

Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез

Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis.

M.N. Korshunov, E.S. Korshunova, Y.A. Shtyrya, I.V. Vinogradov

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 study: to evaluate selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) effects on spermatogenesis in the treatment of depression.

Material & 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 before the treatment. After 6 weeks of the treatment, we fixed the reduction of sperm's parameters & increasing the level of DNA fragmentation. After 3 months of drug discontinuation the mean semen volume, sperm concentration, motility, percentage of normal morphology increased & reverted to the normal levels. Sperm DNA fragmentation index decreased & it had the values less than before the treatment that 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 & DNA integrity) were registered. 3 months of drug discontinuation the semen parameters reverted to the normal levels. Negative and positive effects of usage of SSRIs in infertile men with depression are to be studied in more detail.

М.Н. Кориунов^{1,3}, Е.С. Кориунова², Ю.А. Штыря³, И.В. Виноградов^{1,2}

¹ ФПКМР ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра клинической андрологии

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

³ Российско-Немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ООО «Поколение Некст»

Бесплодие – важная медико-социальная проблема мирового масштаба. Развитие медицины, инновационных технологий, молекулярной и генетической диагностики позволили выделить основные причины бесплодного брака и разграничить степень ответственности между мужчиной и женщиной. И тем не менее, в 30-40% случаев бесплодие носит идиопатический характер. Поиск возможных ключевых звеньев патогенеза патоспермии продолжается до настоящего времени.

XXI век знаменует собой эру технологического прогресса. «Синдром менеджера» является источником не только физического истощения, но и приводит к лабильности психоэмоционального 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, 2, 3]. Диагноз «бесплодие» сам по себе уже является провоцирующим фактором для депрессивного состояния. Формируется патологический замкнутый круг. Непрерывные лечебно-диаг-

ностические процедуры, многочисленные попытки зачать, ожидания, разочарования нередко вводят или насаиваются на уже имеющиеся психоэмоциональные расстройства. Нервно-психический фактор как причина, усугубляющая бесплодие, является общепризнанным среди специалистов различных клинических направлений [4, 5, 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 и соавт. в 2014 г. опубликовали работу, в которой продемонстрировали взаимосвязь между уровнем половых гормонов, параметрами спермограммы и степенью выраженности симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Score). Из 70 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 высокие – фолликулолестимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови. Количественные и качественные параметры спермограммы также отрицательно

коррелировали с баллами шкалы депрессии и тревоги. Авторы пришли к выводу, что психологический стресс снижает сывороточный уровень общего тестостерона и негативно влияет на качество 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 – нейромедиатор, участвующий в широком диапазоне поведенческих и физиологических процессов, таких как прием пищи, сон, настроение, сексуальное поведение [10]. 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, 12, 13].

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

Целью нашего исследования стала оценка влияния СИОЗС на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов, а также фертильного потенциала мужчин после коррекции психоэмоциональных расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование вошли 19 фертильных мужчин (имеющих детей) в возрасте от 28 до 42 лет (средний возраст – 35,2±4,5 года) с депрессией средней степени тяжести. Критериями включения стало отсутствие урологической патологии. 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, после окончания лечения и через 3 месяца после отмены препарата всем пациентам были выполнены: исследование эякулята в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 г. (5-е издание) и оценка процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) [16].

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

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

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±0,7 до 2,9±0,7 мл ($p=0,638$), снижение концентрации сперматозоидов с 39,4±18,5x10⁶ до 34,3±16,8x10⁶ ($p=0,384$). Подвижность сперматозоидов категории (a+b) уменьшилась с 41,7±7,6% до 35,5±7,8% ($p < 0,05$), процент морфологически нормальных форм – с 16,7±2,8 до 10,7±2,2 ($p < 0,001$). Процент фрагментации ДНК сперматозоидов увеличился с 16,2±4,9 до 22,2±4,3 ($p < 0,001$). Через 3 месяца после окончания лечения объем эякулята увеличился до 3,2±1,8 мл ($p=0,823$), концентрация сперматозоидов выросла до 36,1±17,5x10⁶ ($p=0,576$), средний показатель подвижных сперматозоидов – до 39,5±8,6% ($p=0,409$), процент нормальных форм половых клеток увеличился до 15,1±2,4% ($p=0,409$), процент фрагментации ДНК снизился до 13,8±3,1 ($p < 0,05$). Спустя 3 недели лечения два пациента (10,5%) пожаловались на задержку эякуляции, что потребовало снижения дозы препарата до 10 мг.

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 испытывают трудности с достижением оргазма, задержанную или затрудненную эякуляцию. Это может обу-

Таблица 1. Динамика показателей эякулята до и после лечения

Показатели	Исходно	Через 6 недель терапии	Через 3 месяца после лечения
Объем эякулята, мл	3,1±0,7	2,9±0,7	3,2±1,8
Концентрация сперматозоидов, x10 ⁶ /мл	39,4±18,5	34,3±16,8	36,1±17,5
Подвижность сперматозоидов, (a+b) %	41,7±7,6	35,5±7,8*	39,5±8,6
Морфологически нормальные формы, %	16,7±2,8	10,7±2,2**	15,1±2,4
Процент фрагментации ДНК	16,2±4,9	22,2±4,3**	13,8±3,1*

* - различия статистически достоверны $p < 0,05$;

** - различия статистически достоверны $p < 0,001$

словливать 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 и соавт. 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 тестикул 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 гаметотоксическим эффектом антидепрессанта, так и гормон-опосредованным ингибированием сперматогенеза на фоне уменьшения концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и снижением уровня интратестикулярного тестостерона.

Кроме того, 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 след-

ствие, 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 двучепочных 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 нарушением связей протаминогистонного 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% по сравнению с исходными значениями. Данный факт мы связали с уменьшением стрессового компонента и улучшением психоэмоционального фона наблюдаемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение СИОЗС оказывает негативный эффект на сперматогенез и фертильность мужчины. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в отношении качественных показателей эякулята и целостности структуры ДНК половых клеток. Через 3 месяца после отмены препарата отмечается возврат показателей к исходным значениям. Более того, после отмены терапии зарегистрирован более низкий процент фрагментации ДНК сперматозоидов, что имело положительную корреляцию с регрессией симптомов депрессии.

Исследование демонстрирует, что коррекция психоэмоциональных расстройств положительно влияет на фертильный потенциал мужчины. Однако, необходимо информировать пациентов о временных побочных эффектах использования СИОЗС, особенно в случаях планирования беременности. Требуются дальнейшие исследования для оценки положительного или отрицательного влияния использования СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией. ■

Ключевые слова: серотонин, бесплодие, депрессия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ДНК фрагментация сперматозоидов.

Key words: serotonin, infertility, depression, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), sperm DNA fragmentation.

Резюме:

Введение. Бесплодный брак приводит к эмоциональному стрессу, что может стать одним из фактором депрессии. Стресс также признан одной из возможных причин патоспермии и бесплодия.

Целью исследования стала оценка влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на сперматогенез 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), уровень фрагментации ДНК сперматозоидов оценены до, после окончания терапии и через 3 месяца после отмены препарата.

Результаты. Все пациенты имели нормальные показатели спермограммы до лечения. Через 6 нед. лечения мы зафиксировали снижение всех параметров спермограммы и увеличение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Через 3 мес. после окончания терапии средний объем эякулята, концентрация, подвижность и процент нормальных форм сперматозоидов увеличились и практически вернулись к исходным цифрам. Показатель фрагментации ДНК снизился и имел значение меньшее, чем до назначения СИОЗС, что коррелировало с редукцией 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. Требуются дальнейшие исследования для оценки отрицательного и положительного эффектов СИОЗС в лечении бесплодных мужчин с депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. // Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20, N 4. P. 594-613.
2. Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, Ray PC, Mohapatra S, Koner BC. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. // Andrologia. 2014. Vol. 47, N 3. P. 336-342.
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. Vol. 29, N 1. P. 76-82.
4. Jurewicz J, Radwan M, Merez-Kot D, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Occupational, life stress and family functioning: does it affect semen quality? // Ann Hum Biol. 2014. Vol 41, N 3. P. 220-228.
5. Gradwohl SM, Osis MJ, Makuch MY. Stress of men and women seeking treatment for infertility // Rev Bras Ginecol Obstet. 2013. Vol. 35, N 6. P. 255-261.
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. Vol 41, N 4. P. 1258-1265.
7. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, Bommarito F, Ambrosio S, D'Orsi C, Torretta R, Bonizzoni M, Ragni G. 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. Vol. 158, N 2. P. 235-241.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults. 2009.
9. Depression in adults: recognition and management NI CE guidelines.// URL: www.nice.org.uk/CG90. Published october 28, 2009.
10. Whitaker-Azmitia P.M. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. // Neuropsychopharmacology. 1999. Vol. 21, N 2. P. 2S-8S.
11. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Queiroz DB, Padilla P, Avellar MC, Manzano PR, Manjarrez-Gutiérrez G, Gutiérrez-Ospina G. 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. Vol. 28, N 1. P. 136-149.
12. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Cerbón M, Kuhn DM, Manjarrez-Gutiérrez G, Mendoza-Rodríguez CA, Picazo O. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. // Reproduction. 2012. Vol. 144, N 6. P. 677-685.
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. Vol. 140, N 12. P. 5754-5760.
14. Maier U., Koinig F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. // Neuropsychopharmacology. 1994. Vol. 116, N 3. P. 357-359.
15. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. A diverse effect of paroxetine on sperm. // Fertil Steril. 2010. Vol. 94, N 3. P. 1021-6.
16. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. 2010. P. 22-62, 157-161.
17. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. // Neuro Endocrinol Lett. 2007 Jun. Vol. 28, N 3. P. 321-325.
18. Kiran Kumar S, Vishnu, Pratibha T, Divya S, Jagdamba P, Gopal G. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006. N 16. P. 2509-2512.
19. Curti C, Mingatto F E, Polizello A, Galastri L, Uyemura S, Santos A. 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. Vol. 199, N 1. P. 103-109.
20. Safarnejad M.R. 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. Vol. 180, N 5. P. 2124-2128.
21. Tanrikut C., Schlegel P. Antidepressant-associated changes in semen parameters. // J Urol. 2007. Vol. 69, N 1. P. 185-187.

Витапрост® Форте



Свобода от аденомы



- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Витапрост® форте

по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 20 дней

2+2
упаковки упаковки



Витапрост® таблетки

по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней

Информация предназначена для мед. работников



Лекарственный препарат Витапрост® Форте» входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ