

# СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И ФЕРТИЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МУЖЧИНЫ. ПСИХИАТРИЯ И УРОЛОГИЯ. НА СТЫКЕ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

© М.Н. Коршунов<sup>1, 4</sup>, Е.С. Коршунова<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, Москва;

<sup>3</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», Москва;

<sup>4</sup>Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ООО «Поколение Некст», Москва

Дата поступления: 22.06.2016

Статья принята к печати: 19.08.2016

⊕ **Введение.** Бесплодие приводит к эмоциональному стрессу, что может стать фактором депрессии. В свою очередь стресс также признан одной из возможных причин патоспермии и бесплодного брака. *Целью* пилотного исследования стала оценка влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на сперматогенез и фертильный потенциал в лечении пациентов с депрессией. **Материалы и методы.** Исследование включило 19 фертильных мужчин с депрессией средней степени выраженности. Данных за урологическую патологию выявлено не было. Пациентам был назначен флуоксетин в дозе 20 мг в сутки в течение 6 недель. Спермиологическое исследование (ВОЗ 2010), показатели фрагментации ДНК сперматозоидов оценены до, после окончания терапии и через 3 месяца после отмены препарата. **Результаты.** Все наблюдаемые имели нормальные показатели спермограммы и ДНК-фрагментации до лечения. Через 6 недель лечения мы зафиксировали снижение всех параметров спермограммы и увеличение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Через 3 месяца после окончания терапии средний объем эякулята, концентрация, подвижность и процент нормальных форм сперматозоидов увеличились и практически вернулись к исходным цифрам. Средний показатель фрагментации ДНК снизился и имел значение меньшее, чем до назначения СИОЗС, что положительно коррелировало с динамикой симптомов депрессии. **Выводы.** Использование СИОЗС может негативно влиять на сперматогенез и фертильность мужчины в течение лечения. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в отношении морфологии и целостности структуры ДНК половых клеток. Через 3 месяца после отмены препарата отмечается возврат показателей к исходным значениям. Требуется дальнейшие исследования для оценки влияния СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией.

⊕ **Ключевые слова:** серотонин; бесплодие; депрессия; СИОЗС; ДНК-фрагментация сперматозоидов; спермограмма.

# SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR AND FERTILITY POTENTIAL OF THE MEN. PSYCHIATRY AND UROLOGY. AT THE JUNCTION OF RELATED DISCIPLINES

© M.N. Korshunov<sup>1, 4</sup>, E.S. Korshunova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research Institute of Health Organization and Health Management DZM, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Russian-German Centre of Reproduction and Clinical Embriology, "Pokolenie Next", Moscow, Russian Federation

For citation: Urologicheskie vedomosti. 2016;6(3):19-25

Received: 22.06.2016

Accepted: 19.08.2016

⊕ **Introduction.** Infertility leads to emotional stress, which is a precipitating factor of depression. Stress has also been recognized as one of possible reasons of pathospermia and infertility. *The aim* of pilot study: to evaluate SSRIs effects on spermatogenesis and fertility in the treatment of depression. **Material and Methods.** Study included 19 fertile men with depression of mild severity. None of them had any urological disorders. They were treated by fluoxetine 20 mg per day during 6 weeks. Semen analysis (WHO 5), level of DNA fragmentation were performed before, after the therapy and 3 months of drug discontinuation. **Results.** All the men had normal semen parameters and level of DNA fragmentation before the treatment. After 6 weeks of the treatment, we fixed the reduction of sperm's parameters and increasing the level of DNA fragmentation. After 3 months of drug discontinuation the mean semen volume, sperm concentration, motility, percentage of normal morphology increased and reverted to the normal levels. Sperm DNA fragmentation index decreased and it had the values less then before the treatment that positive correlated with the reduction of depression's symptoms. **Conclusions.** Using SSRIs may have a negative effect on spermatogenesis and male fertility within the therapy. The most changes of sperm quality (morphology and DNA integrity) were registered. 3 months of drug discontinuation the semen parameters reverted to the normal levels. The influence of SSRIs in infertile men with depression are to be studied in more detail.

⊕ **Keywords:** serotonin; infertility; depression; SSRIs; sperm DNA fragmentation; semen analysis.

Бесплодный брак сегодня занимает важное место в структуре медико-социальных проблем. Развитие инновационных технологий, молекулярной и генетической диагностики позволило выделить основные причины бездетного брака и разграничить степень ответственности между мужчиной и женщиной. И тем не менее в 30–40 % случаев бесплодие носит

идиопатический характер. Поиск возможных патогенетических звеньев патоспермии продолжается до настоящего времени.

Начало третьего тысячелетия знаменует собой эру технологического прогресса. Хронический стресс и переутомление не только являются источником физического истощения, но и приводят к лабильности психоэмо-

ционального статуса человека. В связи с этим сегодня пристальное внимание специалистов различных дисциплин обращено на профилактику и коррекцию расстройств эмоциональной сферы.

Современные исследования показывают, что бесплодие приводит к стрессу, и в свою очередь стресс признан возможной причиной патоспермии [1–3]. Диагноз «бесплодие» является провоцирующим фактором для депрессивного состояния. Формируется патологический замкнутый круг. Лечебно-диагностические процедуры, многочисленные попытки забеременеть, ожидания, разочарования нередко приводят (или наслаиваются) к психоэмоциональным расстройствам. Нервно-психический фактор как причина, усугубляющая бесплодие, является общепризнанным среди специалистов различных клинических дисциплин [4–6].

В итальянском исследовании в группе из 1000 бесплодных пар, обратившихся для лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий, у 7,4 % мужчин были выявлены депрессивные и тревожные симптомы [7].

М. Bhongade et al. в 2014 г. опубликовали работу, в которой продемонстрировали взаимосвязь между показателями гонадостата, параметрами спермограммы и степенью выраженности симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Score). Из семидесяти наблюдаемых мужчин, состоящих в бесплодном браке, 19 (27 %) имели депрессивно-тревожные расстройства. При этом у пациентов с наибольшими значениями по шкале HADS были зафиксированы более низкий уровень общего тестостерона и высокий уровень ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. Параметры спермограммы также отрицательно коррелировали с баллами шкалы депрессии и тревоги. Авторы сделали вывод, что психологический стресс снижает сывороточный

уровень общего тестостерона и негативно отражается на качестве спермы, что вторично вызывает повышение концентрации ЛГ и ФСГ [2].

Одной из линий медикаментозной коррекции депрессивных расстройств являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), так как преимущественно дефицит данного нейромедиатора является источником психовегетативных симптомов [8, 9].

Серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) — нейромедиатор, участвующий в широком диапазоне поведенческих и физиологических процессов: аппетит, пищеварение, сон, настроение, сексуальное поведение [10]. Также биогенный амин играет важную роль в регуляции функции гипоталамо-гипофизарного комплекса. На сегодняшний день доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка, а также влияние серотонина на стероидогенез путем связывания с рецепторами клеток [11–13].

Однако ряд работ демонстрирует, что прием СИОЗС может привести к ухудшению качества спермы и повреждению ДНК сперматозоидов, редуцируя фертильный потенциал мужчины [14, 15].

Целью нашей работы стала оценка влияния СИОЗС на параметры спермограммы, показатель ДНК-фрагментации сперматозоидов и, соответственно, фертильный потенциал мужчин при коррекции психоэмоциональных расстройств.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование вошли 19 фертильных мужчин (имеющих детей) в возрасте от 28 до 42 лет (медиана —  $35,2 \pm 4,5$  года) с депрессией средней степени тяжести. Критериями включения стало отсутствие урологической

патологии и нормальные показатели эякулята. Все пациенты консультированы психиатром — назначен СИОЗС флуоксетин в дозе 20 мг в сутки на протяжении 6 недель. Динамический контроль осуществлялся в течение всего периода исследования.

До начала, по окончании лечения и через 3 месяца после отмены препарата всем пациентам было выполнено спермиологическое исследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 г. (5-е издание), осуществлена оценка процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) [16].

При анализе эякулята основными параметрами были выбраны: объем спермы, концентрация, подвижность сперматозоидов (категория  $a + b$ ), процент морфологически нормальных гамет (критерии Крюгера–Менкельда).

В период наблюдения мужчинам было рекомендовано придерживаться регулярной половой жизни с использованием барьерных методов контрацепции.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы STATISTICA for Windows. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 6 недель лечения все пациенты отметили субъективное улучшение психоэмоционального состояния, что объективно было подтверждено психиатром. В таблице 1 отражена динамика показателей спермы в процессе наблюдения пациентов. Объективно в среднем отмечено: уменьшение объема эякулята с  $3,1 \pm 0,7$  до  $2,9 \pm 0,7$  мл ( $p = 0,638$ ), снижение концентрации сперматозоидов с  $39,4 \pm 18,5 \times 10^6$  до  $34,3 \pm 16,8 \times 10^6$  ( $p = 0,384$ ). Подвижность сперматозоидов (категории  $a + b$ ) уменьшилась с  $41,7 \pm 7,6$  до  $35,5 \pm 7,8$  % ( $p < 0,05$ ), процент морфологически нормальных форм — с  $16,7 \pm 2,8$  до  $10,7 \pm 2,2$  ( $p < 0,001$ ). Процент фрагментации ДНК сперматозоидов увеличился с  $16,2 \pm 4,9$  до  $22,2 \pm 4,3$  ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца по окончании лечения объем эякулята увеличился до  $3,2 \pm 1,8$  мл ( $p = 0,823$ ), концентрация сперматозоидов выросла до  $36,1 \pm 17,5 \times 10^6$  ( $p = 0,576$ ), средний показатель подвижных сперматозоидов — до  $39,5 \pm 8,6$  % ( $p = 0,409$ ), процент нормальных форм половых клеток увеличился до  $15,1 \pm 2,4$  % ( $p = 0,409$ ), процент фрагментации ДНК снизился до  $13,8 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ). Спустя 3 недели лечения 2 пациента (10,5 %) пожаловались на задержку эякуляции, что потребовало снижения дозы препарата до 10 мг.

Таблица 1

Динамика показателей эякулята до и после лечения

| Показатели   | Исходно         | Через 6 месяцев     | Через 12 месяцев |
|--|-----------------|---------------------|------------------|
| Объем эякулята, мл                                   | $3,1 \pm 0,7$   | $2,9 \pm 0,7$       | $3,2 \pm 1,8$    |
| Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6/\text{мл}$ | $39,4 \pm 18,5$ | $34,3 \pm 16,8$     | $36,1 \pm 17,5$  |
| Подвижность сперматозоидов, ( $a + b$ ) %            | $41,7 \pm 7,6$  | $35,5 \pm 7,8^*$    | $39,5 \pm 8,6$   |
| Морфологически нормальные формы, %                   | $16,7 \pm 2,8$  | $10,7 \pm 2,2^{**}$ | $15,1 \pm 2,4$   |
| Фрагментация ДНК сперматозоидов, %                   | $16,2 \pm 4,9$  | $22,2 \pm 4,3^{**}$ | $13,8 \pm 3,1^*$ |

\* Различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* различия статистически достоверны,  $p < 0,001$

## ОБСУЖДЕНИЕ

Акт семяизвержения контролируется центральной и периферической нервными системами, при этом серотонин является важным медиатором данного процесса. Как было отмечено выше, доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка [11, 12]. Нередко на фоне приема СИОЗС часть пациентов испытывает трудности с достижением оргазма, задержанную или затрудненную эякуляцию. Это может обуславливать нарушение пассажа эякулята и создавать условия для застойных процессов не только на уровне добавочных половых желез, но и придатков яичек и семявыносящих путей.

Так, в нашем исследовании было зафиксировано незначительное уменьшение объема эякулята и концентрации сперматозоидов. Данные изменения могут быть обусловлены как нарушением эвакуаторной функции, так и снижением секреторной активности добавочных половых желез и яичек на фоне приема препарата.

Н. Batainef et al. показали в эксперименте на самцах крыс, что после введения (на протяжении 60 дней) флуоксетина достоверно снижались уровни сывороточного тестостерона и фолликулостимулирующего гормона у экспериментальных животных. Патогистологическое исследование семенных канальцев показало уменьшение концентрации первичных, вторичных сперматоцитов и сперматид. Также снизилось число беременностей у самок-партнеров [17].

Исходя из данных экспериментальной работы, снижение концентрации сперматозоидов может быть обусловлено как гамето-токсическим эффектом антидепрессанта, так и гормон-опосредованным ингибированием сперматогенеза на фоне уменьшения концентрации лютеинизирующего и фолликуло-

стимулирующего гормонов и снижения уровня интратестикулярного тестостерона.

В работах К. Kiran и С. Curti в условиях *in vitro* был продемонстрирован выраженный токсический эффект флуоксетина на сперматозоиды. Авторы сделали вывод, что данный механизм опосредован воздействием на синтез АТФ митохондрий сперматозоидов путем ингибирования окислительного фосфорилирования. Как следствие, снижение жизнеспособности и энергетического баланса клетки приводит к функциональным изменениям, проявляющимся в недостаточности жгутикового аппарата половой клетки [18, 19]. Опираясь на экспериментальные данные, ухудшение качественных показателей (подвижности и морфологии) эякулята через 6 недель после приема флуоксетина мы связываем с прямым сперматотоксическим действием препарата.

Результаты нашего клинического исследования подтверждаются данными мировой литературы. Так, М. Safarnejad указал на снижение параметров спермограммы и увеличение числа одно- и двучпочечных разрывов молекулы ДНК сперматозоидов у мужчин, получавших терапию СИОЗС в связи с депрессией. Автор отметил, что в контрольной группе фертильных волонтеров, принимавших СИОЗС, были зафиксированы падение концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов. При этом степень тяжести изменений спермограммы коррелировала с продолжительностью приема антидепрессанта [20].

В нашей работе динамика уровня фрагментации ДНК отрицательно коррелировала с изменениями показателей подвижности и морфологии сперматозоидов. Число сперматозоидов с поврежденной структурой ДНК увеличилось после терапии СИОЗС. Возможно, это является следствием прямого повреждающего действия на липополисахаридную мембрану половой

клетки и нарушения связей протамино-гистонного компонента цепей ДНК.

Наше наблюдение показало, что негативные изменения со стороны сперматогенеза после приема флуоксетина имели обратимый характер. Через 3 месяца после отмены препарата показатели эякулята улучшились и практически вернулись к исходным значениям. Подобные результаты были получены в исследовании С. Tanrikut, где отмечено улучшение качества спермы через 1 и 2 месяца после отмены СИОЗС [21].

Более того, мы зарегистрировали, что средний показатель ДНК-фрагментации сперматозоидов достоверно снизился на 14,8 % в сравнении с исходными значениями. Данный факт мы связали с нивелированием стрессового компонента и улучшением психоэмоционального фона наблюдаемых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СИОЗС оказывают негативное влияние на сперматогенез и фертильность мужчины в процессе их использования. Наиболее выраженные изменения зафиксированы в отношении качественных показателей эякулята и целостности структуры ДНК половых клеток. Через 3 месяца после отмены препарата отмечается возврат показателей к исходным значениям. Кроме того, после отмены терапии зарегистрирован более низкий процент фрагментации ДНК сперматозоидов, что имело положительную корреляцию с динамикой симптомов депрессии.

Результаты работы демонстрируют, что коррекция психоэмоциональных расстройств положительно влияет на фертильный потенциал мужчины. Этот факт должен учитываться при ведении пар с бесплодием. Необходимо информировать пациентов о временных побочных эффектах использования СИОЗС, особенно в слу-

чае планирования беременности. Требуются дальнейшие исследования для оценки влияния использования СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, et al. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):594-613. doi: 10.1093/humupd/dmu010.
2. Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia*. 2014;47(3):336-342. doi: 10.1111/and.12268.
3. Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod*. 2014;29(1):76-82. doi: 10.1093/humrep/det412.
4. Jurewicz J, Radwan M, Merecz-Kot D, et al. Occupational, life stress and family functioning: does it affect semen quality? *Ann Hum Biol*. 2014;41(3):220-228. doi: 10.3109/03014460.2013.849755.
5. Gradwohl SM, Osis MJ, Makuch MY. Stress of men and women seeking treatment for infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(6):255-261. doi: 10.1590/S0100-72032013000600004.
6. Dong YZ, Yang XX, Sun YP. Correlative analysis of social support with anxiety and depression in men undergoing in vitro fertilization embryo transfer for the first time. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1258-1265. doi: 10.1177/0300060513483416.
7. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, et al. Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):235-241. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.032.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults. 2009.
9. www.nice.org.uk/CG90. Published October 28, 2009.
10. Whitaker-Azmitia PM. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):2S-8S. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00031-7.
11. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Queiroz DB, et al. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput

- epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. *J Androl.* 2007;28(1):136-149. doi: 10.2164/jandrol.106.000653.
12. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Cerbón M, et al. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. *Reproduction.* 2012;144(6):677-685. doi: 10.1530/REP-12-0145.
13. Syed V, Gomez E, Hecht N. Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in Sertoli cells by a secreted factor(s) from male rat meiotic germ cells. *Endocrinology.* 1999;140(12):5754-5760. doi: 10.1210/en.140.12.5754.
14. Maier U, Koinig F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Neuropsychopharmacology.* 1994;116(3):357-359. doi: 10.1007/bf02245340.
15. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1021-1026. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.039.
16. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed; 2010. 22-62, 157-161 p.
17. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(3):321-325.
18. Kiran Kumar S, Vishnu, Pratibha T, et al. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* 2006;16:2509-2512. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.01.078.
19. Curti C, Mingatto FE, Polizello A, et al. Fluoxetine interacts with the lipid bilayer of the inner membrane in isolated rat brain mitochondria, inhibiting electron transport and F1F0-ATPase activity. *Mol Cell Biochem.* 1999;199(1):103-109. doi: 10.1023/A:1006912010550.
20. Safarnejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol.* 2008;180(5):2124-2128. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.034.
21. Tanrikut C, Schlegel P. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *J Urol.* 2007;69(1):185-187. doi: 10.1016/j.urol.2006.10.034.

**Сведения об авторах:**

**Максим Николаевич Коршунов** — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ; заведующий андрологической лабораторией Российско-немецкого центра репродукции и клинической эмбриологии ООО «Поколение Некст». E-mail: m\_korshunov@bk.ru.

**Екатерина Сергеевна Коршунова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ. Главный специалист ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ». E-mail: e\_korshunova@mail.ru.

**Information about the authors:**

**Maksim N. Korshunov** — candidate of medical science, associate professor, Department of Urology FGBU DPO "Central State Medical Academy". Head of andrological laboratory Russian-German Centre of Reproduction and Clinical Embriology, "Pokolenie Next". E-mail: m\_korshunov@bk.ru.

**Ekaterina S. Korshunova** — candidate of medical science, senior research fellow, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Chief specialist GBU "Research Institute of Health Organization and Health Management DZM". E-mail: e\_korshunova@mail.ru.