

Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы)

З.А. Кадыров, М.М. Акрамов, Э.М. Алдыраков

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Зияратшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

В обзоре проанализированы последние данные о воздействии антибиотиков на состояние и функцию репродуктивных органов. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано отрицательное влияние некоторых антибиотиков на сперматогенез, которое зависит от дозы. В отличие от лекарственных препаратов других групп, цитотоксическое действие которых на ткань яичка может быть прямым или опосредованным (через изменение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси), при использовании некоторых антибиотиков чаще всего на фоне воспалительного процесса развивается окислительный стресс в тканях яичек, что приводит к дистрофическим изменениям и ухудшению сперматогенеза.

Ключевые слова: антибиотики, окислительный стресс, экспериментальное исследование, параметры спермограммы, сперматогенез

Для цитирования: Кадыров З.А., Акрамов М.М., Алдыраков Э.М. Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):40–6.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-40-46



The effect of antibiotics on spermatogenesis (review)

Z.A. Kadyrov, M.M. Akramov, E.M. Aldyrakov

RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

This review analyzes studies on the negative effects of antibiotics on reproductive organs and their function. Many experimental studies record the negative effect of certain antibiotics, depending on the dose applied, on spermatogenesis. Unlike drugs of other groups, in which a direct cytotoxic effect on the testicular tissue occurs through a change in the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis or through a direct effect on the testicle itself, when using some antibiotics, most often against the background of the inflammatory process, oxidative stress occurs in the testicular tissues, which leads to dystrophic lesions and violations of spermatogenesis indicators.

Key words: antibiotics, oxidative stress, experimental study, sperm parameters, spermatogenesis

For citation: Kadyrov Z.A., Akramov M.M., Aldyrakov E.M. The effect of antibiotics on spermatogenesis (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):40–6. (In Russ.).

Введение

Согласно европейским урологическим рекомендациям, бесплодный брак остается актуальной медицинской проблемой [1–5]. В 30–40 % случаев не удается выявить причину мужского бесплодия. У пациентов с идиопатическим бесплодием в анамнезе нет заболеваний, ухудшающих репродуктивную функцию, не выявлены изменения при физикальном обследовании и отсутствуют гормональные, генетические и биохимические нарушения [4].

Известно, что на репродуктивную систему особое влияние оказывают некоторые химические вещества, и многие ученые отмечают повышенное содержание токсичных веществ в тканях гонад, а также в семенной жидкости. Эти вещества нарушают дифференцировку

сперматоцитов и сперматид; при этом развивается олиго-, астено- и тератозооспермия [6–10]. Вредные экзогенные факторы могут приводить к уменьшению количества сперматозоидов, снижению их подвижности, ухудшению морфологии, гормональному дисбалансу, вызывая нарушения фертильности, временную или необратимую стерильность [10–12].

Среди химических веществ особое место занимают фармакологические препараты: диуретики, антидепрессанты, антибиотики, противогрибковые, гормональные (андрогены и эстрогены), антигипертензивные, седативные, противовирусные, гиполипидемические, противовоспалительные, противоопухолевые средства и др. [10, 12–16].

E.Z. Drobnis и A.K. Nangia, обобщая данные многочисленных исследований, подчеркивают, что лекарственные



препараты могут ухудшать мужскую репродуктивную функцию, что вызывает все большую озабоченность со стороны медицинского сообщества. В последние два-три десятилетия население всего мира стало принимать гораздо больше разных лекарственных препаратов, особенно это касается мужчин детородного возраста. Наблюдается тенденция к позднему планированию деторождения и к росту распространенности инфекций, передаваемых половым путем, среди молодых мужчин, особенно в развитых странах. Вместе взятые, эти факторы повысили частоту использования рецептурных и безрецептурных лекарств мужчинами, которые пытаются стать отцами. Авторы подчеркивают, что, несмотря на убедительные доказательства негативного воздействия некоторых препаратов на репродуктивную функцию мужчин, это воздействие недостаточно учитывается врачами при диагностике и лечении мужского бесплодия. Большинство врачей плохо проинформированы об этой особенности лекарственных средств или не учитывают ее при диагностике бесплодия у мужчин [16]. Поэтому авторы уделили особое внимание тем препаратам, которые могут изменить качество спермы у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Патогенетические механизмы влияния лекарственных препаратов на фертильность

В другом обзоре E.Z. Drobniš и A.K. Nangia, анализируя механизм негативного воздействия лекарственных препаратов на мужские репродуктивные функции, отмечают, что они могут влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, вызывая гормональный дисбаланс и дальнейшее нарушение сперматогенеза. Затронуты могут быть непосредственно рецепторы андрогенов, при этом изменяется активность эндогенных андрогенов в тканях-мишенях, или могут нарушаться петли обратной связи в гипоталамусе или гипофизе, что приводит к изменению сброса гонадотропина. Как следствие, нарушается выработка тестостерона и/или сперматогенез. Другие механизмы могут действовать опосредованно — путем изменения уровня пролактина, эстрогенов, кортизола, гормонов щитовидной железы или глобулина, связывающего половые гормоны. Известно, что регуляция продукции этих гормонов и глобулина, связывающего половые гормоны, необходима для нормальной репродуктивной функции. Повышение уровня пролактина — распространенный побочный эффект медикаментозного лечения, который влечет за собой снижение секреции гонадотропина и тестостерона [17].

Лекарственные препараты могут также оказывать прямое токсическое действие на эпителий семенных канальцев, в том числе на клетки Лейдига, клетки Сертоли или половые клетки. В некоторых случаях сперматогенез может быть сильно нарушен. После выхода из яичка сперматозоиды проводят в придатке яичка неделю или более, и исследования длительности воз-

действия некоторых лекарств показывают, что сперматозоиды могут быть повреждены во время продвижения через придаток яичка. Может наблюдаться нарушение эякуляторного рефлекса, приводящее к изменению выброса или изгнанию семенной жидкости. Даже после эякуляции возможно изменение функции сперматозоидов под действием некоторых лекарств. Наиболее критические последствия для репродукции — снижение фертильности и/или ухудшение здоровья потомства. По мнению авторов, врачи недостаточно учитывают это обстоятельство. Еще одно предположение авторов заключается в том, что лекарства могут стать более токсичными, если метаболические процессы происходят в неблагоприятных условиях, в частности при наличии сопутствующих заболеваний [17].

В своем систематическом обзоре M. Semet и соавт. подчеркивают, что одни лекарственные препараты оказывают прямое цитотоксическое действие на ткань яичка, другие могут влиять на фертильность посредством разных механизмов. В частности, они могут изменять уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывать сексуальную дисфункцию, нарушать сперматогенез, а также созревание сперматозоидов в придатке яичка. В большинстве случаев эти воздействия на сперматогенез/созревание сперматозоидов/половую функцию являются обратимыми, и изменения регрессируют после прекращения приема препарата. Но если лечение может быть длительным и/или возможны необратимые изменения параметров спермы вследствие приема препаратов, врач должен предложить пациенту криоконсервацию сперматозоидов до начала лечения. На сегодняшний день известно о вредном воздействии на фертильность тестостерона, сульфасалазина, анаболических стероидов, ципротерона ацетата, опиоидов, трамадола, аналогов гормона, стимулирующего выработку гормона роста (growth hormone releasing hormone) и сартанов (уровень достоверности доказательств 1 или 2). M. Semet и соавт. рекомендуют тщательный сбор анамнеза до назначения препаратов, особенно влияющих на репродуктивную функцию [18].

Исследования влияния антибиотиков на фертильность

Среди различных лекарственных препаратов, нарушающих сперматогенез, особое место занимают антибиотики. В силу многих обстоятельств исследования отрицательного воздействия антибактериальных препаратов на репродуктивные органы, начавшиеся в середине XIX в., до сих пор продолжаются [18]. В своем обзоре M. Semet и соавт. отметили, что в исследовании нитрофурантоинов [18] продемонстрировано уменьшение количества сперматозоидов и снижение их подвижности, причем высокие дозы препарата полностью блокировали сперматогенез [18]. В этом же обзоре авторы сообщают, что макролиды, в частности эритромицин, в исследованиях *in vitro* уменьшал количество

живых сперматозоидов и снижал их подвижность. После отмены препарата параметры спермограммы вернулись в норму [18]. **Гентамицин, неомицин, стрептомицин** снижали подвижность сперматозоидов, уменьшали их количество и долю форм с нормальной морфологией. **Пенициллин и тетрациклины** умеренно ухудшали параметры спермограммы. Однако достоверность полученных в исследованиях и приведенных в обзоре доказательств была достаточно низкой (уровень 3 или 4) [18].

S. Adelakun и соавт. в эксперименте на животных установили, что **тетрациклин** в дозе 30 мг/кг массы тела повреждает сперматогенные клетки, уменьшает количество клеток Лейдига, что коррелирует со снижением уровня тестостерона в сыворотке крови. Авторы отмечают, что в результате угнетается пролиферативная активность сперматогоний в семенных канальцах на всех стадиях цикла. Самцы крыс, получавших тетрациклин в течение всего периода исследования, не смогли оплодотворить самок. Кроме того, выявлено, что водный экстракт листьев *Senecio bialfrae*, вводимый одновременно с витамином С и тетрациклином, защищал репродуктивные органы от вредного воздействия тетрациклина. По мнению авторов, указанные выше препараты содержат мощные антиоксиданты, которые защищают сперматогенез от окислительного стресса, вызванного тетрациклином [19].

В других исследованиях, напротив, выявлено улучшение параметров спермограммы на фоне антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией яичек и эпидидимитом [20–23].

По мнению E.Z. Drobnis и A.K. Nangia, несмотря на давность проблемы, за весь период исследований накоплено слишком мало данных, подтверждающих влияние антибиотиков на сперматогенез. Основная проблема при оценке влияния антибиотиков на сперматогенез заключается в том, что заболевания, которые они лечат, особенно заболевания органов мужского полового тракта, часто сами ухудшают репродуктивную функцию мужчин, поэтому лечение антибиотиками в конечном итоге и улучшает эту функцию [24].

E.Z. Drobnis и A.K. Nangia утверждают, что на репродуктивную функцию у мужчин токсическое влияние оказывают антипаразитарные препараты. В частности, в исследовании с участием 20 мужчин установлено, что ниродазол вызывает обратимые изменения сперматогенеза. Кроме того, из противогрибковых препаратов, по некоторым данным, кетоконазол временно снижает уровень тестостерона у мужчин, однако исследований его влияния на качества спермы или фертильность насчитывается мало. Авторы сообщают также об изменении качества спермы у мужчин, принимающих нитрофурантоин, цiproфлоксацин, офлоксацин и сульфаметоксазол. В заключении они подчеркивают отсутствие убедительных доказательств токсического влияния препаратов на сперматогенез и констатируют

необходимость дальнейших рандомизированных исследований [24].

M. Karaman и соавт. исследовали влияние **амоксцициллина, гентамицина и цефазолина** на окислительный стресс и репродуктивную функцию яичек мышей и выявили статистически значимое снижение уровня восстановленного глутатиона, который является маркером окислительного стресса, и статистически значимое повышение уровня перекиси водорода, которая действует как сигнальная молекула в зародышевых клетках млекопитающих. На фоне приема антибиотиков экспрессия генов и ферментативная активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы существенно изменились. Кроме того, на сперматогенез отрицательно влияло подавление экспрессии генов азооспермии. Следовательно, окислительный стресс и нарушение сперматогенеза приводили к уменьшению количества жизнеспособных, подвижных сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией у мышей, получавших амоксцициллин и гентамицин [25].

Исследование тестикулярной токсичности **гентамицина** у взрослых крыс показало, что при его применении в дозах 0, 60, 80 и 100 мг/кг/сут в течение 10 дней значительно уменьшается масса яичек (эффект зависит от дозы, за исключением дозы 60 мг/кг, при которой не наблюдалось существенного изменения). Отмечено дозозависимое сокращение количества сперматозоидов, их суточной выработки, снижение их подвижности, а также уровня тестостерона в сыворотке крови. Активность лактатдегидрогеназы была снижена, в то время как активность каспаз 3 и 9 была значительно повышена. Продукция перекиси водорода и перекисное окисление липидов значительно усилились, в то время как активность супероксиддисмутазы, хлорамфениколацетилтрансферазы, глутатионпероксидазы, а также неферментативный уровень восстановленного глутатиона были значительно снижены, что свидетельствует о гентамицин-индуцированном окислительном стрессе. Биохимические данные были подтверждены результатами гистопатологического исследования яичка, при котором выявлена атрофия, дегенерация тканей и прекращение сперматогенеза. Таким образом, подтверждено, что гентамицин индуцирует окислительный стресс, связанный с нарушением сперматогенеза, в дополнение к апоптозу [26].

H. Aly с целью изучения мелиоративного действия ликопина в отношении тестикулярной токсичности **гентамицина** провел эксперимент на взрослых крысах. На фоне приема ликопина (4 мг/кг/сут) наблюдалось статистически незначимое уменьшение объема яичек, количества сперматозоидов, их суточной выработки, а также снижение подвижности, жизнеспособности сперматозоидов по сравнению с показателями группы, получавшей только гентамицин (100 мг/кг/сут).



Гентамицин значительно снижал уровень сывороточного тестостерона и активность тестикулярной лактатдегидрогеназы, но предварительный прием ликопина заметно повышал эти показатели. Аналогичной была ситуация с активностью тестикулярных каспаз 3 и 9. Окислительный стресс, вызванный введением гентамицина, выражался в повышении уровня перекиси водорода и усилении перекисного окисления липидов, а также в снижении активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Содержание глутатиона на фоне приема ликопина было незначительным. Кроме того, гистопатологические изменения были минимизированы на фоне приема липокаина. В заключение автор отмечает, что гентамицин уменьшает объем семенников у крыс и ингибирует сперматогенез, индуцируя окислительный стресс и апоптоз за счет возможной митохондриальной дисфункции. Эти данные дают представление о токсическом воздействии гентамицина на ткань яичек и о лечебной роли ликопина в восстановлении нарушенного сперматогенеза [27].

А. Tahri и соавт. (2017) исследовали влияние β -лактамов антибиотиков, в частности **имипенема**, на окислительный стресс, уровень антиоксидантов, структуру яичек и параметры эякулята у крыс. Взрослым крысам линии Вистар (возраст 84 дня; $n = 8$) в течение 1 нед в брюшинную полость вводили физиологический раствор, содержащий препарат в дозе 0, 30, 50 и 80 мг/кг. Установлено, что имипенем, особенно в высоких дозах, значительно уменьшает объем яичка, придатка яичка, семенного пузырька и предстательной железы, ухудшает характеристики сперматозоидов (подвижность, жизнеспособность и количество) и снижает уровень тестостерона в сыворотке крови, а также увеличивает количество аномальных сперматозоидов. Кроме того, в тестикулярной ткани статистически значимо повышался уровень перекисного окисления липидов, а уровень активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы снижался по сравнению с контрольной группой. Зарегистрированы тяжелые поражения ткани яичек, а также значительное ухудшение характеристик спермы. Авторы заключили, что имипенем индуцирует окислительный стресс и гистопатологические изменения в яичке, а также ухудшает сперматогенез, особенно в дозах 50 и 80 мг/кг ($p < 0,001$) [28].

В. Cherif и соавт. оценивали токсичность **имипенема** в разных дозах (15, 50 или 100 мг/кг) в отношении репродуктивных органов самцов крыс и сравнивали ее с токсичностью гентамицина (в дозе 50 мг/кг). Измеряли объем репродуктивных органов (предстательной железы, яичек и их придатков), морфологическую структуру яичек, параметры спермограммы и окислительного стресса. Измеряли уровень тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, исследовали апоптоз и уровень воспалительных маркеров иммуногистохимическими ме-

тодами (оценивали продукцию белков-регуляторов апоптоза, в том числе Bcl-2, и интерлейкина 1 β в яичке). Установлено значительное ухудшение показателей фертильности, в частности уменьшение количества сперматозоидов и снижение их подвижности, уменьшение объема репродуктивных органов и снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, в группе имипенема по сравнению с контрольной группой и группой гентамицина. Количество аномальных сперматозоидов было статистически значимо больше у животных, получавших высокие дозы имипенема. Выявлено выраженное повышение уровня перекисного окисления липидов и содержания карбонатов в тканях яичек по сравнению с таковым в контрольной группе. Аналогичные результаты получены при исследовании активности супероксиддисмутазы и каталазы в тканях яичек. Кроме того, в семенных канальцах наблюдались тяжелые дистрофические поражения, а также значимые нарушения показателей сперматогенеза, свидетельствующие о воспалительном процессе в тканях яичек, что подтверждается повышением продукции клетками Лейдига интерлейкина 1 β и белков Вах и Bcl-2. Авторы сделали вывод о том, что лечение имипенемом в высоких дозах приводит к развитию окислительного стресса и воспалительного процесса в репродуктивных органах самцов крыс, что обуславливает нарушение сперматогенеза и возникновение морфопатологических изменений в ткани яичка [29].

Влиянию антибиотиков группы **фторхинолонов** посвящено множество исследований. В частности, А. R. Abd-Allah и соавт. зарегистрировали ухудшение показателей спермы: уменьшение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, снижение их подвижности, значительное сокращение выработки лактатдегидрогеназы. Изменения были дозозависимыми [30].

А. Khaki в исследовании *in vitro* выявил уменьшение числа сперматогенных клеток (сперматогониев, сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов) в семенных канальцах, а также снижение их жизнеспособности и подвижности после приема препаратов группы **аминогликозидов** и **фторхинолонов** (**стрептомицина, гентамицина, неомицина, ципрофлоксацина и офлоксацина**). Подвижность сперматозоидов значительно снизилась после приема гентамицина и неомицина ($p < 0,05$). Общее количество сперматозоидов статистически значимо уменьшилось после введения офлоксацина, гентамицина, стрептомицина и неомицина ($p < 0,022$). Значительное снижение подвижности сперматозоидов отмечено при низких и высоких дозах ципрофлоксацина. Объем яичка значительно уменьшился после введения офлоксацина и гентамицина ($p < 0,011$). Авторы заключали, что стрептомицин оказывает меньшее негативное влияние на апоптоз клеток и параметры спермы по сравнению с другими препаратами, а гентамицин оказывает более токсичное воздействие, поэтому

рекомендуются меньшая доза и меньшая продолжительность приема. Фторхинолоны отрицательно влияют на ткани яичек и параметры спермы; цiproфлоксацин оказывает меньше побочных эффектов, чем гентамицин [31].

Г. Агал и соавт. в эксперименте на самцах мышей выявили негативное воздействие **эритрофлюксацина** на репродуктивную систему, что проявлялось в снижении подвижности эпидидимальных сперматозоидов и увеличении числа аномальных сперматозоидов [32].

В другом исследовании, проведенном А. Елиас и В. Нелсон, изучалось влияние **ципрофлюксацина** на ткань яичек самцов морской свинки. Зарегистрировано уменьшение объема яичек и концентрации сперматозоидов в эякуляте. Выявлено также снижение уровня тестостерона, которое зависело от дозы цiproфлюксацина и длительности его приема [33].

К.А. Ел-Бахrawy и соавт. изучали влияние **гентамицина** и **ципрофлюксацина** на ткани яичка. Выявлено, что препараты существенно уменьшали объем яичка, придатка яичка и семенных пузырьков, а также неблагоприятно воздействовали на параметры сперматогенеза. При этом на подвижность сперматозоидов цiproфлюксацин не оказывал статистически значимого влияния [34].

Р. Ахмади и соавт. провели эксперимент на 50 самцах крыс линии Вистар (возрасте 6–8 нед, масса тела 250 ± 10 г) с целью изучения влияния **левофлюксацина** на сперматогенез. Авторы использовали разные дозы препарата (0,03; 0,06 и 0,08 мг/кг массы тела) в течение 60 дней. Через 60 дней под эфирным наркозом удаляли яички для морфологического исследования и оценивали параметры спермы и концентрацию отдельных гормонов в сыворотке крови. Доза левофлюксацина не влияла на концентрацию тестостерона, однако концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов значительно повышалась при дозах левофлюксацина 0,03 и 0,06 мг/кг ($p < 0,01$). Кроме

того, концентрация сперматозоидов линейно уменьшалась по мере увеличения дозы левофлюксацина (200, 192, 170, 128 и 75 млн) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В тканях яичка по мере повышения дозы левофлюксацина увеличивалось число первичных и вторичных сперматогониев. Высокие дозы левофлюксацина линейно уменьшали количество сперматоцитов и количество всех клеток в семенных канальцах ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что левофлюксацин оказывает патологическое действие на клетки сперматогенеза, особенно в высоких дозах, и может привести к снижению фертильности, но требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов [35].

Заключение

Отметим, что многочисленные работы, проведенные с целью изучения токсического воздействия антибиотиков на мужскую репродуктивную систему, в основном носят экспериментальный характер. Полученные данные указывают на отрицательное влияние некоторых антибиотиков на сперматогенез, которое часто является дозозависимым. В отличие от лекарственных препаратов других групп, после отмены антибиотиков чаще всего отмечается восстановление параметров эякулята, но данных о сроках восстановления сперматогенеза после отмены антибиотиков недостаточно. Обращает на себя внимание низкий уровень достоверности доказательств, полученных в исследованиях. В некоторых случаях сложно отделить отрицательное влияние антибиотиков на сперматогенез от аналогичного влияния заболевания, по поводу которого они были назначены. Проведение антибактериальной терапии у здоровых мужчин маловероятно по морально-этическим соображениям. Следовательно, рассмотренные результаты экспериментов, свидетельствующие об отрицательном воздействии антибактериальных препаратов на сперматогенез, требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 554 с. [Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. 554 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical recommendations for andrological urology. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
3. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: Медфорум, 2017. 544 с. [Urology. Russian clinical recommendations. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2017. 544 p. (In Russ.)].
4. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака — пути решения проблемы. Урология 2016; (1, прил. 1): 28–34. [Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage — problemsolving strategies. Urologiya = Urology 2016; (1 Suppl 1): 28–34. (In Russ.)].
5. Древал А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом. Русский медицинский журнал 2017; 25(22): 1661–4. [Dreval A.V. Change in the functioning of the reproductive system of men with age. Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2017; 25(22): 1661–4. (In Russ.)].
6. Алиев Р.Т., Алиев Р.Р., Пикалов С.М. Особенности показателей эякулята и способы коррекции нарушений сперматогенеза у мужчин различных возрастных групп. Эффективная фармакотерапия 2019; 15(16): 26–33.

- [Aliev R.T., Aliev R.R., Pikalov S.M. Features of ejaculate indicators and methods of spermatogenesis disorders correction in men of different age groups. Effective Pharmacotherapy 2019;15(16):26–33. (In Russ.)].
7. Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2015;19:22–33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.007.
 8. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril 2015;103(6):1402–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011.
 9. Matuszczak E., Komarowska M.D., Debek W., Hermanowicz A. The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. Int J Endocrinol 2019;2019:4068717. DOI: 10.1155/2019/4068717.
 10. Култанов Б.Ж. Влияние химических факторов на биохимические показатели сперматогенеза у мужчин, проживающих в регионах центрального Казахстана. Гигиена труда и медицинская экология 2015;46(1):39–46. [Kultanov B.Zh. Influence of chemical factors on biochemical parameters of spermatogenesis in men living in the regions of Central Kazakhstan. Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya = Occupational Hygiene and Medical Ecology 2015;46(1):39–46. (In Russ.)].
 11. Галькович К.Р., Соснин Д.Ю. Нарушения сперматогенеза и содержание индивидуальных белков в эякуляте. Урологические ведомости 2019;9(S):30–1. [Galkovich K.R., Sosnin D.Yu. Violations of spermatogenesis and the content of individual proteins in the ejaculate. Urologicheskie vedomosti = Urological Statements 2019;9(S):30–1. (In Russ.)].
 12. Neto F.T., Bach P.V., Najari B.B. et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Semin Cell Dev Biol 2016;59:10–26. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.04.009.
 13. Ahmadi R., Ahmadifar M., Safarpour E. et al. The effects of levofloxacin on testis tissue and spermatogenesis in rat. Cell J 2016;18(1):112–6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.
 14. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia. Reproduction 2017;153(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-17-0005.
 15. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Antivirals and male reproduction. Adv Exp Med Biol 2017;1034:163–78. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_11.
 16. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Introduction to medication effects on male reproduction. Adv Exp Med Biol 2017;1034:1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_1. PMID: 29256121.
 17. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Male reproductive functions disrupted by pharmacological agents. Adv Exp Med Biol 2017;1034:13–24. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_3.
 18. Semet M., Paci M., Saïas-Magnan J. et al. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology 2017;5(4):640–63. DOI: 10.1111/andr.12366.
 19. Adelakun S.A., Omotoso O.D., Aniah J.A., Olawuyi T.S. *Senecio bialfrae* defeated tetracycline-induced testicular toxicity in adult male Sprague Dawley rats. JBRA Assist Reprod 2018;22(4):314–22. DOI: 10.5935/1518-0557.20180054.
 20. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.-C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. Andrologia 2008;40(2):92–6. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x.
 21. Yáñez J.L., Marco-Aguado M.A., Mateos J.A., Santolaria P. Bacterial contamination of ram semen, antibiotic sensitivities, and effects on sperm quality during storage at 15 °C. Anim Reprod Sci 2010;122(1–2):142–9. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2010.08.006.
 22. He Z., Qiu J., Li J. et al. Long-term effects of conversion from cyclosporine to rapamycin on testicular function and morphology in a rat transplantation model. Transpl Proc 2013;45(2):763–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.03.067.
 23. Boitrelle F., Robin G., Lefebvre C. et al. [Bacteriospermia in assisted reproductive techniques: effects of bacteria on spermatozoa and seminal plasma, diagnosis and treatment (In French)]. Gynecol Obstet Fertil 2012;40(4):226–34. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.01.003.
 24. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Antimicrobials and male reproduction. Adv Exp Med Biol 2017;1034:131–61. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_10.
 25. Karaman M., Budak H., Çiftci M. Amoxicillin and gentamicin antibiotics treatment adversely influence the fertility and morphology through decreasing the *Dazl* gene expression level and increasing the oxidative stress. Arch Physiol Biochem 2019;125(5):447–55. DOI: 10.1080/13813455.2018.1482354.
 26. Aly H.A.A., Hassan M.H. Potential testicular toxicity of gentamicin in adult rats. Biochem Biophys Res Commun 2018;497(1):362–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.085.
 27. Aly H. Testicular toxicity of gentamicin in adult rats: ameliorative effect of lycopene. Hum Exp Toxicol 2019;38(11):1302–13. DOI: 10.1177/0960327119864160.
 28. Tahri A., Ksouda K., Kallel R. et al. A carbapenem antibiotic imipenem/cilastatin induces an oxidative stress-status and gonadotoxic effects in Wistar rats. Biomed Pharmacother 2017;95:308–16. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.039.
 29. Cherif B., Triki H., Sahnoun S. et al. Imipenem toxicity in male reproductive organs as a result of inflammatory microenvironment and oxidative stress in germinal cells. Toxicology 2019;416:44–53. DOI: 10.1016/j.toxic.2019.02.001.
 30. Abd-Allah A.R., Aly H.A., Moustafa A.M. et al. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. Pharmacol Res 2000;41(2):211–9. DOI: 10.1006/phrs.1999.0580.
 31. Khaki A. Assessment on the adverse effects of aminoglycosides and flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: a systematic review. Iran J Reprod Med 2015;13(3):125–34.
 32. Aral F., Karacal F., Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. Res Vet Sci 2008;84(1):95–99. DOI: 10.1016/j.rvsc.2007.04.007.
 33. Elias A., Nelson B. Toxicological effect of ciprofloxacin on testicular function of male guinea pigs. Asian J Exp Biol Sci 2012;3(2):384–90.
 34. El-Bahrawy K.A., El-Hassanein E.S., Kamel Y.M. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender. World J Agric Sci 2010;6(4):419–24.
 35. Ahmadi R., Ahmadifar M., Safarpour E. et al. The effects of levofloxacin on testis tissue and spermatogenesis in rat. Cell J 2016;18(1):112–6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.



Вклад авторов

З.А. Кадыров: поиск, перевод и анализ научных источников, написание статьи;

М.М. Акрамов: участие в поиске научных источников;

Э.М. Алдыраков: поиск и перевод научных источников.

Authors' contributions

Z.A. Kadyrov: search, translation and analysis of scientific sources, article writing;

M.M. Akramov: participation in the search for scientific sources;

E.M. Aldyrakov: search and translation of scientific sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declared about the absence of conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was conducted without any sponsorship.