

УДК 615.017, 615.015.44, 616.69-008.6

## ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

**А. В. Стрыгин<sup>1,2</sup>, П. П. Несмиянов<sup>1,3</sup>, Б. Е. Толкачев<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной медицины и биологии,

<sup>2</sup>Лаборатория геномных и протеомных исследований, ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,

<sup>3</sup>НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова

В данной статье представлен обзор публикаций, в которых рассматривается влияние доксициклина на различные показатели качества спермы и мужскую фертильность. Существуют убедительные данные, демонстрирующие улучшение репродуктивной функции на животных моделях и в условиях реальной клинической практики.

*Ключевые слова:* доксициклин, фертильность, сперматогенез, хронический простатит.

## POSITIVE EFFECTS OF DOXYCYCLINE ON MALE FERTILITY

**A. V. Strygin<sup>1,2</sup>, P. P. Nesmiyanov<sup>1,3</sup>, B. E. Tolkachev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Fundamental Medicine and Biology Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia,

<sup>2</sup>Volgograd Medical Science Center, Pharmacology Department,

Laboratory for Genomics and Proteomics, Volgograd, Russia,

<sup>3</sup>Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Russia

This article made an overview of the effects of doxycycline on different semen parameters and male fertility. It provided evidence that doxycycline improves sperm parameters and male fertility in the animal models and in actual clinical practice.

*Key words:* doxycycline, fertility, spermatogenesis, chronic prostatitis.

В последние годы появилось множество новых сведений о влиянии тетрациклинов на процессы воспаления, протеолиза, ангиогенеза, апоптоза, хелатирования ионов металлов и метаболизма костной ткани. Во многих научных работах указывается на положительное влияние доксициклина на мужскую фертильность. Причем это влияние не всегда связано с антибактериальными свойствами препарата. Ниже приведен краткий обзор по актуальным исследованиям, посвященным этой проблеме.

Бесплодие наблюдается примерно у 15 % супружеских пар [1], причем в половине случаев это — мужское бесплодие. Показатели мужской фертильности могут нарушаться по множеству причин, включая врожденные аномалии, воздействие токсинов окружающей среды, генетические и эндокринные заболевания, а также инфекционные и воспалительные заболевания. Инфекционные и воспалительные заболевания составляют примерно 15 % от всех причин мужского бесплодия, и ведущей нозологией среди них является хронический простатит/синдром хронической тазовой боли — наиболее частая урологическая проблема у мужчин в возрасте до 50 лет, затрагивающая почти каждого десятого муж-

чину [2]. Инфекционные агенты обнаруживаются при бесплодии крайне часто [3], и среди практикующих врачей наблюдается тенденция к частому назначению антибиотиков вне зависимости от результатов (и их наличия) бактериального посева секрета простаты, причем такой подход часто эффективен [4, 5]. Доксициклин является представителем тетрациклиновых антибиотиков с широким спектром антимикробной активности и одним из рекомендованных урологическими сообществами [6] антибиотиков для лечения бактериального простатита. Доксициклин успешно применяется в клинической практике [7], и по его влиянию на параметры качества сперматозоидов (количество, подвижность, морфология) накоплен достаточно большой объем данных, которые свидетельствуют о том, что эффекты доксициклина связаны не только с его антибактериальной активностью, но и с противовоспалительным действием и, вероятно, с другими механизмами (недавно продемонстрирована даже его противовирусная активность [8] и противоопухолевое действие [9, 10]).

При астенозооспермии, ассоциированной с уреаплазменной инфекцией, лечение доксициклином отразилось в увеличении живых и подвижных сперматозоидов,

нормализации спермограммы [1]. Применение доксициклина также благоприятно отражалось в тесте на пенетрацию яйцеклетки, приводя к улучшению пенетрации. В дальнейшем улучшение подтверждалось последующей успешной беременностью партнерши [13]. Доксициклин также улучшал показатели качества спермы в двойном слепом проспективном исследовании при эпидидимопростатовезикулите у бесплодных мужчин [14]. В другом исследовании доксициклин в дозировке 100 мг в день на протяжении 14 дней улучшал показатели качества спермы при простатовезикулэпидидимите, простатите, простатовезикулите [15].

Влияние доксициклина на сперматозоиды после их криоконсервации и оттаивания выражается в снижении их гиперактивации (гиперактивация оценивалась по интенсивности движения, большой амплитуде латерального смещения головки, высокой криволинейной скорости, линейному и нелинейному перемещению). В то же время ципрофлоксацин увеличивал гиперактивацию [16]. При этом в более поздних исследованиях показано, что длительное воздействие ципрофлоксацина может приводить к нарушению фертильности [17]. Недостаток данного исследования в том, что минимальная концентрация доксициклина в исследовании составляла 2,6 мкг/мл (то есть была эквивалентна максимальной концентрации в плазме крови [18]), в то время как средняя концентрация доксициклина в сперме по оценке современными высокоточными методами составляет в среднем всего 0,89 мкг/мл и со временем снижается даже быстрее, чем плазменная концентрация [19], (достигая, несмотря на это, эффективной терапевтической концентрации [5]). К тому же оценивать влияние препарата на фертильность по гиперактивации *in vitro* некорректно, поскольку этот процесс должен проходить «в нужном месте и в нужное время», иначе преждевременная гиперактивация может привести, например, к тому, что сперматозоид не сможет проникнуть в матку [20].

Положительное действие доксициклина на показатели фертильности связано, в частности, с его выраженной антиоксидантной активностью и снижением синтеза провоспалительных цитокинов IL-2 и IL-8 [21]. Противовоспалительное действие доксициклина частично обуславливает его эффективность, например, при хроническом простатите: его часто назначают эмпирически и при малой продолжительности заболевания эффективность лечения составляет до 75 % (а при установленной хламидийной или уреоплазменной инфекции эффективность не отличается от таковой азитромицина) [4, 5, 22]. В исследованиях на животных (мыши, режим приема доксициклина — 2,5 мг/кг каждый второй день в течение 28 дней) показано, что доксициклин проявляет протективные свойства как антиоксидант и защищает сперматозоиты от оксидативного стресса [23]. Кроме того, при исследовании влияния доксициклина на последствия атерогенной диеты было установлено, что доксициклин в дозировке 10 мг/кг/день предотвращал потерю эпителия в тестикулах мышей, содержа-

щихся на диете с высоким содержанием жира. Гистологические показатели при этом сравнивались с таковыми у мышей контрольной группы, содержащейся на нормальной диете [24].

Одним из подходов к лечению мужского бесплодия является эмпирическая терапия антибиотиками. Цели лечения эмпирической терапии доксициклином (200 мг/день, 2—3 недели) при мужском бесплодии — снижение количества микроорганизмов в секрете простаты и сперме, нормализации параметров воспаления (количество лейкоцитов, эластаза гранулоцитов), улучшение параметров качества спермы [25]. Помимо положительного влияния на лабораторные признаки воспаления, эмпирическое лечение лейкоцитоспермии доксициклином способствовало наступлению беременности у партнеров пациентов, бесплодных до курса лечения [26, 27]. Противовоспалительные эффекты в данном случае не стоит недооценивать, поскольку воспалительный процесс в простате является одним из факторов, обуславливающих развитие рака простаты [28, 29].

Существует очень небольшое количество исследований, в которых был продемонстрирован неблагоприятный эффект доксициклина в отношении сперматогенеза. Так, в одной из работ использовали крыс в качестве модели. В течение 10 дней животным вводили ряд антибиотиков, в том числе доксициклин в дозе 3 мг/кг/сутки и на 11-е сутки наблюдали снижение относительного количества гаплоидных клеток методом проточной цитометрии. При исследовании на 56-е сутки наблюдали обратимость эффекта. Исследование проводилось методом аспирации содержимого тестикул, в каждую из исследуемых групп входило 4 животных, при этом контрольная группа не описана; оценивали только относительное содержание гаплоидных, диплоидных и тетраплоидных клеток [30]. Таким образом, экстраполировать эти сведения на человеческую популяцию затруднительно. Во втором исследовании в качестве модели применялись самцы мышей, которым с питьевой водой *ad libitum* вводился доксициклин в трех расчетных дозах — 1,4, 2,8 и 5,6 мг/кг/сутки либо тетрациклин. Авторы отмечают негативные изменения в репродуктивной системе животных по сравнению с контрольной группой [31]. Введение антибиотиков осуществлялось на протяжении всего пубертатного периода (с 30-го по 44-й день жизни), при этом концентрация антибиотиков в используемой питьевой воде не указывается. Содержание антибиотиков в плазме не измерялось; при этом известно, что добиться предсказуемого фармакокинетического профиля антибиотиков при таком пути введения крайне сложно: в пубертатный период у мышей практически удваивается вес, изменяется метаболизм. При определении потребляемого объема жидкости, содержащей антибиотик, сложно учесть такие факторы, как проливание жидкости на подложку, изменение вкуса воды, циркадианные изменения потребления воды (пик приходится на ночное время) [32].

Во многих работах подтверждается положительное влияние доксициклина на показатели фертильности [33—37], что определяет целесообразность его использования, в частности, при хроническом бактериальном простатите, сочетающемся с бесплодием. Очевидно, что свойства доксициклина до конца не изучены и спектр его клинического

применения еще может быть расширен. В свете вышеописанного нам представляются особенно интересными перспективы изучения доксициклина в контексте сетевых взаимодействий микробиоты желудочно-кишечного тракта и воспалительного процесса различной локализации, в том числе и в тканях простаты (рис.) [38, 39].

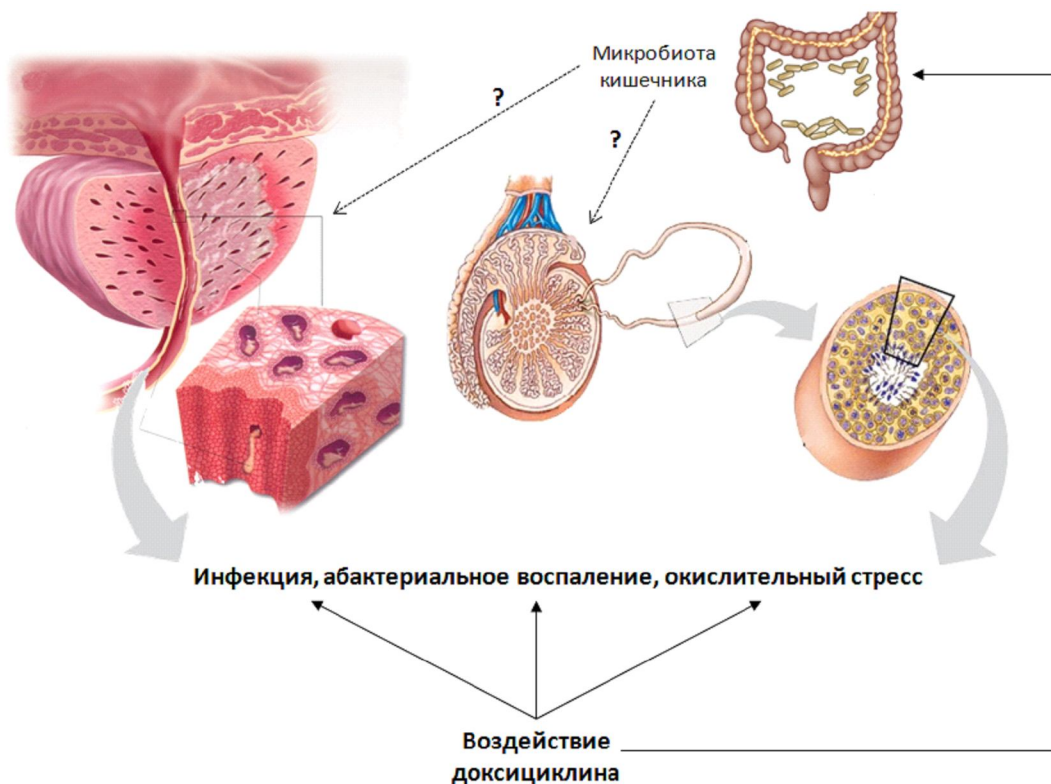


Рис. Точки воздействия доксициклина, благоприятно отражающиеся на показателях мужской фертильности. Остается неясным, насколько выражены эффекты, опосредованные через модуляцию микробиоты кишечника

## ЛИТЕРАТУРА

1. Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Galvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic // *Br J Pharmacol*. 2013; 169(2): 337—352.
2. Jarvi K., et al. The workup and management of azoospermic males // *Can Urol Assoc J*. 2015; 9 (7-8): 229—235.
3. Fu W. The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Semen Parameters in Human Males: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014; 9(4): e94991.
4. Bachir B. G., Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility // *Urol Clin North Am*. 2014; 41(1): 67—81.
5. Habermacher G. M., Chason J. T., Schaeffer A. J. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Annu Rev Med*. 2006; 57: 195—206.
6. Lipsky B. A., Byren I., Hoey C. T. Treatment of Bacterial Prostatitis // *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (12): 1641—1652.
7. Rees J., et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline // *BJU Int*. 2015; 116(4): 509—525.
8. Vinarov A. Z. Doxycycline (Unidox Solutab®) and/or josamycin (Wilprafen®) in treatment of patients with prostatitis in real clinical practice. Results of the TAURUS observational program // *Urologia*. 2015; (3): 75—78, 80—83.
9. Wu Z. C. Antiviral activity of doxycycline against vesicular stomatitis virus in vitro. *FEMS // Microbiol Lett*. 2015; 362(22).
10. Qin Y., et al. Doxycycline reverses epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses the proliferation and metastasis of lung cancer cells // *Oncotarget*. 2015; Oct 14. doi: 10.18632/oncotarget.5842.
11. Wan L. Aspirin, lysine, mifepristone and doxycycline combined can effectively and safely prevent and treat cancer metastasis: prevent seeds from gemmating on soil // *Oncotarget*. 2015; Oct 8. doi: 10.18632/oncotarget.6038.
12. Shehwaro N. La doxycycline ou comment faire du neuf avec du vieux? // *Therapie*. 2014; 69(2): 129—41.
13. Aparicio N. J., et al. The effect of a treatment with doxycycline on semen of asthenozoospermic patients with T-mycoplasma genital infection // *Andrologia*. 1980; 12(6): 521—524.
14. Berger R. E. Improvement in the sperm penetration (hamster ova) assay (SPA) results after doxycycline treatment of infertile men // *J Androl*. 1983; 4(2): 126—30.

15. *Comhaire F. H., Rowe P. J., Farley T. M.* The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study // *Int J Androl.* 1986; 9(2): 91—98.
16. *Vicari E.* Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection // *Hum Reprod.* 2000; 15(12): 2536—2544.
17. *King K., et al.* Antibiotics: effect on cryopreserved-thawed human sperm motility in vitro // *Fertil Steril.* 1997; 67(6): 1146—151.
18. *Zobeiri F., et al.* Long-term effect of ciprofloxacin on testicular tissue: evidence for biochemical and histochemical changes // *Int J Fertil Steril.* 2013; 6(4): 294—303.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб П N013102/01-120908. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (16.09.2015)
20. *Sunarić S. M., et al.* HPLC method development for determination of doxycycline in human seminal fluid // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013; 939: 17—22.
21. *Suarez S. S.* Control of hyperactivation in sperm // *Human reproduction update.* 2008; 14(6): 647—657.
22. *Omu A. E., et al.* Antibiotic therapy for seminal infection. Effect on antioxidant activity and T-helper cytokines // *J Reprod Med.* 1998; 43(10): 857—64.
23. *Perletti G., et al.* Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD009071.
24. *Yeh Y. C., et al.* Protection by doxycycline against doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in mouse testes // *Biochem Pharmacol.* 2007; 74(7): 969—980.
25. *Delgado-Enciso I., et al.* Protective effect of doxycycline on germinal epithelial loss caused by a high-fat diet // *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(5): 895—899.
26. *Cocuzza M., Agarwal A.* Nonsurgical treatment of male infertility: specific and empiric therapy // *Biologics.* 2007; 1(3): 259—269.
27. *Branigan E. F., Spadoni L. R., Muller C. H.* Identification and treatment of leukocytospermia in couples with unexplained infertility // *J Reprod Med.* 1995; 40(9): 625—629.
28. *Hamada A., et al.* Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients // *Urology.* 2011; 78(6): 1320—1325.
29. *De Marzo A. M.* Inflammation in prostate carcinogenesis // *Nature Reviews Cancer.* 2007; 7: 256—269.
30. *Silvestri I., et al.* Beyond the Immune Suppression: The Immunotherapy in Prostate Cancer // *Biomed Res Int.* 2015; 15: 794—968.
31. *Crotty K. L., et al.* The effect of antimicrobial therapy on testicular aspirate flow cytometry // *J Urol.* 1995; 153(3 Pt 1): 835—838.
32. *Elzeinova F.* Adverse effect of tetracycline and doxycycline on testicular tissue and sperm parameters in CD1 outbred mice // *Exp Toxicol Pathol.* 2013; 65(6): 911—917.
33. *Marx J. O., et al.* Antibiotic administration in the drinking water of mice // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS.* 2014; 53(3): 301—306.
34. *Montag M., van der Ven H., Haidl G.* Recovery of ejaculated spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection after anti-inflammatory treatment of an azoospermic patient with genital tract infection: a case report // *Andrologia.* 1999; 31(3): 179—181.
35. *Milingos S.* Treatment of chronic prostatitis by consecutive per os administration of doxycycline, sulfamethoxazole/trimethoprim, and cephalixin // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983; 21(6): 301—305.
36. *Sanchez R.* Mollicutes in male infertility: is antibiotic therapy indicated? // *Andrologia.* 1990; 22(4): 355—360.
37. *Toth A., Lesser M. L.* *Ureaplasma urealyticum* and infertility: the effect of different antibiotic regimens on the semen quality // *J Urol.* 1982; 128(4): 705—707.
38. *Reichart M., Kahane I., Bartoov B.* *In vivo* and *in vitro* impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection // *Biol Reprod.* 2000; 63(4): 1041—1048.
39. *Greenhill C.* Obesity: Gut microbiota, host genetics and diet interact to affect the risk of developing obesity and the metabolic syndrome // *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Nov; 11(11):630.
40. *He Q., et al.* Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015 Sep 22. doi: 10.1038/pcan.2015.43

## Контактная информация

**Стрыгин Андрей Валерьевич** — к. м. н., заведующий кафедрой фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drumsav@mail.ru