

Доксициклин в лечении инфекций мочевыводящих путей

А.С. Аль-Шукри✉, М.Р. Коломийцева, С.Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Исследования показывают, что устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам продолжает расти, выдвигая на передний план необходимость поиска новых стратегий для борьбы с инфекциями. В этом контексте ранее использованные антибактериальные препараты, такие как доксициклин, стали снова привлекать внимание медицинского сообщества. Кроме того, недавние исследования раскрывают новые свойства этого препарата, которые могут расширить его роль в клинической практике, открывая новые перспективы для использования. В обзоре описывается место доксициклина в терапии инфекций, передаваемых половым путем, представлены схемы лечения при уретрите, воспалительных заболеваниях органов малого таза, а также неантимикробные свойства препарата.

Ключевые слова: доксициклин, простатит, уретрит, фертильность, воспалительные заболевания органов малого таза

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Коломийцева М.Р., Петров С.Б. Доксициклин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2024;26(7):471–477. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202991

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Doxycycline in the treatment of infections of the urinary tract: A review

Adel S. Al-Shukri✉, Mariya R. Kolomijceva, Sergei B. Petrov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Research shows that microbial resistance to antibacterial drugs continues to increase, highlighting the need to find new strategies to combat infections. In this context, previously used antibacterial drugs such as doxycycline have begun to attract renewed attention from the medical community. In addition, recent studies are revealing new properties of this drug that may expand its role in clinical practice, opening up new prospects for use. The review describes the place of doxycycline in the treatment of sexually transmitted infections, presents treatment regimens for urethritis, pelvic inflammatory diseases, as well as the non-antimicrobial properties of the drug.

Keywords: doxycycline, prostatitis, urethritis, fertility, pelvic inflammatory disease

For citation: Al-Shukri AS, Kolomijceva MR, Petrov SB. Doxycycline in the treatment of infections of the urinary tract: A review. Consilium Medicum. 2024;26(7):471–477. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202991

Введение

Здоровое состояние репродуктивной системы – ценный ресурс для демографической безопасности [1]. Профилактика и лечение заболеваний, влияющих на репродуктивный потенциал, играют важную роль в поддержании здоровья будущих родителей и способствуют увеличению темпов демографического роста.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодно регистрируется более 376 млн случаев инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), причем большинство приходится на возраст полового созревания (15–24 года), что связано с пиком сексуальной активности и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции. ИППП могут быть вызваны различными возбудителями, например простейшими, бактериями,

грибами или вирусами. Наиболее частыми инфекционными агентами являются 8 микроорганизмов: это *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, Human papillomavirus, Herpes simplex virus, Human immunodeficiency virus, Hepatitis B virus [2].

Стоит отметить, что ИППП поражают урогенитальный тракт как мужчин, так и женщин и вызывают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). К ВЗОМТ у мужчин относятся уретрит, простатит, эпидидимит и т.д., у женщин – эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, пельвиоперитонит, tuboовариальный абсцесс и их сочетания. Примерно 70% случаев заражения трихомониазом и от 53 до 100% случаев экстрагенитальной гонореи и хламидиоза протекают бессимптомно или с незначительными симптомами [3]. Длительно персистирующая инфекция у

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аль-Шукри Адель Сальманович** – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», рук. урологического отд-ния №1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ad330@mail.ru; SPIN-код: 5024-2184

Коломийцева Мария Руслановна – студентка ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Петров Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», рук. Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

✉ **Adel S. Al-Shukri** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ad330@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6543-8589; Scopus ID: 28367540300

Mariya R. Kolomijceva – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0001-9835-4055

Sergei B. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-3460-3427; Scopus ID: 7201794299

мужчин может не только сказываться на составе и качестве семенной жидкости, но и вызывать структурные изменения репродуктивных органов, способствуя развитию мужского бесплодия, хронической тазовой боли и др. У женщин подобный характер течения вагинальных инфекций и ВЗОМТ также оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, приводя в 15% случаев к внематочной беременности и в 40–85% случаев – к бесплодию [4]. Только благодаря профилактике, ранней диагностике и качественному оказанию медицинской помощи возможно сохранить здоровое состояние будущих поколений и улучшить демографическую ситуацию как в России, так и в мире.

В настоящее время резистентность бактерий ко многим антимикробным препаратам диктует необходимость избирательности и осторожности при использовании лекарственных средств (ЛС). Широко известный препарат доксициклин в последние годы вызывает большой клинический интерес, а также считается препаратом выбора при лечении не только ИППП, но и ряда других инфекционно-воспалительных заболеваний. В данной статье мы осветим тему активного использования антимикробного средства группы тетрациклинов – доксициклина, его эффективность в борьбе с различными видами инфекций, а также особенности применения в современной рациональной фармакотерапии.

Особенности и преимущества доксициклина

Доксициклин – полусинтетический антибиотик, созданный в 1967 г., относится к группе тетрациклинов, т.к. по своей химической структуре является 6-диокси-5-окситетрациклином [5].

В 2019 г. ВОЗ ввела новую классификацию антибиотиков «Access, Watch, Reserve – AWaRe». В ее состав вошло 180 антибактериальных препаратов (АБП), разделенных на группы: доступные, поднадзорные и резервные [6]. Такое деление позволяет снижать рост устойчивости бактерий к антибиотикам на всех уровнях (от местного до глобального). По классификации AWaRe доксициклин относится к группе Access, что говорит о низком потенциале резистентности бактерий к данному препарату и широкому спектру действия в отношении патогенов [7].

Ранее бесконтрольное применение доксициклина в животноводстве привело к росту резистентности микроорганизмов ко всем тетрациклинам, в том числе и у возбудителей инфекционных заболеваний человека, в результате чего использование препарата было ограничено. Подобные меры стимулировали восстановление чувствительности бактерий к доксициклину [8].

Кроме того, в последнее десятилетие микробиологи отметили масштабный рост резистентности возбудителей к АБП. Такие изменения способствовали возврату некоторых классических препаратов, в частности доксициклина, в рутинную практику. Его использование в клинических исследованиях при лечении многих заболеваний показало свою эффективность [9, 10]. Наиболее актуальные на сегодня ИППП – преимущественно хламидийной, микоплазменной и смешанной этиологии, инфекции нижних дыхательных путей, ВЗОМТ. Высокая эффективность доксициклина отмечается и при лечении болезни Лайма, угревой сыпи, также он является препаратом выбора при оказании помощи пациентам с особо опасными или трансмиссивными заболеваниями [11–13]. Препарат активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*, *Listeria*

monocytogenes; аэробных грамотрицательных бактерий: *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Bordetella pertussis*, *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., а также анаэробных бактерий (*Clostridium* spp). За счет хорошего проникновения внутрь клеток доксициклин эффективен в отношении атипичной флоры: *Chlamydia* spp. и *Mycoplasma* spp. [14].

Механизм действия доксициклина обусловлен связыванием антибиотика с 30S субъединицей рибосомы (на уровне аминоацильного участка), что приводит к блоку биосинтеза белка на стадии инициации и бактериостатическому эффекту [14].

Доксициклин имеет ряд преимуществ по сравнению со своим предшественником – тетрациклином. За счет модифицированной химической формулы уменьшается вероятность развития нежелательных реакций, например язв пищевода или эзофагитов. Кроме того, форма доксициклина моногидрата не повышает кислотность при растворении, в отличие от доксициклина гидрохлорида, а их фармакокинетика (скорость всасывания и период полувыведения) не имеет значительных отличий. Доксициклин моногидрат обладает высокой эффективностью, сравнимой с гидрохлоридом, и при этом более благоприятным профилем безопасности [15]. Препарат имеет почти полную биодоступность (приближается к 100%) при приеме per os и быстро достигает высоких концентраций в тканях (терапевтическая концентрация обнаруживается через 30–45 мин) [14].

Данный антибиотик имеет двойной путь экскреции: приблизительно 40% принятого доксициклина выводится почками и 20–40% – кишечником в виде хелатов, т.е. неактивных форм препарата. Так как препарат не подвергается значительной кумуляции в организме, отсутствует необходимость коррекции дозировки у пациентов с нарушениями функции почек. Важно отметить, что гемодиализ не оказывает влияния на период полувыведения ЛС из сыровотки крови [14].

Активно изучаются и неантимикробные свойства препарата, в частности возможности его применения в лечении некоторых форм рака. Выявлено, что доксициклин может контролировать рост опухоли и подавлять ее прогрессию [16]. Доказано, что при использовании доксициклина в дозах ниже минимальной подавляющей концентрации достигается снижение коллагеназной активности с развитием противовоспалительного эффекта [17, 18].

Кроме того, доксициклин показал себя многообещающим средством в смягчении острого повреждения почек благодаря своим плейотропным эффектам, включая противовоспалительные, антиоксидантные и ингибирующие матриксные металлопротеиназы свойства [19].

На фармацевтическом рынке Российской Федерации доксициклин представлен несколькими торговыми наименованиями. Например, отечественный антибиотик Доксициклин Экспресс в форме диспергируемых таблеток (производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), являясь воспроизведенным ЛС, биоэквивалентен и взаимозаменяем с оригинальным препаратом и имеет ряд преимуществ перед аналогами^{1,2}. Благодаря форме диспергируемых таблеток Доксициклин Экспресс обладает большей площадью контактной поверхности в кишечнике при всасывании, следовательно, в окне абсорбции в кровоток поступает больше действующего вещества, а остаточная концентрация препарата в желудочно-кишечном тракте минимальна. Это позволяет избежать серьезных нежелательных реакций, в том числе язв пищевода и эзофагитов,

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Доксициклин ЭКСПРЕСС. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/doxycycline-express/> Ссылка активна на 18.08.2024.

²Перечень взаимозаменяемых препаратов 2024.

Таблица 1. Критерии диагностики ИППП		
Специфические критерии	Предположительные критерии	Дополнительные критерии
Прямая/непрямая иммунофлюоресценция	Зуд, жжение, болезненность половых органов	Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево
Иммуноферментный метод	Боли в низу живота/в паху	Повышение уровня С-реактивного белка
Культуральный метод	Наличие патологических выделений	Повышение температуры тела >37,5°C
ДНК-зондовая гибридизация, лигандная цепная реакция с использованием мазков-соскобов/мочи/пунктатов/биопсийного материала	Учащенное, болезненное мочеиспускание	Увеличение скорости оседания эритроцитов
		Обнаружение ДНК возбудителей ИППП в отделяемом из уретры/цервикального канала

улучшить переносимость лечения и, как результат, повысить комплаентность пациента. Препарат характеризуется высоким показателем абсорбции, максимальный уровень антимикробного средства в плазме крови достигается уже в течение 2 ч после приема, необходимая терапевтическая доза поддерживается на протяжении 16–18 ч. Возможно приготовление удобной для приема внутрь суспензии при растворении диспергируемой таблетки в воде, что особенно важно для пациентов с затрудненным глотанием¹.

Инфекции, передаваемые половым путем

Тема ИППП до сих пор актуальна: по оценке ВОЗ, в 2020 г. 374 млн человек столкнулись с одной из 4 лидирующих по контагиозности и распространенности ИППП: 7,1 млн – с сифилисом, 82 млн – гонореей, 129 млн – хламидиозом и 156 млн – трихомониазом [20]. В 2022 г. 254 млн человек оказались инфицированными вирусом гепатита В. Главные представители ИППП в 2023 г., по данным ВОЗ, – *N. gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*. Кроме того, в последнее время отмечаются вспышки новых ИППП, к примеру вируса Зика, вируса Эбола, оспы обезьян.

Примерно в 1/2 случаев ИППП протекают бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Кроме того, внутриклеточное существование ряда возбудителей (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) подразумевает невозможность их выделения на питательных средах. В связи с этим предпочтительным методом диагностики является определение ДНК возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции, что помогает увеличить вероятность выявления бактериального агента и снизить факт ошибки (ложноотрицательного или ложноположительного результата); табл. 1 [21, 22].

Одной из наиболее часто встречающихся клинических форм ИППП у мужчин является уретрит. Распространенность типичных возбудителей уретрита следующая: *C. trachomatis* – 11–50%; *M. genitalium* – 6–50%; *U. urealyticum* – 5–26%; *T. vaginalis* – 1–20%, аденовирусы – 2–4% [23]. Учитывая морфологические особенности атипичной флоры, склонность возбудителей к персистенции в организме и возможную антибиотикорезистентность, необходимо тщательно подходить к выбору лекарственного препарата, в том числе основываясь на современных данных по чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам.

В клинических рекомендациях 2024 г. Европейской ассоциации урологов (European Association of Urologist – EAU) по лечению инфекций мочеполовой системы (табл. 2) доксициклин является препаратом выбора. Если ранее для

Таблица 2. Рекомендации по АБТ при уретрите [23]		
Возбудитель ИППП	АБП	Режим дозирования
<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	1 г/сут в/м или в/в однократно
	Азитромицин	400 мг перорально однократно
Не идентифицированный возбудитель (негонококковая инфекция)	Доксициклин	100 мг 2 раза в день перорально 7 дней
	Азитромицин	500 мг перорально разовая доза, далее по 250 мг в течение 4 дней
<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	100 мг 3 раза в день перорально 7 дней
	Азитромицин	1–1,5 г перорально однократно
	Левифлоксацин (препарат 2-й линии терапии)	500 мг 1 раз в день перорально 7 дней
<i>M. genitalium</i>	Офлоксацин (препарат 2-й линии терапии)	200 мг перорально 3 раза в день 7 дней
	Азитромицин	500 мг перорально разовая доза, далее по 250 мг в течение 4 дней
<i>U. urealyticum</i>	Моксифлоксацин (при резистентности к макролидам)	400 мг 1 раз в день 7–14 дней
	Доксициклин	100 мг 2 раза в день перорально 7 дней
<i>T. vaginalis</i>	Азитромицин	1–1,5 г перорально однократно
	Метронидазол	2 г перорально однократно
	Тинидазол	500 мг перорально 2 раза в день 7 дней
		2 г перорально однократно

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно.

лечения некоторых ИППП (негонококковый уретрит и хламидийная инфекция) лидирующую позицию занимал азитромицин, то уже в 2002 г. по результатам исследований канадских ученых доксициклин и азитромицин стали терапевтически эквивалентными препаратами 1-й линии, т.к. оба антибиотика хорошо проникают в бактериальную клетку и активны в отношении атипичных возбудителей [24]. В качестве 2-й линии терапии, когда применение других препаратов невозможно, могут использоваться фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин) [23]. Следует отметить, что терапия фторхинолонами может сопровождаться рядом серьезных нежелательных реакций: тендинопатией и разрывами сухожилий, аритмиями, гепатотоксичностью, повышенным риском развития клостридиальной инфекции, центральными и периферическими невропатиями. Поэтому перед назначением фторхинолонов необходимо взвесить ожидаемую пользу и риск возможных осложнений [25].

Влияние доксициклина на показатели мужской фертильности

ИППП и вызванные ими ВЗОМТ составляют 15% всех возможных причин развития мужского бесплодия [26]. Частой урологической проблемой, подводящей к развитию бесплодия, является хронический бактериальный простатит, затрагивающий каждого десятого мужчину в возрасте до 50 лет [27].

Теорией развития бесплодия при простатите множество, например прямое повреждающее действие микроорганизмов (*E. coli*, *C. trachomatis*) на сперматозоиды, лейкоспер-

мия, влияние цитокинов, выработка антиспермальных антител, оксидативный стресс и др.

В процессе развития воспаления активируются клетки иммунной системы, которые участвуют в секреции различных цитокинов. Доказано, что цитокины могут влиять на функции сперматозоидов (от снижения количества до прогрессирующей неподвижности и фрагментации ДНК). Помимо этого повышенное количество лейкоцитов и их активация приводят к образованию в 1000 раз большего количества активных форм кислорода [28]. Сниженная антиоксидантная защита и избыток реактивных форм кислорода запускают процесс перекисного окисления липидов, изменяя целостность мембраны сперматозоидов. Продукты распада спермы диффундируют через плазматическую мембрану и вызывают дисфункцию митохондрий, нарушение метаболизма и фрагментацию ДНК, как итог по результатам спермограммы у таких пациентов можно увидеть астенозооспермию [29].

В терапии хронического бактериального простатита наряду с другими АБП применяется доксициклин. Как и в лечении негонококкового уретрита, он является препаратом выбора в отношении внутриклеточных возбудителей (*C. trachomatis*, *M. genitalium*). Продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) доксициклином составляет 10 дней, но может достигать 3–4 нед в зависимости от клинической формы заболевания [23].

В настоящее время публикуется все больше новых сведений о влиянии препаратов из группы тетрациклинов на процессы апоптоза, воспаления, протеолиза и хелатирования ионов металлов (каждый из этих процессов самостоятельно или в группе может влиять на показатели мужской фертильности, как правило, значительно снижая ее). При проведении эксперимента с образцами спермы и АБП выявлено, что тетрациклин при концентрации 2,5 мг/мл может замедлять подвижность сперматозоидов, а при концентрации более 50 мг/мл все сперматозоиды становятся неподвижными. Показано также, что доксициклин может влиять на процессы капацитации сперматозоидов [30]. Однако данный эффект не связан напрямую с антимикробным действием доксициклина. Кроме того, выявлено, что благодаря своим антиоксидантным свойствам доксициклин снижает концентрацию провоспалительных цитокинов интерлейкина-2 и 8 и таким образом защищает сперматозоиды от оксидативного стресса [31].

Применение доксициклина при лечении ВЗОМТ у женщин

ВЗОМТ занимают первое место среди амбулаторных обращений пациенток репродуктивного возраста [32]. ВЗОМТ – это спектр заболеваний с рядом неблагоприятных последствий, значительная часть которых развивается у молодых женщин [33].

Главная причина возникновения ВЗОМТ – инфекционные агенты, которые проникают в органы малого таза восходящим путем, вызывая развитие эндометрита, сальпингита, оофорита и их сочетаний. К абсолютным патогенам, участвующим в развитии данной группы заболеваний, относят возбудителей ИППП: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*. Условно-патогенная флора (оппортунистические микроорганизмы: *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. и др.) может вызывать ВЗОМТ при нарушенной иммунокомпетентности организма [34]. *M. genitalium* и *C. trachomatis* приводят к развитию ВЗОМТ примерно в 60% случаев в последние годы. Остальные 40% составляют оппортунистические микроорганизмы, гонококк и трихомонады [35].

К сожалению, при отсутствии своевременного и корректного лечения возможно возникновение неблагоприятных последствий, таких как бесплодие, невынашивание

Таблица 3. Рекомендуемые схемы амбулаторной АБТ при ВЗОМТ у взрослых пациентов

Схема	Международное непатентованное наименование	Режим дозирования
1	Цефтриаксон	1 г в/м, в/в однократно ПЛЮС
	Доксициклин	100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней ПЛЮС
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
2	Цефтриаксон	500 мг в/м однократно ПЛЮС
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 ч ПЛЮС
	Метронидазол	500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней

беременности, хроническая тазовая боль, внематочная беременность и др. [34].

Существует несколько рекомендуемых схем лечения ВЗОМТ согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ (табл. 3). Ключевой компонент – АБТ, при выборе которой необходимо учитывать весь спектр возможных возбудителей (атипичная флора, грамотрицательная кишечная флора, грамположительные аэробы, анаэробы и др.) для обеспечения их элиминации и предотвращения развития осложнений. Доксициклин активен в отношении большинства перечисленных возбудителей и является препаратом выбора в комплексной терапии ВЗОМТ.

Противоопухолевый эффект доксициклина

Не так давно среди всех доступных препаратов и соединений, используемых в качестве химиотерапевтического лечения при различных формах злокачественных новообразований, доксициклин показал удовлетворительные клинические результаты, подавляя опухолевую прогрессию и повышая среднюю выживаемость онкологических пациентов.

Выявлено, что данный препарат имеет ряд противоопухолевых свойств и может контролировать рост опухолевого образования. Главным механизмом такого действия является ингибирование ангиогенных и антиапоптотических белков, а также подавление клеточной пролиферации [16].

Обладая цитотоксическим действием, доксициклин вызывает гибель многих линий раковых клеток: как правило, это рак груди, простаты, колоректальный рак, неходжкинская лимфома и лейкомия. Цитотоксические препараты уничтожают раковые клетки путем активации клеточной смерти, апоптоза. Вероятнее всего, происходит это благодаря связыванию рецептора FAS при помощи лиганда или высвобождению мощного (ранее не активного) катализатора апоптоза – цитохрома С. При исследовании (in vitro) линии острого миелоидного лейкоза на протяжении 24 ч обрабатывали доксициклином, что привело к ингибированию их жизнеспособности [36]. При этом выявлена прямая корреляционная связь ингибирующего эффекта с концентрацией использованного ЛС.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в подвижности и пролиферации клеток. По сравнению с нормальными тканями ММП обнаруживаются в повышенном количестве в раковых клетках, что ускоряет процессы метастазирования. У человека известно 28 видов ММП, к наиболее важным относят латиназы (ММП-2, ММП-9), коллагеназы (ММП-1, 8, 13) и мембраносвязанные ММП (ММП-14, 17, 24). В эксперименте на мышах с костными метастазами клеток рака молочной железы человека показано, что доксициклин уменьшал опухолевую нагрузку в метастазах на 70%, в этом случае его наибольшая ак-

тивность направлена против ММР-2 и 9, кроме того, наблюдалось снижение резорбции костной ткани [37, 38].

В лучевой терапии доксициклин также нашел свое место. Препарат повышает ее эффективность за счет воздействия на Р1ЗК/Акт сигнальный путь и модулирования репарации ДНК [39].

Описанные механизмы действия АБП дают нам возможность в дальнейшем при выявлении биоэквивалентной дозировки использовать его как средство для лечения различных видов рака.

Заключение

Безусловно, весь спектр свойств такого фармакологического препарата, как доксициклин, до конца не изучены, что говорит о возможности его более широкого применения. Если ранее он использовался для лечения различных инфекционных заболеваний (дыхательной системы, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и др.), то сейчас нашел новые области применения, такие как лечение акне, розацеа, особо опасных заболеваний. Доксициклин Экспресс отличается удобством применения за счет наличия диспергируемой формы, что улучшает фармакокинетику и переносимость препарата, а его невысокая стоимость и доступность на рынке лекарств служат дополнительным преимуществом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Рукша Ю.Д., Козинец М.С., Хворик Ф.Д. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в молодежной среде. В: Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022. Сборник материалов IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Гродно. 2022; с. 242-5 [Ruksha JD, Kozinets MS, Khvorik FD. Prevention of sexually transmitted infections among young people. In: *Sovremennye dostizheniia molodykh uchenykh v meditsine* – 2022. In: *Sbornik materialov IX Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Grodno. 2022; p. 242-5 (in Russian)].
2. Aggarwal S, Singh AK, Balaji S, Ambalkar D. Sexually transmitted infections (STIs) and its changing scenario: a scoping review. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022;25(10):1630-8. DOI:10.2174/1386207324666210301093001
3. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *JAMA*. 2022;327(2):161-72.
4. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2015;(4):21-6 [Nuradilova DM. *Sovremenniy vzgliad na problemu vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury)*. *Vestnik KazNMU*. 2015;(4):21-6 (in Russian)].
5. Musher DM. Doxycycline to treat community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):692-3.
6. World Health Organization. The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book. World Health Organization, 2022.
7. Стратегия контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода. Практическое пособие ВОЗ. Режим доступа: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/9789240003095-rus.pdf?sfvrsn=cadc0503_15. Ссылка активна на 08.08.2024 [Strategia kontrolia antimikrobnai terapii v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniakh dlia stran s nizkim i srednim urovнем dokhoda. *Prakticheskoe posobie VOZ*. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/9789240003095-rus.pdf?sfvrsn=cadc0503_15. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].
8. Черкашина Н.В., Дроздова Л.И., Махортов В.Л., и др. Анализ современного состояния проблемы использования антибиотиков в качестве кормовой добавки. *Аграрный вестник Урала*. 2011;(3):39-42 [Cherkashina NV, Drozdova LI, Makhortov VL, et al. *Analiz sovremennogo sostoiianiia problemy ispol'zovaniia antibiotikov v kachestve kormovoi dobavki*. *Agrarnyi vestnik Urala*. 2011;(3):39-42 (in Russian)].
9. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, et al. Efficacy of Doxycycline for Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):683-91. DOI:10.1093/cid/ciac615
10. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol*. 2008;47(3):284-8. DOI:10.1111/j.1365-4632.2008.03445.x
11. Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С. Доксициклин в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):21-8 [Zyrianov SK, Golub AV, Kozlov RS. *Doksitsiklin v sovremennoi klinicheskoi praktike*. *Klinicheskai mikrobiologiya i antimikrobnai khimioterapiia*. 2020;22(1):21-8 (in Russian)].
12. Mahajan VK. Lyme Disease: An Overview. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(5):594-604. DOI:10.4103/idoj.418_22
13. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-30. DOI:10.1016/j.jaad.2023.12.017
14. Zakeri B, Wright GD. Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochem Cell Biol*. 2008;86(2):124-36. DOI:10.1139/O08-002. PMID: 18443626
15. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К., и др. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):57-63 [Belousov YB, Danilov AN, Zyrianov SK, et al. *Doksitsiklinassotsirovannyi lekarstvennyi ezofagit: sovremennye farmakologicheskie vozmozhnosti resheniia klinicheskoi problemy*. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):57-63 (in Russian)].
16. Ghasemi K, Ghasemi K. A Brief look at antitumor effects of doxycycline in the treatment of colorectal cancer and combination therapies. *Eur J Pharmacol*. 2022;916:174593.
17. Самцов А.В. Патогенетическая терапия розацеа системными тетрациклинами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(6):23-8 [Samtsov AV. *Pathogenetic therapy of rosacea with systemic tetracyclines*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2023;99(6):23-8 (in Russian)]. DOI:10.25208/vdv14701
18. Nguyen C, Kuceki G, Birdsall M, et al. Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2024;17:175-90. DOI:10.2147/CCID.S391705
19. Nakagawa T, Kakizoe Y, Iwata Y, et al. Doxycycline attenuates cisplatin-induced acute kidney injury through pleiotropic effects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1347-57.
20. Fasciana T, Capra G, Lipari D, et al. Sexually transmitted diseases: Diagnosis and control. *In J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5293. DOI:10.3390/ijerph19095293
21. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%85%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18079>. Ссылка активна на 08.08.2024 [Khlamidiina infektsiia. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%85%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18079>. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].
22. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%88%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D1%8B%D0%B7%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%88%D0%B5-mycoplasma-genitalium-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/18077>. Ссылка активна на 08.08.2024 [Urogenital'nye zabolevaniia, vyzvannye *Mycoplasma genitalium*. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18079>. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].

23. EAU guidelines, 2024. Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-UrologicalInfections-2024.pdf>. Accessed: 15.08.2024.
24. Rekart ML. Doxycycline: "New" treatment of choice for genital chlamydia infections. *British Columbia Med J*. 2004;46(10):503.
25. Barberán J, de la Cuerda A, Tejeda González MI, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(2):127-33. DOI:10.37201/req/143.2023
26. Сtryгин А.В., Несмиянов П.П., Толкачев Б.Е. Положительное влияние доксициклина на показатели мужской фертильности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;12(4):9-12 [Strygin AV, Nesmiyanov PP, Tolkahev BE. Positive effects of doxycycline on male fertility. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;12(4):9-12 (in Russian)].
27. Мухамедов Х.А., Черниченко И.И. Влияние хронического бактериального и абактериального простатита на репродуктивную систему. Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». 2022; с. 51-2 [Mukhamedov KhA, Chernichenko II. Vlianie khronicheskogo bakterial'nogo i abakterial'nogo prostatita na reproduktivnuiu sistemu. Tezisy XVI Obshcherossiiskogo seminar «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii» i IX Obshcherossiiskoi konferentsii «FLORES VITAE. Kontraversii neonatal'noi meditsiny i pediatrii». 2022; p. 51-2 (in Russian)].
28. Белый Л.Е. Хронический простатит и мужское бесплодие. *Клинический разбор*. 2023;4(4):89-93 [Belyi LE. Khronicheskii prostatit i muzhskoe besplodie. *Klinicheskii razbor*. 2023;4(4):89-93 (in Russian)].
29. Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril*. 2000;73(3):459-64. DOI:10.1016/S0015-0282(99)00567-1
30. Popoola P, Oniyangi R, Ogunleye O, et al. Research Advances on the Adverse Effects of Antibiotics on Male Fertility. *Afr J Biol Med Res*. 2023;6(3):1-28. DOI:10.52589/AJBMRFI8HVFMM
31. Suarez SS. Control of hyperactivation in sperm. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):647-57.
32. Бебнева Т.Н., Дамиров К.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Гинекология*. 2019;21(5):39-44 [Bebneva TN, Damirov KF. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza. *Ginekologiya*. 2019;21(5):39-44 (in Russian)].
33. Potapov VO. Pelvic inflammatory diseases: clinical aspects of therapy and early rehabilitation of reproductive health. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3(2):250-1.
34. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации МЗ РФ 2024. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 15.08.2024 [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF 2024. Rezhim dostupa: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
35. Yusuf H, Trent M. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:183-92. DOI:10.2147/TCRM.S350750
36. Ali I, Alfarouk KO, Reshkin SJ, Ibrahim ME. Doxycycline as potential anti-cancer agent. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(12):1617-23. DOI:10.2174/187152061706170213111951
37. Tu GG, Xu W, Huang H, Li S. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem*. 2008;15(14):1388-95.
38. Duivenvoorden WC, Popović SV, Lhoták S, et al. Doxycycline decreases tumor burden in a bone metastasis model of human breast cancer. *Cancer Res*. 2002;62(6):1588-91.
39. Kao GD, Jiang Z, Fernandes AM, et al. Inhibition of phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt signaling impairs DNA repair in glioblastoma cells following ionizing radiation. *J Biol Chem*. 2007;282(29):21206-12. DOI:10.1074/jbc.M703042200

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU