

Возможности применения растительных препаратов в стероидогенезе у мужчин с гипогонадизмом

А.Б. Батько¹, Н.С. Тагиров², Ш.Н. Идрисов¹, А.Н. Акимов², О.Е. Тера^{1,2}

¹ООО «АВА-Петер», клиника Скандинавия; Россия, 191186, Санкт-Петербург, Невский проспект, 22–24;

²СПБ ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы»;

Россия, 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Контакты: Андрей Борисович Батько abb69@mail.ru

Многокомпонентный препарат Тестогенон® содержит витамины и биологически активные вещества, являющиеся обязательным кофакторным элементом в биохимических реакциях стероидогенеза у мужчин. Безопасность и фармакологическая эффективность этого средства подтверждены в экспериментальных исследованиях. В условиях дефицита витаминов и микроэлементов применение препарата Тестогенон® в составе комплексной терапии патогенетически обосновано и клинически оправдано.

Ключевые слова: гипогонадизм, Тестогенон®, дефицит тестостерона, стероидогенез

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-112-118

Possibility of the use of herbal medicines in steroidogenesis in hypogonadal men

A.B. Bar'ko¹, N.S. Tagirov², Sh.N. Idrisov¹, A.N. Akimov², O.E. Tera^{1,2}

¹AVA-Peter, Scandinavia clinic; 22–24 Nevskiy Prospekt, Saint Petersburg, 191186, Russia;

²Saint Martyr Elizabeth City Hospital; 14 Vavilova St., Saint Petersburg, 195257, Russia

Multi-drug Testogonon® contains vitamins and biologically active substances, which are cofactor binding element in biochemical reactions steroidogenesis in males. Harmlessness and pharmacological effectiveness of the drug was confirmed in experimental studies. In the context of micronutrient vitamin deficiency use of the drug Testogonon® in the complex therapy pathogenetically substantiated and clinically justified.

Key words: hypogonadism, Testogonon®, testosterone deficiency, steroidogenesis

...Пищу следует рассматривать не только как источник энергии и пластических веществ, но и как сложный фармакологический комплекс.
акад. А.А. Покровский (1979)

Дефицит тестостерона у мужчин — клинко-биохимический синдром, который может оказывать неблагоприятное влияние на функции многих органов и систем организма, а также снижать качество жизни. Нарушения нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, метаболические (сахарный диабет, ожирение, хронические интоксикации) и/или обусловленные возрастом, приводят к снижению синтеза эндогенного тестостерона, что запускает «порочный круг» его дефицита с последующим каскадом биохимических реакций [1, 2]. Кроме этого, к снижению выработки эндогенного тестостерона приводят неблагоприятное состояние окружающей среды [3] и неправильное пищевое поведение мужчин, в частности избыточное потребление пива [4]. Гипогонадизм сопровождается симптомами сексуальных расстройств, а также неспецифическими признаками — утомлением,

снижением жизненной активности, ухудшением самочувствия. Подобные нарушения встречаются у большинства мужчин и требуют обязательного обследования при наличии факторов риска, описанных в литературе [5–8].

История понимания роли тестостерона начинается с 1848 г., когда Arnold Adolf Berthold (1803–1863) провел опыт с 6 кастрированными петухами. Этот эксперимент считается сегодня основой андрологии и эндокринологии. К сожалению, в последующие десятилетия неправильное понимание сути данного опыта и недостаток знаний привели к заблуждению, что съеденные яички животных способны восстанавливать мужскую потенцию. В 1889 г. Charles Edouard Brown-Séquard (1817–1894) сообщил, что вернул себе сексуальную силу с помощью инъекций из экстракта перемолотых яичек собаки. Через несколько лет была осуществлена 1-я пересадка яичка юноше 19 лет, по сути, 1-я трансплантация человеческого органа, описанная в медицинской литературе [9]. Увлечение пересадкой желез подогревалось сообщениями в газетах, например, Harold Fowler McCormick, тесть John Davison

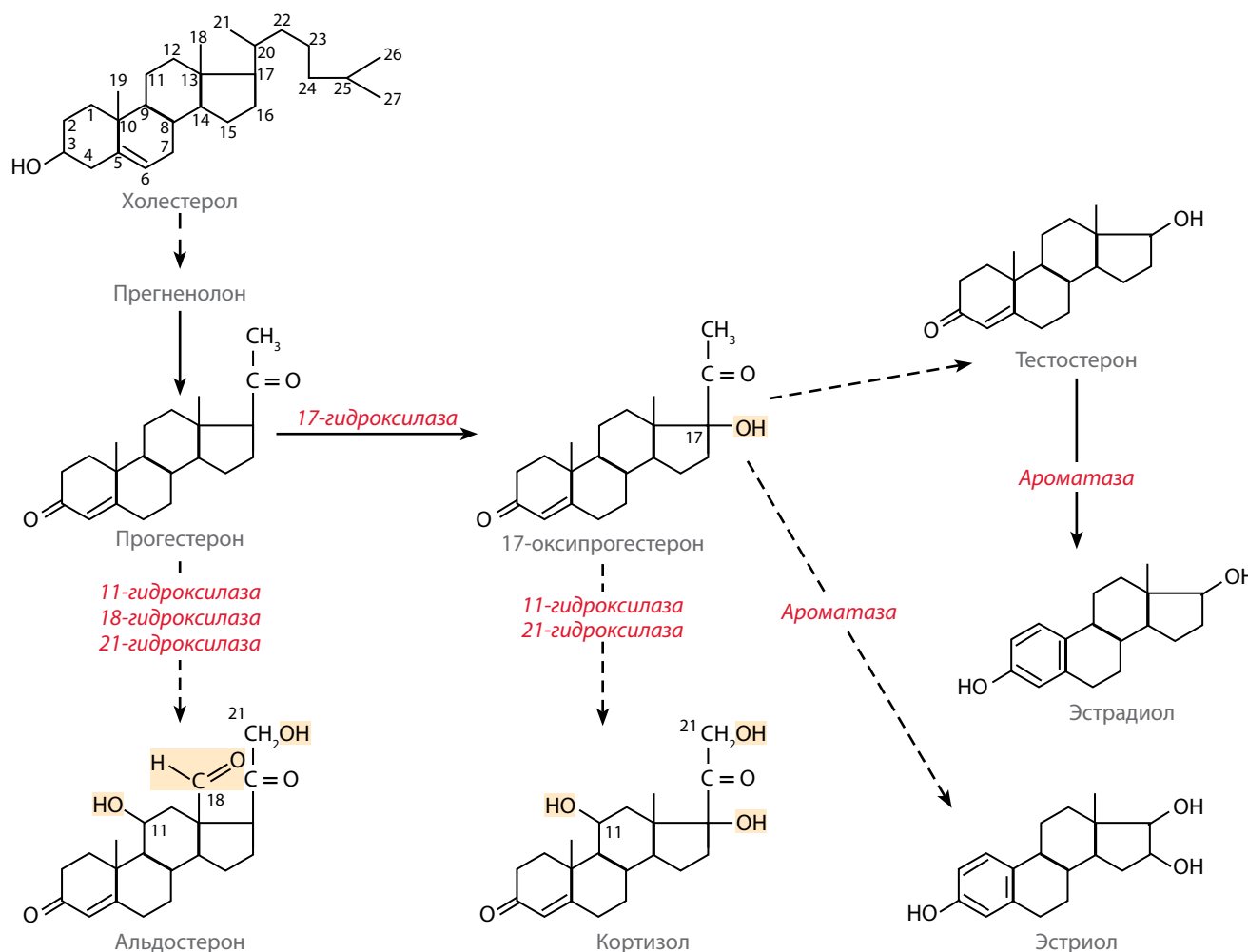
Rockefeller, перенес эту операцию на 51-м году жизни [10]. Сергей Абрамович Воронов (1866–1951), послуживший прототипом профессора Преображенского в известном романе А.А. Булгакова, в своей книге «Омоложение прививкой» писал: «Между 12 июня 1920 года и 15 октября 1923 года я провел 52 операции по пересадке яичек, и во всех случаях (кроме одного) исходный материал был получен от обезьян» [11].

В 1935 г. Adolf Friedrich Johann Butenandt (1903–1995) описал структуру тестостерона, а через неделю швейцарский химик Lavoslav (Leopold) Ružička (1887–1976) осуществил его частичный синтез из холестерина. С этого момента началось применение андрогенов в заместительной гормонотерапии: в 1934 г. фирма Shering выпустила 1-й синтетический тестостерон – препарат Провирон [12].

Необходимость обязательного посещения врача, рецептурность препаратов тестостерона, возможные осложнения, вызванные приемом этих лекарственных средств [13–16], обуславливают их использование у мужчин в соответствии со строгими показаниями [17–21].

В свою очередь нормальный биосинтез тестостерона в организме зависит от множества факторов [22]. Предшественником андрогенов служит холестерол, который либо поступает из плазмы крови в составе липопротеинов низкой плотности, либо синтезируется в клетках из ацетил коэнзима А (см. рисунок).

Отщепление боковой цепи холестерола и образование прегненолона являются скорость-лимитирующими реакциями. Однако в отличие от аналогичной реакции, протекающей в надпочечниках, эта стадия стимулируется лютеинизирующим гормоном. Последний, связываясь с рецептором плазматической мембраны клеток Лейдига, активирует аденилатциклазу, увеличивая тем самым внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, что в конечном итоге вызывает активацию фермента, который расщепляет боковую цепь холестерола между С-20 и С-22. Превращение прегненолона в тестостерон катализируется 5 высокоспецифичными микросомальными ферментами и может протекать 2 путями (образование дегидроэпиандростерона или прогестерона)



Биосинтез тестостерона в организме (адаптировано по [22])

через гидроксирование, расщепление и гидрирование. Последующие ферментативные реакции (гидроксирование и ароматизация) превращают тестостерон в эстрадиол. Важнейшими коферментами этих биохимических реакций являются органические природные соединения, необходимые для осуществления каталитического действия энзимов. Коферменты выполняют функцию переносчиков электронов или функциональных групп с одного субстрата на другой. Основными коферментами в биохимических реакциях стероидогенеза считают природные витамины и витаминоподобные вещества — аскорбиновую и пантотеновую кислоты, пиридоксин, цианокобаламин, токоферол, микроэлементы (цинк, селен и др.) [22].

В современных условиях не всегда учитывают технологии изготовления и хранения продуктов, а также неблагоприятную экологическую обстановку в регионе. Определенное значение имеет понимание физиологических процессов усвоения организмом витаминов и микроэлементов. Так, у здорового человека всасывание цинка и селена в желудочно-кишечном тракте составляет 50 %. Поэтому даже полноценное потребление здоровой пищи не восполняет недостаток этих элементов, что приводит к снижению синтеза эндогенного тестостерона, и, как следствие, к нарушению соотношения эстрадиола и тестостерона [23–25].

Суточное потребление витаминов и минеральных веществ регламентировано в Методических рекомендациях Минздрава России МР 2.3.1.2432–08 [26]. Большинство норм потребления биологически активных веществ (катехины, флавоноиды, индолы и др.) описаны впервые, а требования по их производству, обороту и реализации строго регулируются СанПиН 2.3.2.1290–03 от 17.03.2005.

Большинство врачей недостаточно осведомлены о действии микронутриентов пищи и часто недооценивают их исключительную роль. С точки зрения биохимиков и нутрициологов биохимическая составляющая проблемы частичного и/или возрастного дефицита тестостерона дополняет представление о гормональном статусе мужчины, сформированное урологами, андрологами и эндокринологами [27, 28].

В условиях современной реальности мужской организм находится в постоянном дефиците витаминов, микро-, макроэлементов и природных веществ (фитостеролов, флавоноидов, фосфолипидов) [29], поэтому только многокомпонентные препараты, содержащие высококачественные биологические экстракты, могут дать ему необходимые вещества для поддержания полноценного здоровья. Большинство этих препаратов имеют природное происхождение и доказали свою эффективность в клинической практике [30–35].

С учетом особенностей влияния биологически активных веществ на клетки человека, в частности репродуктивной системы мужского организма [36, 37],

был создан многокомпонентный препарат Тестогенон®. В его состав входят:

- L-Аргинин (200 мг) — условно незаменимая аминокислота, субстрат NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами;
 - витамин В₅ (15 мг) — пантотеновая кислота, которая, попадая в организм, метаболизируется в пантетин, входящий в состав коэнзима А; последний играет ключевую роль в процессах окисления и ацетилирования жизненно важных аминокислот;
 - витамин В₆ (6 мг), который превращается в организме в наиболее активную форму, — пиридоксальфосфат, кофактор ферментов, катализирующих декарбоксилирование и трансаминирование;
 - витамин В₁₂ (0,01 мг), который преобразуется в кобамамид — кофермент, входящий в состав редуктазы, участвующий в переносе метильных и других одноуглеродистых фрагментов и необходимый для образования дезоксирибозы и ДНК, метионина — донора метильных групп, в синтезе холина для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную и для утилизации пропионовой кислоты;
 - витамин Е (15 мг) — универсальный протектор клеточных мембран, препятствующий контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран, который защищает их от перекисной деструкции. Кроме этого, он является антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. После окисления витамин Е может реагировать с донаторами водорода (аскорбиновой кислотой) и переходит в восстановленную форму, минуя превращение его в токсический токоферилхинон;
 - витамин С (35 мг), который выполняет биологические функции донатора кислорода и коферментов реакций гидроксирования и гидрирования;
 - экстракты коры африканской сливы (*Pygeum africanum*) (40 мг) и корней диоскореи nipпонской (*Dioscoreae nipponica*) (20 мг) — источники фитостеролов (β-ситостерола, стигмастерола, канестрола). β-ситостеролы затрудняют связывание дигидротестостерона со специфическими рецепторами. Кроме этого, они обладают доказанным противовоспалительным эффектом за счет торможения 5-липоксигеназного пути арахидоновой кислоты и свойством снижения уровня холестерина (объем его всасывания в кишечнике уменьшается до 15 %).
- Экспериментальные исследования, проведенные в Институте токсикологии Федерального медико-биологического агентства, показали, что применение биологически активной добавки (БАД) к пище Тестогенон® в дозах, превышающих максимальную суточную для человека, безвредно и безопасно в 59,0 и 5,9 раза

соответственно [38]. Анализ специфической фармакологической активности БАДа Тестогенон® позволил установить его стимулирующее действие на выработку эндогенного тестостерона [39].

На клинической базе кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова – Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы проведено изучение действия БАДа Тестогенон®, содержащего необходимые элементы для нормализации уровня тестостерона.

Цель работы – оценить динамику клинических симптомов заболевания, лабораторных и психоэмоциональных показателей при применении препарата Тестогенон®, а также изучить переносимость и безопасность использования данного лекарственного средства.

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 25–73 лет (средний возраст $38,6 \pm 0,8$ года). Сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2-го типа, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, гипертоническую болезнь, метаболический синдром) имели 23 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы. Мужчины 1-й (контрольной) группы ($n = 15$) принимали плацебо, 2-й ($n = 15$) – препарат Тестогенон®.

Критерии включения: наличие изменений в спермограмме, лабораторных и клинических признаков частичного андрогенного дефицита (концентрация общего тестостерона 7–12 нг/мл) и конгестивного абактериального простатита, отсутствие очаговых изменений предстательной железы и остаточной мочи при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Критерии исключения: концентрация тестостерона < 7 нг/мл (лабораторно подтвержденная дважды), гиперпролактинемия, объем остаточной мочи > 100 мл, клинически значимая обструкция нижних мочевыводящих путей, бактериальный простатит, уровень простатического специфического антигена > 4 нг/мл.

Препарат Тестогенон® назначали по 1 капсуле 1 раз в сутки внутрь во время еды в течение 3 мес. Побочные эффекты оценивали с помощью карты регистрации нежелательных явлений.

Важнейшим диагностическим критерием при патологических состояниях уrogenитальной сферы, следствием которых могут быть нарушения половой и репродуктивной функций, является обследование гормональной активности. Оно включает изучение уровней общего тестостерона, свободной фракции тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, через 3 мес использования в комплексной терапии препарата Тестогенон® у всех пациентов 2-й группы повысился уровень тестостерона с 12,9 до 24,7 %. В 1-й группе концентрация тестостерона увеличилась с 13,7 до 14,4 %. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что применение препарата Тестогенон® приводит к значимому повышению уров-

Таблица 1. Изменения содержания половых гормонов сыворотки крови

Показатель	Значение показателя			
	1-я группа ($n = 15$)		2-я группа ($n = 15$)	
	до лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 3 мес после лечения
ЛГ, мМе/мл	$6,7 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,3$
ФСГ, мМе/мл	$13,1 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,5$	$12,8 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$
Тестостерон, нмоль/л	$13,7 \pm 0,9$	$14,4 \pm 1,3$	$12,9 \pm 1,3$	$24,7 \pm 1,7$
Свободный тестостерон, нмоль/л	$20,3 \pm 1,8$	$23,7 \pm 2,4$	$19,8 \pm 2,1$	$37,2 \pm 2,8$

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

ня тестостерона в крови и, в особенности, его свободной фракции, а также к снижению содержания в крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Использование препарата Тестогенон® в комплексной терапии пациентов с гипогонадизмом также положительно повлияло на показатели спермограммы (табл. 2).

Таблица 2. Изменения показателей спермограммы у пациентов с гипогонадизмом, получавших различные методы лечения

Показатель	Значение показателя			
	1-я группа ($n = 15$)		2-я группа ($n = 15$)	
	до лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 3 мес после лечения
Объем эякулята, мл	$3,1 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$
Концентрация сперматозоидов, 10^6 /мл	$37 \pm 4,5$	$38 \pm 6,4$	$36 \pm 6,1$	$57 \pm 7,3$
Концентрация сперматозоидов категории А, %	$27 \pm 8,4$	$31 \pm 6,3$	$28 \pm 7,1$	$38,9 \pm 6,8$
Концентрация нормальных форм сперматозоидов, %	$41,2 \pm 4,7$	$43,4 \pm 5,4$	$42,3 \pm 6,2$	$63,7 \pm 4,8$

У пациентов 2-й группы через 3 мес терапии отмечали значительное повышение концентрации сперматозоидов ($с 36 \times 10^6/мл до 57 \times 10^6/мл$), количественного содержания нормальных форм сперматозоидов ($с 42,3 до 63,7 \%$), увеличение подвижности сперматозоидов класса А. В 1-й группы все показатели спермограммы изменились незначительно.

Таблица 3. Выраженность эректильной дисфункции у пациентов

Степень выраженности эректильной дисфункции	Число пациентов, n (%)	Международный индекс эректильной функции		
		До лечения (n = 30)	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)
Легкая	17 (56,6 %)	20,7 ± 2,4	22,7 ± 1,8	25,2 ± 2,8
Средняя	7 (23,3 %)	15,3 ± 1,9	17,1 ± 2,0	21,3 ± 2,3
Значительная	6 (20,0 %)	7,4 ± 1,8	8,7 ± 1,9	14,6 ± 1,9

В ходе проведения терапии оценивали эректильную дисфункцию (ЭД) — один из важных симптомов у пациентов с гипогонадным состоянием, который нарушает нормальную половую функцию, тем самым ухудшая качество их жизни. Степень ЭД определяли по шкале Международного индекса эректильной функции, балльная система которой позволяет оценить и разделить выраженность ЭД на 3 степени тяжести: легкую (16–22 балла), среднюю (11–15 баллов) и значительную (≤ 10 баллов). Результаты лечения ЭД у пациентов отражены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, использование в комплексном лечении пациентов с гипогонадизмом и репродуктивными нарушениями препарата Тестогенон® позволяет уменьшить или нивелировать (особенно при легкой степени) проявления ЭД.

Анализ литературы и первичные результаты клинических исследований свидетельствуют о необходимости фармаконутритивной поддержки препаратом Тестогенон® пациентов с относительным гипогонадизмом, особенно в сочетании с хроническим простатитом, так как это обосновано с точки зрения биохимии и современной нутрициологии, а также формирует у больного положительный ответ на проводимую терапию (комплаенс составил 92–95 %).

Благодаря входящим в состав растительным компонентам, обладающих действием, способствующем эндогенному синтезу тестостерона, применение препарата Тестогенон® эффективно при относительном гипогонадизме, сопровождающемся хроническим простатитом, ЭД и мужским бесплодием. Установлено,

что препарат стимулирует сперматогенез, повышает уровень тестостерона в крови, особенно его свободную фракцию, функциональную активность и подвижность сперматозоидов. Тестогенон® хорошо переносится пациентами: за время его применения не было отмечено побочных явлений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемый препарат благоприятно влияет на функции предстательной железы и семенных пузырьков, повышает синтез тестостерона и сексуальную функцию в целом. В связи с этим Тестогенон® может быть рекомендован для лечения сексуальных расстройств у больных хроническим простатитом, а также для проведения реабилитационной терапии после завершения основного лечения этого заболевания.

Таким образом, можно сделать выводы:

- использование препарата Тестогенон® повышает качество жизни пациентов, улучшает лабораторные показатели половых гормонов и уменьшает клинические проявления гипогонадизма;
- прием препарата Тестогенон® в капсулах внутрь в течение 30 дней является безопасным для больных;
- использование препарата Тестогенон® в комплексной терапии пациентов с проявлениями гипогонадизма приводит к андрогенизации гормонального статуса больных за счет выраженного повышения уровня свободной фракции тестостерона, а также к улучшению и нормализации параметров спермограммы;
- применение препарата Тестогенон® способствует уменьшению проявлений ЭД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corradi P.F., Corradi R.B., Greene L.W. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):151–62.
2. Fernández-Miró M., Chillarón J.J., Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2016;146(2):69–73.
3. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в репродуктив-

ной функции человека. *Медицинская экология* 2006;(1):9–16. [Nikitin A.I. Hormone-like xenobiotics and its role in the human reproductive function. *Meditsinskaya ekologiya = Medical Ecology* 2006;(1):9–16. (In Russ.)].
4. Закревский В.В., Лифляндский В.Г. Алиментарная профилактика негативных последствий избыточного потребления пива мужчинами. *Справочник врача об-*

шей практики 2015;(11):20–4. [Zakrevskiy V.V., Lifyandskiy V.G. Alimentary prophylactics of negative consequences of the excessive beer consumption by men. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = General Physician's Reference Book* 2015;(11):20–4. (In Russ.)].
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктив-

- ное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая терапия. Эффективная фармакотерапия 2015;(27):66–79. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Obesity, insulin resistance and men's reproductive health: pathogenic interactions and modern pathogenic therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2015;(27):66–79. (In Russ.)].
6. Люненфельд Б., Мсхалая Г.Ж., Зицман Н. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин. Эффективная фармакотерапия 2015;(27):6–20. [Lyunenfel'd B., Mskhalaya G.Zh., Zytzman N. et al. Recommendations on the diagnostics, treatment and monitoring of men's hypogonadism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2015;(27):6–20. (In Russ.)].
7. Corona G., Rastrelli G., Maseroli E. et al. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: a review. *World J Mens Health* 2015;33(3):130–42.
8. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzerman M. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in man. *Aging Male* 2015;18(1):5–15.
9. Havilland T.N., Parrish L.Ch. An early 20th-century testicular transplantation. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 1971;38(4):231–4.
10. The New York Times. June 18, 1922.
11. Воронов С. Rejuvenation by Crafting. Ed. by F.F. Imyanittoff. Adelphi, 1925. Pp. 57–67. [Voronov S. Rejuvenation by Crafting. Ed. by F.F. Imyanittoff. Adelphi, 1925. Pp. 57–67. (In Russ.)].
12. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Androgen deficiency of the aging male. Moscow: *Practicheskaya Meditsina*, 2006. 240 p. (In Russ.)].
13. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 398 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. *Practical andrology*. Moscow: *Practicheskaya Meditsina*, 2009. 398 p. (In Russ.)].
14. Baillargeon J., Urban R.J., Mergenthaler A. et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1038–45.
15. Diemer T., Hauptmann A., Wagenlehner F.M. Testosterone therapy. *Urologe A* 2016;55(4):539–50.
16. Gabrielsen J.S., Najari B.V., Alukal J.P., Eisenberg M.L. Trends in testosterone prescription and public health concerns. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):261–71.
17. Berkseth K.E., Thirumalai A., Amory J.K. Pharmacologic therapy in men's health: hypogonadism, erectile dysfunction, and benign prostatic hyperplasia. *Med Clin North Am* 2016;100(4):791–805.
18. Fiers T., Kaufman J.M. Management of hypogonadism: is there a role for salivary testosterone. *Endocrine* 2015;50(1):1–3.
19. Hassan J., Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. *Can J Urol* 2016;23(Suppl 1):20–30.
20. Ross A., Bhasin S. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):163–76.
21. Millar A.C., Lau A.N., Tomlinson G. et al. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. *CMAJ* 2016.
22. Ершов Ю.А. Биохимия человека. М.: Юрайт, 2016. 376 с. [Ershov Yu.A. *Human biochemistry*. Moscow: Yurayt, 2016. 376 p. (In Russ.)].
23. Батько А.Б. Фармаконутритивная поддержка пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Андрология и генитальная хирургия 2015;(1):83–6. [Bat'ko A.B. Pharmacological and nutritive support of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;(1):83–6. (In Russ.)].
24. Лысиков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009;(2):120–31. [Lysikov Yu.A. Role and physiological elements of macro- and microelements exchange in the human nutrition. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2009;(2):120–31. (In Russ.)].
25. Нотова С.В., Элементный статус человека – возрастной аспект. Гигиена окружающей и производственной среды 2005;1(6):91–3. [Notova S.V., Human elemental status – age-related aspect. *Gigiiena okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy = Environmental and Industrial Hygiene* 2005;1(6):91–3. (In Russ.)].
26. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утверждено Роспотребнадзором 18.12.2008). [Methodic Recommendations 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrient materials for different population groups of the Russian Federation (approved by Rosпотребнадзор 18.12.2008). (In Russ.)].
27. Шабров А.В., Дадали В.А., Макаров В.Г. Биохимические основы действия микронутриентов пищи. М.: Аввалон, 2003. 150 с. [Shabrov A.V., Dadali V.A., Makarov V.G. *Biochemical elements of the action of food's micro-nutrients*. Moscow: Avvalon, 2003. 150 p. (In Russ.)].
28. Gropper S.S., Smith J.L. *Advanced nutrition and human metabolism*. 6th edn. Wadsworth, 2013. 608 p.
29. Whitney E., Rolfes S.R. *Understanding nutrition*. 13th edn. Wadsworth, 2013. 975 p.
30. Кадири Т.Р., Сафаров И., Ибодуллоев И. Препарат Верона в комплексном лечении бесплодия. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения 2012;(3):131–2. [Kadiri T.R., Safarov I., Ibodulloev I. Verona in the comprehensive treatment of infertility. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya = Journal of Postgraduate Education in the Field of Public Health* 2012;(3):131–2. (In Russ.)].
31. Лифляндский В.Г. Патогенетическое обоснование биологически активной добавки Тестогенон для комплексного воздействия на мужскую репродуктивную систему. Андрология и генитальная хирургия 2015;(2):61–4. [Liflyandskiy V.G. Pathogenetic justification of dietary supplement Testogenon for complex impact on men's reproductive system. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;(2):61–4. (In Russ.)].
32. Никитин Д.М. Возможности препарата Трибестан в поддержании мужского репродуктивного здоровья. Репродуктивное здоровье в Беларуси 2011;(5):68–74. [Nikitin D.M. Tribestan potentialities for the maintenance of men's reproductive health. *Reproduktivnoe zdorov'e v Belarusi = Reproductive Health in Belarus* 2011;(5):68–74 (In Russ.)].
33. Никитин Д.М., Севастьянов В.С., Гринюк Н.К. Применение препарата Трибестан в лечении основных проблем мужского репродуктивного здоровья. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2012;(1):136–43. [Nikitin D.M., Sevast'yanov V.S., Grinyuk N.K. Tribestan application in the treatment of basic men's reproductive health problems. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe* 2012;(1):136–43. (In Russ.)].
34. Попов С.В. Применение Трибестана в лечении андрологических заболеваний. Русский медицинский журнал 2011;(16):1013–7. [Popov S.V. Tribestan application in the treatment of andrologic diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2011;(16):1013–7. (In Russ.)].
35. Целухин И.И. Применение препарата Верона в комплексной терапии мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2011;(2):73–6. [Tselukhin I.I. Verona application in the comprehensive treatment of men's infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;(2):73–6. (In Russ.)].



36. Вислобоков А.И. К вопросу о цитофармакологии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2009;(1):61–70. [Vislobokov A.I. On the cytopharmacology issue. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews in Clinical Pharmacology and Pharmaceutical Therapy 2009;(1):61–70. (In Russ.)].

37. Desroches B., Kohn T.P., Welliver C. Testosterone therapy in the new era of food and drug administration oversight. Transl Andro Urol 2016;5(2):207–12.

38. Доклиническое изучение острой и субхронической токсичности биологически активной добавки (БАД) к пище «Тестогенон™», капсулы, 0,5 г, производства ООО «ВИС». Отчет ФГБУ «Институт токсикологии ФМБА». СПб., 2012. 29 с. [Pre-clinical studies of the acute and sub-chronic toxicity of Testogenon™ dietary supplement, capsules 0,5 g, manufactured by VIS. Report of FMBA Toxicology Institute. Saint Petersburg, 2012. 29 p. (In Russ.)].

39. Доклиническое изучение специфической фармакологической активности биологически активной добавки (БАД) к пище «Тестогенон™», капсулы, 0,5 г, производства ООО «ВИС». Отчет ФГБУ «Институт токсикологии ФМБА». СПб., 2012. 15 с. [Pre-clinical studies of the specific pharmacologic activity of the Testogenon™ dietary supplement, capsules 0,5 g, manufactured by VIS. Report of FMBA Toxicology Institute. Saint Petersburg, 2012. 15 p. (In Russ.)].