

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ БУСТЕРЫ (ФИТОБУСТЕРЫ) ТЕСТОСТЕРОНА: ВЛИЯНИЕ НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Е.А. Греков<sup>2</sup>, И.В. Емельянова<sup>3</sup>, А.В. Смирнов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль

<sup>2</sup> Клиника «Hormone-Life», Москва

<sup>3</sup> Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

### Адрес для переписки:

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

### Ключевые слова:

дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм), растительные полифенолы, растительные гликозиды и алкалоиды, растительные полипренолы, фитобустеры тестостерона, эффективность, безопасность

### Аннотация

Дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм) является четко детерминированным клинико-биохимическим синдромом, связанным с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз для мужчин. Несмотря на то что в настоящее время существуют эффективные и безопасные гормональные методы восстановления уровня мужского тестостерона (тестостерон-ресторативная терапия), многие мужчины по-прежнему испытывают страх перед ней и пытаются искать альтернативные негормональные способы поддержания уровня тестостерона. Одним из наиболее популярных сегодня трендов в клинической и спортивной медицине является использование природных растительных агентов, содержащих различные химические натуральные субстанции и оппозиционируемых в рекламе как «фитобустеры тестостерона». В обзорной статье на основе системного анализа доступной литературы по данной тематике с позиций современной доказательной медицины рассматривается эффективность и безопасность некоторых так называемых фитобустеров тестостерона для мужского здоровья.

### Для цитирования:

Тюзиков И.А., Греков Е.А., Емельянова И.В., Смирнов А.В. Растительные бустеры (фитобустеры) тестостерона: влияние на мужское здоровье с позиций доказательной медицины. Фармакология & Фармакотерапия. 2022; (5): 36–45. DOI 10.46393/27132129\_2022\_5\_36

## HERBAL TESTOSTERONE BOOSTERS: THE IMPACT ON MEN'S HEALTH FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, E.A. Grekov<sup>2</sup>, I.V. Yemelyanova<sup>3</sup>, A.V. Smirnov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medical Center «Tandem-Plus», Yaroslavl

<sup>2</sup> Clinic «Hormone-Life», Moscow

<sup>3</sup> School of Biomedicine of Far Eastern Federal University

<sup>4</sup> Saint Petersburg City Clinical Hospital № 31

### For correspondence:

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

### Key words:

testosterone deficiency in men (male hypogonadism), plant polyphenols, plant glycosides and alkaloids, plant poliprenols, testosterone phytobusters, efficacy, safety

### For citation:

Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Yemelyanova I.V., Smirnov A.V. Herbal testosterone boosters: the impact on men's health from the standpoint of evidence-based medicine. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (5): 36–45. DOI 10.46393/27132129\_2022\_5\_36

## Summary

Testosterone deficiency in men (male hypogonadism) is a clearly determined clinical and biochemical syndrome associated with low testosterone levels, as well as insensitivity of the receptor apparatus to it and its metabolites, which can have a negative impact on many organs and systems, worsening the quality of life and life prognosis for men. Despite the fact that there are currently effective and safe hormonal methods for restoring the level of male testosterone (testosterone-restorative therapy), many men still feel fear of it and try to look for alternative non-hormonal ways to support their testosterone. One of the most popular trends in clinical and sports medicine today is the use of natural herbal agents containing various chemical natural substances and opposed in advertising as «testosterone phytobusters». The review article, based on a systematic analysis of the available literature on this topic from the standpoint of modern evidence-based medicine, examines the effectiveness and safety of some so-called testosterone phytobusters for men's health.

## Введение

Дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм) является четко детерминированным клинико-биохимическим синдромом, связанным с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз для мужчин. Дефицит тестостерона оказывает отрицательное влияние на физические функции мужского организма, уменьшая мышечную массу и силу, а также на все компоненты сексуальной и репродуктивной функций [1]. Описана связь между дефицитом тестостерона и инсулинорезистентностью, ожирением, хроническим воспалением, дислипидемией, метаболическим синдромом, остеопорозом, анемией и риском сердечно-сосудистых осложнений. Симптоматика гипогонадизма может включать подавленное настроение, упадок мотивации, утомляемость, нарушения сна и снижение качества жизни [2–4]. Вот почему человечество на протяжении всей своей истории искало способы поддержания мужского тестостерона, а значит, мужского здоровья и долголетия.

В XXI веке, к счастью, уже не существует проблем с медикаментозным управлением мужским тестостероном. В настоящее время разработан широкий арсенал эффективных и безопасных лекарственных способов тестостерон-ресторативной терапии с применением различных гормональных подходов в зависимости от особенностей пациентов. Речь идет о ставших уже классическими вариантах тестостерон-заместительной и тестостерон-стимулирующей терапии, а сегодня мы говорим уже о тестостерон-модулирующей терапии с применением гормональных препаратов, влияющих на периферический метаболизм и рецепторную активность тестостерона и его метаболитов.

Однако, несмотря на революционный прорыв в фармакологии дефицита тестостерона, остается определенная часть мужчин, которые либо боятся гормональных препаратов, либо имеют противопоказания для их назначения, но не могут смириться с низким качеством жизни по причине дефицита тестостерона. Вот почему, несмотря на то, что в настоящее время существуют эффективные и безопас-

ные гормональные методы восстановления мужского тестостерона на разных уровнях регуляции (тестостерон-ресторативная терапия), многие мужчины по-прежнему пытаются искать альтернативные негормональные способы поддержания уровня тестостерона. Одним из наиболее популярных сегодня трендов в клинической и спортивной медицине является использование природных растительных агентов, содержащих различные химические натуральные субстанции и оппозиционируемых в рекламе как «фитобустеры тестостерона». При написании данной обзорной статьи авторы не стремились описать все известные фитобустеры тестостерона, а сделали основной упор на те природные субстанции, которые представляются наиболее изученными с точки зрения доказательной медицины.

## Растительные флавоноиды (полифенолы)

Флавоноиды (полифенолы) представляют собой чрезвычайно распространенное семейство природных агентов и широко присутствуют в растениях и растительных продуктах. С учетом неизбежного ежедневного поступления растительных флавоноидов в организм с пищей и описанных механизмов влияния на обмен половых стероидных гормонов, они давно уже стали объектом многочисленных исследований в качестве потенциальных природных фитобустеров тестостерона у мужчин.

Имея химическую структуру, сходную с холестерином и другими стероидами, флавоноиды могут влиять на выработку тестостерона в клетках Лейдига. С начала 1960-х годов более чем в 500 публикациях сообщалось о влиянии различных флавоноидов на выработку тестостерона. Однако молекулярные механизмы влияния флавоноидов на синтез стероидов были частично выяснены только в последние десятилетия. В настоящее время, с учетом особенностей структуры скелета 2-фенил-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана, выделяют несколько основных групп флавоноидов: флаваны, флавоны и изофлавоны, флавонолы, флавононы, катехины, антоцианы и антоцианидины, лейкоантоцианидины, дигидрохалконы, халконы, ауроны, неофлавоноиды (4-арилкумарины, 4-арилхромыны (4-бензокумарины), дальбергинолы, дальбергионы, неофлаваны (4-бензохромыны) и кумариновые кислоты) [5].

*Хризин* является наиболее известным дигидроксиглицированным флавоном, который в больших количествах содержится в продуктах пчеловодства (меде, прополисе), а также во многих растительных источниках (прежде всего в цветках страстоцветов (*Passiflora caerulea* и *Passiflora incarnata*), а также в ороксилуме индийском (*Oroxylum indicum*), моркови, ромашке, некоторых фруктах (маракуйя) и грибах) и широко используется для лечения и профилактики различных заболеваний, демонстрируя свои цитопротективные, антиоксидантные, противовирусные, противоопухолевые и противовоспалительные эффекты [6] (рис. 1).

Чаще всего хризин рассматривается как природный ингибитор ароматазы, следовательно, теоретически может снижать уровень биотрансформации тестостерона в эстрогены, поддерживая, таким образом, более высокий плазменный уровень тестостерона, в связи с чем бодибилдеры широко используют хризин в качестве добавки, повышающей уровень эндогенного тестостерона [7]. В некоторых исследованиях на животных показано, что хризин повышает уровень тестостерона в сыворотке крови более чем на 35% у взрослых самцов крыс [8]. При этом хризин обладает низкой пероральной биодоступностью, однако ее можно значительно увеличить при совместном применении хризина с экстрактом черного перца (пиперином), что также усиливает его действие в качестве ингибитора ароматазы [9]. В ряде экспериментальных исследований показано, что хризин ослабляет токсические эффекты, вызываемые гонадотоксинами, на тестикулярную ткань у самцов мышей, что позволяет предположить потенциальное профилактическое применение хризина для поддержания тестикулярного стероидогенеза и сперматогенеза в условиях вредного влияния факторов внешней среды, а также при варикоцеле [10, 11].

Исследования на людях также показали, что флавоноиды, имеющие основу из 5,7-дигидроксихромен-4-она, имеют свойство увеличивать экспрессию стероидогенного острого регуляторного белка (StAR),

который имеет решающее значение для поступления холестерина в митохондрии, что приводит к увеличению выработки тестостерона клетками Лейдига яичек. В этой связи флавоноиды и изофлавоноиды (хризин, апигенин, лютеолин, кверцетин и дайдзеин), по мнению некоторых исследователей, могут быть потенциально эффективными средствами поддержания уровня тестостерона у стареющих мужчин с гипогонадизмом (возрастным гипогонадизмом) [12].

Хризин также способен ингибировать активность фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, что приводит к снижению активности промотора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), при этом более низкие уровни ЦОГ-2 в клетках Лейдига способствуют увеличению экспрессии белка StAR, который запускает в митохондриях клеток Лейдига процесс стероидогенеза [13]. Однако добавление хризина не приводило к изменению уровня тестостерона в моче у людей после 21 дня лечения [14]. Это может быть связано с относительно низкой дозой хризина, использованной в этом исследовании, по сравнению с исследованиями на грызунах [15].

*Икариин* представляет собой пренилированный флавоногликозид, полученный из кемпферола и выделенный как активный ингредиент из нескольких видов растений, принадлежащих к роду *Epimedium*, таких как горянка и рогатый козий сорняк. Было показано, что икариин устраняет неблагоприятное воздействие ди-2-этилгексил фталата на первичную пролиферацию клеток Лейдига и синтез тестостерона. В частности, икариин позволил избавиться от ингибирующего действия ди-2-этилгексил фталата за счет активации экспрессии генов стероидогенных ферментов (цитохрома Cyp11- $\alpha$ 1 и гидроксистероиддегидрогеназ (HSD) типов HSD-3 $\beta$ 1 и HSD-17 $\beta$ 3) и фактора транскрипции Nr5a1 (Sf-1), который, как известно, регулирует экспрессию стероидогенных генов [16]. Кроме того, икариин способствовал увеличению экспрессии бензодиазепинового рецептора периферического типа PBR и стероидогенного регуляторного белка StAR, что приводило к увеличению выработки тестостерона в семенниках взрослых самцов крыс [17]. Икариин является селективным природным ингибитором фермента фосфоэстеразы 5-го типа, обладая в 100 раз большей аффинностью к нему по сравнению с другими изоформами фермента. Кроме того, он также может стимулировать сигналы оксида азота (NO), повышая экспрессию ферментов NO-синтаз, что предопределяет его проэректогенные эффекты [18].

*Кверцетин* присутствует в достаточно большом количестве продуктов (ягоды, яблоки, виноград, лук и лук шалот, чай, томаты), а также в семенах, орехах, отдельных зерновых культурах, цветах и листьях садовых и лекарственных растений. Согласно имеющимся данным, он улучшает стероидогенез и повышает уровень тестостерона у самцов мышей, подвергшихся воздействию бисфенола А, широко используемого в производстве пластмасс, а молекулярный механизм,

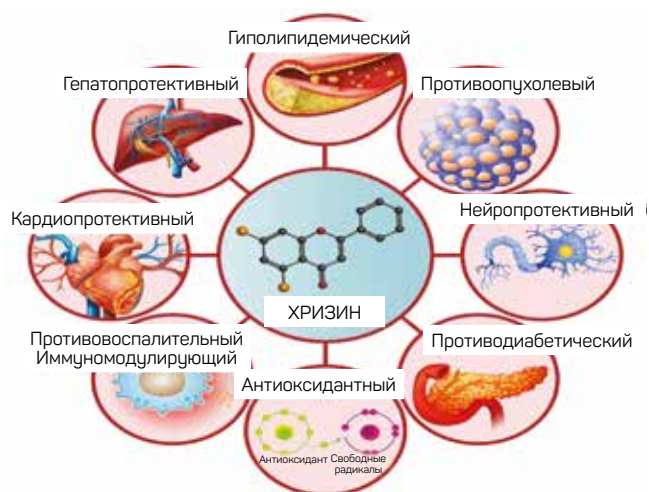


Рис. 1. Основные эффекты хризина [6]

ответственный за такое улучшение, может быть связан с антиоксидантными свойствами кверцетина [19]. В другом исследовании также показано, что кверцетин способствует улучшению выработки тестостерона у самцов крыс, подвергшихся воздействию хлорида кадмия или гербицида атразина, восстанавливая у них активность стероидогенных ферментов гидроксистероиддегидрогеназ (HSD) типов HSD-3 $\beta$  и HSD17 $\beta$ 3 [20]. Поддерживая свое положительное влияние на стероидогенез, кверцетин улучшает активность транскрипционного фактора Creb1, а также активность промоторов цитохрома Cyp11a1 и транспортного белка Fdx1 [21]. При этом известно, что транскрипционный фактор Creb1 является важным активатором экспрессии стероидогенных генов, включая белок StAR, в клетках Лейдига [22]. Кверцетин может увеличивать экспрессию гена StAR в ответ на стимуляцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем снижения уровня белка Dax1 в клетках Лейдига. При этом экспрессия StAR и стероидогенез также увеличиваются за счет блокирования передачи сигналов Cox2 в ответ на обработку культуры клеток Лейдига не только кверцетином, но и хризином, апигенином и лютеолином [23]. Ацетилированная форма кверцетина – пентаацетилкверцетин – успешно увеличивала цАМФ-зависимое накопление прогестерона из клеток Лейдига линии MA-10, возможно, за счет активации транскрипции белка StAR и цитохрома Cyp-11a1, поэтому такая химическая модификация может улучшить биодоступность кверцетина *in vivo* [24].

Широкой популярностью среди мужчин пользуются флавоноиды, экстрагированные из растения эврикома длиннолистная (*Eurycoma longifolia*) – кустарника семейства симарубовы, произрастающего в Юго-Восточной Азии, который издавна хорошо известен под разными названиями как средство, укрепляющее мужское сексуальное здоровье и афродизиак, особенно в восточной медицине (Тонгкат Али, или малазийский женьшень (Малайзия), Тунг Сава (Таиланд), Пасак Буми (Индонезия), Кей Ба Бинь (Китай) и т.д.). В состав растения входит большое количество биологически активных веществ, среди которых преобладают квасиноидные тритерпеноидные соединения в виде *эврикоманола* и *эврикоманола* – ключевых флавоноидов растений рода эврикома. В настоящее время известно около 150 квасиноидов, входящих в состав четырех видов эврикомы [25]. За последние несколько десятилетий по всему миру были проведены многочисленные исследования на животных *in vivo* и клинические испытания на людях, чтобы изучить многообещающую роль эврикомы длиннолистной в лечении различных мужских сексуальных расстройств, которые включают эректильную дисфункцию, мужское бесплодие, низкое либидо и низкий уровень тестостерона [26–28]. По мнению ряда исследователей, эврикома длиннолистная является эффективной естественной альтернативой тестостерон-заместительной терапии и безопасно восста-



Рис. 2. Основные эффекты флавоноидов эврикомы длиннолистной [26–30]

навливает сывороточный уровень тестостерона у мужчин, тем самым значительно улучшая их сексуальное здоровье, здоровье костей и физическое состояние [29, 30] (рис. 2).

В 2017 г. были опубликованы первые и пока единственные систематический обзор и метаанализ, обобщившие данные доступной научной литературы о клинических испытаниях на людях, которые бы выявили клиническую значимость и терапевтическую целесообразность применения флавоноидов эврикомы длиннолистной для улучшения мужского сексуального здоровья. Систематический обзор был сосредоточен на базах данных Medline, Wiley Online Library, BioMed Central, Hindawi, Web of Knowledge, PubMed Central и Google Scholar и включил только клинические исследования на людях, проведенные в период с 2000 по 2014 г. Было обнаружено 150 статей, из которых только 11 исследований отвечали критериям включения (рандомизированные плацебо-контролируемые когортные и пилотные исследования). Все эти исследования продемонстрировали значительное влияние флавоноидов эврикомы длиннолистной на показатели сексуального здоровья мужчин. При этом семь исследований выявили существенную достоверную связь между использованием данного субстрата и положительными результатами лечения мужских сексуальных расстройств, однако остальные четыре исследования не смогли продемонстрировать достоверные результаты улучшения мужского сексуального здоровья [31].

Таким образом, несмотря на то, что влияние большинства растительных флавоноидов на мужское здоровье по-прежнему остается недостаточно исследованным, все большее количество современных исследований показывает, что флавоноиды все-таки способны вмешиваться в синтез и метаболизм половых стероидных гормонов (прежде всего тестостерона и эстрогенов) у мужчин, влияя на их сексуальную и репродуктивную функции. Обобщенный анализ литературы за последние десять лет показывает, что растительные флавоноиды обладают определенным потенциалом в регулировании уровня половых стеро-

идов и их биологических эффектов, главным образом путем вмешательства в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадную ось, периферический синтез и метаболизм андрогенов и эстрогенов, связывание андрогенов с их рецепторами, а также за счет своих прямых антиоксидантных эффектов. Важно отметить, что концентрации флавоноидов в плазме крови для адекватной реакции клеток Лейдига яичек находятся в низком микромолярном диапазоне, который может быть достигнут при высококачественном питании, состоящем в основном из фруктов и овощей. У млекопитающих соответствующая функция клеток Сертоли сильно зависит от уровня андрогенов в яичках для поддержания нормального сперматогенеза. Согласно обобщенным литературным данным, флавоноиды, имеющие 5,7-дигидроксихромен-4-онную основу, обладают доказанной способностью увеличивать экспрессию регуляторного белка StAR, который является начальным и потому наиболее критичным этапом стероидогенеза в клетках Лейдига [32]. Однако остаются нерешенными важные вопросы, связанные с клиническим применением флавоноидов как альтернативной тестостерон-ресторативной терапии, включающие недостаточную изученность их механизмов действия, индивидуальную гетерогенность, взаимодействие пищевых источников флавоноидов и пока недостаточное количество доказательных клинических исследований на людях [32].

### Растительные гликозиды и алкалоиды

Гликозиды – это органические соединения, молекулы которых состоят из двух частей: углеводного (пиранозидного или фуранозидного) остатка и неуглеводного фрагмента (так называемого агликона). Они представляют собой обширную группу органических веществ, встречающихся в растительном (реже в животном) мире и/или получаемых синтетическим путем. Свое название гликозиды получили от греческих слов *glykys* – сладкий и *eidos* – вид, так как при гидролизе они обычно распадаются на сахаристую и несладкую часть. Чаще всего гликозиды встречаются в листьях и цветках растений, реже в других их органах. С химической точки зрения различают несколько групп гликозидов (цианогенные или цианофорные гликозиды, фенолгликозиды, кумарины, оксиантрахиноны, сердечные гликозиды, гликоцианиды, цереброзиды, фитостеролины).

Алкалоиды (от позднелат. *alkali* – щелочь или араб. *al-qali* – растительная зола и древнегреч. εἶδος – вид, облик) – группа азотсодержащих преимущественно гетероциклических органических соединений природного (чаще растительного) происхождения, большинство из которых являются слабыми основаниями. Алкалоиды синтезируются различными живыми организмами, но наиболее широко они распространены в высших растениях, 10–25% которых содержат различные алкалоиды.

Якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris*/трибулус) – однолетнее растение из семейства парнолистниковых, широко распространенное по всему миру и адаптированное для выживания в сухом климате. Растение является инвазивным видом для Северной Америки. *Tribulus terrestris* состоит из следующих компонентов: *протодиосцин*, обычно выступающий как основное биоактивное соединение (до 45% от состава); *диосцин* и *диосгенин*; *трибулозин*; псевдопротодиосцин; сапонины разновидности гитогенина (протодибестин и трибестин); сульфатированные сапонины спиростанол и фуростанол и др. Экстракт якорцев стелющихся (болгарский вариант, содержащий больше протодиосцина) может повышать иммунореактивность андрогенных рецепторов (AR) в среднем на 58% в гипоталамусе крыс (в частности, в паравентрикулярном ядре) при дозировке 5 мг/кг массы тела и применении в течение 8 недель. Также наблюдалось значительное увеличение числа НАДФ-Д-нейронов мозга (на 67%) и повышение уровня NO-синтаз [33]. Что касается людей, то в одних клинических исследованиях было выявлено, что якорцы стелющиеся не влияют на общий уровень тестостерона или лютеинизирующего гормона при употреблении здоровыми мужчинами препарата с 60%-ным содержанием экстракта трибулуса по 200 мг в день. Нужно уточнить, что с учетом изменений площади поверхности тела доза якорцев для приема внутрь 450 мг для человека с массой тела 75–85 кг приравнивается к 30,94 мг/кг при испытаниях на крысах. В ходе предыдущих исследований, использующих экстракт сухих плодов якорцев, отмечается возрастание уровня тестостерона при дозировке 50–100 мг на 1 кг массы тела у крыс, что соответствует 727 мг – 1,45 г плодов якорцев для взрослого человека с массой тела 75–85 кг [34].

В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 30 здоровых мужчин-спортсменов, которые получали добавки трибулуса в дозе 770 мг либо плацебо ежедневно в течение 6 недель. До и после лечения оценивались масса тела, жировая масса, уровни тестостерона и кортизола, а также физическая производительность (пять обычных тренировок дня: приседания на спине, жим лежа, становая тяга, грация). Прием добавок трибулуса не повлиял на улучшение производительности или состава тела у спортсменов-мужчин, а также достоверно не увеличил уровень тестостерона у них [35]. В других клинических исследованиях и тематических обзорах показано, что лекарственные средства на основе *Tribulus terrestris* L. способствуют повышению концентрации андрогенов у мужчин [36, 37]. Этот эффект связывают с протодиосцином, который действует на клетки Сертоли, пролиферацию и рост семенных канальцев, а также модулирует трансформацию тестостерона в 5- $\alpha$ -дигидротестостерон, выполняющий важную роль в реализации репродуктивной функции мужчин [38]. Описанное свойство экстрактов *Tribulus*

terrestris L. подтверждают и другие клинические исследования [39–43]. Однако следует учитывать, что, хотя немногочисленные исследования на людях демонстрируют повышение уровня тестостерона, которое связывают с употреблением добавки якорцев стелющихся, их результаты могут быть недостоверными из-за одновременного использования других добавок. Для оценки влияния трибулуса на уровень тестостерона у человека и животных был проведен электронный поиск литературы с использованием семи баз данных и патентной базы данных по состоянию на август 2013 г. Были включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых участвовали здоровые люди, принимавшие трибулус в качестве единственной или комбинированной добавки, а также исследования на животных с использованием трибулуса в качестве единственного средства лечения у ряда видов. В итоге 11 РКИ соответствовали критериям включения, и их результаты показали, что испытания различались по продолжительности, дозировке и добавкам трибулуса в качестве единственного или комбинированного лечения, что делало невозможным создать метаанализ. Ограниченное число исследований на животных показало значительное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови после введения трибулуса, но этот же эффект у людей отмечался только в тех случаях, когда трибулус был частью комбинированных добавок. Доступная литература об эффективности трибулуса в отношении повышения концентрации тестостерона у людей весьма ограничена и свидетельствует о том, что он неэффективен для повышения уровня тестостерона у людей, поэтому маркетинговые заявления необоснованны [44].

Мукуна жгучая (*Mucuna pruriens*) – тропическое растение рода бобовых, известное как «бархатные бобы», родом из Африки и Азии. Контакт с растением, особенно с молодой листвой и семенными стручками, чреват возникновением очень сильного жжения. Растение используется в сельском хозяйстве и садоводстве и имеет ряд целебных свойств. В состав мукуны входят *леводопа* (предшественник дофамина, главный компонент ее бобов, в конечном итоге образующий адреналин), а также мукунаин (компонент, который вызывает зуд кожи при контакте с мукуной), никотиновая кислота, тетрагидроизохинолиновые алкалоиды, серотонин и его предшественник 5-гидрокситриптофан, различные сапонины, антрахиноны, флавоноиды, терпеноиды, сердечные гликозиды и танины, коэнзим Q10 и никотинамидадениндинуклеотид (НАДН), инозитол, микроэлементы (селен, железо и магний). У крыс, больных сахарным диабетом 2-го типа, при пероральном приеме внутрь 200 мг мукуны жгучей на 1 кг массы тела или ее смеси с двумя другими стимулирующими травами наблюдалось увеличение уровня тестостерона. На людях было проведено только одно исследование мукуны жгучей, в ходе которого у бесплодных мужчин отмечено повышение уровня тестостерона. Однако

неизвестно, может ли мукуна повышать тестостерон у фертильных мужчин [45]. У здоровых бесплодных мужчин при употреблении 5 г экстракта мукуны жгучей в течение трех месяцев повысился уровень тестостерона без влияния на фертильность. Также уровень тестостерона увеличился у фертильных испытуемых с низкой подвижностью сперматозоидов или низким количеством сперматозоидов, причем в большей мере. Уровень тестостерона у испытуемых в контрольной группе возрос с  $4,49 \pm 0,53$  до  $5,72 \pm 0,36$  нг/мл. Предположительно, в механизме действия принимала участие леводопа, которая повышала уровень сывороточного дофамина, противостоящего подавляющему воздействию пролактина на либидо и тестостерон [46]. Данный эффект снижения уровня пролактина у мукуны жгучей был установлен достаточно давно и может быть обусловлен именно повышением уровня дофамина, который в норме является единственным эндогенным блокатором лактотрофов гипофиза, секретирующих пролактин [47, 48].

Пажитник (*Trigonella*) – однолетнее растение семейства бобовых высотой 40–70 см со стержневым корнем. Произрастает повсеместно в Восточной Европе, на Кавказе, в гористых местностях Азербайджана, Армении, Турции, Ирака, Ирана, Средней Азии, встречается также в Египте и Эфиопии. В кулинарных и медицинских целях используют два вида пажитника: пажитник сенной, или греческий (*Trigonella foenum-graecum*), и пажитник голубой (*Trigonella caerulea*). Компоненты семян пажитника включают флавоноиды, алкалоиды, гликозиды кумаринового ряда, витамины, сапонины, D-аспарагиновую кислоту. Наиболее распространенным его алкалоидом является тригонеллин, среди кумаринов – коричная кислота и скополетин. Различные типы экстракта гликозидов пажитника показали андрогенный и анаболический эффект у мужчин. Так, при назначении экстракта пажитника в дозе 500 мг в сутки 100 здоровым добровольцам (возраст 35–60 лет) в течение 12 недель подряд выявлено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления на фоне значительного увеличения уровней свободного и связанного тестостерона через 12 недель лечения. Подвижность сперматозоидов значительно увеличилась через 8 и 12 недель лечения, в то время как аномальная морфология сперматозоидов значительно уменьшилась через 12 недель лечения. Умственная активность, настроение и рефлекторная эрекция также значительно улучшились. Наблюдался возрастной усиливающийся эффект. Кроме того, значительно улучшилось либидо. В анализах крови наблюдалась тенденция к снижению уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, а также тенденция к повышению уровня липопротеинов высокой плотности через 12 недель лечения. Уровень липопротеинов низкой плотности также значительно снизился через 12 недель лечения. Никаких побочных эффектов не наблюдалось [49]. Метаанализ 2020 г. баз

данных PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science и Google Scholar до ноября 2018 г., включивший четыре РКИ, сравнивающих потребление экстракта пажитника и плацебо, показал, что экстракт пажитника оказывает значительное влияние на уровень общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин. Скорее всего, положительные эффекты пажитника наблюдаются за счет повышения уровня лютеинизирующего гормона, увеличения чувствительности к нему яичек и снижения уровня катаболизма тестостерона [50].

### Растительные полипrenoлы

Полипrenoлы являются естественными длинноцепочечными изопреноидными спиртами общей формулы  $H-(C_5H_8)_n-OH$ , где  $n$  – число изопреновых единиц. Любой пренол с более чем четырьмя изопреновыми звеньями является полипренолом. Основными источниками природных полипренолов являются хвойные растения (различные виды ели, пихты, сосны), а также гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.). При этом в смеси длинноцепочечных полипренолов, выделенной из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), преобладают полипrenoлы, сходные по количеству изопреновых единиц с долихолами млекопитающих, которые в свою очередь являются производными полипренолов – 2,3-дигидролипренолами [51].

Одним из наиболее активных полипренолов является *пикногенол*, получаемый из коры разных видов сосен, таких как *Pinus radiata*, *Pinus densiflora* и *Pinus thunbergii*. Пикногенол оказывает достоверное позитивное влияние на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем, снижая выраженность окислительного стресса и улучшая состояние эндотелия сосудов [52, 53]. По своей антиоксидантной активности пикногенол в 50 раз активнее витамина Е и в 20 раз – витамина С [54]. Показано, что пикногенол в сочетании с L-аргинином и D-аспарагиновой кислотой в качестве пищевой добавки эффективен для лечения легкой и умеренной эректильной дисфункции (ЭД) [55].

По данным российских исследователей, длительное пероральное потребление комплекса полипренолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. (12,5 мг/кг в сутки) значительно подавляет развитие простатической интраэпителиальной неоплазии и рака предстательной железы (РПЖ), индуцированных N-метил-N-нитрозомочевинной и смесью эфиров тестостерона у самцов крыс линии Wistar. Несмотря на поисковый характер проведенного эксперимента, полученные результаты могут служить обоснованием для дальнейшего изучения полипренолов в клинических исследованиях по химиопрофилактике РПЖ [56]. Поиск литературы в нескольких электронных базах данных (PubMed, Google Scholar, Medline, Agora и Hinari) с 1972 по 2016 г., проведенный для общей оценки роли полипренолов в лечении ЭД у мужчин, установил наличие у них таких эффектов, как ингибирование L-аргиназы, ацетилхолинэстеразы, ангио-

тензинпревращающего фермента, Rho-киназы II типа, активация эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы, повышение активности ферментов, связанных с синтезом белка-регулятора сиртуин-1, а также ингибирование свободных радикалов/активных форм кислорода, что позволяет сделать вывод о наличии у полипренолов достоверного позитивного влияния на механизмы ЭД [57].

### Эффективность растительных бустеров тестостерона у мужчин с позиций доказательной медицины

Н.О. Santos и соавт. (2019) провели целенаправленный поиск литературы, включающий исследования, опубликованные в базах данных Cochrane, PubMed и Web of Science в период с 2002 по 2018 г. [58]. Согласно полученным данным, использование якорцев стелющихся (*Tribulus*) и маки перуанской (*Lepidium meyenii* Walp, Brassicaceae) не было научно подтверждено повышением уровня тестостерона в сыворотке крови у мужчин. Данные умеренного качества подтверждают использование эврикомы длиннолистной (*Eurycoma longifolia* Jack, Simaroubaceae), мукуны (*Mucuna pruriens* (L.) DC., Fabaceae), ашваганды (*Withania somnifera* (L.) Dunal, Solanaceae), пажитника (*Trigonella foenum-graceum* L., Fabaceae) и черного тмина (*Nigella sativa* L., Ranunculaceae) для увеличения общего тестостерона и улучшения репродуктивных параметров. Данные свидетельствуют об увеличении общего тестостерона при использовании 5000 мг в сутки порошкообразных семян мукуны и корня ашваганды в течение 12-недельного периода у пациентов с олигозооспермией. Применение мукуны было эффективно у пациентов с олигозооспермией для улучшения параметров эякулята, при этом увеличение сперматозоидов на 83,3 млн/мл наблюдалось после использования 5000 мг в сутки порошкообразных семян мукуны в течение 12-недельного периода. Доказательства, подтверждающие использование ползучей пальмы (*Serenoa repens*, (W. Bartram) Small, Agrecaceae) для улучшения здоровья предстательной железы, остаются неоднозначными. Вместе с тем данные, подтверждающие использование африканской сливы (*Pygeum africanum* Hook.f., Rosaceae), крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.),  $\beta$ -ситостеролов, экстрактов пыльцы, лука, чеснока и помидоров, кажутся достоверными и многообещающими. Несмотря на неубедительные доказательства использования якорцев стелющихся (трибулуса) в качестве бустера тестостерона, они могут оказывать благоприятное влияние на параметры спермы у мужчин с идиопатическим бесплодием. Популярные продукты питания (лук, чеснок и помидоры), нутрицевтические средства (экстракт пыльцы и  $\beta$ -ситостеролы) и растительные лекарственные агенты (*Pygeum africanum* и *Urtica dioica*) являются рациональными подходами для поддержания здоровья предстательной железы [58].

М. Kuchakulla и соавт. (2021) опубликовали систематический обзор, цель которого состояла в изучении имеющихся данных об ингредиентах популярных безрецептурных добавок для повышения уровня тестостерона и лечения ЭД на сайтах самых популярных интернет-магазинов (A1 Supplements, Amazon, Vitamin Shoppe и Walmart) [59]. В общей сложности было идентифицировано 37 ингредиентов, и онлайн-база данных PubMed была проанализирована для выявления РКИ, изучающих их эффективность. Ингредиенты были классифицированы на основе количества доказательств с использованием адаптированной версии системы оценки Американской кардиологической ассоциации. В общей сложности авторами было идентифицировано 16 ингредиентов из добавок с тестостероном и 21 из добавок для лечения ЭД. Наиболее распространенными агентами были трибулус, эврикома длиннолистная, цинк, L-аргинин, аспарат, трава горянки и йохимбин. Всего было обнаружено 105 РКИ, в которых изучались идентифицированные выше ингредиенты. При этом только 19% ингредиентов получили оценку убедительности «А» за положительные доказательства в двух или более РКИ. В общей сложности 68% ингредиентов получили оценки убедительности «С» или «D» за противоречие, отрицание или отсутствие доказательств. В целом в отношении 69% ингредиентов добавок для повышения тестостерона и 52% ингредиентов добавок для лечения ЭД имеются опубликованные данные РКИ. Реклама многих мужских добавок утверждает, что они улучшают показатели тестостерона или эректильную функцию, однако при этом существуют весьма ограниченные доказательства эффективности большинства из них [59]. В новом систематическом обзоре 2022 г. авторы использовали поисковые запросы в базах данных Science Direct, PubMed, Scopus, PubMed Central и Scientific и искали статьи, опубликованные в период с 2000 по 2020 г., в которых оценивалась эффективность лекарственных растений, влияющих на выработку спермы и тестостерона у мужчин [60]. Критериям отбора соответствовали 35 РКИ. Основываясь на результатах анализа, травы *Apium graveolens*, *Cinnamomum camphora*, *Cornus mas*, *Satureja khuzestanica*, *Withania somnifera*, *Fumaria parviflora*, *Zingiber officinale*, *Cinnamomum zeylanicum* и *Phoenix dactylifera*, вероятно, могут быть полезны для поддержания мужской репродуктивной системы благодаря своим антиоксидантным эффектам и низкой частоте побочных эффектов [60].

Таким образом, приходится констатировать, что далеко не все заявленные как эффективные фитобустеры тестостерона природные субстанции являются таковыми на самом деле. Доказательная база эффективности их подавляющего большинства у людей на сегодняшний день имеет крайне низкое качество [61], а до 80% рекламируемых так называемых фитобустеров тестостерона вообще не имеют никакой доказательной базы в отношении своих эффектов на стероидогенез у мужчин [62, 63].

## Заключение

Как следует из проведенного доказательного анализа некоторых популярных природных субстанций, которые оппозиционируются в качестве «эффективных фитобустеров тестостерона», на самом деле далеко не все из них демонстрируют заявленные эффекты. Этот факт следует всегда принимать во внимание, планируя прием тех или иных природных субстанций для стабилизации или поддержания уровня эндогенного тестостерона как в спорте, так и в повседневной жизни. Необходимо также помнить: природные бустеры тестостерона действуют только во время их приема, а после отмены все их эффекты исчезают. В любом случае решение о лечении мужского гипогонадизма или гормональными препаратами, или бустерами тестостерона должно приниматься только совместно врачом и пациентом. Безусловно, наиболее эффективными способами коррекции органического (в том числе возрастного) дефицита тестостерона являются медикаментозные методы в рамках тестостерон-ресторативной терапии с индивидуальным подбором дозировок и длительности лечения. Если же мы говорим о так называемом функциональном мужском гипогонадизме (временном снижении стероидогенеза на фоне влияния каких-либо дизрапторов), то в данном случае, очевидно, не стоит спешить «сажать пациента на гормоны». Нужно попытаться исключить имеющиеся дизрапторы с последующей оценкой андрогенного статуса. Если, несмотря на это, имеется дефицит тестостерона, в качестве терапии первой линии (особенно у молодых мужчин) в данной ситуации могут как раз выступать природные бустеры тестостерона, подбираемые индивидуально эмпирическим способом. При наличии клинико-лабораторной позитивной динамики их прием должен быть достаточно продолжительным по времени.

## Литература

1. Corona G., Guaraldi F., Rastrelli G. et al. Testosterone deficiency and risk of cognitive disorders in aging males. *World J. Mens Health.* 2021; 39 (1): 9–18.
2. Park S., Gale S.E., Watson K. The role of testosterone in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiol. Rev.* 2021; 29 (3): 156–161.
3. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Maggi M. Androgens and male sexual function. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 36 (4): 101615.
4. Gagliano-Jucá T., Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (9): 555–574.
5. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Под ред. Е.И. Маевского. Пушино: Synchronobook, 2013. 310 с.
6. Naz S., Imran M., Rauf A. et al. Chrysin: pharmacological and therapeutic properties. *Life Sci.* 2019; 235: 116797.
7. Jeong H.J., Shin Y.G., Kim I.H., Pezzuto J.M. Inhibition of aromatase activity by flavonoids. *Arch. Pharm. Res.* 1999; 22: 309–312.



8. Ciftci O., Ozdemir I., Aydin M., Beytur A. Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats. *Andrology*. 2012; 44: 181–186.
9. Mani R., Natesan V. Chrysin: sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry*. 2018; 145: 187–196.
10. Del Fabbro L., Jesse C.R., de Gomes M.G. et al. The flavonoid chrysin protects against zearalenone induced reproductive toxicity in male mice. *Toxicol.* 2019; 165: 13–21.
11. Missassi G., Dos Santos Borges C., de Lima Rosa J. et al. Chrysin administration protects against oxidative damage in varicocele-induced adult rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 2172981.
12. Dhawan K., Kumar S., Sharma A. Beneficial effects of chrysin and benzoflavone on virility in 2-year-old male rats. *J. Med. Food*. 2002; 5: 43–48.
13. Ha S.K., Moon E., Kim S.Y. Chrysin suppresses LPS-stimulated proinflammatory responses by blocking NF- $\kappa$ B and JNK activations in microglia cells. *Neurosci. Lett.* 2010; 485: 143–147.
14. Gambelunghe C., Rossi R., Somavilla M. et al. Effects of chrysin on urinary testosterone levels in human males. *J. Med. Food*. 2003; 6: 387–390.
15. Martin L.J., Touaibia M. Improvement of testicular steroidogenesis using flavonoids and isoflavonoids for prevention of late-onset male hypogonadism. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (3): 237.
16. Sun J., Wang D., Lin J. et al. Icariin protects mouse Leydig cell testosterone synthesis from the adverse effects of di (2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 378: 114612.
17. Chen M., Hao J., Yang Q., Li G. Effects of icariin on reproductive functions in male rats. *Molecules*. 2014; 19: 9502–9514.
18. Xin Z.C., Kim E.K., Lin C.S. et al. Effects of icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities. *Asian J. Androl.* 2003; 5 (1): 15–18.
19. Samova S., Patel C.N., Doctor H. et al. The effect of bisphenol A on testicular steroidogenesis and its amelioration by quercetin: an in vivo and in silico approach. *Toxicol. Res.* 2018; 7: 22–31.
20. Abarikwu S.O., Farombi E.O. Quercetin ameliorates atrazine-induced changes in the testicular function of rats. *Toxicol. Ind. Health*. 2016; 32: 1278–1285.
21. Cormier M., Ghouili F., Roumaud P. et al. Influence of flavonols and quercetin derivative compounds on MA-10 Leydig cells steroidogenic genes expressions. *Toxicol. In Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA*. 2017; 44: 111–121.
22. King S.R., LaVoie H.A. Gonadal transactivation of STARD1, CYP11A1 and HSD3 $\beta$ . *Front. Biosci. Landmark Ed.* 2012; 17: 824–846.
23. Wang X.J. Natural flavonoids in StAR gene expression and testosterone biosynthesis in Leydig cell aging. In: *Basic and clinical endocrinology up-to-date*. London: In-Tech, 2011.
24. Chen Y.-C., Nagpal M.L., Stocco D.M., Lin T. Effects of genistein, resveratrol, and quercetin on steroidogenesis and proliferation of MA-10 mouse Leydig tumor cells. *J. Endocrinol.* 2007; 192: 527–537.
25. Talbott S.M., Talbott J.A., George A., Pugh M. Effect of Tongkat Ali on stress hormones and psychological mood state in moderately stressed subjects. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2013; 10: 28.
26. Leitão A.E., Vieira M.C.S., Pelegrini A. et al. A 6-month, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the effect of *Eurycoma longifolia* (Tongkat Ali) and concurrent training on erectile function and testosterone levels in androgen deficiency of aging males (ADAM). *Maturitas*. 2021; 145: 78–85.
27. Chan K.Q., Stewart C., Chester N. et al. The effect of *Eurycoma longifolia* on the regulation of reproductive hormones in young males. *Andrology*. 2021; 53 (4): e14001.
28. Chinnappan S.M., George A., Pandey P. et al. Effect of *Eurycoma longifolia* standardised aqueous root extract-Physta® on testosterone levels and quality of life in ageing male subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Food Nutr. Res.* 2021; 65.
29. George A., Henkel R. Phytoandrogenic properties of *Eurycoma longifolia* as natural alternative to testosterone replacement therapy. *Andrology*. 2014; 46 (7): 708–721.
30. Jayusman P.A., Mohamed I.N., Alias E. et al. The effects of quassinoid-rich *Eurycoma longifolia* extract on bone turnover and histomorphometry indices in the androgen-deficient osteoporosis rat model. *Nutrients*. 2018; 10 (7): 799.
31. Thu H.E., Mohamed I.N., Hussain Z. et al. *Eurycoma longifolia* as a potential adoptogen of male sexual health: a systematic review on clinical studies. *Chin. J. Nat. Med.* 2017; 15 (1): 71–80.
32. Hu X., Li X., Deng P. et al. The consequence and mechanism of dietary flavonoids on androgen profiles and disorders amelioration. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022: 1–24. doi: 10.1080/10408398.2022.2090893. Online ahead of print.
33. Nahata A., Dixit V.K. Evaluation of 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity of certain herbs useful as antiandrogens. *Andrology*. 2014; 46 (6): 592–601.
34. Jagadeesan G., Kavitha A.V. Recovery of phosphatase and transaminase activity of mercury intoxicated *Mus musculus* (Linn.) liver tissue by *Tribulus terrestris* (Linn.) (Zygophyllaceae) extract. *Trop. Biomed.* 2006; 23 (1): 45–51.
35. Fernández-Lázaro D., Mielgo-Ayuso J., Del Valle Soto M. et al. The effects of 6 weeks of *Tribulus terrestris* L. supplementation on body composition, hormonal response, perceived exertion, and CrossFit® performance: a randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2021; 13 (11): 3969.
36. Спивак Л.Г., Платонова Д.В., Еникеев Д.В. Результаты сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препаратов Эффекс® Трибулус и Трибестан для пациентов с эректильной дисфункцией. *Урология*. 2018; 2: 54–61.

37. Винаров А.З., Спивак Л.Г., Еникеев Д.В. и др. Перспективы комбинированного применения препаратов Эффекс® Красный корень и Эффекс® Трибулус при хроническом простатите и эректильной дисфункции. Эффективная фармакотерапия. 2018; 3–4: 60–69.
38. Sellandi T.M., Thakar A.B., Baghel M.S. Clinical study of *Tribulus terrestris* Linn. in oligozoospermia: a double blind study. AYU. 2012; 33 (3): 356–364.
39. Дюдюн А.Д., Полион Ю.Н., Довбыш М.А. Эффективность и переносимость препарата Трибестан в комплексном лечении больных урогенитальными инфекциями с нарушением фертильности. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2009; 1–2: 233–239.
40. Герасименко Л.Н. Опыт применения препарата Трибестан в комплексном санаторно-курортном лечении мужчин с нарушениями репродуктивной функции. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 21 (2): 114а–114.
41. Roaiah M.F., El Khayat Y.I., Gamal El Din S.F., Abd El Salam M.A. Pilot study on the effect of botanical medicine (*Tribulus terrestris*) on serum testosterone level and erectile function in aging males with partial androgen deficiency (PADAM). J. Sex. Marital. Ther. 2016; 42 (4): 297–301.
42. Горпинченко И.И., Гурженко А.Ю. Исследование эффективности препарата Трибестан в лечении больных эректильной дисфункцией. Здоровье мужчины. 2008; 3: 89–94.
43. Попов С.В. Применение Трибестана в лечении андрологических заболеваний. РМЖ. 2011; 16: 1013–1020.
44. Qureshi A., Naughton D.P., Petroczi A. A systematic review on the herbal extract *Tribulus terrestris* and the roots of its putative aphrodisiac and performance enhancing effect. J. Diet. Suppl. 2014; 11 (1): 64–79.
45. Rathi S.S. Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extracts. Phytother. Res. 2002; 16 (8): 774–777.
46. Mahajan G.K., Mahajan A.Y., Mahajan R.T. Efficacy of aphrodisiac plants towards improvement in semen quality and motility in infertile males. J. Complement. Integr. Med. 2012; 9: Article 6.
47. Seki T., Kikuyama S. In vitro studies on the regulation of prolactin secretion in the bullfrog pituitary gland. Gen. Comp. Endocrinol. 1982; 46 (4): 473–479.
48. Tahvilzadeh M., Hajimahmoodi M., Toliyat T. et al. An evidence-based approach to medicinal plants for the treatment of sperm abnormalities in traditional Persian medicine. Andrology. 2016; 48 (8): 860–879.
49. Sankhwar S.N., Kumar P., Bagchi M. et al. Safety and efficacy of Furosap®, a patented *Trigonella foenum-graecum* seed extract, in boosting testosterone level, reproductive health and mood alleviation in male volunteers. J. Am. Coll. Nutr. 2021; 1–9. doi: 10.1080/07315724.2021.1978348. Online ahead of print.
50. Mansoori A., Hosseini S., Zilae M. et al. Effect of fenugreek extract supplement on testosterone levels in male: a meta-analysis of clinical trials. Phytother. Res. 2020; 34 (7): 1550–1555.
51. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипrenoлов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013; 11 (4): 44–53.
52. Malekahmadi M., Moghaddam O.M., Firouzi S. et al. Effects of pycnogenol on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol. Res. 2019; 150: 104472.
53. Pourmasoumi M., Hadi A., Mohammadi H., Rouhani M.H. Effect of pycnogenol supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Phytother. Res. 2020; 34 (1): 67–76.
54. Schoonees A., Visser J., Musekiwa A., Volmink J. Pycnogenol(®) for the treatment of chronic disorders. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (2): CD008294.
55. Aoki H., Nagao J., Ueda T. et al. Clinical assessment of a supplement of Pycnogenol® and L-arginine in Japanese patients with mild to moderate erectile dysfunction. Phytother. Res. 2012; 26 (2): 204–207.
56. Муразов Я.Г., Ньюганен А.О., Артемьева А.С. Оценка химиофилактического потенциала полипrenoлов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar. Вопросы питания. 2021; 90 (3): 104–115.
57. Eleazu C., Obianuju N., Eleazu K., Kalu W. The role of dietary polyphenols in the management of erectile dysfunction – mechanisms of action. Biomed. Pharmacother. 2017; 88: 644–652.
58. Santos H.O., Howell S., Teixeira F.J. Beyond tribulus (*Tribulus terrestris* L.): the effects of phytotherapies on testosterone, sperm and prostate parameters. J. Ethnopharmacol. 2019; 235: 392–405.
59. Kuchakulla M., Narasimman M., Soni Y. et al. A systematic review and evidence-based analysis of ingredients in popular male testosterone and erectile dysfunction supplements. Int. J. Impot. Res. 2021; 33 (3): 311–317.
60. Boroujeni S.N., Malamiri F.A., Bossaghzadeh F. et al. The most important medicinal plants affecting sperm and testosterone production: a systematic review. JBRA Assist. Reprod. 2022; 26 (3): 522–530.
61. Balasubramanian A., Thirumavalavan N., Srivatsav A. et al. Testosterone imposters: an analysis of popular online testosterone boosting supplements. J. Sex. Med. 2019; 16 (2): 203–212.
62. Gomella L.G. boosting free testosterone with OTC natural supplements: be careful what you wish for. Can. J. Urol. 2020; 27 (1): 10067.
63. Clemesha C.G., Thaker H., Samplaski M.K. ‘Testosterone Boosting’ supplements composition and claims are not supported by the academic literature. World J. Mens Health. 2020; 38 (1): 115–122.