



# Синтетические андрогены в мужской гормональной контрацепции: перспективы и нерешенные проблемы

А.Р. Хайбуллина✉, К.А. Шутилова, А.А. Васильева, Д.Р. Аглямутдинова, Г.И. Якупова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

✉rrstr1990@mail.ru

## Аннотация

В течение последних десятилетий разработка гормональных мужских контрацептивов (ГМК) стала приоритетным направлением в области репродуктивной медицины. Несмотря на существование ограниченного набора мужских методов – презервативов и вазэктомии, – сохраняется выраженная потребность в создании новых безопасных и обратимых вариантов контрацепции. Социологические опросы подтверждают интерес мужчин к расширению их участия в контроле рождаемости, особенно в отношении пероральных и имплантируемых средств. Основой для ГМК являются экзогенные андрогены в сочетании с прогестинами, подавляющие гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и сперматогенез при сохранении периферических андрогенных эффектов. Синтетические андрогены, такие как 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT), 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -диметил-19-нортестостерон-ундеcanoат (DMAU) и 11 $\beta$ -метил-19-нортестостерон-17 $\beta$ -додецилкарбонат (11 $\beta$ MNTDC), обладают уникальными фармакологическими свойствами, включая устойчивость к 5 $\alpha$ -редуктазе, отсутствие ароматизации и более благоприятный профиль в отношении предстательной железы. Результаты доклинических и клинических исследований показали их способность вызывать обратимое подавление сперматогенеза и обеспечивать андрогенную активность при минимальных побочных эффектах. Тем не менее остаются нерешенными ключевые вопросы, включая необходимость демонстрации надежного и долговременного подавления сперматозоидов при приемлемых дозах, а также оценку долгосрочного влияния на здоровье костной ткани и метаболизм. Развитие этой области требует междисциплинарного сотрудничества исследователей, клиницистов, фармацевтических компаний и регулирующих органов. Создание безопасных, эффективных и обратимых ГМК позволит не только расширить выбор контрацептивных средств, но и перераспределить ответственность за репродуктивный выбор между мужчинами и женщинами.

**Ключевые слова:** мужская контрацепция, гормональная контрацепция, синтетические андрогены, тестостерон, MENT, DMAU, 11 $\beta$ MNTDC.

**Для цитирования:** Хайбуллина А.Р., Шутилова К.А., Васильева А.А., Аглямутдинова Д.Р., Якупова Г.И. Синтетические андрогены в мужской гормональной контрацепции: перспективы и нерешенные проблемы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (2): 104–109. DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00829

## Synthetic androgens in male hormonal contraception: perspectives and unresolved issues

Alfija R. Khaibullina✉, Ksenia A. Shutilova, Alisa A. Vasilyeva, Diana R. Aglyamutdinova, Gulnaz I. Yakupova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

✉rrstr1990@mail.ru

## Abstract

Over the past decades, the development of male hormonal contraceptives (MHCs) has become a priority in reproductive medicine. Despite the availability of only two established male methods—condoms and vasectomy—there remains a significant unmet need for novel, safe, and reversible contraceptive options. Sociological surveys consistently demonstrate men's willingness to take greater responsibility for fertility control, with particular interest in oral formulations and long-acting implants. The principle of MHCs is based on the administration of exogenous androgens, usually in combination with progestins, which suppress the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and spermatogenesis while maintaining peripheral androgenic effects. Synthetic androgens such as 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENT), 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimethyl-19-nortestosterone undecanoate (DMAU), and 11 $\beta$ -methyl-19-nortestosterone-17 $\beta$ -dodecylcarbonate (11 $\beta$ MNTDC) possess unique pharmacological properties, including resistance to 5 $\alpha$ -reductase, lack of aromatization, and a more favorable prostate safety profile. Preclinical and clinical studies have shown that these agents can induce reversible suppression of spermatogenesis and maintain androgenic activity with minimal side effects. Nevertheless, several critical issues remain unresolved, including the need to demonstrate consistent, long-term suppression of sperm production at clinically acceptable doses, as well as to assess potential long-term effects on bone health and metabolism. Progress in this field requires coordinated efforts among researchers, clinicians, the pharmaceutical industry, and regulatory agencies. The successful development of safe, effective, and reversible MHCs would not only broaden the range of contraceptive options but also promote shared responsibility for reproductive decision-making between men and women.

**Keywords:** male contraception, hormonal contraception, synthetic androgens, testosterone, MENT, DMAU, 11 $\beta$ MNTDC.

**For citation:** Khaibullina A.R., Shutilova K.A., Vasilyeva A.A., Aglyamutdinova D.R., Yakupova G.I. Synthetic androgens in male hormonal contraception: perspectives and unresolved issues. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (2): 104–109 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00829

## Введение

В России примерно  $\frac{2}{3}$  женщин начинают вести половую жизнь в возрасте до 20 лет, а по данным Всемирной организации здравоохранения, 30% девушек стран Европы вступают в половые связи до достижения 18 лет.

Средний возраст начала половой жизни – 16 лет [1]. По данным глобальных эпидемиологических оценок, более 40% всех беременностей в мире являются непланируемыми, что влечет за собой серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для женщин

и их семей [2]. Несмотря на внедрение за последние десятилетия широкого спектра женских контрацептивных средств – оральных препаратов, инъекционных форм, трансдермальных пластырей и внутриматочных систем, – уровень нежелательных беременностей за последние 30 лет снизился лишь незначительно. Дополнительной проблемой остается ограниченный доступ к безопасному прерыванию беременности: около 40% женщин репродуктивного возраста проживают в странах, где действуют законодательные ограничения на проведение аборта. В условиях нарастающих тенденций к ужесточению законодательства, включая Российскую Федерацию, проблема расширения доступности и повышения переносимости контрацептивных средств становится особенно актуальной. Немаловажно, что значительная часть женщин сталкиваются с выраженными побочными эффектами при использовании имеющихся средств, а в ряде регионов доступ к эффективным методам контрацепции по-прежнему ограничен.

Вопрос расширения участия мужчин в контрацепции приобретает все большее значение, однако арсенал доступных для них методов крайне ограничен. На сегодняшний день основными мужскими методами остаются презервативы, применяемые более трех столетий [3], и вазэктомия, которая, несмотря на эффективность, является инвазивной процедурой, сопряженной с высокими затратами и требующей квалифицированной микрохирургической коррекции при попытке восстановления фертильности [4, 5]. Между тем результаты социологических опросов демонстрируют высокий интерес мужчин к разработке новых контрацептивных средств [6, 7], а также доверие женщин в стабильных партнерских отношениях к их применению мужчинами [8–10]. Важно отметить, что в странах с высоким уровнем дохода, где внедрение новых технологий более вероятно, наибольшую привлекательность для мужчин представляет ежедневный пероральный прием контрацептива [10].

За последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в исследовании обратимых методов мужской гормональной контрацепции. Тем не менее обеспечение надежного и безопасного перорального применения остается нерешенной задачей. Особое внимание исследователей привлекают синтетические андрогены – модифицированные стероидные молекулы, производные 19-нортестостерона, которые обладают потенциалом преодолеть существующие барьеры эффективности и фармакокинетики. Настоящий обзор посвящен анализу современных достижений в разработке синтетических андрогенов для мужской контрацепции и обсуждению нерешенных проблем, препятствующих их интеграции в клиническую практику.

### **Мужская гормональная контрацепция с использованием экзогенного тестостерона: механизм действия**

Основным источником эндогенного тестостерона у мужчин являются яички, вырабатывающие около 95%

гормона, тогда как оставшаяся часть синтезируется в коре надпочечников. Секреция тестостерона клетками Лейдига регулируется гипоталамо-гипофизарной системой: гонадотропин-рилизинг-гормон стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе, который в свою очередь активирует ЛГ-рецепторы клеток Лейдига [11, 12]. Благодаря ограниченному количеству клеток Лейдига и особенностям гематотестикулярного барьера, формируемого в том числе плотными контактами клеток Сертоли, внутритестикулярная концентрация тестостерона в 100–1000 раз превышает его уровень в периферической крови [11, 13].

Гормональные мужские контрацептивы (ГМК), включающие экзогенные андрогены, как правило в комбинации с прогестином, действуют за счет подавления активности гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, снижая продукцию эндогенного тестостерона и как следствие нарушая сперматогенез. При этом экзогенный андроген, чаще всего тестостерон, обеспечивает необходимую андрогенную стимуляцию периферических тканей за счет взаимодействия с тканевыми андрогенными рецепторами. Таким образом, механизм действия ГМК основан на подавлении секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона с последующей компенсацией дефицита андрогенов для поддержания периферических функций.

Следует подчеркнуть, что полный цикл сперматогенеза у человека составляет около 74 дней [14], поэтому эффект ГМК проявляется лишь спустя 4–12 нед от начала терапии с аналогичным сроком восстановления сперматогенеза после отмены препарата. Добавление прогестагенных соединений к тестостерону значительно повышает эффективность и скорость подавления сперматогенеза [15].

Первые клинические исследования, инициированные Всемирной организацией здравоохранения в 1980-е годы, показали, что введение высоких доз тестостерона внутримышечно способно снижать концентрацию сперматозоидов до контрацептивных уровней [16, 17]. Однако использование сверхфизиологических доз сопровождалось нежелательными эффектами, включая изменение настроения и либидо, акне, полицитемию, увеличение массы тела и повышение артериального давления. В дальнейшем было установлено, что добавление прогестинов усиливает отрицательную обратную связь на уровне гипоталамуса и гипофиза, что позволяет использовать меньшие дозы тестостерона при сохранении контрацептивной эффективности [18].

Современные клинические исследования схем, включающих физиологические дозы тестостерона в комбинации с прогестинами [19, 20], подтвердили возможность достижения обратимого и надежного контрацептивного эффекта у мужчин, при котором концентрация сперматозоидов снижается до  $\leq 1$  млн/мл эякулята. При этом частота андрогенных побочных эффектов остается минимальной. На сегодняшний день комбинации тестостерона и прогестинов успешно прошли клинические испытания IIb фазы и рассматриваются как пер-

спективные варианты обратимой мужской гормональной контрацепции [21].

### Негонадные эффекты тестостерона и его активных метаболитов в регуляции мужской физиологии

Около 5% эндогенно синтезируемого тестостерона подвергается ароматизации с образованием эстрадиола как в ткани яичек, так и в периферических органах. Полученный эстрадиол оказывает выраженное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, усиливая отрицательную обратную связь и подавляя секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона [22]. Данный механизм объясняет повышение эффективности ароматизируемых андрогенов в составе ГМК. Помимо репродуктивной функции, эстрадиол играет ключевую роль в обеспечении нормального физиологического состояния мужчин: он необходим для поддержания минеральной плотности костей, оптимального состава тела и полноценной сексуальной активности [23, 24]. Уникальные клинические наблюдения у мужчин с редкими мутациями гена ароматазы убедительно подтверждают критическую значимость эстрогенов для мужского организма [25].

Около 1% циркулирующего тестостерона метаболизируется с участием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы (5AR) с образованием дигидротестостерона (ДГТ) – более мощного андрогена с высокой аффинностью к андрогенным рецепторам и низкой скоростью диссоциации [25, 26]. Известны три изоформы 5AR, обладающие сходной активностью. При этом 5AR-2 преимущественно экспрессируется в предстательной железе (ПЖ), а 5AR-1 – в волосяных фолликулах. Хотя ДГТ играет ключевую роль в формировании мужского фенотипа в период эмбриогенеза и пубертата [26], у взрослых мужчин конверсия тестостерона в ДГТ в яичках минимальна, что объясняет значительно более низкий уровень ДГТ по сравнению с тестостероном [27].

Высокая экспрессия 5AR-2 в ПЖ приводит к активному превращению тестостерона в ДГТ в ее строме и эпителиальных структурах. Этот процесс рассматривается как важное звено в патогенезе доброкачественной гиперплазии ПЖ и ряда других андрогензависимых патологий. Клиническое применение ингибиторов 5AR – финастерида и дутастерида – эффективно снижает уровень внутрипаренхимального ДГТ и используется для лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ с целью уменьшения объема ПЖ. В этой связи синтетические андрогенные стероиды, устойчивые к метаболизму 5AR, рассматриваются как «простатосберегающие» и могут представлять особый интерес в контексте разработки новых схем ГМК, особенно для мужчин с высоким риском развития заболеваний ПЖ.

Кроме того, активность 5AR-1 в волосяных фолликулах ассоциирована с развитием андрогенетической алопеции. Отсутствие конверсии тестостерона в ДГТ в этой ткани может рассматриваться как дополнительное пре-

имущество некоторых синтетических андрогенов, особенно с учетом растущей популярности применения финастерида в терапии облысения у мужчин.

### Пероральный тестостерон в мужской гормональной контрацепции

Большинство мужчин, рассматривающих возможность применения новых методов контрацепции, выражают предпочтение в пользу пероральной формы – так называемой мужской таблетки, аналогичной широко распространенным женским оральным контрацептивам. Ключевой задачей на пути ее создания является разработка андрогена, обладающего достаточной биодоступностью, безопасностью и продолжительностью действия при пероральном приеме.

Фармакокинетические особенности тестостерона существенно ограничивают его использование в этой форме: при приеме внутрь он подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, а его период полураспада в плазме составляет лишь несколько минут. В 1930-е годы была предложена модификация молекулы тестостерона путем добавления метильной группы в положение 17 $\alpha$ , что позволило создать метилтестостерон с более длительным периодом полураспада и возможностью перорального применения. Однако клиническое использование метилтестостерона сопровождалось выраженной гепатотоксичностью, что делает его неприемлемым для включения в современные схемы мужской гормональной контрацепции [28].

Значительно более безопасным вариантом стали препараты тестостерона-ундеканоата, одобренные для перорального применения [29]. Тем не менее их использование сопряжено с необходимостью двукратного приема в течение суток для поддержания физиологического уровня тестостерона в сыворотке. Подобный режим дозирования снижает приверженность терапии и вряд ли будет приемлем для большинства мужчин при долгосрочном применении.

В этой связи актуальной задачей остается создание перорального андрогена с благоприятным профилем безопасности, длительным периодом действия и возможностью применения один раз в день. Комбинированное использование такого андрогена с прогестином может сформировать основу для создания первой эффективной и удобной мужской контрацептивной таблетки.

### Синтетические андрогены для мужской гормональной контрацепции

#### 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон

7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT) представляет собой синтетическое производное 19-нортестостерона, разработанное как «простатосберегающий» андроген [30–32]. Доклинические исследования показали, что MENT является высокоактивным андрогеном, превосходящим тестостерон по биологической активности примерно в 10 раз [31]. Молекула MENT может подвергаться ароматизации с образованием 7 $\alpha$ -метилэстра-

диола, который способен связываться с эстрогеновыми рецепторами; однако клиническая значимость этой эстрогенной активности *in vivo* пока остается недостаточно изученной [30]. Важной особенностью MENT является устойчивость к метаболизму 5 $\alpha$ -редуктазой благодаря введению метильной группы в 7 $\alpha$ -положение, что препятствует его превращению в ДГТ [32, 33].

Эксперименты на кастрированных грызунах и приматах показали, что MENT обеспечивает выраженное андрогенное действие на мышечную ткань и семенные пузырьки, при этом практически не стимулируя рост ПЖ [34–38]. В плацебо-контролируемом исследовании на приматах введение MENT посредством подкожных имплантатов сопровождалось снижением концентрации сперматозоидов и обратимым бесплодием без нарушения полового поведения, что подтвердило перспективность данного соединения в качестве кандидата для ГМК [39].

Первые клинические исследования применения MENT у мужчин с гипогонадизмом продемонстрировали его способность улучшать симптомы андрогенного дефицита (снижение либидо, эректильная дисфункция, анемия, низкая минеральная плотность костной ткани – МПКТ) без стимуляции ПЖ. Все клинические испытания проводились с использованием имплантатов, содержащих ацетат MENT, быстро гидролизующийся до активного соединения *in vivo*. В 6-недельном исследовании у мужчин с гипогонадизмом MENT поддерживал сексуальную функцию и настроение [40], а в 24-недельном исследовании продемонстрировал андрогенный эффект на эритропоэз и половую функцию при минимальном воздействии на ПЖ [41, 42]. Однако в этих дозировках не было достигнуто оптимального поддержания МПКТ, что указывает на возможный дисбаланс между андрогенными и эстрогенными эффектами MENT.

Пилотное исследование у 45 здоровых мужчин показало, что применение четырех имплантатов с более высокой дозой MENT вызывало значительное подавление гонадотропинов и сперматогенеза в течение года, приводя к обратимой контрацепции. Тем не менее азооспермия была достигнута лишь у 8 из 11 мужчин, получавших максимальную дозу, что свидетельствует о необходимости добавления прогестина для усиления супрессии сперматогенеза, аналогично комбинированным схемам тестостерон–прогестин [43].

Комбинированные схемы с использованием MENT и прогестинов были протестированы в двух клинических исследованиях, однако их результаты оказались ограниченными из-за непредсказуемого профиля высвобождения препарата из имплантатов. В одном из исследований использовались имплантаты MENT (по два имплантата 153 мг, соответствующие 800 мкг/сут) или имплантаты тестостерона (по 600 мг каждые 12 нед) в сочетании с прогестиновым имплантатом этоноргестрела. Подавление сперматогенеза наблюдалось в обеих группах через 12 нед, однако в контрольной группе эффект не сохранялся на протяжении года, а почти половина участников прекратили участие из-за

снижения либидо. Эти результаты связывают с постоянным и низким высвобождением MENT из имплантатов, несмотря на их идентичное производство с пилотным образцом. Важно отметить, что в группе MENT объем ПЖ и уровень простатспецифического антигена были даже несколько ниже, чем у мужчин, получавших тестостерон, что подтверждает «простатосберегающий» эффект препарата [44].

В последующем исследовании с модифицированными имплантатами MENT в комбинации с левоноргестрелом удалось достичь снижения концентрации сперматозоидов до <1 млн/мл у 60% участников. Однако и в этом случае проблемы с оптимизацией высвобождения препарата не были решены [32]. Если подобные технологические трудности удастся преодолеть, MENT в комбинации с прогестином может стать реальным кандидатом для создания обратимого контрацептива длительного действия у мужчин.

С практической точки зрения, имплантаты представляют собой востребованную форму контрацепции: в США на их долю приходится около 10% всех контрацептивных средств у женщин репродуктивного возраста, при этом частота использования имплантатов у женщин 21–35 лет продолжает расти [45]. Это позволяет предположить, что аналогичные методы могут иметь значительную привлекательность и для мужчин.

### **7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -диметил-19-нортестостерона ундеканат**

7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -диметил-19-нортестостерона ундеканат (DMAU) является синтетическим производным 19-нортестостерона, которое под действием эстераз гидролизует до активной формы – 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -диметил-19-нортестостерона (DMA) *in vivo*. Присоединение длинноцепочечного ундеканатного эфира в положении 17 $\alpha$  значительно повышает биодоступность при пероральном приеме и замедляет клиренс препарата. DMA проявляет агонистическую активность в отношении как андрогенных, так и прогестероновых рецепторов [45], что теоретически позволяет использовать его в качестве единственного компонента ГМК.

По данным исследований *in vitro*, DMA обладает в четыре раза большей андрогенной активностью по сравнению с тестостероном и примерно 40% прогестагенной активности в сравнении с прогестероном, что делает его мощным андрогеном и слабым прогестином. Подобно MENT, он не требует участия 5 $\alpha$ -редуктазы для реализации своих эффектов [46], что обуславливает «простатосберегающий» профиль действия. В отличие от MENT, DMA не подвергается ароматизации до эстрогенов [47], поэтому эстрогенная активность у мужчин при его применении минимальна.

Доклинические исследования на грызунах показали, что пероральное и внутривнутрибрюшинное введение DMAU вызывает обратимое подавление гонадотропинов, сперматогенеза и фертильности при сохранении андрогенных эффектов, включая увеличение массы тела и поддержание половой активности [48–50].

В клинических исследованиях изучались пероральная и инъекционная формы DMAU. Для его всасывания при приеме внутрь необходимо совместное употребление пищи, богатой жирами [51]. В исследовании I фазы здоровые мужчины в течение 28 дней получали DMAU в дозах 100–400 мг/сут. Препарат показал хорошую переносимость и безопасность: при высоких дозировках отмечалось снижение уровня гонадотропинов <1 МЕ/л и общего тестостерона <50 нг/дл [52]. Несмотря на выраженное снижение уровня циркулирующего тестостерона, клинические проявления гипогонадизма практически отсутствовали, что объясняется высоким сродством DMA к андрогеновым рецепторам [45].

Побочные эффекты носили дозозависимый характер и были в основном андрогенными: увеличение массы тела на 1,5–3,8 кг, повышение гематокрита на 2%, снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 6–15 мг/дл и акне. Сексуальная функция сохранялась, хотя 11% мужчин отметили снижение либидо (против 4% в группе плацебо). Серьезных побочных явлений или отказов от терапии зарегистрировано не было. Ввиду краткой продолжительности исследования изменений сперматогенеза зафиксировано не было, что объясняется длительностью цикла сперматогенеза (74 дня).

В настоящее время завершено 12-недельное исследование перорального применения DMAU в монотерапии и в комбинации с низкими дозами левоноргестрела (NCT03455075), проводится анализ данных о степени подавления сперматогенеза и метаболических эффектах. Также изучается инъекционная форма DMAU пролонгированного действия (интервал введения 3–12 мес), исследование фазы I по подбору доз (NCT02927210) находится на завершающей стадии.

Серьезной проблемой в разработке DMAU (как и 11 $\beta$ MNTDC) является отсутствие эстрогенной активности, необходимой для долгосрочного поддержания костного метаболизма. Несмотря на это, 28-дневное исследование DMAU показало повышение уровня P1NP – маркера костеобразования – без признаков активации костной резорбции [53]. Для оценки влияния на МПКТ требуются длительные исследования. Важно отметить, что ДГТ, также лишенный ароматизации, при двухлетнем применении у пожилых мужчин не оказывал отрицательного влияния на плотность костей бедра, хотя наблюдалось умеренное снижение минеральной плотности позвоночника [54]. Кроме того, хотя заместительная терапия тестостероном традиционно ассоциируется с повышением МПКТ у мужчин с гипогонадизмом [55], крупное плацебо-контролируемое исследование применения тестостерона у пожилых мужчин показало парадоксальное увеличение частоты переломов в группе терапии по сравнению с плацебо, несмотря на рост уровня эстрадиола [56].

Таким образом, остается открытым вопрос о взаимосвязи андрогенов, эстрогенов и здоровья костной ткани у мужчин. Для DMAU и других неароматизируемых андрогенов требуется комплексное изучение их долго-

срочного влияния на костный метаболизм, что является критически важным для их окончательной оценки как кандидатов в мужские контрацептивы.

### **11 $\beta$ -метил-19-нортестостерон-17 $\beta$ -додецилкарбонат**

11 $\beta$ -метил-19-нортестостерон-17 $\beta$ -додецилкарбонат (11 $\beta$ MNTDC) является синтетическим производным 19-нортестостерона, близким по структуре и механизму действия к DMAU. Препарат проявляет двойную активность в отношении андрогеновых и прогестероновых рецепторов, не требует метаболической активации через 5 $\alpha$ -редуктазу [47] и не подвергается ароматизации [48]. Введение длинноцепочечного додецилкарбоната в положении 17 $\beta$  улучшает абсорбцию при пероральном приеме и обеспечивает более продолжительный период полувыведения в сыворотке крови.

Доклинические исследования показали, что пероральное введение 11 $\beta$ MNTDC грызунам приводит к подавлению секреции гонадотропинов при сохранении андрогензависимой композиции тела и нормальной МПКТ [49]. В сравнении с DMAU 11 $\beta$ MNTDC может оказывать меньшее воздействие на печень [50], что имеет клиническое значение, учитывая известную гепатотоксичность метилтестостерона и других пероральных андрогенов. Кроме того, *in vitro* 11 $\beta$ MNTDC проявляет меньшую андрогенную активность, но относительно более выраженные прогестагенные свойства по сравнению с DMAU [58], что может представлять преимущество для мужской гормональной контрацепции.

Клинические испытания показали, что, аналогично DMAU, пероральное применение 11 $\beta$ MNTDC требует одновременного приема пищи, содержащей жиры, для достижения оптимальной биодоступности [59]. В исследовании с ежедневным применением препарата в дозах 200 и 400 мг на протяжении 28 дней было продемонстрировано значительное снижение уровня тестостерона, при этом устойчивое подавление гонадотропинов <1 МЕ/л достигалось преимущественно на фоне приема дозы 400 мг [60]. Этот показатель считается надежным суррогатным маркером эффективного подавления сперматогенеза [61].

Нежелательные эффекты были в целом легкими и предсказуемыми, включая умеренное увеличение массы тела, повышение гематокрита, утреннюю сыпь и снижение уровня липопротеинов высокой плотности. У части участников наблюдались гормонально-ассоциированные побочные явления: снижение либидо (16%), изменения настроения (13%), эректильная или эякуляторная дисфункция (10%). Эти проявления могут быть обусловлены относительной недостаточностью андрогенной активности при исследованных дозах 11 $\beta$ MNTDC. Различия в профиле связывания с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами по сравнению с DMAU могут объяснять наблюдаемые метаболические различия [62].

Обе молекулы – DMAU и 11 $\beta$ MNTDC – при приеме внутрь один раз в день хорошо переносились здоровыми мужчинами в краткосрочных исследованиях

(28 дней), обеспечивая значимое подавление гонадотропинов, совместимое с эффективной контрацепцией, без признаков гепатотоксичности. Их дальнейшее развитие зависит от подтверждения эффективности при длительном применении (не менее 6 мес), оценки приверженности ежедневному приему и изучения долгосрочных внегонадных эффектов.

Ключевым преимуществом обоих соединений является обратимость действия: краткосрочные исследования показали быстрое восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси после прекращения терапии. Однако в перспективе необходимо убедительно продемонстрировать полную обратимость подавления сперматогенеза при длительном применении, особенно учитывая опасения, связанные с восстановлением фертильности у мужчин, ранее злоупотреблявших анаболическими стероидами.

Таким образом, 11 $\beta$ MNTDC, наряду с DMAU, рассматривается как один из наиболее перспективных кандидатов для создания первой мужской контрацептивной таблетки.

## Заключение

В глобальном масштабе сохраняется выраженная неудовлетворенная потребность в новых методах снижения числа незапланируемых беременностей, оказывающих значительное влияние на здоровье женщин, их семьи и общество в целом. Социологические опросы мужчин и женщин подтверждают растущую поддержку расширения мужских методов контрацепции и готовность мужчин разделить ответственность за репродуктивный выбор [9, 62]. При этом многие женщины плохо переносят существующие средства контрацепции и имеют ограниченный выбор, тогда как мужчины выражают

интерес к использованию обратимых пероральных средств («мужской таблетки»), а также к инъекционным и имплантируемым формам длительного действия.

Синтетические андрогены представляют собой одно из наиболее перспективных направлений в этой области. Их разработка опирается на значительный фундамент знаний, накопленный в ходе клинических исследований мужской гормональной контрацепции, включая определение порогового уровня сперматозоидов, совместимого с эффективной контрацепцией. Тем не менее остаются нерешенными ключевые задачи – прежде всего необходимость убедительной демонстрации надежного и устойчивого подавления сперматогенеза при клинически приемлемых дозах таких соединений, как MENT, DMAU и 11 $\beta$ MNTDC.

Будущие успехи в создании ГМК во многом зависят от координированных усилий исследователей, фармацевтической индустрии, регулирующих органов и инвесторов. Только при условии консолидации усилий возможно создание безопасных, эффективных и обратимых средств, позволяющих мужчинам и женщинам совместно контролировать репродуктивный выбор, чтобы каждая беременность была запланированной.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хайбуллина Альфия Рашитовна** – доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: rrstr1990@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3124-1048; SPIN-код: 7682-0318

**Шутилова Ксения Анатольевна** – студентка ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: KAShutilova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-9487-4627

**Васильева Алиса Александровна** – студентка ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: isavasileva777@gmail.com; ORCID: 0009-0008-2459-8613

**Аглямутдинова Диана Рамилевна** – студентка ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: diana.aglyamutdinova@bk.ru; ORCID: 0009-0005-6886-2939

**Якупова Гульназ Ильгамовна** – студентка ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: gakupova08@gmail.com; ORCID: 0009-0007-0920-7904

Поступила в редакцию: 26.08.2025

Поступила после рецензирования: 29.09.2025

Принята к публикации: 23.10.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alfija R. Khaibullina** – Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: rrstr1990@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3124-1048; SPIN code: 7682-0318

**Ksenia A. Shutilova** – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: KAShutilova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-9487-4627

**Alisa A. Vasilyeva** – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: isavasileva777@gmail.com; ORCID: 0009-0008-2459-8613

**Diana R. Aglyamutdinova** – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: diana.aglyamutdinova@bk.ru; ORCID: 0009-0005-6886-2939

**Gulnaz I. Yakupova** – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: gakupova08@gmail.com; ORCID: 0009-0007-0920-7904

Received: 26.08.2025

Revised: 29.09.2025

Accepted: 23.10.2025