

4
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2016

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.69

В.Ю. Старцев¹, Е.А. Киселев², С.В. Рищук³

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Медицинский центр «УРО-ПРО Краснодар», Краснодар, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены достижения и противоречивые моменты ранней диагностики синдрома возрастного гипогонадизма или андрогенодефицита у мужчин. Проведено сопоставление результативности клинического и лабораторного обследования мужчин при ранней диагностике андрогенного дефицита. Сделан вывод о недостаточности определения уровня тестостерона в крови при диагностике данной патологии. Ряд исследований демонстрирует более высокую информативность пробной терапии с использованием клинических вопросников в качестве критерия её эффективности.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, ранняя диагностика, уровень тестостерона, вопросники.

V.J. Starcev¹, E.A. Kiselev², S.V. Rishchuk³

PROBLEMATIC ISSUES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ANDROGEN DEFICITS IN OLDER MALES

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

² Medical center «URO-PRO Krasnodar», Krasnodar, Russia

³ North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

This review article presents the achievements and controversial moments early diagnosis of the syndrome of age-related hypogonadism or androgenodeficiency in men. A comparison of the effectiveness of clinical and laboratory examination of men in the early diagnosis of androgen deficiency. The conclusion about the failure determination of the level of testosterone in the blood in the diagnosis of this disease. A number of studies demonstrating higher information value of the trial therapy using clinical questionnaires as a criterion of its effectiveness.

Keywords: age-related androgen deficiency, early diagnosis, testosterone levels, questionnaires.

Результаты популяционных исследований свидетельствуют об увеличении численности жителей России, достигших пожилого возраста [1]. Одним из заболеваний, взаимосвязанным со старением организма мужчины, признан возрастной гипогонадизм (ВГГ) или возрастной андрогенный дефицит. Сексуальные и ментальные проявления у пожилых мужчин в сочетании со снижением их работоспособности существенно нарушают качество жизни

и характер семейных и психосоциальных отношений [17]. Публикации последних лет позволили расширить представления о вкладе ВГГ в развитие комплекса заболеваний, связанных с пожилым возрастом. Например, выявлена тесная связь ВГГ с развитием метаболического синдрома [11]. Причинно-следственный характер этой связи был подтвержден фактами возникновения инсулинорезистентности после индукции гипогонадного состояния [5] и благоприятным влиянием тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) на углеводный и жировой обмен [16]. По данным современных исследований, развитие метаболического синдрома является ранним проявлением ВГГ [11]. Подтверждена взаимосвязь дефицита тестостерона с кардиоваскулярным риском [4]. Определены связь ВГГ с депрессией и положительное влияние ТЗТ на ее симптомы [9]. Снижение уровня андрогенов и их конверсии в эстрадиол приводит к снижению минеральной плотности костей у пожилых мужчин [2]. Двукратное снижение смертности гипогонадных мужчин, получавших ТЗТ, в целом иллюстрирует степень разрушительного влияния андрогенного дефицита [27].

Андрогенный дефицит диагностируется при наличии характерных субъективных и объективных клинических признаков, а также снижения концентрации тестостерона в крови. Подход, отраженный в официальных руководствах, определяет пороговые уровни андрогенов, подтверждающие наличие андрогенного дефицита: общий тестостерон – менее 12,1 нмоль/л или свободный – менее 243 пмоль/л [8]. Поэтому при уровнях общего тестостерона более 12,1 нмоль/л или свободной его фракции более 243 пмоль/л применение препаратов тестостерона не рекомендовано. Использование клинических анкет и вопросников не рекомендовано ввиду их недостаточной способности выявлять пациентов с надпороговыми уровнями общего тестостерона [8].

Один из общепринятых подходов включает комплекс симптомов, наиболее характерный для синдрома гипогонадизма – снижение эректильной функции, частоты утренних эрекций и сексуальных фантазий. По мнению ряда авторов, при постановке диагноза возрастного гипогонадизма у мужчин необходимо минимизировать гипердиагностику [31] так как эректильная дисфункция (как один из основных симптомов триады) может иметь васкулогенное, нейрогенное, психогенное и ятрогенное происхождение [12]. После

исключения других заболеваний, которые могут сопровождаться эректильной дисфункцией, последняя может быть проявлением возрастного андрогенного дефицита однако на более поздних стадиях его формирования [32]. Поэтому предпочтение в этом случае отдаётся определению мужских половых гормонов в крови, независимо от того, что нарушается принцип комплексного подхода в оценке указанной патологии у данного контингента больных и затрудняет раннюю диагностику ВГГ [33].

Другой подход отдаёт приоритет симптомам и клиническим признакам заболевания, требуя индивидуальной оценки из-за наличия существенных проблем в лабораторной верификации гипогонадизма. В качестве аргументов в пользу данного подхода обращают на себя внимание следующие:

1. Недостаточная точность измерения концентрации тестостерона.

В настоящее время распространено прямое измерение тестостерона в сыворотке, использующее специфические антитела. Источником погрешности данной методики является перекрестная чувствительность антител к другим стероидам крови [24]. Современные методики, сочетающие хроматографическое разделение с тандемной масс-спектрометрией, лишены проблемы перекрестной чувствительности. Тем не менее, при их применении также были отмечены существенные отклонения точности результатов измерений, связанные с отсутствием стандартизации [30].

2. Наличие свободной и связанной форм тестостерона. Увеличение с возрастом выработки глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), играет значительную роль в формировании андрогенного дефицита [3].

3. Особенность метаболизма тестостерона. Уровни тестостерона не являются точным отражением андрогенного статуса, так как для части тканей тестостерон является прогормоном, требующим конверсии в дигидротестостерон [19].

4. Влияние внешних факторов на продукцию тестостерона. Употребление пищи перед взятием крови, избыток массы тела, физические перегрузки, состояние стресса, работа ночью и употребление алкоголя снижают секрецию тестостерона [25]. В популяционных исследованиях учитываются часовые и суточные циркадные ритмы выработки тестостерона, однако не принимаются во внимание годовые колебания, вариация которых может достигать 31% [28]. Этнические различия уровней андрогенов достигают 28% [13]. Иначе говоря, су-

ществует целый ряд широко распространенных, но не учитываемых факторов, способных повлиять на точность определения минимального значения тестостерона, ниже которого можно уже говорить о гипогонадизме.

5. Последовательное развитие симптомов гипогонадизма. Изучение клинической картины гипогонадизма определило различие нижнего порога уровня тестостерона для разных органов и систем в достаточно широком его диапазоне – от 8 до 15 нмоль/л [32].

6. Индивидуальные вариации уровней андрогенов. В исследованиях пациентов, получающих тестостерон-заместительную терапию [10, 18], были выявлены значительные индивидуальные различия пороговых уровней андрогенов, от которых зависели клинические проявления гипогонадизма. Так по данным T.G. Travison и соавторов [29], выраженность либидо не позволила достоверно предсказать содержание андрогенов у отдельно взятых мужчин.

Целый ряд исследований подтверждает приоритетную значимость клинических симптомов ВГГ. Так, исходная выраженность симптоматики, оценивавшаяся по шкале AMS (таблица, [14]), оказалась фактором, определившим результативность тестостерон-заместительной терапии в 96% случаев [20]. В аналогичном исследовании исходные концентрации общего тестостерона не являлись предиктором успешности лечения [15]. Наличие или отсутствие симптомов по шкале ADAM зависело от результатов заместительной гормонотерапии [23] и не коррелировало с исходными уровнями общего и биодоступного тестостерона [6].

Исходя из результатов исследований, демонстрирующих надежность клинических вопросников и индивидуальную вариативность порога гипогонадизма, можно говорить о недостаточной диагностической надежности лабораторного подтверждения возрастного андрогенного дефицита у мужчин по определению уровня тестостерона в сыворотке крови.

Опрос группы мировых экспертов в области мужского гипогонадизма показал, что большинство из них применяют пробную терапию у пациентов с симптомами гипогонадизма при нормальных уровнях общего тестостерона в случаях подтверждения наличия различных генетически детерминированных модификаций рецептора андрогенов, снижения конверсии тестостерона в дигидротестостерон, изолированного повышения уровня лютеинизирующего гормона и повышенного связывания андрогенов с ГСПГ [22].

Таблица. AMS опросник симптомов старения мужчины [14]

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «нет».						
Симптомы:		нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
Баллы:		1	2	3	4	5
1.	Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Боли в сочленениях и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в сочленениях, боли в пояснице, боли по всей спине)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Проблемы со сном (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Тревожность (приступы паники)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Физическое истощение/упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания настроения, чувство бесполезности)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Ощущение, что жизненный пик пройден	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Уменьшение роста бороды	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Снижение способности и частоты сексуальных отношений	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Снижение количества утренний эрекций	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Снижение сексуального желания / либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы?		да <input type="checkbox"/>			нет <input type="checkbox"/>	
Если «да», опишите: _____		Большое спасибо за сотрудничество.				

Примечания: баллы 17-26 – симптомы не выражены; 27-36 – симптомы слабо выражены; 37-49 – симптомы средней выраженности; более 50 – симптомы резко выражены.

Такой подход стал привлекать внимание по мере накопления сведений о проблемах и противоречиях лабораторной верификации возрастного андрогенного дефицита у мужчин [7, 21].

Пробную терапию целесообразно применять преимущественно на начальных стадиях гормональной недостаточности, когда появляются первые симптомы, а уровень тестостерона находится в референтных пределах. Динамику симптомов необходимо оценить в процессе пробного лечения. По сводным данным, либидо, активность, мотивация и депрессия отвечают на лечение через 3 недели; мышечная сила, эритропоэз, углеводный и жировой обмен – через 3 месяца, улучшение эрекции наступает только в период от 6 недель до 12 месяцев [26].

На текущий момент отсутствуют как стандарты пробной терапии в целом, так и способы оценки ее результатов. Вопросник AMS [14], разработанный для количественной оценки тяжести симптомов гипогонадизма, теоретически отвечает этой задаче (таблица). Так, его чувствительность при оценке эффективности трехмесячной терапии гипогонадных мужчин составила 89% [20]. Однако его использование в качестве основного критерия начала и эффективности заместительной гормонотерапии у мужчин на ранних стадиях возрастного гипогонадизма требует дальнейшего клинического анализа на больших выборках пациентов.

Таким образом, анализ литературы, посвященный диагностике возрастного гипогонадизма, демонстрирует существование двух точек зрения на возможности его ранней верификации в клинической практике. Оба подхода подкреплены результатами многочисленных исследований. Противоречия между ними относятся, в первую очередь, к диагностике ранних проявлений данного синдрома. Дальнейшие исследования призваны устранить пробел в этой части.

На наш взгляд, первоочередной задачей является выработка наиболее чувствительных критериев эффективности пробной терапии на ранних стадиях андрогенного дефицита у мужчин пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / LITERATURA

1. Население России 2013: двадцать первый ежегодный демографический доклад / Отв. ред. С.В. Захаров; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2015: 428. / *Naselenie Rossii 2013: dvadcat' pervyj ezhegodnyj demograficheskij doklad / Otv. red. S.V. Zaharov; Nac. issled. un-t «Vysshaja shkola jekonomiki».* М.: Izd. dom Vys-shej shkoly jekonomiki, 2015: 428.

2. Aguirre L.E., Colleluori G., Fowler K.E. et al. High aromatase activity in hypogonadal men is associated with higher spine bone mineral density, increased truncal fat and reduced lean mass. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(2): 2167-2174.
3. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89 (12): 5920-5926.
4. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A. et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(10): 3007-3019.
5. Basaria S., Muller D.C., Carducci M.A. et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who received androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006. 106: 581-588.
6. Black A.M., Day A.G., Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU Int.* 2004. 94(7): 1066-1070.
7. Carruthers M., Trinick T.R., Wheeler M.J. The validity of androgen assays. *The Aging Male.* 2007. 10(3): 165-172.
8. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology. 2015. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015>.
9. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J. Sex. Med.* 2010. 7: 2572-2582.
10. Gooren L.J. Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch. Sex. Behav.* 1987. 16(6): 463-473.
11. Haring R., Volzke H., Felix S.B. et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes.* 2009. 58(9): 2027-2031.
12. Hatzimouratidis I., Eardley F., Giuliano I. et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. 2015. URL.: http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR1.pdf
13. Heald A.H., Ivison F., Anderson S.G. et al. Significant ethnic variation in total and free testosterone concentration. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003.58: 262-266.
14. Heinemann L.A.J., Zimmermann T., Vermeulen A. et al. A new "Aging Male's Symptoms" (AMS) rating scale. *Aging Male.* 1999. 2: 105-114.
15. Heinemann LA, Moore C, Dinger JC, Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2006. 4: 23.
16. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Aging Male.* 2008. 11(2): 57-61.
17. Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2005.26(6):833-876.
18. Kelleher S., Conway A.J., Handelsman D.J. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004.89(8):3813-3817.
19. Luke M.C., Coffey D.S.. The male sex accessory tissues: structure, androgen action, and physiology. In: Knobil E., Neill J.D. et al. *The physiology of reproduction.* 2nd ed. Raven Press. 1994.1:1435-1487.
20. Moore C., Huebler D., Zimmermann T. et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur. Urol.* 2004.46(1):80-87.

21. Morales A., Spevack M., Emerson L. et al. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male*. 2007.10(2):57-65.
22. Morgentaler A., Khera M., Maggi M., Zitzmann M. Commentary: Who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions. *J. Sex. Med.* 2014.11(7): 1636-4165.
23. Morley J.E., Charlton E., Patrick P. et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2000.49(9): 1239-1242.
24. Owen W.E., Rawlins M.L., Roberts W.L. Selected performance characteristics of the Roche Elecsys testosterone II assay on the Modular analytics E 170 analyzer. *Clin. Chim. Acta*. 2010. 411(5): 1073-1079.
25. Paduch D.A., Brannigan R.E., Fuchs E.F. et al. The laboratory diagnosis of testosterone deficiency. *Urology*. 2014. 83: 980-988.
26. Saad F., Aversa A., Andrea M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved *Eur J Endocrinol*. 2011. 165(5): 675-685.
27. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(6): 2050-2058.
28. Svartberg J., Jorde R., Sundsfjord J. et al. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003.88(7): 3099-3104.
29. Travison T.G., Morley J.E., Araujo A.B. et al. The Relationship between Libido and Testosterone Levels in Aging Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(7): 2509-2513.
30. Vesper H.W., Bhasin S., Wang C. et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*. 2009.74(6): 498-503.
31. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *New Engl. J. Med.* 2010. 8(363): 123-135.
32. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006.91(11): 4335-4343.
33. Zitzmann M. Testosterone deficiency and treatment in older men: definition, treatment, pitfalls. *Asian J. Androl.* 2010.12(5): 623-625.

Поступила 23.12.2016

(Контактная информация:

Старцев Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России; адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; тел. +79219427940, doc.urolog@gmail.com;

Киселев Евгений Алексеевич – врач-уролог Медицинского центра «УРО-ПРО Краснодар»; адрес: г. Краснодар, ул. Армавирская, д. 60; тел. +79615861427; e-mail: ekiselev219@gmail.com;

Рищук Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: +7 911 232-85-63, e-mail: s.rishchuk@mail.ru)

Образец ссылки на статью:

Старцев В.Ю., Киселев Е.А., Рищук С.В. Проблемные вопросы ранней диагностики андрогенного дефицита у мужчин пожилого возраста. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. 4: 8с. [Электронный ресурс]. (URL: [http:// elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-4/Articles/VJS-2016-4.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-4/Articles/VJS-2016-4.pdf)).