственного метода контрацепции) после достижения заданного порога количества сперматозоидов $< 1\text{--}5$ млн сперматозоидов/мл. Индекс Перла (показатель частоты неудач) варьировался от 0 до 2,3 беременностей на 100 человеко-лет в клинических исследованиях мужских гормональных контрацептивов при пороговом значении сперматозоидов < 1 млн/мл.

Это выгодно отличается от женских гормональных методов, варьирующихся от 0 до 0,3 для внутриматочных спиралей и имплантатов до 1–3 %, достаточного для идеального использования как оральных контрацептивов. Однако типичный процент неудач для женских инъекционных контрацептивов оценивается в 6 %, для женских оральных контрацептивов – в 7,2 %, а для мужских презервативов – в 13 %.

В то время как регулирующие органы еще не предоставили четких указаний относительно приемлемой частоты отказов для новых мужских контрацептивов, исследователи выступают за одобрение новых мужских методов, которые подпадают под диапазон типичного использования презервативов. Во всех исследованиях этих схем мужской контрацепции методы были полностью обратимыми. Таким образом, хотя данные ограничены контекстом доклинических

испытаний, гормональные методы мужской контрацепции весьма эффективны [198].

По состоянию на июнь 2023 года два гормональных метода мужской контрацепции уже проходят II фазу клинических испытаний на безопасность и эффективность. В крупномасштабном международном исследовании IIIb фазы, изучающем эффективность трансдермального применения сегестерона ацетата (Несторона) плюс гель тестостерона, приняли участие более 460 супружеских пар, завершение которого запланировано на конец 2024 года.

Второй гормональный препарат – диметандролон ундеканоат⁴⁵ – проходит два клинических испытания, посвященных безопасности, фармакодинамике, степени подавления сперматогенеза и гормонов; первое из этих двух, по оценкам, завершится в декабре 2024 года. При этом, безусловно, существует много препятствий на пути к новой мужской контрацепции. Ее разработка требует десятилетий времени, 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 [151].

7.2. 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. Фактически, в различных исследованиях эффективности, проведенных на сегодняшний день, среднее время достижения порога ингибирования сперматозоидов составляло от 75 до 170 дней [145, 253]. В течение этого времени парам потребуется использовать альтернативные методы контрацепции, и некоторые

⁴⁵ ДМАУ.

мужчины могут посчитать такой период ожидания неприемлемым для своих нужд.

Кроме того, восстановление сперматогенеза после прекращения применения этого метода контрацепции происходит по аналогичному графику. Использование андрогенов более короткого действия, таких как инъекции тестостерона 1 раз в 2 недели или ежедневный гель тестостерона, приводит к восстановлению концентрации сперматозоидов до > 20 млн/мл примерно через 2,5–4 месяца [233]. Импланты тестостерона длительного действия связаны с самыми медленными сроками восстановления – до 5–10 месяцев [164], в то время как инъекции тестостерона ундеканоата длительного действия могут иметь столь же длительное восстановление – 87–230 дней [108].

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 является самым критическим фактором в прогнозировании времени восстановления сперматогенеза [144].

Обнадеживает тот факт, что конечное восстановление сперматогенной функции наступает практически одинаково у всех мужчин. Liu PY и соавторы (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 (42). Таким образом, мужская гормональная контрацепция полностью обратима [144].

У некоторых мужчин на фоне приема гормональных контрацептивов наблюдаются кратковременные периоды повышения концентрации сперматозоидов выше заданных минимальных пороговых значений, необходимых для обес-

печения полного контрацептивного эффекта, иными словами, концентрация сперматозоидов на фоне контрацептива имеет флуктуирующий характер. Это явление называется феномен «отскока сперматозоидов», и он может быть причиной снижения эффективности некоторых форм контрацептивов, в частности, при использовании имплантов или геля тестостерона [91].

Точный механизм, лежащий в основе феномена «отскока сперматозоидов», пока не изучен. Одна из гипотез заключается в том, что стойкая низкая активность гонадотропинов все-таки способна временно поддерживать сперматогенез. С другой стороны, могут действовать механизмы, не зависящие от гонадотропинов.

Данные по грызунам показывают, что даже при наличии всего 2 % от нормальной концентрации тестостерона внутри яичек, сперматогенез был сохранен у мышей с дефицитом ЛГ-рецепторов, что позволяет предположить, что у некоторых мужчин, несмотря на максимальное подавление гонадотропинов, может сохраняться некоторая степень выработки сперматозоидов [295]. Поэтому установить постоянную и подходящую для всех мужчин дозу контрацептива, очевидно, невозможно, поскольку контрацептивный эффект различается в зависимости от индивидуума и даже расы мужчины.

7.3. Расово-этнические особенности эффектов мужской гормональной контрацепции

Многоцентровые исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения⁴⁶ еще в 1990-х годах, показывают, что эффективность подавления сперматогенеза с помощью гормональной контрацепции различается в зависимости от расовых и этнических групп мужчин. Влияние этнической принадлежности более очевидно на степень подавления сперматогенеза при использовании контрацептивов только на основе андрогенов. Его подавление до стойкой азооспермии наблюдалось примерно у 90 % мужчин азиатского проис-

⁴⁶ ВОЗ.

хождения 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 европеоидные мужчины. Комплексный анализ всех исследований гормональных контрацептивов для мужчин продолжительностью более 3 месяцев показали, что европеоиды достигли менее полного подавления сперматогенеза, чем мужчины азиатского происхождения [45].

В частности, одно из наиболее ранних исследований (проведенном в Китае) показало, что как парный вес яичек, так и вес яичек по отдельности были значительно ниже у китайских мужчин, чем у белых европеоидных испаноязычных мужчин.

Гистологический внешний вид, объемная плотность и длина семенных канальцев у китайских мужчин и белых европеоидных испаноязычных и неиспаноязычных 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 грамм ткани яичек было выше ($p < 0,05$) у китайских или белых европеоидных неиспаноязычных 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 предрасполагать азиатских мужчин к повышенной негативной реак-

ции яичек на гормональные контрацептивы по сравнению с белыми европеоидными мужчинами [124].

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 специфических САG-повторов) или индивидуальные особенности обмена и метаболизма использованных препаратов [120].

По мнению некоторых 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 [145].

Этот феномен иллюстрируется фактическими показателями подавления, наблюдаемыми у 1756 мужчин, получавших различные схемы мужской гормональной контрацепции, которые ясно показывают, что:

- 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 дальнейшем выработка сперматозоидов снижается до значения $< 10^6$ мл⁻¹ (эта доля превышает ту, которая наблюдается у восточноазиатских мужчин, получавших только андрогены);

4) почти у всех восточноазиатских мужчин, получавших андроген-прогестиновые мужские гормональные контрацептивы, в конечном итоге выработка сперматозоидов снижается до уровня $< 10^6$ мл⁻¹ [145].

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, было показано, что полное восстановление сперматогенеза до концентраций, соответствующих нормальной мужской фертильности ($> 20 \times 10^6$ мл⁻¹), является реалистичным ожиданием для всех мужчин после прекращения лечения [144]. Множество сопутствующих переменных, включая этническую принадлежность, независимо предсказывают более быстрые темпы выздоровления, 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 90 % мужчин должны были восстановить выработку эякулята до пороговых значений, совместимых с нормальной мужской фертильностью, к 12 месяцам, 96 % (92–98) к 16 месяцам и 100 % к 24 месяцам, независимо от этнической принадлежности. Однако на обратимость блокады сперматогенеза не влияет то, включает ли схема приема прогестин или нет [120] (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Предикторы более быстрого подавления и восстановления выработки спермы после прекращения приема мужской гормональной контрацепции [120]

<i>Независимые предикторы возможного подавления выработки спермы</i>
Азиатская раса
Одновременное применение прогестинов
Более низкий индекс массы тела
Более низкая доза тестостерона
<i>Независимые предикторы более быстрого подавления выработки спермы</i>
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
Депо-препараты тестостерона
<i>Независимые предикторы более быстрого восстановления выработки спермы после прекращения приема мужских контрацептивов</i>
Азиатская раса
Пожилой возраст
Более короткая продолжительность лечения
Более высокие исходные концентрации сперматозоидов
Более быстрое первоначальное подавление выработки спермы
Более низкие исходные концентрации ЛГ в сыворотке крови
Препараты тестостерона более короткого действия

Кроме того, имеются сообщения о невозобновлении выработки сперматозоидов у некоторых мужчин после отмены гормональной контрацепции [261]. Тем не менее на сегодняшний день в целом можно утверждать, что мужская гормональная контрацепция является обратимой у подавляющего большинства мужчин [277].

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 в них не были представлены в проведенных исследованиях до настоящего времени.

7.4. Побочные эффекты мужской гормональной контрацепции

Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты у мужчин обобщены в обзоре Wang C. et al. (2016) и включают:

- боль в месте инъекции (4–23 %),
- угревую сыпь (7–46 %),
- увеличение веса на 4–24 %,
- изменения настроения (1–24 %),
- изменения либидо (4–42 %),

- изменения поведения (1–6 %),
- усталость (2–8 %) [276].

Дополнительная область неопределенности при разработке мужских гормональных контрацептивов связана с 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 [205].

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 (< 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.

Потенциально неблагоприятное воздействие гормональных контрацептивов на сердечно-сосудистый риск, по-видимому, в значительной степени зависит от выбора прогестина в схемах гормональных мужских контрацептивов [303]. Учитывая тот факт, что нежелательная беременность не представляет прямого риска для физического здоровья мужчин, приемлемое соотношение риска и пользы пока неясно для новых потенциальных мужских контрацептивов, и консенсус по этому вопросу будет важен для продвижения вперед в этой области.

Кроме того, остаются неясными психологические и экономические издержки предотвращения нежелательной беременности для мужчин, получающих гормональные контрацептивы [100].

7.5. Мужская гормональная контрацепция: перспективные гормональные агенты

Антагонисты ГнРГ

Гонадотропин-рилизинг-гормон⁴⁷ – гипоталамический декапептид, опосредующий синтез и высвобождение гипофизарного лютеинизирующего гормона⁴⁸. Подобные полипептиды действуют, главным образом, на переднюю часть гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина. При воздействии антагонистов ГнРГ 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.

Главной же причиной обращения к антагонистам ГнРГ 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 фактом того, что существуют значительные видовые различия ответа различных животных и человека на антигонадальное и противогипофизарное влияние как агонистов, так и антагонистов ГнРГ, а интенсивность ответа на них, по-видимому, зависит от чувствительности гипофиза и присутствия, а также плотности рецепторов ГнРГ в органах-мишенях [85].

В этой связи были оценены различные антагонисты ГнРГ в качестве дополнения к мужским гормональным контрацептивам на основе андрогенов (тестостерона) и показано, что все антагонисты ГнРГ заметно подавляют уровень гонадотропинов уже в течение нескольких часов после введения, а вот

⁴⁷ ГнРГ.

⁴⁸ ЛГ.

влияние на тестикулярный стероидогенез и сперматогенез оказалось у разных препаратов различным.

Антагонист ГнРГ Nal-Glu, вводимый ежедневно путем подкожной инъекции в сочетании с еженедельными инъекциями тестостерона энантата, был оценен первым [255], но в конечном итоге не привел к значительному улучшению эффекта контрацепции и был оставлен [35].

Другой антагонист ГнРГ Цетрореликс в сочетании с 19-нортестостероном также подавлял сперматогенез, но был очень дорогостоящим и ассоциировался с редкими реакциями анафилактического типа [39].

Антагонист ГнРГ длительного действия Ацилин, эффективный в течение двух недель, не усиливал и не ускорял частоту развития тяжелой олигозооспермии в сочетании с трансдермальным тестостероном и депомедроксипрогестерона ацетатом (ДМПА) [196].

Таким образом, антагонисты ГнРГ в настоящее время не продемонстрировали себя как безопасные и эффективные мужские контрацептивы ни в монотерапии, ни в комбинации с андрогенами и прогестинами. Однако существует точка зрения, что антагонист ГнРГ все-таки может быть использован в качестве начального индукционного средства для подавления сперматозоидов [196], при этом долгосрочное поддержание олигозооспермии зависит только от тестостерона, но эта точка зрения до настоящего времени в исследованиях всесторонне не оценивалась.

Новые модифицированные андрогены

Препарат 7 α -метил-19-нортестостерон⁴⁹ 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 [138, 140].

⁴⁹ MENT.

Первоначальные исследования MENT в области мужской контрацепции были многообещающими, хотя требовалась дальнейшая оптимизация дозы и способа его доставки, которая, к сожалению, закончилась неудачей [270]. Однако несмотря на это, MENT стал материнским соединением для последующей разработки новых модифицированных препаратов тестостерона, включая диметандролон ундеканоат⁵⁰ и 11 β -метил-19-нортестостерон⁵¹, которые привели к синтезу революционных пероральных форм мужской гормональной контрацепции (так называемой «мужской таблетки»⁵²), что было крайне важно 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 [159].

Тестируемый для этих целей пероральный тестостерон ундеканоат показал свою безопасность, но его необходимо было применять 2–3 раза в день, что вряд 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 [187]. Поэтому именно модифицированные формы тестостерона сегодня активно исследуются в качестве потенциальных пероральных мужских гормональных контрацептивов для приема 1 раз в день.

Диметандролон ундеканоат⁵³ метаболизируется в организме под влиянием ферментов эстераз в ходе реакции гидролиза в активное лекарственное средство – диметандролон⁵⁴, которое далее не подвергается никаким биохимическим трансформациям и связывается как с рецепторами андрогенов, так и с рецепторами прогестерона, что позволяет ДМАУ возможность действовать как единая «мужская таблетка» с одним агентом без необходимости введения двух гормонов [29, 31].

⁵⁰ ДМАУ.

⁵¹ 11 β -МНТ.

⁵² От англ. «male pill».

⁵³ 7 α -11 β -диметил-19-нортестостерона ундеканоат, или ДМАУ.

⁵⁴ ДМА.

Таким образом, благодаря своей одновременно андрогенной и прогестагенной активности ДМАУ обладает антигонадотропным действием, итогом которого является обратимое снижение уровня эндогенного тестостерона, антигонадотропное действие, подавление сперматогенеза и контрацептивный эффект у мужчин [250].

Поскольку ДМАУ не является субстратом для фермента 5α -редуктазы и, следовательно, не потенцируется и не инактивируется в тканях, которые экспрессируют 5α -редуктазу, как кожа, волосяные фолликулы и предстательная железа. Учитывая снижение выработки естественного тестостерона организмом, ДМАУ может иметь пониженный риск андрогенных побочных эффектов и андроген-зависимых состояний, таких как акне, алопеция, рост волос на теле, доброкачественная гиперплазия простаты и рак простаты по сравнению с тестостероном и некоторыми другими анаболическими стероидами [6].

ДМАУ пока является экспериментальным средством, который в настоящее время еще не одобрен для клинического медицинского применения, и в настоящее время проводятся долгосрочные исследования для подтверждения безопасности и эффективности ДМАУ в качестве ежедневно принимаемого перорального мужского контрацептива. Предварительные результаты же 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 100–400 мг/сутки, принимаемых ежедневно в течение 28 дней подряд, показало, что ДМАУ безопасен и хорошо переносится здоровыми мужчинами [250]. При этом уровень тестостерона и гонадотропинов в сыворотке крови был снижен до уровней, соответствующих эффективной контрацепции, причем большинство мужчин, получавших 400 мг/сутки, имело сывороточные уровни ЛГ и ФСГ < 1 МЕ/мл, а уровень тестостерона < 10 нг/дл. Несмотря на низкие «кастрационные» уровни тестостерона в сыворотке крови, лишь у немногих участников были выраженные симптомы низкого тестостерона.

Из 100 мужчин, участвовавших в исследовании, примерно у 14 мужчин наблюдались: легкие симптомы гипогонадизма (включая снижение либидо – у 8, эректильную дисфункцию – у 3, астению – у 2 и раздражительность – у 2 человек, соответственно). 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 липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (6–15 мг/дл) по сравнению с плацебо.

Некоторые мужчины в группе с самой высокой дозой (400 мг/сутки) сообщали о легкой форме угревой сыпи и снижении либидо, но никаких объективных изменений в настроении или сексуальной функции замечено не было (согласно представленным анкетам).

Кроме того, у всех испытуемых на фоне лечения сохранялись нормальные показатели маркеров печени и почек [250].

Также тестируется форма ДМАУ для инъекций, эффекты которой в исследованиях на грызунах сопоставимы с таблеткой по андрогенному воздействию на состав тела, минеральную плотность костной ткани и уровень гонадотропинов в сыворотке крови [30]. 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.

Еще один модифицированный андроген 11 β -метил-19-нортестостерон 17 β -додецилкарбонат⁵⁵ также рассматривается в качестве однокомпонентного мужского гормонального контрацептива [6]. Он сходен по структуре с ДМАУ и обладает как андрогенной, так и прогестагенной активностью.

Как и ДМАУ, 11 β -МНТДК поддерживает андрогенный состав тела, минеральную плотность костной ткани и подавляет сывороточный уровень гона-

⁵⁵ 11 β -МНТДК.

дотропинов в исследованиях на грызунах, а доклинические исследования продемонстрировали высокую печеночную безопасность при его пероральном приеме [115].

Доклинические исследования также выявили дозозависимый эффект подавления секреции гонадотропинов: при повышении суточной дозы со 100 до 800 мг/сутки уровень блокады гипофиза существенно усиливался, однако для ежедневного приема были выбраны дозы 200–400 мг/сутки при их хорошей переносимости.

Редкие побочные эффекты включали усталость, головную боль, снижение либидо и эректильную дисфункцию, но все эти эффекты были умеренными по выраженности [6]. Как и в случае с ДМАУ, были отмечены ожидаемые умеренные андрогенные побочные эффекты, включая увеличение веса, угревую сыпь, повышение гематокрита и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности⁵⁶, а также снижение уровня ЛПВП [289].

Таким образом, и ДМАУ, и 11 β -МНТДК демонстрируют многообещающие результаты в качестве моноагентных пероральных мужских гормональных контрацептивов в проведенных исследованиях на людях, но 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-прогестиновой активностью.

Эти различия подразумевают, что при более длительном применении эти стероиды могут обладать несколько иной активностью и профилями побочных эффектов; таким образом, они разрабатываются параллельно, чтобы определить их относительную эффективность, переносимость и дозировку. Если эти агенты окажутся эффективными и безопасными в долгосрочных клинических исследованиях, то ожидается появление революционной контрацептивной «мужской таблетки» уже в следующем десятилетии.

⁵⁶ ЛПНП.

Мужская гормональная контрацепция разрабатывается уже почти 60 лет, однако, несмотря на огромные усилия, еще предстоит удовлетворить существующую потребность в развитии современных методов обратимой мужской гормональной контрацепции. Данные современных исследований предоставили важные знания 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 мужских методов контрацепции. Учитывая глобальное бремя любой непреднамеренной беременности для здоровья женщины и национальных систем здравоохранения во всех странах мира, а также до сих пор продолжающиеся дебаты о допустимости аборт 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. Это позволит мужчинам еще больше разделить ответственность за контрацепцию в паре со своими партнерами-женщинами, что может оказать существенное влияние на обеспечение более продуманного планирования всех беременностей.

Глава 8. НЕГОРМОНАЛЬНАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Мужская фармакологическая негормональная контрацепция нацелена на регуляторные белки, которые влияют на процессы образования и созревания сперматозоидов, их функции и оплодотворяющую способность. Ее эффективность зависит в первую очередь от активности и специфичности выбранных ингибиторов для белков-мишеней, ассоциированных со сперматогенезом и функциями сперматозоидов. Сразу следует сказать, что на сегодняшний день почти все фармакологические негормональные мужские контрацептивы находятся на доклинической стадии исследований [111] (рис. 8.1).

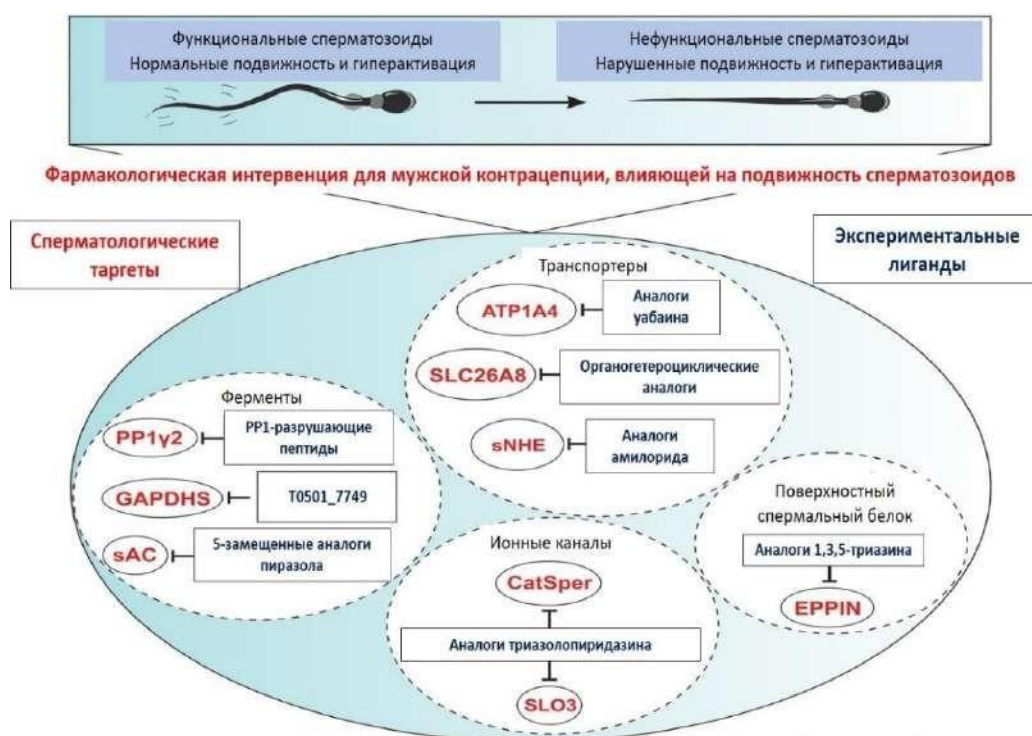


Рис. 8.1. Сперматологические таргеты и экспериментальные лиганды негормональной мужской контрацепции [111].

Условные обозначения:

ATP1A4 – субъединица α -4 АТФазы, транспортирующей натрий / калий;

SLC26A8 – яичко-специфический анионный транспортер-1;

sNHE – сперматозоид-специфический Na^+/H^+ -обменник;

PP1 γ 2 – протеинфосфатаза 1 γ 2;

GAPDHS – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа;

sAC – растворимая аденилатциклаза;

CatSper – катионные кальциевые каналы сперматозоидов;

SLO3 – канал типа SLO3 сперматозоидов;

EPPIN – ингибитор эпидидимальной пептидазы.

8.1. Экспериментальные лиганды, влияющие на сперматогенез

Ингибиторы сигнальных путей ретиноевой кислоты

Ретиноевая кислота является первым открытым морфогеном и играет важнейшую роль в эмбриональном развитии, а также регулирует множество системных процессов в организме, включая ремоделирование тканей, различные этапы дифференцировки иммунных клеток и функционирования иммунной системы. Внутриклеточные функции ретиноевой кислоты также связаны со стимуляцией дифференцировки, проведением апоптотических сигналов и негативной регуляцией пролиферации.

В клетке ретиноевая кислота существует в виде нескольких изомеров, наиболее активными и представленными из которых являются полностью транс-ПК (all-trans retinoic acid, ATRA), 9-цис-ПК и 13-цис-ПК. Ретиноевая кислота в клетке синтезируется из предшественников – ретинола (витамин А) и его эфиров, которые окисляются до ретинальдегида ферментами ретинолдегидрогеназами (алкогольдегидрогеназы ADH1, ADH2, ADH3 и ADH4), а затем до ПК ферментами ретинальдегидрогеназами (RALDH1, RALDH2 и RALDH3).

Основным и наиболее известным механизмом, посредством которого ретиноевая кислота оказывает свое действие на клетки, является регуляция транскрипции. Считается, что она регулирует активность более 500 генов (ретиноид-респонсивные гены), а ее функциональная активность реализуется посредством взаимодействия и активации ее ядерных рецепторов. Эти белки относятся к семейству рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов и представляют собой

лигандиндуцируемые транскрипционные факторы. Взаимодействие с лигандом приводит к активации ядерных рецепторов и стимуляции транскрипции генов, в промоторе которых имеются определенные последовательности – ретиноид-респонсивные элементы (RARE⁵⁷). Основными типами рецепторов, связывающих ретиноевую кислоту, являются белки RAR⁵⁸, RXR⁵⁹, а также PPAR⁶⁰.

При этом наиболее эффективным рецептором ретиноевой кислоты считается RAR α (наибольшая афинность связывания с субстратом), с рецепторами RAR связывается транс-ретиноевая кислота, а также 9-цис-ретиноевая кислота, лигандом RXR является 9-цис-ретиноевая кислота, которая является биологически менее активной формой РК.

Среди рецепторов PPAR, по-видимому, только изоформа PPAR β/δ способна специфически связывать ретиноевую кислоту, а среди рецепторов RXR белок RXR α играет, вероятно, основную роль в передаче сигнала от ретиноевой кислоты [247] (рис. 8.2.).

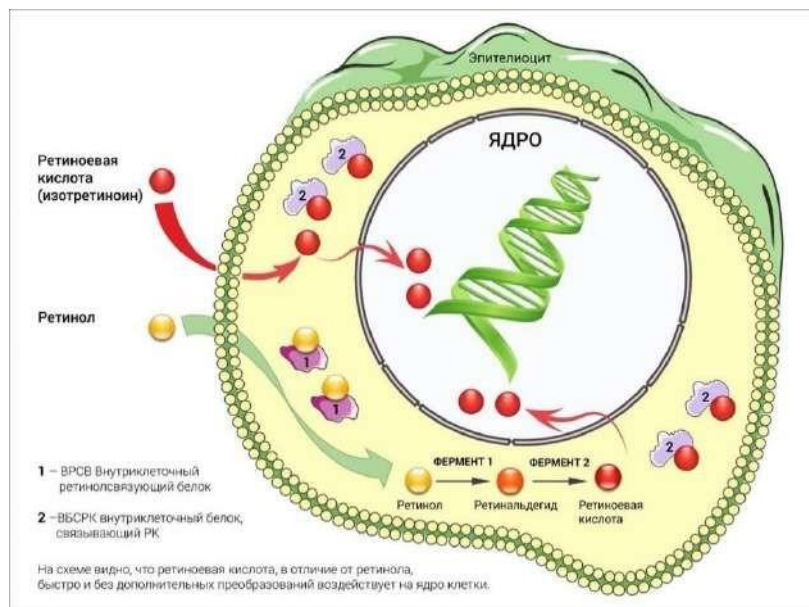


Рис. 8.2. Механизмы внутриклеточных сигналов ретиноевой кислоты [247].

Центральная роль ретиноевой кислоты (метаболита витамина А, или ретинола) в сперматогенезе млекопитающих была впервые описана в 1925 году, когда было обнаружено, что грызуны, которых кормили диетой с дефицитом

⁵⁷ Retinoic acid response element.

⁵⁸ Retinoic acid receptor.

⁵⁹ Retinoid X receptor.

⁶⁰ Peroxisomal proliferatoractivated receptor.

витамина А, были стерильны. Причиной оказалось то, что большинство зародышевых клеток задерживались в виде недифференцированных сперматогоний, а некоторые зародышевые клетки останавливались непосредственно перед мейозом в виде прелептотеновых сперматоцитов [60, 247]. Когда же этим животным вводили витамин А, застывшие в своем развитии сперматогонии начинали свою дальнейшую дифференцировку, а долептотеновые сперматоциты инициировали мейоз.

Проведены экспериментальные тесты с субстанцией WIN18,446, ежедневное введение которого самцам крыс ингибировало ретинальдегиддегидрогеназу (ALDH1A1-3) и, таким образом, блокировало локальную продукцию ретиноевой кислоты, причем наблюдались блоки как в сперматогониальной дифференцировке, так и в инициации мейоза [199]. Эти исследования доказали, что оба премейотических перехода – дифференцировка сперматогоний и инициация мейоза – для нормального сперматогенеза требуют обязательного присутствия ретиноевой кислоты, основным источником которой в организме является витамин А, который не синтезируется в организме и должен поступать ежедневно с пищей [83].

Препарат BMS-189453 является еще одним синтетическим антагонистом рецепторов ретиноевой кислоты. Он связывается с рецепторами ретиноевой кислоты в герминогенном эпителии яичек, придатков яичек и клеток Сертоли и блокирует их [61, 219]. Исследование, проведенное с использованием низких доз BMS-189453 у самцов мышей, показало его 100 % эффективность в индуцировании азооспермии, за которым следовала 100 % обратимость через 4 месяца после отмены препарата. Анализ токсичности не выявил никаких гематологических или биохимических отклонений в крови, и тканевая патология была ограничена яичками, где наблюдалось нарушение сперматогенеза в виде обильного отслаивания незрелых сперматид [61].

В настоящее время установлено, что ретиноевая кислота регулирует сперматогенез через изменение экспрессии различных сперматогенезопосредующих генов (Stra8, Kit, GDNF, BMP4, DMRT, GDNF, Nanos2, цикли-

на). Хотя она играет значительную роль на всех стадиях сперматогенеза, передача сигналов ретиноевой кислоты наиболее важна на ранней стадии дифференцировки сперматогоний и мейоза сперматоцитов [218, 296]. Основываясь на этих данных, можно предполагать, что блокада синтеза ретиноевой кислоты или ее рецепторов в яичках является перспективным методом мужской фармакологической контрацепции [116].

Команда под руководством профессора Гунды Георг из Университета Миннесоты (США) разработала в качестве нового орального контрацептива для мужчин препарат YCT-529, который отключает эффекты ретиноевой кислоты в яичках путем блокирования рецепторов ретиноевой кислоты типа α - (α -RAR).

В эксперименте YCT-529 значительно снижал количество сперматозоидов и был на 99 % эффективен в предотвращении зачатия при пероральном введении мышам-самцам в течение 4 недель. У него не было заметных побочных эффектов, а через 4–6 недель после прекращения введения мыши снова смогли индуцировать беременность.

В середине декабря 2023 года в Ноттингеме (Великобритания) на 16 добровольцах началось испытание данного противозачаточного препарата. В первую группу испытуемых вошли мужчины, прошедшие вазэктомию. На них будут пока только оценивать в целом безопасность препарата для организма. Первые результаты ученые пообещали обнародовать уже весной 2024 года [15].

Ингибиторы специфичной для яичек серин/треонин-киназы

В 1994 году появилось первое сообщение о клонировании мышинной семенник-специфической киназы, которая получила название TSK-1 [41]. За последние 30 лет было выявлено и изучено целое семейство специфичных для яичек ферментов серин/треонин-киназа, состоящее из 6 типов (TSSK⁶¹), и было показано, что транскрипты TSSK типов 1–4 и TSSK типа 6 являются тестикулоспецифичными и постмейотически экспрессируются в зародышевых клетках мыши и человека [284].

⁶¹ Testis-Specific Serine/threonine Kinase.

В 2007 году было высказано предположение о том, что данные ферменты, регулирующие сперматогенез, могут быть новой важной мишенью для разработки мужского контрацептива, поскольку было показано, что ингибирование активности ферментов семейства TSSK определенными лекарственными средствами может обратимо ингибировать сперматогенез и оплодотворение. В частности, у мышей, у которых были удалены эти гены, развились аномалии формирования сперматозоидов, что приводило к бесплодию. [215].

Рассматривая белки семейства киназ TSSK в качестве потенциальных мишеней для разработки лекарственных средств негормональных мужских контрацептивов, необходимо учитывать следующие пять основных критериев:

1. Функциональные критерии, по которым целевой ген необходим для сперматогенеза и/или функции сперматозоидов и когда нарушение целевого гена приводит к фенотипу мужского бесплодия.

2. Специфические критерии экспрессии, при которых мишень должна экспрессироваться специфичным для яичек способом и предпочтительно экспрессироваться постмейотически в половых клетках.

3. Критерии с точки зрения прикладных исследований, когда активность мишени должна позволять рационально разрабатывать препараты-кандидаты в ингибиторы.

4. Критерии безопасности, при которых ингибирование мишени не должно иметь вторичных физиологических эффектов.

5. Критерии обратимости, согласно которым после прекращения лечения выработка сперматозоидов возвращается к нормальным значениям, совместимым с нормальной фертильностью [215].

В 2016 году группа, возглавляемая Джоном Герром, сообщила о получении полноразмерного ферментативно активного рекомбинантного TSSK2 с использованием системы экспрессии бакуловируса. Кроме того, активность киназы TSSK типа 2 была успешно протестирована с помощью анализа сдвига подвижности с использованием бактериально продуцируемых TSKS.

Среди совпадений, обнаруженных при первоначальном скрининге, субстанция ТАЕ684 – ингибитор пиримидинового ядра – был выбран для дальнейшей оценки, и несколько его аналогов были протестированы в качестве ингибиторов TSSK типа 2.

На основе двух наиболее мощных ингибиторов TSSK типа 2 в этой серии была недавно синтезирована новая субстанция, которая продемонстрировала широкий диапазон ингибирующей активности для многих членов семейства TSSK в следующей последовательности, начиная с наибольшей (TSSK типа 1 > TSSK типа 2 > TSSS типа 3 > TSSK типа 6) [229].

Несмотря на отсутствие исследований на людях, проведенные исследования позволяют утверждать, что уникальные характеристики киназ семейства TSSK делают их очень хорошими кандидатами в качестве потенциальных мишеней для разработки негормональных мужских контрацептивов, а именно:

1) протеинкиназы стали очень привлекательными мишенями для разработки новых лекарств;

2) стерильные фенотипы TSSK типа 6 и двойной нокаут TSSK типа 1/TSSK типа 2 мыши убедительно указывают на то, что это семейство киназ играет существенную роль в размножении;

3) последовательности членов семейства TSSK и их специфичная для яиц экспрессия эволюционно сохраняется у позвоночных и беспозвоночных животных;

4) эта группа киназ регулируется в процессе развития во время сперматогенеза и экспрессируется только постмейотически в половых клетках, что позволяет предположить, что ингибирование активности киназ TSSK специфическим лекарственным средством может ингибировать сперматогенез и/или оплодотворение обратимым образом;

5) уникальные особенности семейства TSSK повышают вероятность поиска специфических низкомолекулярных ингибиторов. В рамках многоцентровых совместных усилий продолжаются исследования в области поиска эффек-

тивного ингибитора против ферментов TSSK, который может привести к созданию новых обратимых мужских негормональных контрацептивов [215].

Ингибиторы специфичного для яичек бромодоменного белка

Бромодомен – это белковый модуль, способный к специфичному распознаванию N-ацетилированных остатков лизина гистонов, и за счёт этого регулирующий экспрессию ряда генов. В геноме человека закодировано 46 бромодомен-содержащих белков, классифицированных в 8 семейств. Из них одно из наиболее изученных – BET⁶² семейство белков. Данное семейство представлено 4 членами: Brd2, Brd3, Brd4 и BrdT, каждый из которых в своей структуре содержит тандем из двух доменов (BD1 и BD2).

Белки BET семейства контролируют клеточный гомеостаз и множество биологических процессов, а также вовлечены в развитие различных патологий. Специфичный для яичек бромодоменный белок (BRDT⁶³), кодирующийся соответствующим геном, тоже является членом подсемейства бромодоменных и экстратерминальных белков (BET) и представлен несколькими типами [288].

Установлено, что Brd связывает ацетилированный гистон H4 в позициях «Lys-5» и «Lys-8» (H4K5ac и H4K8ac, соответственно) и играет ключевую роль в сперматогенезе. В постмейотической фазе сперматогенеза Brd связывает гиперацетилированные гистоны и участвует в их удалении из ДНК [99], а нокаут гена, кодирующего белок типа BrdT2, у мышей, напротив, приводит к бесплодию [225].

На этом факте основаны исследования по поиску обратимого ингибитора белка BRDT в яичках с целью получения контрацептивного эффекта. Так, недавно тестировался ингибитор синтеза BrdT – JQ1, который в эксперименте демонстрировал полные и обратимые контрацептивные эффекты. Однако короткий период полувыведения и быстрый метаболизм JQ1 в организме, наряду с тем фактом, что JQ1 связывается с BrdT4 с более высоким сродством, чем с

⁶² Бромодомен и экстра-терминальный домен.

⁶³ Bromodomain testis-specific protein.

другими, препятствовали его дальнейшей разработке в качестве контрацептива [288].

Новые субстанции CDD-787 и CDD-956 также сегодня тестируются в качестве потенциальных ингибиторов белка BrdT. В экспериментальном исследовании, проведенном в 2022 году, сообщалось, что они демонстрируют лучшее селективное связывание, чем JQ1, и могут быть использованы в качестве эффективных селективных ингибиторов белка типа BrdT1 [173].

8.2. Экспериментальные лиганды, нарушающие взаимодействие клеток Сертоли с зародышевой клеткой (сперматогонией)

Адьюдин

Адьюдин – это 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбогидразид (ранее называвшийся AF-2364), впервые описанный в 2001 году [56, 58]. Он тестируется как негормональный мужской контрацептив, поскольку эффективно вызывает обратимое мужское бесплодие без нарушения сывороточных концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и ингибина В, что показано в исследованиях на животных. Так, при введении адьюдина крысам индуцировалось 100-процентное бесплодие на срок до 5 недель после лечения без гормональных изменений, а фертильность восстанавливалась через 11 недель, подтверждая возможность обратимой контрацепции [179].

Однако в 29-дневном исследовании 10 мышей-самцов у 3 были выявлены побочные эффекты в виде воспаления печени или признаков атрофии скелетных мышц [180]. Соответственно, исследователи конъюгировали мутанты ФСГ-β с адьюдином, чтобы решить проблему токсичности путем снижения дозы, необходимой для контрацепции, и доставки адьюдина непосредственно в клетки Сертоли.

В настоящее время этот метод имеет ограничение в виде высокой стоимости [178]. Было показано, что адьюдин оказывает свое действие преимущественно за счет нарушения функций специфичных для яичек и богатых актином адгезивных соединений на границе «клетка Сертоли-сперматиды», известных

как апикальные эктоплазматические специализации, тем самым эффективно индуцируя отслаивание сперматид [58] (рис. 8.3).

При этом адьюдин не нарушает ни развитие зародышевых клеток, ни их функцию. Кроме того, он не оказывает никакого непосредственного влияния на клетки Сертоли, которые вместе с плотными адгезивными соединениями образуют гемато-тестикулярный барьер, функции которого также не нарушаются. Адьюдин не влияет на популяцию сперматогониальных стволовых клеток или клеток Сертоли в яичке [58].



Рис. 8.3. Предполагаемые механизмы контрацептивного эффекта адьюдина [58].

Было показано, что адьюдин оказывает свое контрацептивное действие посредством изменений в белках, ассоциированных с микротрубочками (MAPs), и сигнальных белках mTORC1/rpS6 и p-FAK-Y407. Эти результаты важны не только для изучения мужского бесплодия, опосредованного адьюдином, но и для изучения общей биологии сперматогенеза [280].

Вместе с тем при приеме внутрь препарат обладает очень низкой биодоступностью, а пероральная доза, эффективная для достижения контрацепции, настолько высока, что наблюдаются побочные эффекты в мышцах и печени. По мнению экспертов, соединение молекулы адьюдина с мутантной формой ФСГ может решить эту проблему [280].

Мутантный ФСГ модифицирован таким образом, что он больше не индуцирует выработку ингибина В, но мембраносвязанные рецепторы ФСГ на клетках Сертоли все еще связываются с ним, доставляя адьюдин непосредственно к клеткам-мишеням. Комплекс «Адьюдин-ФСГ» может быть введен либо в виде имплантата, либо в виде геля.

Гамендазол и H2-гамендазол

Как и адьюдин, они представляют собой производные индазолкарбоновой кислоты. В эксперименте при использовании гамендазола в виде однократного приема внутрь в дозе 6 мг/кг уровень бесплодия в 100 % в течение 3 недель был достигнут у всех 7 самцов крыс. Фертильность восстановилась к 9 неделе у 4 из 7 животных, а коэффициент фертильности, равный 100 %, восстановился у 4 из 6 животных, которые стали бесплодными при однократном приеме внутрь гамендазола в дозе 3 мг/кг. Никаких различий в поведении при спаривании не наблюдалось в группе, получавшей гамендазол, по сравнению с контрольной группой (плацебо).

У животных, у которых наблюдалось обратимое бесплодие, временное повышение уровня циркулирующего ФСГ совпало с первоначальным снижением уровня ингибина В после введения гамендазола, но других существенных изменений в циркулирующих репродуктивных гормонах не наблюдалось. Гамендазол ингибировал выработку ингибина В первичными клетками Сертоли *in vitro* со средней ингибирующей концентрацией $6,8 \text{ thorn} \pm 3,0 \text{ (SEM)} (3/4) \times 10^{(-10)}$ мкМ, что позволяет предположить, что клетки Сертоли являются основной его мишенью [245].

Таким образом, гамендазол представляет собой самую мощную на сегодняшний день новую пероральную антисперматогенную лекарственную форму индазолкарбоновой кислоты. Однако результаты демонстрируют, что необходимы дополнительные исследования по подбору дозы для улучшения обратимости и расширения терапевтического окна, прежде чем можно будет приступить к более детальной дополнительной разработке гамендазола как мужского негормонального контрацептива [245].

Инденопиридин

В экспериментах синтезированный на основе инденопиридина⁶⁴ препарат CDB-4022 нарушал процессы взаимодействия клеток Сертоли и сперматогоний и индуцировал апоптоз последних у самцов животных, вызывая необратимую азооспермию у самцов крыс, кошек и лошадей и обратимую олигоспермию у самцов обезьян [202].

При однократном введении вызывал также увеличение количества незрелых половых клеток в сперме и повышение концентрации ФСГ. Эти эффекты были полностью обратимы в течение ≈ 71 дня без каких-либо токсических эффектов. При этом либидо и копулятивное поведение животных оставались неизменными на протяжении всего эксперимента. Однако необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы протестировать это соединение для контроля фертильности не только у животных, но и у человека [74].

8.3. Экспериментальные лиганды, влияющие на созревание сперматозоидов

Ингибиторы эпидидимальной протеазы (EPPIN)

Эпидидимальная протеаза является специфичным для мужской репродуктивной системы белком, который экспрессируется в яичке, придатке яичка, семявыносящих путях, семенных пузырьках и на поверхности тестикулярных, эпидидимальных и эякулированных сперматозоидов и входит в состав семейства сывороточных ингибиторов кислых протеаз, для которых характерно наличие четырех дисульфидных доменов в ядре.

Ингибитор эпидидимальной протеазы⁶⁵, который находится на поверхности сперматозоидов, является стыковочным узлом для белок-белковых взаимодействий на поверхности сперматозоидов, играющим важную роль в модуляции функций сперматозоидов, а мутации его гена ассоциируются с мужским бесплодием [194]. Показано, что EPPIN связывается с белком семенной плазмы

⁶⁴ 2-этил-7-метил-5-(4-метилфенил)-1,3,4,4а,5,9b-гексагидроиндено*1,2-с+пиридин.

⁶⁵ EPPIN.

семерогелином-1⁶⁶, вызывая ингибирование подвижности сперматозоидов [224].

Существует также мнение, что белок EPPIN проявляет антибактериальные свойства, и именно ее выявление в исследованиях *in vitro* привело к гипотезе о том, что данный белок обеспечивает антимикробную защиту сперматозоидов во время их прохождения по женскому репродуктивному тракту [157].

В 2004 году сообщалось об обратимом контрацептивном эффекте у самцов обезьян, иммунизированных рекомбинантным белком EPPIN (низкая доза 75–80 мг/кг, высокая доза 125–130 мг/кг) на фоне его значительного распределения в яичках и придатках яичка уже через 6 часов и накоплением в сперме через 78 часов после введения [193]. Подвижность сперматозоидов полностью восстановилась через 18 дней после применения препарата без каких-либо очевидных побочных эффектов или признаков системной токсичности [192].

Кальциневрин

Кальциневрин представляет собой Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую серин/треонин-протеинфосфатазу⁶⁷, которая активирует Т-клетки иммунной системы и может быть заблокирована лекарственными препаратами, называемыми ингибиторами кальциневрина (циклоsporин А, воклоспорин, пимекролимус и такролимус) [67]. Кальциневрин активирует ядерный фактор NFATc активированных Т-клеток путем его дефосфорилирования, после чего активированный NFATc транспортируется в ядро, где он усиливает экспрессию гена интерлейкина-2⁶⁸, который, в свою очередь, стимулирует рост и дифференцировку Т-клеточного ответа [67].

Известно, что вызванное циклоспоринем А ингибирование специфичных для сперматозоидов изоформ кальциневрина у мышей приводит к фенокопиям дефектов подвижности сперматозоидов, которые проявляются в течение 4–5 дней после приема препарата [148, 170]. На этих фактах было основано предложение использовать кальциневрин в качестве мишени для разработки обра-

⁶⁶ SEMG1.

⁶⁷ Известную также как протеинфосфатаза 3 и кальций-зависимая серин-треонинфосфатаза.

⁶⁸ IL-2.

тимого мужского контрацептива, который нацелен на созревание сперматозоидов в придатке яичка, приводя к нарушениям их гиперактивации при прохождении через придаток яичка в момент эякуляции [171].

Также показано, что у млекопитающих субъединица rpr3ss и регуляторная субъединица rpr3r2 кальциневрина являются специфичными для яичек изоформами и единственными субъединицами, экспрессируемыми в яичках и сперматозоидах, а мыши-самцы, у которых отсутствуют субъединицы rpr3ss или rpr3r2 , бесплодны из-за снижения подвижности сперматозоидов [73]. У мышей через неделю после прекращения введения циклоспорина А фертильность восстановилась [231].

Однако из-за своих известных иммунодепрессивных и токсических эффектов циклоспорин А по понятным причинам является очень неподходящим кандидатом для мужской контрацепции. Но продолжать исследования для того, чтобы понять, является ли управление кальциневрином подходящей стратегией для контроля мужской фертильности, безусловно, следует. При положительном ответе на этот вопрос в дальнейшем, очевидно, необходимо попытаться создать суперселективный ингибитор субъединицы rpr3ss кальциневрина как жизнеспособный вариант мужской контрацепции в будущем.

8.4. Экспериментальные лиганды, влияющие на функции сперматозоидов

Ингибиторы ионных Ca^{2+} -каналов сперматозоидов CatSper

В конце 1980-х годов в исследованиях впервые сообщалось, что Ca^{2+} -опосредованная сигнализация регулирует акросомальную реакцию и подвижность сперматозоидов [236, 254]. Дальнейшие исследования, основанные на этом открытии, подтвердили существование различных ионных каналов в сперматозоидах.

Одним из наиболее широко изученных специфичных для сперматозоидов ионных каналов является канал CatSper, который экспрессируется только в зрелых сперматозоидах. Это центральный кальциевый канал сперматозоидов, ко-

торый содержит большое разнообразие Ca^{2+} -каналов, отчетливо распределенных по всей головке и жгутику, что подчеркивает важность передачи сигналов Ca^{2+} для физиологии сперматозоидов [268].

Структурно канал CatSper представляет собой комплекс, состоящий из нескольких α -субъединиц (CatSper 1, CatSper 2, CatSper 3 и CatSper 4), образующих гетеротетрамерный порообразующий канал, с которым дополнительно связано несколько звеньев вспомогательных трансмембранных белков⁶⁹, которые вместе с нетрансмембранными цитозольными вспомогательно-ассоциированными белками вносят свой вклад в структуру и функцию данного канала.

Ультраструктурный состав канала был описан с помощью криоэлектронной микроскопии, иммуноэлектронной микроскопии и анализа томографических изображений с общим разрешением 2,9 Å [268] (рис. 8.4).

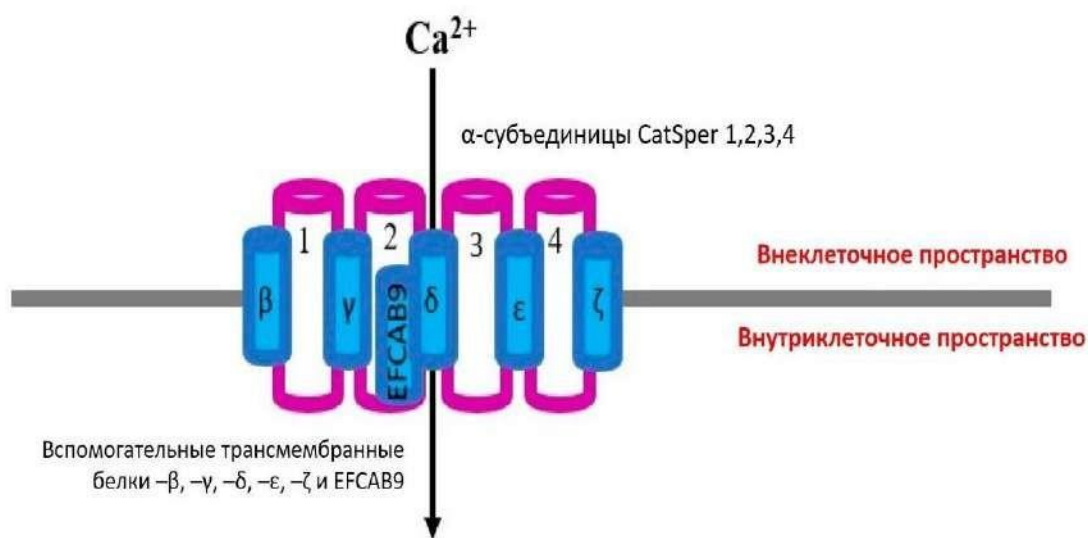


Рис. 8.4. Схема строения канала CatSper [268].

Наличие каналов CatSper доказано в сперматозоидах человека и некоторых видов животных (самцы мышей и лошадей, бараны, боровы, быки, свиньи). Они располагаются в основной части хвоста сперматозоидов и не имеют себе равных в управлении поступлением внеклеточного Ca^{2+} в жгутик сперматозоида, таким образом модулируя Ca^{2+} -зависимые функции, необходимые для реализации фертильной функции [238].

⁶⁹ Типов β , γ , δ , ϵ , ζ и EFCAB9.

Известно, что сразу после эякуляции зрелые сперматозоиды млекопитающих проходят несколько физиологических стадий, которые обеспечивают оплодотворение в женском репродуктивном тракте, и все эти стадии требуют регулирования концентрации ионов Ca^{2+} внутри сперматозоидов [59]. Для полноценной активности канала CatSper необходимы такие условия, как внутриклеточное ощелачивание, присутствие прогестерона и деполяризация мембран [133, 156].

Канал CatSper является единственным известным Ca^{2+} -каналом, дисфункция которого, связанная с генетикой, приводит к мужскому бесплодию или субфертильности у мышей и человека, а исследования структурной биологии нативного комплекса CatSper, выделенного из сперматозоидов мыши и человека, позволили получить уникальное представление об этом чрезвычайно сложном ионном канале [294].

Генетическая делеция любой из четырех субъединиц, образующих поры канала CatSper, приводит к идентичному фенотипу мужского бесплодия, характеризуется отсутствием всего комплекса каналов, отсутствием индуцированного деполяризацией увеличения Ca^{2+} и неспособностью сперматозоидов подвергаться гиперактивации [158]. У человека каналы CatSper прямо или косвенно активируются или ингибируются различными химическими веществами, что указывает на то, что они подвержены модуляции, индуцированной лигандами.

Например, эндогенные лиганды, такие как прогестерон и простагландин E, которые присутствуют в определенных концентрациях в семенной жидкости, являются мощными активаторами канала CatSper у человека. Более того, различные экзогенные соединения, такие как растительные тритерпеноиды (гристимерин и лупеол), эндокринные дизрапторы (бисфенол и диэтилстильбэстрол), лекарственные средства (сертралин и мибефрадил) либо ингибируют, либо активируют активность канала CatSper.

Использование блокаторов и ингибиторов канала CatSper приводило в экспериментах к нарушению гиперактивации сперматозоидов и препятствовало оплодотворению, но все еще необходимы доработки с целью получения препа-

рата с высоким уровнем безопасности и отсутствием побочных эффектов [54, 182].

Ингибиторы ионных K⁺-каналов сперматозоидов K_{Sper}

Каналы K_{Sper} сперматозоидов являются ключевыми игроками в регуляции мембранного потенциала сперматозоидов во время конденсации [216]. У позвоночных, включая человека, они проходят в основной части жгутика и являются основными медиаторами гиперполяризации мембран сперматозоидов. Дефицит каналов этого типа был обнаружен в сперматозоидах бесплодных пациентов с низкими показателями эффективности ЭКО и успешности ИКСИ [64, 155].

Гены семейства Slo являются основными регуляторами функций K⁺-каналов сперматозоидов, а наиболее выраженное влияние на фертильность оказывает ген Slo-3 [216, 310].

Калиевый канал Slo-3 является близкородственным аналогом калиевого канала Slo-1 с высокой проводимостью, активируемого кальцием.

Примечательно, однако, что Slo-3 экспрессируется только в семенниках млекопитающих, в то время как Slo-1 широко экспрессируется во многих тканях и у многих типов, включая беспозвоночных. Кроме того, каналы Slo-3 активируются подщелачиванием и лишены датчиков кальция, присутствующих в каналах Slo-1 [216].

Сперматозоиды млекопитающих не способны оплодотворять яйцеклетки сразу после эякуляции. Они приобретают способность к оплодотворению после пребывания в течение определенного времени в женских половых путях посредством процесса, называемого капацитацией.

Капацитация связана с повышением внутриклеточного уровня рН и гиперполяризацией плазматической мембраны сперматозоидов, поэтому, очевидно, калиевые каналы Slo-3 встречаются только у млекопитающих, единственного класса позвоночных животных, которым требуется капацитация сперматозоидов перед оплодотворением.

Было показано, что индуцированное хлором увеличение рН сперматозоидов в экспериментах с пластырным зажимом активирует две основные проводимости: внешнюю K^+ -проводимость, которая, как предполагается, осуществляется каналами Slo-3 (также называемую K_{Sper} -проводимостью), и внутреннюю проводимость, обеспечивающую поступление Ca^{2+} за счет работы каналов CatSper.

Путем скрининга более 50 000 соединений на наличие селективных ингибиторов гена Slo-3 у человека было идентифицировано соединение VU0456110, которое продемонстрировало более чем в 40 раз более высокую эффективность в ингибировании гена Slo-3, вызывая индуцированную гиперполяризацию мембран сперматозоидов и экзоцитоз акросомы [19].

Разработка платформы для идентификации селективных ингибиторов Slo-3, приведшая к синтезу соединения VU0456110, является многообещающей темой, которая поможет открыть новые пути для рационального создания нового класса селективных ингибиторов Slo-3 с лекарственными свойствами, которые будут протестированы в доклинических испытаниях на мужскую фертильность.

Ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы

Ферменты Na^+/K^+ -АТФазы являются системой переноса ионов плазматической мембраны, которая использует энергию гидролиза АТФ для получения обменивают внутриклеточный натрий (Na^+) на внеклеточный калий (K^+).

Na^+/K^+ -АТФаза представляет собой гетеродимерный комплекс, состоящий из субъединиц α и β . Несколько генов, кодирующих субъединицы α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 4$) и β ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), были идентифицированы у млекопитающих [190].

При этом наиболее каталитически активной субъединицей является α , а β -субъединица фермента непосредственно не участвует в транспорте ионов и в основном участвует в обеспечении стабильности и транспорта субъединицы α в плазматическую мембрану [134].

Наиболее подробно изучены особенности изоформы Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 4$, которая кодируется геном ATP1A4 (как у мышей, так и у человека) и которая является специфичной для сперматозоидов, играя важную роль в их функцио-

нировании. Она обычно активируется в половых клетках на постмейотических стадиях сперматогенеза [89]. Мыши-самцы с нокаутом Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 4$ фенотипически нормальны и производят нормальное количество сперматозоидов, которые, тем не менее полностью стерильны из-за дефектов морфологии, подвижности и гиперактивации сперматозоидов [163].

Учитывая, что Na^+/K^+ -АТФаза- $\alpha 4$ характеризуется высоким сродством к углеводному гликозиду убаину, Syeda S. S. et al. (2018) разработали и синтезировали аналоги убаина для идентификации селективных ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 4$ в качестве потенциальных мужских контрацептивов.

Аналог убаина продемонстрировал высокую селективность в отношении Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 4$ и снижал подвижность и гиперактивацию сперматозоидов *in vitro* и *in vivo*, влияя на мембранный потенциал сперматозоидов, внутриклеточный уровень Ca^{2+} и рН-индекс. Кроме того, препарат снижал оплодотворяющую способность сперматозоида *in vitro* на 80 %. [239].

Ингибиторы аденилатциклазы

Аденилатциклаза – это мембраносвязанный фермент, обнаруженный в большинстве клеток, который катализирует метаболизм АТФ с образованием циклического аденозинмонофосфата⁷⁰ в клетках [258] (рис. 8.5).

Ионы кальция (Ca^{2+}), поступающие в сперматозоиды через каналы CatSper, как было описано ранее, активируют растворимую аденилатциклазу для преобразования АТФ в цАМФ. Растворимая аденилатциклаза, в свою очередь, имеет решающее значение для функции сперматозоидов, играя ключевую роль в естественном развитии сперматозоидов (от сперматогенеза до конденсации). Генерируемый в результате цАМФ активирует тирозинкиназу, что приводит к интенсивному фосфорилированию тирозина, который влияет на емкость сперматозоидов и их гиперактивацию.

⁷⁰ цАМФ.

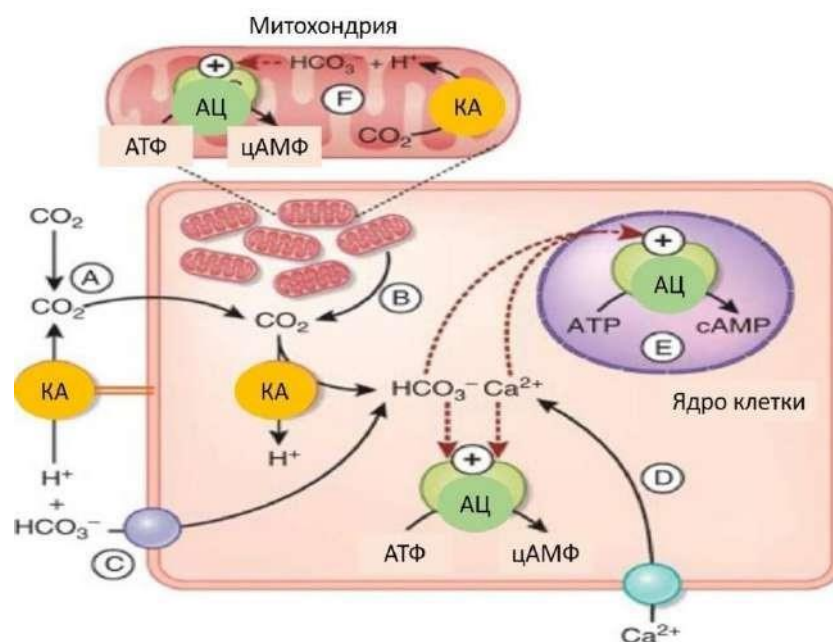


Рис. 8.5. Физиологическая роль аденилатциклазы в клетках [258].

A, B, C, D – последовательность протекания биохимических реакций.

Условные обозначения:

КА – карбангидраза;

АЦ – аденилатциклаза;

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Генетический и фармакологический подходы подтвердили решающую роль растворимой аденилатциклазы в регуляции функций сперматозоидов и фертильности в целом. Следовательно, целенаправленное нарушение работы гена ADCY10, регулирующего экспрессию растворимой аденилатциклазы, вызывает серьезные нарушения подвижности сперматозоидов, приводящие к мужскому бесплодию [84].

В 2021 году был разработан препарат TDI-10229, химический ингибитор растворимой аденилатциклазы, и было показано, что он ингибирует подвижность сперматозоидов человека и предотвращает конденсацию и акросомальные реакции в сперматозоидах млекопитающих, однако эффект оказался краткосрочным [97].

В последующем исследовании, проведенном в 2023 году, сообщалось о препарате TDI-11861 (новом ингибиторе растворимой аденилатциклазы) с более длительным эффектом (более чем в 200 раз превышающем время действия TDI-10229) и лучшими лекарственными свойствами (более чем в 50 раз эффек-

тивнее TDI-10229), показанными в исследованиях *in vitro* [37]. Так, полностью обратимая контрацепция была индуцирована в исследовании спаривания 52 пар мышей, получавших однократную инъекцию TDI-11861 (доза 50 мг/кг).

Показано, что самцы мышей с нулевым уровнем данного фермента фенотипически нормальны и демонстрируют нормальное поведение при спаривании, сперматогенез и морфологию сперматозоидов, но стерильны из-за дефектов сперматозоидов, таких как отсутствие прямой и гиперактивированной подвижности, изгиба жгутика и неспособности к оплодотворению интактных ооцитов *in vitro*.

Основной проблемой препарата стал очень короткий период индуцированного им бесплодия, так как уже через 2,5 часа уровень растворимой аденилатциклазы постепенно повышался, а через 24 часа после его введения фертильность полностью восстанавливалась. Поэтому для использования TDI-11861 в качестве контрацептива у мужчин необходима более длительная эффективная продолжительность, поскольку сперматозоиды человека могут сохраняться в течение нескольких дней после прохождения через шейку матки.

Тем не менее это концептуальное исследование указывает на потенциал разработки мужских контрацептивов путем временного подавления подвижности сперматозоидов посредством ингибирования растворимой аденилатциклазы [237].

Ингибиторы специфичного для сперматозоидов Na^+/H^+ -обменника

Это критический переносчик ионов для регуляции внутриклеточного рН сперматозоидов, которые в процессе оплодотворения испытывают постепенное повышение рН окружающих биологических жидкостей. Относительно кислый уровень рН жидкости в просвете придатка яичка контрастирует со щелочным рН семенной плазмы, а также внутриматочной средой и средой маточных труб.

Этот сдвиг рН от кислотного к щелочному важен для функциональной активации каналов K_{Sper} и Ca_{Sper} и других важных молекулярных событий, связанных с активацией подвижности сперматозоидов и их конденсации. Таким образом, способность модулировать рН имеет решающее значение для функции

сперматозоидов и фертильности, а также является потенциальной мишенью для контрацепции [42].

В настоящее время проведены экспериментальные исследования с ингибиторами Na^+/H^+ -обменника малой молекулярной массы, способствующими оттоку протонов в обмен на натрий, используя электрохимический градиент, играющий важную роль в регуляции рН сперматозоидов. В частности, один из ингибиторов Na^+/H^+ -обменника (5-(*n*, *n*-диметил)-амилорид⁷¹) уменьшал подвижность сперматозоидов мышей *in vitro*, по крайней мере, частично индуцируя деполяризацию плазматической мембраны, ингибируя зависимую от подщелачивания рН активацию каналов *KSper* и *CatSper* и снижая внутриклеточные уровни Ca^{2+} .

Однако ДМА не является селективным ингибитором Na^+/H^+ -обменников, следовательно, он не является подходящим кандидатом для дальнейшего тестирования из-за потенциальных побочных эффектов и системной токсичности. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для разработки новых аналогов ДМА, проявляющих высокую селективность по отношению к Na^+/H^+ -обменникам сперматозоидов человека [128].

Переносчики растворенного вещества (slc26)

Переносчики растворенного вещества – это целое семейство *slc26* многофункциональных анионообменников, необходимых для функционирования сперматозоидов, насчитывающее более 50 представителей, обнаруженных у широкого спектра видов, от бактерий до млекопитающих [101]. У млекопитающих были идентифицировано несколько представителей этого семейства (*slc26a1–26a11*), и только изоформы *slc26a3* и *slc26a8* оказались крайне необходимыми для функции сперматозоидов [82, 257]. Блокада только этих двух изоформ демонстрирует серьезные дефекты подвижности сперматозоидов и структурные аномалии жгутиков, включая аномальный угол наклона жгутика и неполную митохондриальную оболочку [71, 256].

⁷¹ ДМА.

Более того, сперматозоиды обладают пониженной способностью подвергаться акросомной реакции, индуцируемой Ca^{2+} -ионофором, и не могут увеличить выработку цАМФ и фосфорилирование тирозина во время конденсации. Гетерозиготные миссенс-мутации в гене *slc26a8* были обнаружены в когорте мужчин с астенозооспермией [77]. Более того, эти мужчины одновременно страдали диареей с потерей хлоридов (аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным мутацией в гене *slc26a3*) [221].

Недостаток информации относительно селективности ингибиторов *slc26a*, особенно в отношении специфичной для сперматозоидов изоформы *slc26a8*, и механизма их действия является ограничивающим фактором, который необходимо преодолеть в будущем. Стоит отметить, что низкая (< 25 %) идентичность *slc26a8* по сравнению с *slc26a3* и *slc26a6* в их первичных последовательностях представляет собой преимущество, которое необходимо изучить при разработке селективных ингибиторов *slc26a8*.

Следовательно, прогресс в разработке *slc26a8* в качестве противозачаточного препарата зависит от его структурных характеристик и дальнейших усилий по скрининговым анализам лекарств и рациональному созданию новых соединений с высокой аффинностью и целевой избирательностью.

Ингибиторы лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

ЛДГ является важным ферментом гликолитического пути, катализирующим превращение пирувата в лактат в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). Активированная ЛДГ содержит две субъединицы (α и β), которые организуются в гетеро- или гомотетрамеры.

Обе изоформы ЛДГ обнаружены в соматических клетках, а в яичках и сперматозоидах выявлена третья изоформа ЛДГ, которая кодируется генами, отличными от генов ЛДГ- α и β , и называется специфичной для яичек/сперматозоидов ЛДГ-с [243]. Установлено, что низкие уровни ЛДГ-с наблюдаются в эякуляте мужчин с астенозооспермией [104], а самцы мышей с нокаутом гена ЛДГ-с были бесплодны из-за нарушения прогрессирующей и гиперактивированной подвижности сперматозоидов при нормальном сперматоге-

незе [119]. И хотя неселективный ингибитор ЛДГ оксамат и более селективный ингибитор ЛДГ n-пропилоксамат снижали подвижность и конденсацию сперматозоидов мышей в экспериментах *in vitro*, однако до клинических исследований еще очень далеко [65, 147, 208].

8.5. Контрацептивные ингредиенты на основе растительных экстрактов

В последние годы в качестве потенциальных мужских контрацептивов широко изучаются натуральные ингредиенты на основе растительных экстрактов, так как в исследованиях на животных было показано, что некоторые из них оказывают влияние на различные стадии сперматогенеза различными механизмами (влияние на количество или морфологию клеток Лейдига, Сертоли и сперматогоний, на функции оси «гипоталамус – гипофиз – яички» или проницаемость гемато-тестикулярного барьера) [24,111] (табл. 8.1).

Таблица 8.1

Потенциальные контрацептивные эффекты некоторых растений в экспериментальных моделях [24,111]

<i>Ботаническое название</i>	<i>Народное название</i>	<i>Части растения</i>	<i>Экстракционный растворитель</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Животные модели</i>
Momordica charantia (L.)	Горькая китайская дыня	Фрукты	Этанол	Массовая атрофия сперматогенного эпителия	Собаки
		Семена	Петролейный эфир	Снижение массы яичек, уменьшение количества сперматогоний, сперматозитов и сперматид	Крысы
			Бензин		
			Этанол		
Barleria prionitis (L.)	Цветок дикобраза	Корень	Метанол	Уменьшение количества круглых сперматид и прелептотеновых сперматозитов, изменения соматических клеток яичек (сморщенные клетки Сертоли), уменьшение количества клеток Лейдига	Крысы
Colebrookea	Хвост индий-	Листья	Этанол	Уменьшение коли-	Крысы

<i>oppositifolia</i> (Sm.)	ской белки			чества прелептотеновых сперматоцитов, вторичных сперматоцитов, сперматид стадии 19 и количества сперматозоидов	
<i>Carica papaya</i> (L.)	Папайя (дынное дерево)	Семена	Этанол	Поражения яичек, дегенерация сперматозоидов, чрезмерная секреция ФСГ и ЛГ, тем самым ингибирующая высвобождение ГнРГ	Крысы
			Метанол	Уменьшение объема ядра, цитоплазмы и вакуолизация клеток Сертоли	Крысы, обезьяны
<i>Curcuma longa</i> (L.)	Куркума	Корневище	Вода	Дегенеративные изменения в семенных канальцах, снижение массы яичек, количества сперматогоний А, прелептотеновых сперматоцитов, пахитеновых сперматоцитов и сперматид стадии 7, уровня тестостерона в сыворотке крови	Мыши
<i>Azadirachta indica</i> (A. Juss)	Ним	Листья	Вода	Изменения в семенных канальцах, которые проявлялись внутриэпителиальной вакуолизацией, разрыхлением зародышевого эпителия, краевой конденсацией хроматина в круглых сперматидеях, появлением гигантских клеток и дегенерацией половых клеток	Мыши
<i>Martynia annua</i> (L.)	Кошачий коготь	Корень	Этанол	Снижение уровня ЛГ и тестостерона сыворотки крови	Крысы
<i>Morinda lucida</i> (Benth)	Серное дерево	Листья	Метанол	Нарушение гематотестикулярного барьера	Крысы
<i>Embelia ribes</i> (Burm.)	Эмбелия	Ягоды	–	Снижение уровня тестостерона крови и объема эякулята	Обезьяны

Andrographis paniculata (Nees)	Зеленая чирайта	Листья	–	Разрушение клеток Сертоли и соединительных комплексов клетка Сертоли – зародышевая клетка	Крысы
--------------------------------	-----------------	--------	---	---	-------

Гендарусин А и В

Это основные алкалоиды, содержащиеся в ветвистом кустарнике *Justicia gendarussa* (Юстиции гендарусса), которые используются в качестве противовоспалительного, антибактериального и противогрибкового средства в Джаму – традиционном индонезийском лекарственном средстве, а также для лечения артрита и рака [32, 125]. В исследованиях, проведенных в когорте папуасов, которые традиционно используют это растение для снижения мужской фертильности, было показано, что его контрацептивный эффект обусловлен именно присутствием гендарусина А и гендарусина В [203].

Сообщается, что оба алкалоида в эксперименте обратимо ингибируют активность гиалуронидазы сперматозоидов – фермента, который способствует проникновению сперматозоидов в яйцеклетку во время оплодотворения. Имеются также сообщения о том, что фертильность экспериментальных животных восстанавливается в течение 30 дней, но требуются дополнительные исследования механизма действия и клинические исследования на людях, которые до сих пор не проведены [149].

Госсипол

Госсипол ((2,2'-бинафталин)-8,8'-дикарбоксальдегид-1,1',6,6',7,7'-гексгидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил) представляет собой фенольное соединение, в природе содержащееся в семенах, стеблях и корнях нескольких видов хлопчатника (род *Gossypium* семейства мальвовых). Это древесные и травянистые многолетние, двулетние и однолетние растения, происходящие из тропических и субтропических районов Азии, Америки, Африки и Австралии.

В ряде исследований госсипол продемонстрировал потенциальную терапевтическую ценность в качестве противоракового, противовирусного, противопаразитарного и противовоспалительного средства [24, 160].

Известно, что госсипол ингибирует ряд ферментов-дегидрогеназ (в том числе лактатдегидрогеназу⁷² – фермент, который в яичках участвует в выработке лактата, который затем используется развивающимися половыми клетками). Он также ингибирует сперматогенез и подвижность сперматозоидов, не влияя на функцию клеток Лейдига [160].

В 1972 году было проведено первое исследование воздействия госсипола на фертильность у 10 000 мужчин и было установлено, что госсипол эффективен в качестве контрацептива на 99,07 %. Также сообщалось, что госсипол воздействует на гипоталамо-гипофизарную систему, нарушает сперматогенез и снижает подвижность сперматозоидов [201].

В 1996 году исследование эффектов госсипола *in vitro* показало, что госсипол снижает подвижность сперматозоидов за счет ингибирования выработки цАМФ. Отмеченных побочных эффектов не наблюдалось. Однако показатели обратимости контрацепции составляли всего 80 % [305]. Показано, что доза, провоцирующая бесплодие у самцов крыс, составляет около 30 мг/кг, в то время как у человека госсипол гораздо эффективнее как контрацептив, и азооспермия достигается всего при 0,3 мг/кг массы тела [305]. Тем не менее высокий процент необратимого бесплодия после приема госсипола существенно повлиял на его дальнейшую научную судьбу и коммерческую привлекательность как потенциального контрацептива, так как дополнительно сообщалось и о других его побочных эффектах, включая гипокалиемию (снижение уровня калия в крови) и иногда периодический паралич.

Последующие исследования показали, что эти эффекты госсипола зависят от дозы и обратимое ингибирование сперматогенеза может быть достигнуто при более низких дозах госсипола [24]. С другой стороны, необратимый контрацептивный эффект госсипола был предложен в качестве химической альтер-

⁷² лдг.

нативы вазэктомии, однако в настоящее время исследования госсипола как потенциального агента для мужской контрацепции прекращены в связи с выявленной у него высокой токсичностью и развитием в 20 % случаев необратимого мужского бесплодия [281].

Более того, по мнению ряда авторов, госсипол вообще не может рассматриваться как потенциальный кандидат для разработки мужской негормональной контрацепции, так как является мощным гонадотоксином (токсическим тестикулярным дизраптором), индуцирующим тяжелые необратимые нарушения в яичках (включая стойкие нарушения стероидогенеза и сперматогенеза), наряду с такими субстанциями, как триптолид, каннабидол, пиперин, α -соланин, матрин, аристолоховая кислота и эмодин [286].

Куркумин

В 2011 году была предпринята попытка определить контрацептивный эффект куркумина, который, как известно, обладает целым спектром позитивных эффектов, включая антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые [185].

Куркумин является компонентом куркумы, которая имеет желтый цвет благодаря полифенольному пигменту, известному как куркуминоид, и он продемонстрировал обратимый контрацептивный эффект в эксперименте *in vitro* с участием крыс-самцов. Как человеческие, так и мышьи сперматозоиды демонстрировали значительное ингибирование акросомальной реакции сперматозоидов, зависевшие от концентрации куркумина при инкубации с ним [184].

В одном из экспериментальных исследований с человеческими сперматозоидами куркумин вызывал зависящее от концентрации ингибирование прямой подвижности сперматозоидов с полной блокадой при концентрации ≥ 250 мкм. После фотосенсибилизации эффективная концентрация для полного блокирования подвижности сперматозоидов снизилась в 25 раз, и в этих условиях для полного ингибирования требуется концентрация всего в 10 мкм. При этом концентрации куркумина от 100 до 500 мкм полностью блокировали рост всех протестированных штаммов бактерий и дрожжей. После фотосенсибилизации эф-

фективная концентрация для полного подавления роста микроорганизмов снизилась в 10 раз для аэробных бактерий и дрожжей и в 5 раз для анаэробных бактерий [183].

Однако до сих пор не проведено ни одного клинического исследования на мужчинах, и вопрос относительно наличия и механизма потенциального контрацептивного эффекта куркумина до сих пор не изучен. Более того, не совсем понятно, почему вообще у некоторых авторов возникла идея о возможных контрацептивных свойствах куркумина на фоне огромного количества публикаций о его положительном влиянии на мужскую репродуктивную функцию [22, 191, 212]. Скорее всего, в данном случае мы можем иметь дело с дозозависимым контрацептивным эффектом куркумина (физиологические дозы поддерживают сперматогенез, а высокие дозы его угнетают). Однако эта гипотеза до сих пор остается неизученной.

Триптолид

С 1995 года стали появляться публикации о противозачаточном эффекте виноградной лозы *Tripterygium wilfordii* (Триптериgium Вильфорда), используемой в традиционной китайской медицине. Ее основными биологически активными соединениями являются триптолид, трипдиолид, триптолиденол, трипхлоролид и 16-гидрокситриплид [24].

Наиболее изученным компонентом этого растения является триптолид – триэпоксид дитерпена, который, как было продемонстрировано, обладает мощной биологической активностью, включая противоопухолевый, противовоспалительный, иммуносупрессивный и антицистогенетический эффекты. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось о его антифертильном потенциале у крыс-самцов и продемонстрировано его большое влияние на сперматогенез, функцию и структуру эпидидимальных сперматозоидов, особенно в хвостовом придатке яичка крысы [111].

В частности, пероральное назначение триптолидом (100 мкг/кг массы тела в течение 70 дней) значительно снижало количество сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и их подвижность, не влияя на уровни гонадотропина и

тестостерона в плазме крови [24]. О повреждении сперматозоидов придатка хвоста свидетельствовала деконденсация хроматина и полное отсутствие плазматической мембраны по всему хвосту. Триптолид может быть получен в ходе очищения *Tripterygium Wilfordii* или путем химического синтеза.

Основные неблагоприятные эффекты на сперматогенез наблюдались при введении дозы 100 мкг/кг массы тела крысам-самцам в течение 82 дней, что свидетельствовало о появлении внутриэпителиальных вакуолей различных размеров, усиленной дегенерации половых клеток, образовании многоядерных гигантских клеток, расслоении половых клеток и атрофии канальцев [300]. Однократные ежедневные дозы триптолида изменяли свойства сперматозоидов у самцов крыс и обезьян, сводя их мобильность к минимуму или к полному ее отсутствию, что приводило к бесплодию на протяжении 3–4 и 5–6 недель. С приостановкой приема препарата фертильность и возможность создания здорового потомства возвращалась через 4–6 недель [300].

В рамках более современного исследования, проведенного Chang Z. et al. (2021), не было выявлено токсических эффектов как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде наблюдения [51]. Авторы работы считают, что триптолид – многообещающий негормональный препарат для мужской контрацепции, удовлетворяющий всем критериям соединений-кандидатов на контрацептивы, в том числе таким признакам, как биодоступность, эффективность, воспроизводимость и безопасность.

Краткосрочное или долгосрочное лечение триптолидом не вызывает заметных систематических токсических побочных эффектов, основанных на гистологическом исследовании жизненно важных органов у мышей и гематологических и биохимических анализах сыворотки у обезьян. Триптолид, по видимому, нацелен на плакоглобин соединения и нарушает его взаимодействие со сперматидами 1 порядка в процессе спермиогенеза. Следовательно, нацеливание на поздний спермиогенез тоже представляет собой эффективную стратегию разработки негормональных мужских контрацептивов [51].

Однако все еще существуют сомнения относительно механизмов действия триптолида. Неясно, являются ли изменения в придатках яичка результатом антисперматогенного действия или посттестикулярного действия соединения. Одним из ограничений триптолида является его сомнительный эффект и низкая обратимость после отмены [24].

Таким образом, существует, очевидно, бесчисленное множество видов натуральных растительных субстанций с многообещающими свойствами, которые еще не были изучены с точки зрения использования для мужской негормональной контрацепции. Тем не менее несмотря на многообещающий потенциал растительных ингредиентов, с точки зрения мужской контрацепции, подавляющее большинство научной информации о растительных лигандах основано на эмпирических данных за многие столетия, полученных методом проб и ошибок, что иногда приводило к приписыванию ошибочных терапевтических свойств или нежелательных побочных эффектов.

Глава 9. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

В настоящее время иммунологическая мужская контрацепция (иммуно-контрацепция) является исключительно экспериментальным методом. Она подразумевает введение специальных вакцин, которые вызывают активацию адаптивного иммунного ответа, приводящего к бесплодию, но как метод контрацепции у людей она не изучена [21].

Иммунная система используется как контрацептив, поскольку она воздействует на специфические для сперматозоидов или яйцеклеток белки или даже гонадотропины, так как антиспермальные антитела могут играть определенную роль в развитии бесплодия. Именно поэтому вакцины предложены в качестве одной из стратегий контроля численности населения. Предполагается, что иммуноконтрацептивные вакцины могут быть разработаны для подавления:

- 1) выработки гамет (сперматозоидов и яйцеклеток);
- 2) функций гамет (с целью блокировки оплодотворения);
- 3) завершения развития гамет (беременность) [21].

О вакцинах, нацеленных на сперматозоиды для нарушения фертильности, сообщалось еще в 1937 году. Обоснование этого подхода основывается на том, что сперматозоиды экспрессируют антигены в просветном отделе семенных канальцев. Последний иммунологически защищен еще долгое время после установления иммунной толерантности, что объясняет потенциальную аутоиммунность антигенов. Аутоиммунитет сперматозоидов способствует снижению фертильности после реверсии вазэктомии.

Одним из целевых антигенов является регуляторный белок EPPIN, специфичный для яичек и придатков яичка ингибитор протеазы, обнаруженный в

сперматозоидах, который участвует во взаимодействии сперматозоидов со спермогелином в коагулянте эякуляции человека. В исследованиях на животных (обезьянах) вакцинация EPPIN приводила к обратимому снижению количества сперматозоидов, тем не менее ее эффект и обратимость противоречивы. В другой подобной модели была применена многовалентная химерная белковая вакцина против сперматозоидов, нацеленная на поверхностно экспрессируемые антигены. Метод характеризуется вариабельностью индивидуальных иммунных реакций, ограниченным доступом антител в семенные каналы и придаток яичка и риском развития аутоиммунного орхита [175].

Кроме этого, различные специфичные для сперматозоидов белки, такие как FA1, PH-20, LDH-C4, sp56, SPAG9, SPAM1, MDC, SP-10, FA-1, SP-17, NZ-1, NZ-2, LDH-C, SAGA-1, hESP, rSMP-B, SAMP-32, 80 кДа HSA, BS-17, EP-20, DE Protein, SFP2, AKAP, TSA-1, YLP-12 и Izumo, также были предложены в качестве антигенов-кандидатов для разработки противозачаточных вакцин, которые показали эффективность в подавлении фертильности на различных моделях животных [175, 287].

Помимо белков потенциальными мишенями для разработки контрацептивной вакцинации рассматриваются также ГнРГ и ФСГ [175]. Так, иммунизация ГнРГ в сочетании с различными носителями показала снижение выработки сперматозоидов с сопутствующим бесплодием у различных видов. Иммунизация приматов и мужчин овечьим ФСГ также привела к снижению выработки сперматозоидов без существенных изменений уровня тестостерона в сыворотке крови.

Хотя вакцины на основе ФСГ казались более перспективными, чем вакцины на основе ЛГ, они не смогли добиться стойкой азооспермии. Было показано, что пролиферация сперматогониев и выработка первичных сперматоцитов снижаются, но мейоз сохраняется. В пилотном исследовании на людях с участием пяти мужчин, иммунизированных овечьим ФСГ, выработка спермы была снижена на 30–64 % и это неприемлемый порог для надежного мужского противозачаточного средства [177]. Иммунизация иммуногенами на основе глико-

протеинов zona pellucida также приводит к снижению фертильности у различных видов [175] (рис. 9.1).

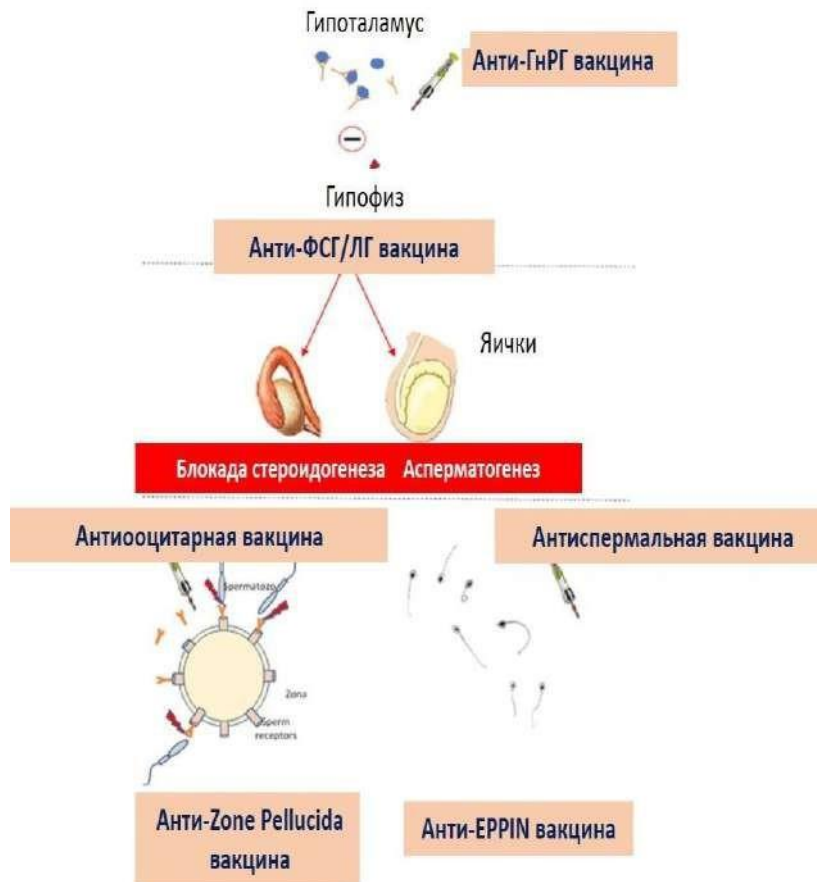


Рис. 9.1. Точки приложения и механизмы действия иммуноконтрацепции [175].

Однако способы преодоления наблюдаемого оофорита, связанного с иммунизацией zona proteins, еще предстоит обнаружить, что является необходимым шагом перед их предложением по контролю популяции людей. Тем не менее это очень многообещающий подход к контролю популяции диких животных.

Клинические испытания II фазы вакцины на основе β -хорионического гонадотропина человека у женщин подтвердили принципиальную возможность подавления фертильности без каких-либо неблагоприятных побочных эффектов с помощью вакцинации. Но необходимы дальнейшие научные исследования для повышения эффективности противозачаточных вакцин и установления их

несомненной безопасности прежде, чем они смогут стать применимыми для контроля фертильности у людей [36].

Иммуноконтрацептивное направление в науке развивается уже в течение последних 50 лет, и пока такие вакцины до сих пор не синтезированы для использования у человека, сама идея иммуноконтрацепции, по мнению ряда экспертов, довольно интересна, так как данный метод обещает высокую целевую специфичность, долгосрочную, но не постоянную, хотя и относительно недорогую контрацепцию, отсутствие эндокринных или метаболических побочных эффектов, простоту в использовании без хирургического вмешательства [269].

Таким образом, разработка иммуноконтрацептивов все еще находится на стадии экспериментальных и отчасти доклинических исследований. Предстоит решать множество вопросов. Исследования моделей нокаута гена или мутаций помогут определить, приведет ли отсутствие белка, ассоциированного со сперматозоидами, к бесплодию из-за дефектов подвижности сперматозоидов или любых других функциональных нарушений (например, к гиперактивации, реактивации акросомы или конденсации). Однако перенос релевантности исследований с животных на мужскую фертильность человека в целом пока очень ограничен из-за потенциальных различий в функциях генов. Тем не менее будущее противозачаточных вакцин имеет большие перспективы с точки зрения комфорта, цены, эффективности, осложнений и, возможно, неселективного действия как на животных, так и на людях [287].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на более чем полувековые исследования в области мужской контрацепции, к настоящему времени на фармацевтическом рынке практически не появилось ни одного ее нового метода, который бы устраивал и был высоко эффективен у всех мужчин. Поэтому, очевидно, что до сих пор подавляющее большинство доступных методов контрацепции коммерциализированы для женщин, а единственными коммерциализированными методами для мужчин по сути остаются презервативы, изобретенные еще в XVIII веке, и вазэктомия, отношение к которой как методу рутинной мужской контрацепции до сих пор противоречивое и неоднозначное, учитывая ее практически необратимый характер и повышенные риски развития рака предстательной железы.

Тем не менее методы контрацепции для мужчин продолжают разрабатываться с использованием гормональных и негормональных препаратов, манипуляций на семявыносящих протоках и методов экстракорпорального воздействия. Мужская гормональная контрацепция разрабатывается уже почти 50 лет, однако, несмотря на огромные усилия, еще предстоит удовлетворить существующую потребность в развитии современных методов обратимой мужской гормональной контрацепции.

Полученные к настоящему времени данные исследований предоставили важные знания 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 мужских методов 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. В конечном итоге это предоставит 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 в паре со своими партнершами-женщинами, что может оказать существенное влияние на обеспечение более продуманного планирования всех беременностей.

Усилия по разработке негормональных стратегий мужской контрацепции также уже привели к выявлению кандидатов, специфически экспрессирующихся или обогащенных в сперматозоидах, включая специфические ферменты (PP1 γ 2, GAPDHS и sAC), ионные каналы (CatSper и KSper), трансмембранные транспортеры (sNHE, SLC26A8 и ATP1A4) и поверхностные белки (EPPIN), представленные в основном в жгутиковом аппарате сперматозоидов. Их критическая роль в обеспечении подвижности сперматозоидов и мужской фертильности была подтверждена генетическими или иммунологическими исследова-

ниями с использованием экспериментального моделирования и отчасти в доклинических исследованиях на людях.

Тем не менее ни одно из предложенных фармакологических средств не достигло стадии клинической разработки и внедрения по целому ряду объективных и субъективных причин. Главным образом, это связано с тем, что для коммерциализации препарата требуются доклинические исследования, включая эксперименты на животных, и фазы 1, 2 и 3 длительных клинических испытаний на людях, которые до сих пор остаются дорогостоящими процедурами. Поэтому на вывод нового лекарственного средства на рынок уходит в среднем 10 лет, по сравнению с 3–7 годами, необходимыми для коммерциализации нового медицинского устройства.

Кроме того, при создании нового мужского контрацептива необходимо учитывать длительность и обратимость его эффектов, а также спермиологическую и соматическую безопасность для мужчин, на исследования которых также нужно немало времени и финансовых затрат.

По мнению экспертов, в настоящее время наиболее близкими к своей коммерческой реализации методами мужской контрацепции являются гормональная контрацепция и гель для обтурации семявыносящих протоков. Если текущее развитие контрацептивов пойдет гладко, можно ожидать, что новые формы мужской контрацепции появятся на фармацевтическом рынке до 2030 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аль-Шукри С. Х., Боровец С. Ю., Торопов В. А.* Нарушение сперматогенеза и исходы вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах гипогонадизма. Урологические ведомости. 2016; 1 (6): 21–28.
2. *Божедомов В. А., Гузов И. И., Теодорович О. В.* Иммунологические причины бездетного брака. Проблемы репродукции. 2016; 6:57–62.
3. *Брагина Е. Е., Бочарова Е. Н.* Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 1: 55–63.
4. *Быков В. Л.* Сперматогенез у мужчин в конце XX века. Проблемы репродукции. 2010; 1: 6–13.
5. *Гончарова О. А., Королькова О. А., Осадчук Л. В. и др.* Развитие новых методов исследования фертильности сперматозоидов человека. Мать и дитя в Кузбассе. 2011; 47 (4):3–8.
6. *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); Ч. 2: 113–122.
7. *Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А.* Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
8. *Курило Л. Ф.* Система тестирования факторов, повреждающих женские и мужские гаметы и гонады. Гигиена и санитария. 2011; 5: 72–78.
9. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции» ВОЗ, 5 издание, 2015». М., 2023. 272 с.
10. *Сатаева Т. П., Ковальчук А. В., Кутя С. А.* Жизненный цикл сперматозоида. Норма и нарушения. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 1 (8):113–122.
11. *Сухих Г. Т., Божедомов В. А.* Мужское бесплодие. Этиология, патогенез и классификация нарушений репродуктивной функции мужчин. М.: Эксмо, 2009. 240 с.
12. *Тюзиков И. А., Греков Е. А., Смирнов А. В.* Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина. Андрология и генитальная хирургия 2023; 24 (3):33–41.
13. *Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А.* Роль эстрогенов в мужском организме. Ч. 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 1: 23–30.
14. *Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А.* Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 4: 36–44.
15. A non-hormonal pill could soon expand men’s birth control options / American Chemical Society (ACS). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.acs.org/pressroom/news-releases/2022/march/non-hormonal-pill-could-soon-expand-mens-birth-control-options.html> (проверено: 17.09.2024).
16. New Galactic Cap condom prevents pregnancy but not STDs / MedicalXpress. [Электронный ресурс]. URL: <http://medicalxpress.com/news/2014-06-galactic-cap-condom-pregnancy-stds.html> (проверено: 17.09.2024).

17. *Abadir R., Luger A., Fahim M., Harmon J.* Comparative effect of x-ray and ultrasound (inducing hyperthermia) on the testes of rats--a rationale for male castration by ultrasound. *Arch Androl.* 1980; 4: 363–369.
18. *Abbe C. R., Page S. T., Thirumalai A.* Male Contraception. *Yale J Biol Med.* 2020; 93 (4):603–613.
19. *Abi Nahed R., Martinez G., Hograindleur J. P. et al.* Slo3 K⁺ channel blocker clofilium extends bull and mouse sperm-fertilizing competence. *Reproduction.* 2018; 156 (6):463–476.
20. *Aitken R. J., Baker M. A.* Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 250: 66–69.
21. *Aitken R. J.* Immunocontraceptive vaccines for human use. *J Reprod Immunol.* 2002; 57 (1–2): 273–287.
22. *Akomolafe S. F., Aluko B. T.* Protective effect of curcumin on fertility in cyclophosphamide exposed rats: Involvement of multiple pathways. *J Food Biochem.* 2020; 44 (1): e13095.
23. *Ambulkar S. S., Darves-Bornoz A. L., Fantus R. J. et al.* Prevalence of Hyperprolactinemia and Clinically Apparent Prolactinomas in Men Undergoing Fertility Evaluation. *Urol.* 2022; 159:114–119.
24. *Amory J. K.* Male Contraception. *Semin Reprod Med.* 2023 Dec 19. doi: 10.1055/s-0043–1777757. Online ahead of print.
25. *Amy J. J., Thiery M.* The condom: A turbulent history. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20 (5):387–402.
26. *Anelli V., Gatta E., Pirola I. et al.* Thyroid impairment and male fertility: a narrative review of literature. *Aging Male.* 2024; 27 (1): 2310303.
27. *Annamaria C., Vitale G., Di Sarno A., Spiezia S.* Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in Men with Prolactinoma. *Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (6): 2770–2775.
28. *Arab A., Hadi A., Moosavian S. P. et al.* The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019; 71:101–109.
29. *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.
30. *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.
31. *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.
32. *Ayob Z., Mohd Bohari S. P., Abd Samad A., Jamil S.* Cytotoxic activities against breast cancer cells of local *Justicia gendarussa* crude extracts. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 732980.
33. *Azevedo W. F., Diniz M. B., Fonseca E. S. et al.* Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13 (4):618–626.
34. *Baboudjian M., Rajwa P., Barret E. et al.* Prostate Cancer Committee of the Association Française d'Urologie CC-AFU. Vasectomy and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022; 41:35–44.
35. *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.
36. *Bakkensen J. B., Feinberg E. C.* Promises and pitfalls of male contraceptive vaccines. *Fertil Steril.* 2021; 115 (2): 347.

37. *Balbach M., Rossetti T., Ferreira J. et al.* On-demand male contraception via acute inhibition of soluble adenylyl cyclase. *Nat Commun.* 2023; 14: 637.
38. *Baldi E., Krausz C., Luconi M. et al.* Actions of progesterone on human sperm: a model of non-genomic effects of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53 (1–6): 199–203.
39. *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.
40. *Belker A. M., Thomas A. J. Jr, Fuchs E. F. et al.* Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol.* 1991; 145: 505–511.
41. *Bielke W., Blaschke R. J., Miescher G. C. et al.* Characterization of a novel murine testis-specific serine/threonine kinase. *Gene.* 1994; 139:235–239.
42. *Blanco J. M., Long J. A., Gee G. et al.* Osmotic tolerance of avian spermatozoa: influence of time, temperature, cryoprotectant and membrane ion pump function on sperm viability. *Cryobiol.* 2008; 56 (1):8–14.
43. *Blomberg J. M., Bjerrum P. J., Jessen T. E. et al.* Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2011; 26 (6):1307–1317.
44. *Bolyakov A., Paduch D. A.* Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol.* 2011; 21 (6):527–534.
45. *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.
46. *Cassuto N. G.* A new real-time morphology classification for human spermatozoa: a link for fertilization and improved embryo quality. *Fertil. Steril.* 2009; 92 (5):1616–1625.
47. *Cavallini G.* Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl.* 2016; 8 (2):143–157.
48. *Chaki S., Das H., Misro M. M.* A short-term evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravasal contraceptive RISUG. *Contraception.* 2003; 67:73–78.
49. *Chakole S., Akre S., Sharma K. et al.* Unwanted Teenage Pregnancy and Its Complications: A Narrative Review. *Cureus.* 2022; 14 (12): e32662.
50. *Chamley L. W., Clarke G. N.* Antisperm antibodies and conception. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:169–184.
51. *Chang Z., Qin W., Zheng H. et al.* Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human primates. *Nat Commun.* 2021; 12: 1253.
52. *Chaudhury K., Bhattacharyya A. K., Guha S. K.* Studies on the membrane integrity of human sperm treated with a new injectable male contraceptive. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1826–1830.
53. *Chausiaux O. E., Abel M. H., Baxter F. O. et al.* Hypogonadal mouse, a model to study the effects of the endogenous lack of gonadotrophins on apoptosis. *Biol Reprod.* 2008; 78 (1):77–90.
54. *Chávez J. C., Ferreira J. J., Butler A. et al.* SLO3 K⁺ channels control calcium entry through CATSPER channels in sperm. *J Biol Chem.* 2014; 289: 32266–32275.
55. *Chen Z. L., Huang X. B., Suo J. P. et al.* The contraceptive effect of a novel filtering-type nano-copper complex/polymer composites intra-vas device on male animals. *Int J Androl.* 2010;33: 810–817.
56. *Cheng C. Y., Silvestrini B., Grima J. et al.* Two new male contraceptives exert their effects by depleting germ cells prematurely from the testis. *Biol Reprod.* 2001; 65: 449–461.
57. *Cheng S., Yang B., Xu L. et al.* Vasectomy and prostate cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Carcinogenesis.* 2021; 42 (1):31–37.
58. *Cheng Y. H., Xia W., Wong E. W. et al.* Adjudin--A Male Contraceptive with Other Biological Activities. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2015; 9 (2):63–73.
59. *Chung J. J., Shim S. H., Everley R. A. et al.* Structurally distinct Ca (2⁺) signaling domains

- of sperm flagella orchestrate tyrosine phosphorylation and motility. *Cell*. 2014; 157: 808–822.
60. Chung S. S., Wang X., Wolgemuth D. J. Prolonged oral administration of a pan-retinoic acid receptor antagonist inhibits spermatogenesis in mice with a rapid recovery and changes in the expression of influx and efflux transporters. *Endocrinol*. 2016; 157: 1601–1612.
 61. Chung S. W., Wang X., Roberts S. S. *et al*. Oral administration of a retinoic acid receptor antagonist reversibly inhibits spermatogenesis in mice. *Endocrinol*. 2011; 152 (6):11.
 62. Colagross-Schouten A., Lemoy M. J., Keesler R. I. *et al*. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalge™ for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl*. 2017; 27: 4.
 63. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. *et al*. Outcome of Cabergo-line Treatment in Men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *Clin Endocrinol Metab*. 2004; 4: 1704 –1711.
 64. Cong S., Zhang J., Pan F. *et al*. Research progress on ion channels and their molecular regulatory mechanisms in the human sperm flagellum. *FASEB J*. 2023; 37 (7): e23052.
 65. Cordero-Martínez J., Aguirre-Alvarado C., Wong C., Rodríguez-Páez L. Effect of oxamic analogues on functional mice sperm parameters. *Syst Biol Reprod Med*. 2014; 60 (4):189–198.
 66. Coskuner E. R., Ozkan B. Premature Ejaculation and Endocrine Disorders: A Literature Review. *World J Mens Health*. 2022; 40 (1):38–51.
 67. Creamer T. P. Calcineurin. *Cell Commun Signal*. 2020; 18 (1):137.
 68. Creus M. E. Contraceptive methods. *Rev Enferm*. 1981; 4 (34):36–40.
 69. Dabbous Z., Atkin S. L. Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab J Urol*. 2017; 16 (1):44–52.
 70. De Rosa M., Zarrilli S., Di Sarno. *et al*. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003; 20 (1–2):75–82.
 71. Delgado-Bermúdez A., Yeste M., Bonet S., Pinart E. A Review on the Role of Bicarbonate and Proton Transporters during Sperm Capacitation in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (11): 6333.
 72. Demir O., Ozalp M., Sal H. *et al*. Evaluation of the frequency of coitus interruptus and the effect of contraception counselling on this frequency. *J Obstet Gynaecol*. 2021; 41 (3):453–458.
 73. Dey S., Brothag C., Vijayaraghavan S. Signaling Enzymes Required for Sperm Maturation and Fertilization in Mammals. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7: 341.
 74. D'Francisco F., Merlo M. L., Vercellini R. *et al*. Effect of the indenopyridine RTI-4587–073 (I) on feline testicle. *Anim Reprod Sci*. 2019; 205:10–17.
 75. Di H., Wen Y. Vasectomy and risk of prostate cancer: A Mendelian randomization study and confounder analysis. *Prostate*. 2024; 84 (3):269–276.
 76. Ding W., Chen Z., Gu Y. *et al*. Magnetic testis targeting and magnetic hyperthermia for non-invasive, controllable male contraception via intravenous administration. *Nano Lett*. 2021; 21: 6289–6297.
 77. Dirami T., Rode B., Jollivet M. *et al*. Missense mutations in SLC26A8, encoding a sperm-specific activator of CFTR, are associated with human asthenozoospermia. *Am J Hum Genet*. 2013; 92 (5):760–766.
 78. Dismore L., Van Wersch A., Swainston K. Social constructions of the male contraception pill: when are we going to break the vicious circle? *J Health Psychol*. 2016; 21: 788–797.
 79. Dohle G. R., Smit M., Weber R. F. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003; 21 (5):341–345.
 80. Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30: 14–27.
 81. Dwyer R., Kushlev K., Dunn E. Smartphone use undermines enjoyment of face-to-face social interactions. *J Exp Soc Psychol*. 2018; 78: 233–239.

82. *El Khouri E., Whitfield M., Stouvenel L. et al.* Slc26a3 deficiency is associated with epididymis dysplasia and impaired sperm fertilization potential in the mouse. *Mol Reprod Dev.* 2018; 85 (8–9):682–695.
83. *Endo T., Mikedis M. M., Nicholls P. K. et al.* Retinoic Acid and Germ Cell Development in the Ovary and Testis. *Biomolecules.* 2019; 9 (12): 775.
84. *Esposito G., Jaiswal B. S., Xie F. et al.* Mice deficient for soluble adenylyl cyclase are infertile because of a severe sperm-motility defect. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 2993–2998.
85. *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.
86. *Fahim M. S., Fahim Z., Azzazi F.* Effect of ultrasound on testicular electrolytes (sodium and potassium). *Arch Androl.* 1978; 1: 179–184.
87. *Fahim M. S., Fahim Z., Der R. et al.* Heat in male contraception (hot water 60 degrees C, infrared, microwave, and ultrasound). *Contraception.* 1975; 11: 549–562.
88. *Faix A., Methorst C., Hupertan V., Huyghe E.* Male contraception. *Prog Urol.* 2023; 33 (13):718–732.
89. *Favia M., Gerbino A., Notario E. et al.* The Non-Gastric H (+) /K (+) ATPase (ATP12A) Is Expressed in Mammalian Spermatozoa. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1048.
90. *Filippi S., Vignozzi L., Vannelli G. B. et al.* Role of oxytocin in the ejaculatory process. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26 (3, Suppl):82–86.
91. *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): S43–48.
92. *Firdolas F., Ogras M. S., Ozan T. et al.* In vitro examination of effects of hyperprolactinemia and hypoprolactinemia on seminal vesicle contractions. *Urol.* 2013; 81 (3):557–561.
93. *Fitch J. T., Stine C., Hager W. D. et al.* Condom effectiveness: factors that influence risk reduction. *Sex Transm Dis.* 2002; 29: 811–817.
94. *Foresta C., Strapazzon G., De Toni L. et al.* Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 646–652.
95. *Fraczek M., Kurpisz M.* The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw.* 2005; 59:523–534.
96. *Fraczek M., Kurpisz M.* Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J Reprod Immunol.* 2015; 108: 98–104.
97. *Fushimi M., Buck H., Balbach M. et al.* Discovery of TDI-10229: a potent and orally bioavailable inhibitor of soluble adenylyl cyclase (sAC, ADCY10). *ACS Med Chem Lett.* 2021; 12: 1283–1287.
98. *Garolla A., Torino M., Sartini B. et al.* Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2013; 28 (4): 877–885.
99. *Gaucher J., Boussouar F., Montellier E. et al.* Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt. *EMBO J.* 2012; 31: 3809–3820.
100. *Gava G., Merigiola M. C.* Update on male hormonal contraception. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10: 2042018819834846.
101. *Geertsma E. R., Oliver D.* SLC26 Anion Transporters. *Handb Exp Pharmacol.* 2024; 283: 319–360.
102. *Giannou F. K., Tsiara C. G., Nikolopoulos G. K. et al.* Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16 (4):489–499.
103. *Giwercman A.* Hormonal Male Contraception. *Curr Pharm Des.* 2021;27 (24): 2770–2774.
104. *Goldberg E.* The sperm-specific form of lactate dehydrogenase is required for fertility and is an attractive target for male contraception (a review). *Biol Reprod.* 2021; 104 (3):521–526.

105. Goldstein M., Li P. S., Matthews G. J. Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol.* 1998; 159: 188–190.
106. Gonzales G. F., Velasquez G., Garcia-Hjarles M. Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. *Arch Androl.* 1989; 23 (3):259–265.
107. Grimes D. A., Lopez L. M., Gallo M. F. et al. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (3): CD004316.
108. 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.
109. Guha S., Ansari S., Anand S. et al. Contraception in male monkeys by intra-vas deferens injection of a pH lowering polymer. *Contraception.* 1985; 32: 109–118.
110. Guha S. K., Singh G., Ansari S. et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception.* 1997; 56: 245–250.
111. Gurandi E. R., Handoko Y. Male Contraceptive. In: *Family Planning.* Ed. by Zouhair O. Amarin. Published: 20 December 2017. DOI: 10.5772/intechopen.72163.
112. 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.
113. Hermo L., Pelletier R. M., Cyr D. G. et al. Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 2: changes in spermatid organelles associated with development of spermatozoa. *Microsc. Res. Tech.* 2010; 73 (4):279–319.
114. Higgins J. A., Wang Y. Which young adults are most likely to use withdrawal? The importance of pregnancy attitudes and sexual pleasure. *Contraception.* 2015; 91 (4):320–327.
115. 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.
116. Hogarth C. A., Amory J. K., Griswold M. D. Inhibiting vitamin A metabolism as an approach to male contraception. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22 (4):136–144.
117. Huang X. B., Suo J. P., Chen C. Y. et al. Initial studies on a novel filtering-type intra-vas device in male dogs. *Contraception.* 2010; 81: 350–354.
118. Husby A., Wohlfahrt J., Melbye M. Vasectomy and Prostate Cancer Risk: A 38-Year Nationwide Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112 (1):71–77.
119. Iida-Norita R., Miyata H., Kaneda Y. et al. Generation of humanized LDHC knock-in mice as a tool to assess human LDHC-targeting contraceptive drugs. *Androl.* 2023; 11 (5):840–848.
120. 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.
121. Irfan M., Hussain N. H. N., Noor N. M. et al. Sexual Abstinence and Associated Factors Among Young and Middle-Aged Men: A Systematic Review. *J Sex Med.* 2020; 17 (3):412–430.
122. Ivell R., Balvers M., Rust W. et al. Oxytocin and male reproductive function. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 424: 253–264.
123. Jalali R., Mohammadi M., Vaisi-Raygani A. et al. Prevalence of unwanted pregnancy in Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2019; 16 (1): 133.
124. 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.
125. Jothimanivannan C., Kumar R. S., Subramanian N. Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Ethanol Extract of Aerial Parts of *Justicia gendarussa* Burm. *Int J Pharmacol.* 2010; 6: 278–283.
126. Kacem O. Sperm nuclear vacuoles, as assessed by motile sperm organellar morphological examination, are mostly of acrosomal origin. *Reprod. Biomed. Online.* 2010; 20 (1):132–137.
127. Kanakis G. A., Goulis D. G. Male contraception: a clinically-oriented review. *Hormones (Athens).* 2015; 14: 598–614.
128. Kang H., Liu M., Zhang W. et al. Na⁺/H⁺ Exchangers Involve in Regulating the pH-Sensitive

- Ion Channels in Mouse Sperm. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (4): 1612.
129. *Kapur M. M., Mokkapati S., Farooq A. et al.* Copper intravas device (IVD) and male contraception. *Contraception.* 1984; 29: 45–54.
 130. *Kawahara T., Teramoto Y., Li Y. et al.* Impact of Vasectomy on the Development and Progression of Prostate Cancer: Preclinical Evidence. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (8): 2295.
 131. *Khilwani B., Badar A., Ansari A. S., Lohiya N. K.* RISUG[®] as a male contraceptive: journey from bench to bedside. *Basic Clin Androl.* 2020; 30: 2.
 132. *Kim J., So B., Heo Y. et al.* Advances in Male Contraception: When Will the Novel Male Contraception be Available? *World J Mens Health.* 2024 Jan 2. doi: 10.5534/wjmh.230118. Online ahead of print.
 133. *Kirichok Y., Navarro B., Clapham D. E.* Whole-cell patch-clamp measurements of spermatozoa reveal an alkaline-activated Ca²⁺ channel. *Nature* 2006; 439: 737–740.
 134. *Koçak-Toker N., Aktan G., Aykaç-Toker G.* The role of Na, K-ATPase in human sperm motility. *Int J Androl.* 2002; 25 (3): 180–185.
 135. *Kokanalı D., Kuntay Kokanalı M., Ayhan S. et al.* Contraceptive choices of adolescents before and after the voluntary termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39 (6):822–826.
 136. *Kovavisarach E., Lorthanawanich S., Muangsamran P.* Presence of Sperm in Pre-Ejaculatory Fluid of Healthy Males. *J Med Assoc Thai.* 2016; 99 (Suppl 2): S38–41.
 137. *Kumar A., Raut S., Balasinor N. H.* Endocrine regulation of sperm release. *Reprod Fertil Dev.* 2018; 30 (12):1595–1603.
 138. *Kumar N., Didolkar A. K., Monder C. et al.* The biological activity of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone. *Endocrinol.* 1992; 130: 3677–3683.
 139. *Kwon W. S., Park Y. J., Kim Y. H. et al.* Vasopressin effectively suppresses male fertility. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54192.
 140. *LaMorte A., Kumar N., Bardin C. W., Sundaram K.* Aromatization of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone by human placental microsomes in vitro. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1994; 48:297–304.
 141. *Lemkecher T., Dartigues S., Vaysse J. et al.* Leucocytospermia, oxidative stress and male fertility: facts and hypotheses. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005; 33: 2–10.
 142. *Li S. Q., Goldstein M., Zhu J., Huber D.* The no-scalpel vasectomy. *J Urol.* 1991; 145:341–344.
 143. *Li W. Q., Sun C. Y., Wang F. et al.* Achieving a new controllable male contraception by the photothermal effect of gold nanorods. *Nano Lett.* 2013; 13: 2477–2484.
 144. *Liu P. Y., Swerdloff R. S., Christenson P. D. et al.* Rate, extent and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006; 367:1412–1420.
 145. *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.
 146. *Liu S., Kciuk O., Frank M., Tyson N.* Progestins of today and tomorrow. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022; 34 (6):344–350.
 147. *Liu X., Li Q., Wang W., Liu F.* Aberrant expression of sperm-specific glycolytic enzymes are associated with poor sperm quality. *Mol Med Rep.* 2019; 19 (4):2471–2478.
 148. *Liu Y., Zhang C., Wang S. et al.* Dependence of sperm structural and functional integrity on testicular calcineurin isoform PPP3R2 expression. *J Mol Cell Biol.* 2020; 12 (7): 515–529.
 149. *Long J. E., Lee M. S., Blithe D. L.* Male contraceptive development: update on novel hormonal and nonhormonal methods. *Clin Chem.* 2019; 65: 153–160.
 150. *Long J. E., Lee M. S., Blithe D. L.* Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Male Contraceptive Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (6): e2381–e2392.

151. 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.
152. Lue Y., Wang C., Liu Y. X. *et al.* Transient testicular warming enhances the suppressive effect of testosterone on spermatogenesis in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (2): 539–545.
153. Lue Y., Wang C., Lydon J. *et al.* Functional role of progestin and the progesterone receptor in the suppression of spermatogenesis in rodents. *Androl.* 2013; 1: 308–317.
154. Lui C., Cui X. G., Wang Y. X. *et al.* Association between neuropeptide oxytocin and male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010; 27 (9–10): 525–531.
155. Luo T., Chen H. Y., Zou Q. X. *et al.* A novel copy number variation in CATSPER2 causes idiopathic male infertility with normal semen parameters. *Hum Reprod.* 2019; 34 (3): 414–423.
156. Mallowetz N., Naidoo N. M., Choo S. A. *et al.* Slo1 is the principal potassium channel of human spermatozoa. *Elife.* 2013; 2: e01009.
157. Mariani N. A. P., Camara A. C., Silva A. A. S. *et al.* Epididymal protease inhibitor (EPPIN) is a protein hub for seminal vesicle-secreted protein SVS2 binding in mouse spermatozoa. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 506:110754.
158. Mariani N. A. P., Silva J. V., Fardilha M., Silva E. J. R. Advances in non-hormonal male contraception targeting sperm motility. *Hum Reprod Update.* 2023;29 (5):545–569.
159. 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.
160. Mathew V., Bantwal G. Male contraception. *Ind J Endocrinol Metab.* 2012;16 (6):9.
161. Matsumoto A. M. Hormonal control of human spermatogenesis. *The Testis.* Ed. by H. Burger, D. de Kretser. NY: Raven Press; 1989. P. 181–196.
162. Matthiesson K. L., McLachlan R. I., O'Donnell L. *et al.* The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91 (10):3962–3969.
163. McDermott J., Sánchez G., Nangia A. K. *et al.* Role of human Na, K-ATPase alpha 4 in sperm function, derived from studies in transgenic mice. *Mol Reprod Dev.* 2015; 82 (3):167–181.
164. McLachlan R. I., McDonald J., Rushford D. *et al.* Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5alpha-reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception.* 2000; 62: 73–78.
165. McLachlan R. I., O'Donnell L., Meachem S. J. *et al.* Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57 (1):149–179.
166. Mieusset R., Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *J Androl.* 1994; 17 (4):186–191.
167. Mieusset R., Grandjean H., Mansat A., Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. *Ferti Steril.* 1985; 43 (4): 589–594.
168. Miller D., Ostermeier G. C. Towards a better understanding of RNA carriage by ejaculate spermatozoa. *Hum. Reprod. Update.* 2006; 12 (6):757–767.
169. Misro M., Guha S. K., Singh H. *et al.* Injectable non-occlusive chemical contraception in the male-I. *Contraception.* 1979; 20: 467–473.
170. Miyata H., Oura S., Morohoshi A. *et al.* SPATA33 localizes calcineurin to the mitochondria and regulates sperm motility in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118 (35): e2106673118.
171. Miyata H., Satouh Y., Mashiko D. *et al.* Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. *Science.* 2015; 350 (6259): 442–445.

172. *Mo Z. N., Huong X., Zhang S. C., Yang J. R.* Early and long term effects of vasectomy on serum testosterone, dehydrotestosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels. *J Urol.* 1995; 154: 2065–2069.
173. *Modukuri R. K., Yu Z., Tan Z. et al.* Discovery of potent BET bromodomain 1 stereoselective inhibitors using DNA-encoded chemical library selections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022; 119: e2122506119.
174. *Monoski M. A., Li P. S., Baum N., Goldstein M.* No-scalpel, no-needle vasectomy. *Urol.* 2006; 68: 9–14.
175. *Mortazavi B., Allahyari Fard N., Karkhane A. A. et al.* Evaluation of multi-epitope recombinant protein as a candidate for a contraceptive vaccine. *J Reprod Immunol.* 2021; 145: 103325.
176. *Mostafa T., Rashed L. A., Osman I., Marawan M.* Seminal plasma oxytocin and oxidative stress levels in infertile men with varicocele. *Androl.* 2015; 47 (2): 209–213.
177. *Moudgal N. R., Murthy G. S., Prasanna Kumar K. M. et al.* Responsiveness of human male volunteers to immunization with ovine follicle stimulating hormone vaccine: results of a pilot study. *Hum Reprod.* 1997; 12 (3): 457–463.
178. *Mruk D. D., Cheng C. Y.* Delivering non-hormonal contraceptives to men: advances and obstacles. *Trends Biotechnol.* 2008; 26: 90–99.
179. *Mruk D. D., Cheng C. Y.* Testin and actin are key molecular targets of adjuvins, an anti-spermatogenic agent, in the testis. *Spermatogenesis.* 2011; 1: 137–146.
180. *Mruk D. D., Wong C. H., Silvestrini B., Cheng CY.* A male contraceptive targeting germ cell adhesion. *Nat Med.* 2006; 12: 1323–1328.
181. *Muratori M., Luconi M., Marchiani S. et al.* Molecular markers of human sperm functions. *Int. J Androl.* 2008; 32 (1): 25–45.
182. *Navarro B., Kirichok Y., Chung J. J., Clapham D. E.* Ion channels that control fertility in mammalian spermatozoa. *Int J Dev Biol.* 2008; 52: 607–613.
183. *Naz R. K., Lough M. L.* Curcumin as a potential non-steroidal contraceptive with spermicidal and microbicidal properties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176:142–148.
184. *Naz R. K., Lough M. L., Barthelmess E. K.* Curcumin: a novel non-steroidal contraceptive with antimicrobial properties. *Front Biosci (Elite Ed).* 2016; 8 (1):113–128.
185. *Naz R. K.* Can curcumin provide an ideal contraceptive? *Mol Reprod Dev.* 2011; 78: 116–123.
186. *Neto F. T., Bach P. V., Najari B. B. et al.* Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2016; 59:10–26.
187. *Nieschlag E., Hoogen H., Bolk M. et al.* Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception.* 1978; 18: 607–614.
188. *Nieschlag E.* The struggle for male hormonal contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 369–375.
189. *Norcross N. R., Georgiou I., Johnston Z. C. et al.* Male contraceptive development: A medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 2022; 243: 114709.
190. *Numata S., McDermott J. P., Blanco G.* Genetic Ablation of Na, K-ATPase alpha4 Results in Sperm Energetic Defects. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 911056.
191. *Nur Karakus F., Bulgurcuoglu Kuran S., Solakoglu S.* Effect of curcumin on sperm parameters after the cryopreservation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 267:161–166.
192. *O'Rand M. G., Hamil K. G., Adevai T., Zelinski M.* Inhibition of sperm motility in male macaques with EP055, a potential non-hormonal male contraceptive. *PLoS One.* 2018; 13: e0195953.
193. *O'Rand M. G., Widgren E. E., Sivashanmugam P. et al.* Reversible immunocontraception in male monkeys immunized with eppin. *Science.* 2004; 306: 1189–1190.
194. *O'Rand M. G., Widgren E. E., Wang Z., Richardson R. T.* Eppin: an epididymal protease inhibitor and a target for male contraception. *Soc Reprod Fertil.* 2007; 63 (Suppl): 445–453.
195. *Owen D. H., Katz D. F.* A review of the physical and chemical properties of human semen and the formulation of a semen simulant. *J Androl.* 2005; 26: 459–469.

196. 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.
197. Page S. T., Amory J. K. The world needs better male contraceptives: What is taking so long? *FASEB J.* 2022; 36 (12): e22658.
198. Page S. T., Blithe D., Wang C. Hormonal Male Contraception: Getting to Market. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 891589.
199. Pasquariello R., Anipchenko P., Pennarossa G. et al. Carotenoids in female and male reproduction. *Phytochem.* 2022; 204: 113459.
200. Peterson L. M., Campbell M. A., Laky Z. E. The next frontier for men's contraceptive choice: college men's willingness to pursue male hormonal contraception. *Psychol Men Mascul.* 2019; 20: 226–237.
201. Porat O. Effects of g ossypol on the motility of mammalian sperm. *Mol Reprod Dev.* 1990; 25 (4):400–408.
202. Pozor M. A., Macpherson M. L., McDonnell S. M. et al. Indenopyridine derivative RTI-4587–073 (1): a candidate for male contraception in stallions. *Theriogenol.* 2013; 80: 1006–1016.
203. Prajogo B. E. W., Guliet D., Queiroz F. E. et al. Isolation of male antifertility compound in n-butanol fraction of *Justicia gendarussa* Burm. F. leaves. *Folia Med Indones.* 2009; 45: 28–31.
204. Ramlau-Hansen C. H., Moeller U. K., Bonde J. P. et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril.* 2011; 95:1000–1004.
205. Reddy V., Wurtz M., Patel S. H. et al. Oral contraceptives and stroke: Foes or friends. *Front Neuroendocrinol.* 2022; 67: 101016.
206. Roberts J. A., David M. E. My life has become a major distraction from my cell phone: partner phubbing and relationship satisfaction among romantic partners. *Comput Human Behav.* 2016; 54:134–141.
207. Rodriguez I., Ody C., Araki K. et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J.* 1997; 16 (9):2262–2270.
208. Rodríguez-Páez L., Chena-Taboada M. A., Cabrera-Hernández A. et al. Oxamic acid analogues as LDH-C4-specific competitive inhibitors.. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2011; 26 (4):579–586.
209. Rogow D., Horowitz S. Withdrawal: a review of the literature and an agenda for research. *Stud Fam Plan.* 1995; 26: 140–153.
210. Roth M. Y., Amory J. K. Beyond the condom: frontiers in male contraception. *Semin. Reprod. Med.* 2016; 34: 183–190.
211. Ruwanpura S. M., McLachlan R. I., Stanton P. G., Meachem S. J. Follicle-stimulating hormone affects spermatogonial survival by regulating the intrinsic apoptotic pathway in adult rats. *Biol Reprod.* 2008; 78 (4): 705–713.
212. Sadraei M. R., Tavalae M., Forouzanfar M, Nasr-Esfahani M. H. Effect of curcumin, and nano-curcumin on sperm function in varicocele rat model. *Androl.* 2022; 54 (1): e14282.
213. Saito K., O'Donnell L., McLachlan R. I., Robertson D. M. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats. *Endocrinol.* 2000; 141 (8): 2779–2785.
214. Saitou M., Hayashi K. Mammalian in vitro gametogenesis. *Science.* 2021; 374 (6563): eaaz6830.
215. Salicioni A. M., Gervasi M. G., Sosnik J. et al. Testis-specific serine kinase protein family in male fertility and as targets for non-hormonal male contraception. *Biol Reprod.* 2020; 103: 264–274.
216. Santi C. M., Martínez-López P., de la Vega-Beltrán J. L. et al. The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility. *FEBS Lett.* 2010; 584: 1041–1046.

217. Sax M., Hurley E., Rossi R. et al. Young adult males perspectives of male hormonal contraception. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: 204S.
218. Schleif M. C., Havel S. L., Griswold M. D. Function of Retinoic Acid in Development of Male and Female Gametes. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1293.
219. Schulze G. E., Clay R. J., Mezza L. E. et al. BMS-189453, a novel retinoid receptor antagonist, is a potent testicular toxin. *Toxicol Sciences.* 2001; 59: 12.
220. Schwingl P. J., Guess H. A. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril.* 2000; 73: 923–936.
221. Seidler U., Nikolovska K. Slc26 Family of Anion Transporters in the Gastrointestinal Tract: Expression, Function, Regulation, and Role in Disease. *Compr Physiol.* 2019; 9 (2): 839–872.
222. Sengupta P., Dutta S., Karkada I. R., Chinni S. V. Endocrinopathies and Male Infertility. *Life (Basel).* 2021; 12 (1):10.
223. Sertkaya A., DeVries R., Jessup A., Beleche T. Estimated cost of developing a therapeutic complex medical device in the US. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2231609.
224. Shan C., Li H., Zhang Y. et al. Binding interactions of epididymal protease inhibitor and semenogelin-1: a homology modeling, docking and molecular dynamics simulation study. *Peer J.* 2019; 7: e7329.
225. Shang E., Nickerson H. D., Wen D. et al. The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation. *Development.* 2007; 134: 3507–3515.
226. Sharma A., Minhas S., Dhillon W. S., Jayasena C. N. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (2): e442–e459.
227. Sharma R. S., Mathur A. K., Singh R et al. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): a clinical experience. *Indian J Med Res.* 2019; 150 (1): 81–86.
228. Sharpe R. M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J. S. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction.* 2003; 125 (6): 769–784.
229. Shetty J., Sinville R., Shumilin I. A. et al. Recombinant production of enzymatically active male contraceptive drug target hTSSK2 – localization of the TSKS domain phosphorylated by TSSK2. *Protein Expr Purif.* 2016; 121: 88–96.
230. Sheynkin Y. R. M. D. F. History of vasectomy. *Urol Clin North Am.* 2009; 36: 285–294.
231. Siervo G. E. M. L., Mariani N. A. P., Silva A. A. S. et al. Low dose of cyclosporine A disrupts sperm parameters and testosterone levels reversibly in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023; 460: 116374.
232. Soebadi D. M., Gardjito W., Mensink H. J. Intravasal injection of formed-in-place medical grade silicone rubber for vas occlusion. *Int J Androl.* 1995; 18:45–52.
233. Soufir J. C., Meduri G., Ziyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum. Reprod.* 2011; 26:1708–1714.
234. Stadler B., Whittaker M. R., Exintaris B., Middendorff R. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 565731.
235. Stearns G., Turek P. J. Avoiding toxins including spermatotoxic medications. *Semin Reprod Med.* 2013; 31 (4):286–292.
236. Stock C. E., Fraser L. R. Divalent cations, capacitation and the acrosome reaction in human spermatozoa. *J Reprod Fertil.* 1989; 87: 463–478.
237. Suarez S. S., Pacey A. A. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 23–37.
238. Sun X. H., Zhu Y. Y., Wang L. et al. The Catsper channel and its roles in male fertility: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 65.

239. Syeda S. S., Sánchez G., Hong K. H. *et al.* Design, Synthesis, and in Vitro and in Vivo Evaluation of Ouabain Analogues as Potent and Selective Na, K-ATPase alpha4 Isoform Inhibitors for Male Contraception. *J Med Chem.* 2018; 61 (5):1800–1820.
240. Syriou V., Papanikolaou D., Kozyraki A., Goulis D. G. Cytokines and male infertility. *Eur Cytokine Netw.* 2018; 29 (3): 73–82.
241. Takeshima T., Karibe J., Saito T. *et al.* Clinical management of nonobstructive azoospermia: An update. *Int J Urol.* 2024;31 (1):17–24.
242. Tamburrino L., Marchiani S., Muratori M. *et al.* Progesterone, spermatozoa and reproduction: An updated review. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 516: 110952.
243. Tang H., Duan C., Bleher R., Goldberg E. Human lactate dehydrogenase A (LDHA) rescues mouse *Ldhc*-null sperm function. *Biol Reprod.* 2013; 88 (4): 96.
244. Tania C., Tobing E. R. P. L., Tansol C. *et al.* Vitamin D supplementation for improving sperm parameters in infertile men: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arab J Urol.* 2023; 21 (4): 204–212.
245. Tash J. S., Attardi B., Hild S. A. *et al.* A novel potent indazole carboxylic acid derivative blocks spermatogenesis and is contraceptive in rats after a single oral dose. *Biol Reprod.* 2008; 78: 1127–1138.
246. Teal S., Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *JAMA.* 2021; 326 (24): 2507–2518.
247. Teletin M., Vernet N., Ghyselinck N. B., Mark M. Roles of Retinoic Acid in Germ Cell Differentiation. *Curr Top Dev Biol.* 2017; 125:191–225.
248. Thackare H., Nicholson H. D., Whittington K. Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (4):437–448.
249. Thirumalai A., Amory J. K. Emerging approaches to male contraception. *Fertil Steril.* 2021; 115 (6):1369–1376.
250. 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.
251. Thirumalai A., Page S. T. Recent developments in male contraception. *Drugs.* 2019; 79:11–20.
252. Thirumalai A., Page S. T. Androgens in male contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022; 36 (5): 101627.
253. Thirumalai A., Page S. T. Male Hormonal Contraception. *Annu Rev Med.* 2020; 71:17–31.
254. Thomas P., Meizel S. An influx of extracellular calcium is required for initiation of the human sperm acrosome reaction induced by human follicular fluid. *Gamete Res.* 1988; 20: 397–411.
255. 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.
256. Touré A. Importance of SLC26 Transmembrane Anion Exchangers in Sperm Post-testicular Maturation and Fertilization Potential. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7: 230.
257. Touré A., Lhuillier P., Gossen J. A. *et al.* The testis anion transporter 1 (*Slc26a8*) is required for sperm terminal differentiation and male fertility in the mouse. *Hum Mol Genet.* 2007; 16 (15):1783–1793.
258. Tresguerres M., Levin L. R., Buck J. Intracellular cAMP signaling by soluble adenylyl cyclase. *Kidney Int* 2011; 79: 1277–1288.
259. Tropp J. Biomaterial platforms offer capability of efficacious male contraceptives. *MRS Bull.* 2022; 47: 649–650.
260. Tulsiani D. R. P., Abou-Haila A. Male contraceptives: present and future approaches. *Clin Res Gynecol Obstet.* 2017; 1: 1–12.
261. 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.

262. *Twenge J. M.* Possible Reasons US Adults Are Not Having Sex as Much as They Used To. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e203889.
263. *Twenge J. M., Spitzberg B. H., Campbell W. K.* Less in-person social interaction with peers among U. S. adolescents in the 21st century and links to loneliness. *J Soc Pers Relat.* 2019; 36: 1892–1913.
264. *Ueda P., Mercer C. H., Ghaznavi C., Herbenick D.* Trends in Frequency of Sexual Activity and Number of Sexual Partners Among Adults Aged 18 to 44 Years in the US, 2000–2018. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e203833.
265. *Ueda P., Mercer C. H.* Prevalence and types of sexual inactivity in Britain: analyses of national cross-sectional probability survey data. *BMJ Open.* 2019; 9 (10): e030708.
266. *VandeVoort C. A., Tollner T. L.* The efficacy of ultrasound treatment as a reversible male contraceptive in the rhesus monkey. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10: 81.
267. *Velez D., Pagani R., Mima M., Ohlander S.* Vasectomy: a guidelines-based approach to male surgical contraception. *Fertil Steril.* 2021; 115 (6):1365–1368.
268. *Vicente-Carrillo A., Álvarez-Rodríguez M., Rodríguez-Martínez H.* The Cation/Calcium Channel of Sperm (CatSper): A Common Role Played Despite Inter-Species Variation? *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13750.
269. *Vickram A. S., Dhama K., Thanigaivel S. et al.* Strategies for successful designing of immuno-contraceptive vaccines and recent updates in vaccine development against sexually transmitted infections – A review. *Saudi J Biol Sci.* 2022; 29 (4):2033–2046.
270. *von Eckardstein S., Noe G., Brache V. et al.* 2003. 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.
271. *Wahlström T., Huhtaniemi I., Hovatta O., Seppälä M.* Localization of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radio receptor assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 825–830.
272. *Wainipitapong S., Wiwattarangkul T., Bumphenkiatikul T.* Delayed ejaculation due to improper male condom size: a case report. *Sex Med.* 2021; 9: 100373.
273. *Waller D., Bolick D., Lissner E. et al.* Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl.* 2016; 26: 6.
274. *Waller D., Bolick D., Lissner E. et al.* Reversibility of Vasalgel male contraceptive in a rabbit model. *Basic Clin Androl.* 2017; 27: 8.
275. *Wang C., Cui Y. G., Wang X. H. et al.* Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8):3292–3304.
276. *Wang C., Festin M. P., Swerdloff R. S.* Male hormonal contraception: where are we now? *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016; 5: 38–47.
277. *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. *Androl.* 2023; 1–35.
278. *Wang C., Swerdloff R. S.* Hormonal approaches to male contraception. *Curr Opin Urol.* 2010; 20: 520–524.
279. *Wang C., Swerdloff R. S.* Approaches to contraceptive methods for men. *Glob Public Health.* 2022 [doi: 10.1093/acrefore/9780190632366.013.371].
280. *Wang L., Yan M., Li H. et al.* The Non-hormonal Male Contraceptive Adjudin Exerts its Effects via MAPs and Signaling Proteins mTORC1/rpS6 and FAK-Y407. *Endocrinol.* 2021;162 (1): bqaal96.
281. *Wannaratana S., Banlunara W., Chokeshaiusaha K, Sananmuang T.* The reversible effects of gossypol toxicity on male pigeons' reproductive performance. *Vet World.* 2022; 15 (12):2836–2843.
282. *Whittaker Gray P. B., McHale T. S., Carré J. M.* A review of human male field studies of hormones and behavioral reproductive effort. *Horm Behav.* 2017; 91: 52–67.

283. United Nations (UN). Contraceptive use by method 2019: data booklet. UN: 2019.
284. *Xu B., Hao Z., Jha K. N. et al.* Validation of a testis specific serine/threonine kinase [TSSK] family and the substrate of TSSK1 & 2, TSKS, as contraceptive targets. *Soc Reprod Fertil.* 2007; 63: 87–101.
285. *Xu Y., Li L., Yang W. et al.* Association between vasectomy and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24 (4): 962–975.
286. *Yan M., Wang L., Cheng C. Y.* Testis Toxicants: Lesson from Traditional Chinese Medicine (TCM). *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1288: 307–319.
287. *Yang J., Zhou Z., Li G. et al.* Oral immunocontraceptive vaccines: A novel approach for fertility control in wildlife. *Am J Reprod Immunol.* 2023; 89 (1): e13653.
288. *Yu Z., Ku A. F., Anglin J. L. et al.* Discovery and characterization of bromodomain 2-specific inhibitors of BRDT. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118: e2021102118.
289. *Yuen F., Thirumalai A., Pham C. et al.* The novel oral androgen 11- β methyl 19-nortestosterone dodecylcarbonate (11 β -MNTDC) effectively suppresses serum gonadotropins and testosterone in healthy men: a potential oral male hormonal contraceptive. *J Endocrine Soc.* 2019; 3 (Suppl. 1): SUN–LB042 (Abstr.).
290. *Zambon J. V., Barone M. A., Pollack A. E., Mehta M.* Efficacy of percutaneous vas occlusion compared with conventional vasectomy. *BJU Int.* 2000; 86 (6): 699–705. discussion 705–706.
291. *Zaneveld L. J. D., De Castro M. P., Faria G. et al.* The soft, hollow plug (Shug): A potentially reversible vas deferens occlusive device. In: Rajalakshmi M, Griffin PD, editors. *Male contraception: Present and Future.* New Delhi, India: New Age Int (P) Ltd; 1999. p. 293–307.
292. *Zaneveld L. J. D., Depel W., Burns JW, Shapiro S, Beyler S.* Development of a potentially reversible vas deferens occlusion device and evaluation in primates. *Fertil Steril.* 1998; 49: 527–533.
293. *Zeitler M., Rayala B.* Outpatient Vasectomy: Safe, Reliable, and Cost-effective. *Prim Care.* 2021; 48 (4): 613–625.
294. *Zeng X. H., Yang C., Kim S. T. et al.* Deletion of the Slo3 gene abolishes alkalization-activated K⁺ current in mouse spermatozoa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 5879–5884.
295. *Zhang F. P., Pakarainen T., Poutanen M. et al.* The low gonadotropin-independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis. *PNAS.* 2003; 100:13692–13697.
296. *Zhang H. Z., Hao S. L., Yang W. X.* How does retinoic acid (RA) signaling pathway regulate spermatogenesis? *Histol Histopathol.* 2022; 37 (11):1053–1064.
297. *Zhao S. C., Lian Y. H., Yu R. C., Zhang S. P.* Recovery of fertility after removal of polyurethane plugs from the human vas deferens occluded for up to 5 years. *Int J Androl.* 1992; 15: 465–467.
298. *Zhao S. C., Zhang S. P., Yu R. C.* Intravasal injection of formed-inplace silicone rubber as a method of vas occlusion. *Int J Androl.* 1992; 15 (6):460–464.
299. *Zhao S. C.* Vas deferens occlusion by percutaneous injection of polyurethane elastomer plugs: clinical experience and reversibility. *Contraception.* 1990; 41 (5): 453–459.
300. *Zhen Q. S., Ye X., Wei Z. J.* Recent progress in research on Tripterygium: a male antifertility plant. *Contraception.* 1995; 51: 121–129.
301. *Zheng L. P., Li B. M., Zeng X. H.* The research progress of sperm-specific potassium channel KSper (Slo3) Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. 2012;43 (4): 286–290.
302. *Zini A., Albert O., Robaire B.* Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Androl.* 2014; (2):322–325.
303. *Zitzmann M.* Would male hormonal contraceptives affect cardiovascular risk? *Asian J Androl.* 2018; 20 (2):145–148.

304. *Zivkovic D., Hadziselimovic F.* Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. *Urol Int.* 2009; 82 (1): 89–91.
305. *Zivos P. M., Zarmakoupis-Zavos P. N.* The inhibitory effects of gossypol on human sperm motility characteristics: Possible modes of reversibility of those effects. *Tohoku J Experim Med.* 1996; 179: 9.

Научно-практическое электронное издание

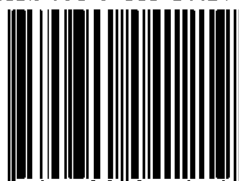
**Тюзиков Игорь
Адамович**

**МУЖСКАЯ
КОНТРАЦЕПЦИЯ:
ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ**

Издатель И.А. Тюзиков

Редактор О. А. Полковникова

ISBN 978-5-600-04121-9



9 785600 041219