

Ю.Л. СКОРОДОК^{1,2}, И.Ю. ИОФФЕ¹, И.И. НАГОРНАЯ^{1,2}, И.Л. НИКИТИНА²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

У ЮНОШИ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

В настоящее время при гипогонадотропном гипогонадизме используют препараты тестостерона, которые позволяют добиться хорошего роста и стадии полового развития, соответствующей возрасту. При этом тестикулы остаются допубертатного размера, и созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно. Целью исследования явилась инициация пубертата юноши 17 лет с гипогонадотропным гипогонадизмом при помощи препаратов гонадотропных гормонов. Пациент получал инъекции фоллитропина-альфа в комбинации с хорионическим гонадотропином в течение 9 месяцев. Оценка эффективности проводилась через 3, 6, 9 месяцев лечения по изменению объема тестикул (посредством орхидометра Прадера и УЗИ), а также концентрации половых гормонов и ингибина В в сыворотке крови. За период лечения добились увеличения объема яичек: клинически – с 1,5 до 8 мл, по данным УЗИ – с 1,38 и 1,14 до 5,8 и 5,87 мл (правое и левое соответственно). Уровень тестостерона достиг нормальных значений, ингибина В – повысился. Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши способствовало инициации истинного пубертата.

Ключевые слова: гипогонадизм, юноши, ингибин В, тестостерон, гонадотропины.

Yu.L. SKORODOK^{1,2}, I.Yu. IOFFE¹, I.I. NAGORNAYA^{1,2}, I.L. NIKITINA²¹ St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia

THE USE OF RECOMBINANT FSH IN COMBINATION THERAPY IN A YOUNG MALE WITH IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Currently, testosterone drugs are used to treat hypogonadotropic hypogonadism, which allow men to get a good height and reach a stage of sexual development corresponding to their age. In this case, the testicular volume remains of pre-pubertal size, and the spermatogenic epithelium fails to reach its mature stage under such conditions. The study was aimed at initiating puberty in a 17-year-old male with hypogonadotropic hypogonadism using gonadotropin hormone drugs. The patient received follitropin-alpha injections in combination with chorionic gonadotropin for 9 months. The treatment efficacy was evaluated after 3, 6, 9 months of therapy by measuring the testicle volume (using Prader orchidometer and ultrasound) and the sex hormones and inhibin B serum levels. During the treatment period, the testicle volume increased from 1.5 to 8 ml based on clinical measurements, and from 1.38 and 1.14 to 5.8 and 5.87 ml (right and left, respectively) based on ultrasound imaging. The level of testosterone reached normal values, inhibin B also increased. The use of recombinant FSH for nine months in the combination therapy of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in a 17-year-old male contributed to the initiation of a true puberty.

Keywords: hypogonadism, young men, inhibin B, testosterone, gonadotropins.

АКТУАЛЬНОСТЬ

При гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков отсутствие полового развития является следствием дефицита гонадотропных гормонов при относительно неповрежденных тестикулах [1]. Врожденный дефицит гонадотропных гормонов нарушает физиологическое развитие как клеток Сертоли, так и клеток Лейдига во внутриутробном периоде, а также в периодах мини-пубертата, пубертата и репродуктивном возрасте [2].

В настоящее время для инициации полового развития у юношей с таким диагнозом во всем мире используют препараты тестостерона, которые позволяют добиться хорошего роста и стадии полового развития, соответствующей возрасту [3, 4]. При этом тестикулы остаются допубертатного размера и созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно [3, 5].

Более того, широко известно негативное действие препаратов тестостерона на мужскую фертильность: несмотря на высокий уровень сывороточного тестостерона, при его экзогенном введении уровень тестостерона внутри яичка остается низким, что не позволяет формироваться нормальному сперматогенезу, ведет к олигоспермии и олигозооспермии [6, 7].

Пациентам с гипогонадизмом, которые желают в будущем иметь детей, необходимо предлагать альтернативные методы лечения [8–10]. Известно, однако, что у взрослых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом добиться фертильности с помощью препаратов гонадотропных гормонов удастся лишь в небольшом проценте случаев [8].

Исследования Suresh Ramaswamy and Gerhard F Weinbauer показали, что нормальный сперматогенез невозможен без фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Развитие же клеток Лейдига и стероидогенез кон-

тролируются активацией рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ), который также является и рецептором для хорионического гонадотропина (ХГ). Формирование семенников внутриутробно (с конца первого, начала второго триместра) происходит под влиянием как плацентарного ХГ, так и гонадотропных гормонов, вырабатывающихся в передней доле гипофиза плода [11, 12].

Врожденный дефицит гонадотропных гормонов нарушает физиологическое развитие как клеток Сертоли, так и клеток Лейдига во внутриутробном периоде, а также в периодах мини-пубертата, пубертата и репродуктивном возрасте

Бета-субъединицы ХГ и ЛГ сходны на 80% [12], что позволяет использовать препараты ХГ в лечении пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом. По данным Julia Rohayem и соавт., возможность использовать препараты рекомбинантного ФСГ и ХГ является для эндокринологов альтернативным вариантом безопасной индукции пубертата у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, приводящим не только к нормальному росту и маскулинизации, но и сперматогенезу.

По физиологическим причинам и этическим соображениям оценить спермограмму у пациентов до 18 лет не всегда возможно. Судить об эффективности терапии гонадотропинами у подростков приходится на основании иных маркеров – уровня тестостерона, указывающего на функциональную активность клеток Лейдига, а также концентраций ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), отражающих функцию клеток Сертоли [1, 13].

По данным литературы, объем яичек более 4 мл (измеренный с помощью орхидометра Прадера) и нормальный уровень ингибина В являются, вскоре после начала терапии, предиктором фертильности у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 1999 г. р., проживающий в Санкт-Петербурге, обратился к эндокринологу в возрасте 14 лет с жалобами на задержку полового развития и избыточную массу тела. По данным осмотра имел средний рост 164 см, избыточную массу тела (ИМТ 23,4 кг/м²; 88,5 перцентиль), II стадию полового развития по Tanner, маленькие размеры тестикул (1–2 мл). В анамнезе пациента отсутствовали указания на такие клинически значимые проблемы с яичками, как крипторхизм, орхит, эпидидимит, перекрут, варикоцеле III степени. При обследовании были выявлены низкие сывороточные уровни ЛГ (0,08 мМЕ/мл – базальный и 4,5 мМЕ/мл – стимулированный подкожным введением диферелина), ФСГ (0,89 мМЕ/мл), тестостерона (0,46 нг/мл – базальный и 1,07 нг/мл – после трехдневного введения ХГ). Кариотип был определен как нормальный мужской, 46,XY. По данным МРТ головного мозга исключили опухоль гипоталамо-гипофизарной области. Молекулярно-генетический анализ не выявил функцио-

нально значимых мутаций генов KISS1, KISS1R, GNRH1, GNRHR, TAC3, TACR3, DUSP6, LHB, KAL1, FGFR1, PROK2, CHD7, FGF8, NSMF, WDR11, HS6ST1, SEMA3A, IL17RD, SPRY4, RXFP2, DAX1, INSL3, FGF17, FLRT3, DNML3L, POLR3A, POLR3B, RBM28, MKRN3, PITX2, POU1F1, PROP-1, HESX-1, LHX3. Диагностировали идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, после чего начали заместительную терапию препаратами эфиров тестостерона внутримышечно 1 раз в четыре недели в дозе 100 мг с постепенным, раз в три месяца, увеличением до 250 мг. Два года спустя по инициативе пациента и его родителей терапия была прервана в связи с отсутствием желаемого эффекта на увеличение тестикул.

МЕТОДЫ

С пациентом и его законными представителями (родителями) было подписано информированное согласие на проведение лечения по протоколу. После достижения пациентом возраста 18 лет согласие было подписано заново.

Проводили оценку антропометрических показателей и стадии пубертата по шкале Tanner. Измеряли объем тестикул с помощью орхидометра Прадера, изучали размеры и структуру тестикул посредством ультразвукового исследования (УЗИ) аппаратом Voluson 730.

Оценивали функцию гипофиза (уровни ЛГ, ФСГ плазмы крови), яичек (уровни общего и свободного тестостерона, ингибина В, АМГ сыворотки крови). Измеряли в сыворотке крови концентрации эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВП). Применяли иммунохемилюминесцентный метод анализа на аппарате ACCES 2 Backman Cultor USA.

Судить об эффективности терапии гонадотропинами у подростков приходится на основании иных маркеров – уровня тестостерона, указывающего на функциональную активность клеток Лейдига, а также концентраций ингибина В и антимюллерова гормона, отражающих функцию клеток Сертоли

Использовали протокол лечения, состоящий из двух этапов. На этапе монотерапии (три месяца) пациент получал инъекции фоллитропина-альфа в дозе 150 МЕ подкожно три раза в неделю (понедельник, среда, пятница). В последующий за тем этап комбинированной терапии (девять месяцев) пациент получал инъекции фоллитропина в дозе 150 МЕ подкожно три раза в неделю (понедельник, среда, пятница) и инъекции ХГ в дозе 1000 МЕ внутримышечно дважды в неделю (понедельник, пятница). Оценка эффективности (осмотр пациента, определение объема и структуры тестикул, а также концентраций ЛГ, ФСГ, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, АМГ, ГСПГ, ингибина В) проводили через 3, 6 (только тестостерона и эстрадиола для оценки и титрации дозы ХГ), 9 и 12 месяцев лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Юноша, 17 лет, без терапии препаратами тестостерона в течение 7 месяцев: средний рост 179,4 см, избыточная масса тела (ИМТ 26,4 кг/м²; 90,8 перцентилья), пропорциональное телосложение. Стадия пубертата по шкале Таппег была оценена как IV, объем тестикул – порядка 1,5 мл. По данным УЗИ оба яичка нормальной структуры, находились в мошонке, объемом 1,38 мл (правое) и 1,14 мл (левое). Согласно рентгенограмме лучезапястных суставов зоны роста были закрыты. По данным денситометрии (DEXA) признаков остеопении выявлено не было (Z критерий – 0,5 SDS)

Базальные уровни гонадотропных гормонов крови были снижены: ЛГ – 0,3 мМЕ/мл (0,9–5,9 мМЕ/мл), ФСГ – 0,62 мМЕ/мл (2,2–12,3 мМЕ/мл), тестостерона – резко снижены: общий – 0,55 нг/мл (3,0–12,02 нг/мл), свободный – 9,59 пг/мл (38–173 пг/мл). Уровень ингибина В сыворотки (14 пг/мл) был заметно ниже нижней границы референтного интервала (50–475 пг/мл). Нормальные сывороточные концентрации АМГ (11,63 нг/мл, при норме 0,7–19,99 нг/мл), а также ГСПГ (17,1 нмоль/л, при норме 10–57 нмоль/л) и эстрадиола (22,55 пг/л, при норме 10,08–31,87 пг/л) не противоречили представлению о гипогонадотропном гипогонадизме.

По окончании периода монотерапии объем яичек клинически составлял 2 мл, при УЗИ – 1,52 и 1,53 мл (правое и левое соответственно). Отсутствие увеличения тестикул можно было объяснить недостаточной продолжительностью лечения препаратами ФСГ. Концентрации гонадотропных и половых гормонов оставались низкими: ЛГ – 0,2 мМЕ/мл (0,9–5,9 мМЕ/мл), ФСГ – 0,92 мМЕ/мл (2,2–12,3 мМЕ/мл), общего тестостерона – 0,32 нг/мл (3,0–12,02 нг/мл), свободного – 4,22 пг/мл (47–244 пг/мл). Уровень ингибина В (39 пг/мл) увеличился в два раза по сравнению с исходным и, хотя не достиг нормы (50–475 пг/мл), превысил отметку в 35 пг/мл, которую некоторые авторы считают дискриминационной характеристикой гипогонадизма [14]. Концентрация АМГ (28,57 нг/мл) увеличилась в 2,5 раза по сравнению с базальной и превысила возрастную норму. Это могло быть ранней реакцией тестикул на первую, по сути, стимуляцию ФСГ,

подобно тому, как это происходит в мини-пубертате у здоровых мальчиков [2]. Так, согласно данным L.Aksglæde и соавт., сывороточный уровень АМГ у младенцев мужского пола в возрасте 3 месяцев пятикратно превышает таковой в пуповинной крови.

Концентрации эстрадиола (19,02 пг/л) и ГСПГ (21,6 нмоль/л) не изменились и оставались в пределах нормальных значений (10,08–31,87 пг/л и 10–57 нмоль/л соответственно).

Через шесть месяцев лечения (или спустя три месяца комбинированной терапии) уровень общего тестостерона (4,73 нг/мл) достиг нижней трети референтного интервала (3,0–12,02 нг/мл), а сывороточного эстрадиола (52,25 пг/мл) – превысил норму (10,08–31,87 пг/л). Повышение уровня эстрадиола объяснялось, вероятно, активацией ароматазы в клетках Сертоли, Лейдига и в половых клетках. Так, в возрасте мини-пубертата, например, подобная реакция приводит к активации эстрогеновых рецепторов, что способствует пролиферации и созреванию клеток Сертоли, началу сперматогенеза [15].

Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши (леченного препаратами тестостерона в возрасте 14–16 лет и достигшего среднего роста и 4-й стадии полового развития по Таннер) способствовало инициации истинного пубертата

Изменение уровней половых гормонов было расценено как адекватное проводимой терапии. В отсутствие нежелательных явлений дозу ХГ оставили прежней, лечение было продолжено в соответствии с протоколом.

Через девять месяцев лечения (или спустя шесть месяцев терапии фоллитропином в комбинации с ХГ) ИМТ пациента превысил 95 перцентиль, (31,5 кг/м²; 97,7 перцентилья), что соответствовало понятию «ожирение». Поскольку пациент ранее уже наблюдался по поводу ожирения и имел соответствующую семейную историю, повышение ИМТ было расценено как рецидив ожирения, не связанный с проводимой терапией. С пациентом был проведен тренинг по питанию и физическим нагрузкам. Прогрессирования вторичных половых признаков на фоне лечения не было, но отмечалось увеличение объема яичек: клинически – до 8 мл, по данным УЗИ – до 5,8 и 5,87 мл (правое и левое соответственно). При УЗИ регистрировали нормальную структуру семенников, выявили сперматоцеле слева. Совместно с хирургом это было расценено как клинически незначимое явление, связь которого с препаратами представлялась сомнительной. Уровни гонадотропных гормонов оставались низкими: ЛГ – менее 0,2 мМЕ/мл, ФСГ – 0,72 мМЕ/мл. Концентрация общего тестостерона повысилась еще более (6,8 нг/мл) и находилась в средней трети нормального диапазона, в то время как уровень АМГ снизился до 7,45 нг/мл (рис. 1), что согласуется с известными наблюдениями об обратной корреляции сывороточных

Рисунок 1. Сывороточные концентрации тестостерона и АМГ на фоне лечения

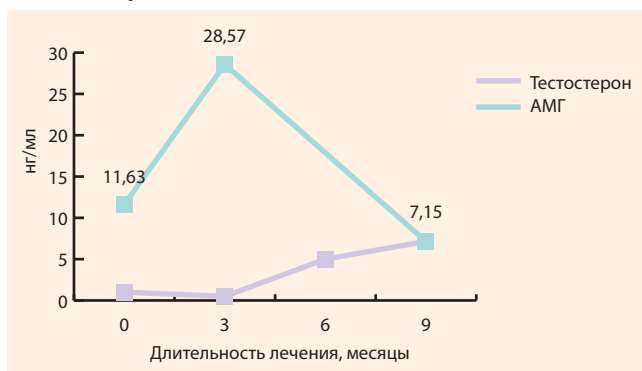


Рисунок 2. Уровень ингибина В в сыворотке крови на фоне лечения



АМГ и тестостерона в пубертате [16–18, 20]. Как следствие этих изменений, соотношение АМГ и общего тестостерона уменьшилось почти в 20 раз по сравнению с исходным и составило 1,096 (против 21,15 до начала терапии). Данные о ценности сывороточного АМГ и/или его отношении к тестостерону в плане фертильности противоречивы [17, 20]. С одной стороны, Massimo Alfano и соавт. называют уровень АМГ менее 4,62 нг/мл и/или соотношение АМГ к общему тестостерону менее 1,02 высокочувствительным маркером фертильности, доказанной методом тестикулярной микродиссекции, а с другой – L. Aksglaede и соавт. не обнаруживают взаимосвязи между концентрацией АМГ и качеством спермограммы.

Хотя уровень эстрадиола крови (76,13 пг/л) более чем вдвое превысил верхнюю границу нормы (31,87 пг/л), это не имело клинически значимых последствий (например, гинекомастии) и позволило не снижать дозу ХГ.

Концентрация ингибина В (39 пг/мл) оставалась прежней (рис. 2), что согласуется с мнением Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун о том, что у здоровых мальчиков ингибин В вскоре после начала пубертата повышается и достигает плато [21]. Уровень ГСПГ (16,6 нмоль/л) вновь регистрировался на нормальной отметке (10–57 нмоль/л), что, по мнению Ring J. и соавт., может быть дополнительным критерием будущей фертильности [22].

В настоящее время планируется продолжение терапии фоллитропином и ХГ в прежних дозах с контролем эффективности через двенадцать месяцев лечения согласно протоколу. Ожидается дальнейший рост тестикул, нормализация уровня ингибина В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши (леченного препаратами тестостерона в возрасте 14–16 лет и достигшего среднего роста и 4-й стадии полового развития по Таннер) способствовало инициации истинного пубертата. Увеличение объема тестикул и сывороточной концентрации ингибина В в совокупности со снижением соотношения АМГ и общего тестостерона могло косвенно свидетельствовать о будущем сперматогенезе. Клинически значимых нежелательных явлений в течение девяти месяцев терапии не было. Дальнейшее лечение и последующие наблюдения позволят сделать окончательные выводы. MC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11: 547–564.
- Райгородская Н.Ю. Мини-пубертат у здоровых мальчиков и мальчиков с репродуктивной патологией (обзор литературы). Сборник научных трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии. 2015». Урология ID: 2015-06-1276-R-5310. / Raigorodskaya NYu. Mini pubertal in healthy boys and boys with reproductive pathology (literature review). Collection of research papers of the Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology of Razumovsky Saratov State Medical University. «Actual problems of fundamental and clinical urology. 2015». Urology ID: 2015-06-1276-R-5310.
- Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72: 731–7.
- Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H, Sonmez A, Yuksel S, Basaran Y, et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J*, 2012, 59: 1099–105.
- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5: 427–4.
- Majzoub A and Sabanegh E, Jr. Testosterone replacement in the infertile man. *Transl Androl Urol*, 2016 Dec, 5(6): 859–865.
- Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Translation Andrology and Urology*, 2016, 5(6) 834-843.
- Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: E1790–5.
- Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, Kikuchi T, Tanaka H, Harada S, Miyata I, Tanaka T. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2015 Apr, 24(2):37-49.
- Drobac S, Rubin K, Rogol AD, Rosenfield RL. A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19: 55–64.
- Ramaswamy S, Weinbauer GF. Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/ testosterone. *Spermatogenesis*, 2014, 4(2):e996025.
- Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu P-M, et al. Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *Engl J Med*, 2004, 351: 2619-2625.
- Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M, and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? – a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clinical Endocrinology*, 2016, 10: 1–13.
- Pendergast MK. Regulatory Agency Consideration of Pharmacogenomics. Volume: 233 issue: 12, page(s): 1498-1503 Article first published online: August 21, 2017, Issue published: December 1, 2008. <https://doi.org/10.3181/0806-S-207>.

15. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*, 2016 May-Jun, 18(3): 435–440. doi: 10.4103/1008-682X.173932.
16. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, Petersen JH, Linneberg A, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Dec, 95(12):5357-64.
17. Aksglaede L, Olesen IA, Carlsen E, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. *Andrology*, 2018 Mar, 6(2): 286-292.
18. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 Nov, 93(11): 4408-12.
19. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech*, 2009 Nov, 72(11):787-95.
20. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F, Frego N, Matloob R, Saccà A, et al. Anti-Müllerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *Scientific Reports*, 2017, 7: 17638.
21. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун: пер. с англ. Под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. /Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Ed. by Charles G. D. Brook, Rosalind S. Brown: Transl. from English. Ed. by V.A. Peterkova. M.: GEOTAR-Media, 2009.
22. Ring J, Welliver C, Parenteau M, Markwell S, Brannigan RE, Köhler TS. The Utility of Sex Hormone-Binding Globulin in Hypogonadism and Infertile Males. *J Urol*, 2017 May, 197(5): 1326-1331.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Скородок Юлия Леонидовна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО, старший научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Иоффе Ирина Юрьевна – заочный аспирант кафедры фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач – детский эндокринолог

Нагорная Ирина Игоревна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры, фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО, старший научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Никитина Ирина Леоровна – д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИЛ детской эндокринологии, завкафедрой детских болезней

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

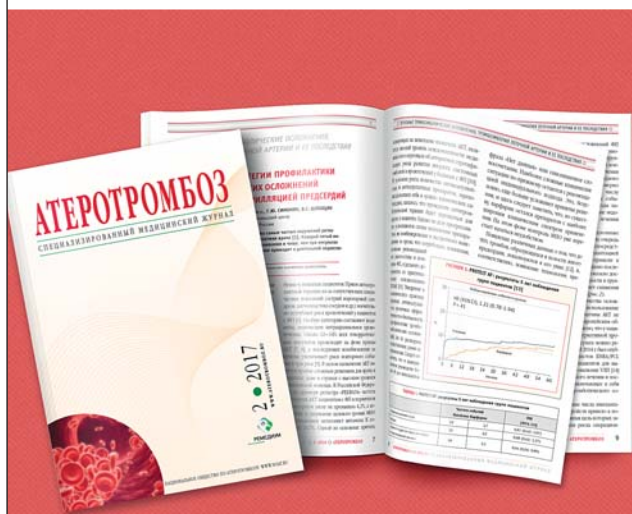
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru