

Противозачаточная таблетка для мужчин

На первый взгляд может показаться, что разговоры о противозачаточных таблетках для мужчин это всего лишь отголоски тенденций гендерного равноправия, которые из социальной и политической сферы проникли и в фармацевтическую отрасль. Но дело в том, что пероральные мужские контрацептивы были открыты раньше женских, а современные знания могут перевести эти препараты на качественно новый уровень

НЕСПРАВЕДЛИВАЯ ДИСКРИМИНАЦИЯ

Для защиты женщин от нежелательной беременности фармацевты и медики постарались на славу. В их арсенале — широкий спектр всевозможных приспособлений и препаратов: барьерные методы контрацепции, внедряемые хирургическим путем, влагалищные диафрагмы, колпачки и различные формы гормональных препаратов. Мужская контрацепция в подавляющем большинстве случаев подразумевает использование презерватива, или в крайнем случае — проведение вазэктомии. А если речь идет о таблетках для мужчин, то прежде всего возникают ассоциации с препаратами, повышающими потенцию, но уж никак не с противозачаточными пероральными средствами, которые стереотипно считаются исключительно женской прерогативой. В то же время современные мужчины все более ответственно относятся к контролю рождаемости, не перекладывая всю ответственность за нежелательную беременность на женщин. Многим кажется, что недостатка в средствах мужской контрацепции нет. Еще в начале XVI в. английский врач Чарльз Кондом создал первый презерватив, чтобы защитить бурную жизнь короля Генриха VIII от неожиданных последствий.

К ИСТОРИИ МУЖСКИХ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫХ ТАБЛЕТОК

Оказывается, до появления гормональных женских контрацептивов в начале 60-х годов прошлого столетия первые противозачаточные таблетки были мужскими. В конце 50-х годов в тюрьме в окрестностях печально известного города Салем на американских заключенных проводили тестирование препарата под названием WIN 18,446 (N,N'-бис-(дихлорацетил)-1,8-октаметилендиамин) для контроля рождаемости. Предполагалось, что таблетки будут избирательно блокировать сперматогенез, но оказалось, что по окончании приема лекарства количество сперматозоидов немедленно возвращалось в норму (нормальным считается от 20 до 40 млн сперматозоидов на 1 мл семенной жидкости). Поэтому препараты, уменьшающие количество сперматозоидов до 1 млн на 1 мл, способны снизить фертильность на 99%. Поначалу препарат проявил себя замечательно: заключенные чувствовали себя хорошо и выглядели вполне здоровыми, при этом сперматозоидов у них становилось меньше, а оставшиеся значительно снизили свою активность. Но когда клинические испытания стали проводить с участием свободного населения, были обнаружены неприятные побочные эффекты. После приема препарата у мужчин появлялись характерные признаки отравления: рвота, потливость, головная



боль и нечеткость зрения. Оказалось, что эту противозачаточную таблетку ни в коем случае нельзя смешивать с алкоголем. «А какой тогда во всем этом смысл?» — печально спрашивали испытуемые. В результате работа над созданием мужских пероральных контрацептивов была приостановлена на целых 50 лет.

СПИРТ И СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Только в 2010 г. удалось выяснить, что WIN 18,446, кроме угнетения сперматогенеза, связывается с ферментом ацетальдегиддегидрогеназой (ALDH) и поэтому приводит к накоплению ацетальдегида в организме. Это промежуточный токсичный продукт метаболизма этанола, который под воздействием вышеупомянутого фермента быстро превращается в уксусную кислоту. Только поэтому алкоголь из разряда отравляющих веществ попал в категорию продуктов, умеренно допустимых к внутреннему употреблению. Несмотря на категорический отказ мужчин использовать контрацептив, не сочетающийся со спиртными напитками, WIN 18,446 все же помог продвинуться по пути создания противозачаточной таблетки для мужчин. Выяснилось, что в семенниках тоже происходит процесс превращения спирта в кислоту — ретинола (форма витамина А) в ретиноевую кислоту. Контролирует этот процесс особая альдегиддегидрогеназа ALDH1A2 и это необходимо для созревания спер-

матозоидов из клеток-предшественников в семенниках. Целенаправленное блокирование «правильного» фермента могло бы и сперматозоиды обезвредить, и отравление предотвратить. И хоть лабораторные эксперименты в этом направлении пока не увенчались успехом, зато заставили обратить внимание на роль ретиноевой кислоты в сперматогенезе. Сейчас в Колумбийском университете Нью-Йорка разрабатывают препарат с семенник-специфичным эффектом связывания ретиноевой кислоты. Но пока вещество оказывает системное воздействие на организм, его нельзя применять для контрацепции. Зато испытания на лабораторных животных натолкнули исследователей на идею, как можно изобрести нью-йоркское метро от крыс.

ВЫСОКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Удивительно, но создать мужскую противозачаточную таблетку оказалось труднее, чем женские пероральные контрацептивы. Помимо высокой эффективности ингибирования сперматогенеза контрацептивное действие должно быть 100% обратимым и следовало исключить риск возникновения любых побочных эффектов. Требования к мужским контрацептивам предъявлялись гораздо более высокие, чем к женским, иначе они не соглашались рисковать. Тем более что препарат планировалось принимать постоянно в течение длительного времени. Первая ошибка заключалась в том, что ученые пытались создать мужскую противозачаточную таблетку по образу и подобию женских гормональных контрацептивов. Например, искусственно завышенный уровень тестостерона подавляет уровень других гормонов, необходимых для созревания сперматозоидов. При этом количество сперматозоидов уменьшается почти мгновенно, однако такой мощный эффект сказывается и на других тканях организма, реагирующих на уровень половых гормонов. В результате возникает множество неприятных побочных эффектов. У мужчин, участвовавших в первых клинических испытаниях, развивалось ожирение, возникали прыщи, они предъявляли жалобы на резкие перемены настроения, снижение полового влечения и исчезновение эрекции. Вдобавок на 20% мужчин гормональная контрацепция вообще не действовала. К тому же доставить тестостерон к семенникам оказалось не так просто.

КЛЕТКИ СЕРТОЛИ ПОД ПРИЦЕЛОМ

Современные исследователи сосредоточились на изучении молекул, специфичных только для семенников. Например, гамендазол нарушает работу клеток Сертоли, которые не только питают и защищают

Удивительно, но создать мужскую противозачаточную таблетку оказалось труднее, чем женские пероральные контрацептивы. Помимо высокой эффективности ингибирования сперматогенеза контрацептивное действие должно быть 100% обратимым и следовало исключить риск возникновения любых побочных эффектов

созревающие спермии, но и препятствуют их преждевременному выходу в просвет семенного канальца. Гамендазол нарушает эту сдерживающую функцию клеток Сертоли и несозревшие спермии, неспособные к оплодотворению, высвобождаются, устремляясь в семенные протоки. При этом действие гамендазола набирает силу в течение нескольких недель, а затем все возвращается к норме. Еще одним достоинством этого препарата является то, что ему не нужно преодолевать гематотестикулярный барьер. Несмотря на то, что гамендазол представляется приемлемым решением, ученые из медицинского центра университета Канзаса, обнаружившие его контрацептивный эффект, вот уже много лет не могут получить разрешение на проведение клинических испытаний. Кроме клеток Сертоли, возможно непосредственно воздействовать на гены, которые экспрессируются исключительно в семенниках. Блокируя их активность, можно полностью нарушить производство сперматозоидов или значительно ослабить их подвижность. Такая стратегия представляется более перспективной, поскольку в этом случае высокая эффективность сочетается с прицельной направленностью воздействия.

ГЕНЫ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Существуют сотни генов, экспрессирующихся только в семенниках, и выключение любого из них может остановить конвейер сперматогенеза. В процессе скрининга потенциальных противораковых препаратов ученые из Бостона и Хьюстона обнаружили вещество под названием JQ1 (тиенозепиновый ингибитор), ингибирующее деление раковых клеток. Оказалось также, что у мышей этот препарат способен ингибировать семенник-специфичный бромодоменсодержащий белок BRDT. Этот белок весьма консервативен функционально и структурно, а значит, BRDT человека тоже можно ингибировать с помощью JQ1. Уже известно, что мыши с определенными изменениями в этом гене оказываются

стерильны, а многие клинические случаи нарушения фертильности у мужчин связаны с мутациями в данном гене. Все указывало на то, что JQ1 обладает огромным потенциалом в качестве мужского контрацептива. В испытаниях на мышах при заблокированном BRDT сперматогенез останавливался на середине процесса. И даже те спермии, которым удавалось попасть в просвет семенного канальца, почти не могли двигаться — их подвижность была снижена в 4,5 раза. При блокировке бромодомена BRDT сотни генов, необходимых для сперматогенеза, практически перестают работать. Когда самцам мышей регулярно давали JQ1 в течение 3–6 нед, размер их семенников уменьшился до 40% от нормы, чему сопутствовало значительное уменьшение количества сперматозоидов (до 11% от нормы). Особенно следует отметить, что уровень половых гормонов при этом не изменялся. А это значит, что удастся избежать развития побочных эффектов, которые при предыдущих попытках создания мужских контрацептивов были связаны именно с гормональными нарушениями. Но все-таки самым замечательным свойством JQ1 оказалась обратимость его контрацептивного эффекта. По окончании приема препарата размер семенников и количество сперматозоидов восстановились до 100% нормы, а подопытные мыши-самцы смогли стать папами здоровых мышат уже через 4 мес после прекращения приема JQ1.

Работы по созданию негормональных препаратов, обратимо блокирующих сперматогенез на генном уровне, все еще продолжаются. Мужская противозачаточная таблетка должна быть эффективной, безопасной, дешевой, простой в изготовлении, легко переноситься и не оказывать побочных воздействий. Но самое главное, чтобы все вызываемые ею эффекты по окончании приема были обратимы.

**Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук,
канд биол. наук, профессор**