

DOI: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-37-48>

Практические аспекты лабораторного мониторинга эстрогенов у мужчин

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков², И.В. Емельянова³, А.В. Смирнов⁴

¹Медицинский центр «Тандем-Плюс»; Россия, 150000 Ярославль, Первомайский переулок, 3В;

²Клиника «Hormone Life»; Россия, 123022 Москва, ул. 1905 года, 23;

³Школа Медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690922 Владивосток, остров Русский, п. Аякс, 10, корп. 25;

⁴СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

С момента открытия эстрогенов в 30-х годах XX в. научно-практический интерес к ним был связан исключительно с вопросами женской эндокринологии, а физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин ввиду исторически сложившейся трактовки роли этих стероидов исключительно лишь как женских половых гормонов долгое время оставались практически не изученными. Однако согласно классической теории стероидогенеза эстрогены являются конечным продуктом данного биохимического процесса, а тестостерон, помимо своих известных самостоятельных функций в мужском организме, выступает также в роли их биохимического прекурсора. Поэтому нормальная эндокринология половых стероидов у мужчин в принципе невозможна без участия эстрогенов, и в течение последних десятилетий накоплены убедительные научные данные, свидетельствующие о важных физиологических функциях эстрогенов в мужском организме.

В обзорной статье на основе данных литературы последних лет кратко рассматриваются ключевые аспекты клинической эндокринологии эстрогенов у мужчин и более подробно – современные возможности методов лабораторного мониторинга эстрогенов в сыворотке крови у мужчин и некоторые диагностические инструменты, позволяющие более полноценно и объективно интерпретировать результаты лабораторных методов определения эстрогенов, в частности соотношение тестостерон/эстрадиол. Показано, что расчет этого соотношения является более надежным методом оценки нарушений обмена эстрогенов в рутинной клинической практике, чем раздельное определение уровней половых стероидов в сыворотке крови, и может рассматриваться как важный маркер различных заболеваний у мужчин.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, эстрогены, гиперэстрогемия, сывороточный эстрадиол, соотношение тестостерон/эстрадиол

For citation: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Емельянова И.В., Смирнов А.В. Практические аспекты лабораторного мониторинга эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):37–48. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-37-48>

Practical aspects of laboratory monitoring of estrogens in men

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², I.V. Emelyanova³, A.V. Smirnov⁴

¹Medical Center “Tandem-Plus”; 3V Pervomaisky Ln., Yaroslavl 150000, Russia;

²“Hormone Life” Clinic; 23 1905 Goda St., Moscow 123022, Russia;

³School of Medicine, Far Eastern Federal University; Bld. 25, 10 Ajax village, Russian Island, Vladivostok 690922, Russia;

⁴St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 3 Dynamo Avenue, St. Petersburg 197110, Russia

Contact: Igor Adamovich Tyuzikov phoenix-67@list.ru

Since the discovery of estrogens in the 30s of the XX century, scientific and practical interest in them has been concentrated exclusively from the standpoint of female endocrinology, and the physiology and pathophysiology of estrogens in men, due to the historically established interpretation of the role of these steroids exclusively as female sex hormones, have remained practically unexplored for a long time. However, according to the classical theory of steroidogenesis, estrogens are the end product of this biochemical process, and testosterone, in addition to its well-known independent

functions in the male body, also acts as their biochemical precursor. Therefore, normal endocrinology of sex steroids in men is in principle impossible without the participation of estrogens, and over the past decades, convincing scientific data have been accumulated indicating important physiological functions of estrogens in the male body.

The review article, based on the literature of recent years, briefly examines the key aspects of clinical endocrinology of estrogens in men and describes in more detail the modern possibilities of methods for laboratory monitoring of estrogens in blood serum in men and some diagnostic tools that allow a more complete and objective interpretation of the results of laboratory methods for determining estrogens, in particular, testosterone/estradiol ratio. It is shown that the calculation of this ratio is a more reliable method for assessing estrogen metabolism disorders in routine clinical practice than the separate determination of serum levels of sex steroids, and can be considered as an important marker of various diseases in men.

Keywords: laboratory diagnostics, estrogens, hyperestrogenemia, serum estradiol, testosterone/estradiol ratio

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Emelyanova I.V., Smirnov A.V. Practical aspects of laboratory monitoring of estrogens in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):37–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-37-48>

Введение

Общепризнано, что тестостерон является основным половым стероидом у мужчин, который критически необходим для обеспечения самого широкого спектра физиологических процессов в мужском организме, включая репродуктивную, сексуальную и когнитивную функции, регуляцию поведения и психоэмоциональной сферы, все виды обмена веществ, композиционный состав тела, функции сердечно-сосудистой, костно-мышечной и мочеполовой систем [1–4]. Дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм) сегодня трактуется как клинико-биохимический синдром недостаточности секреции и/или эффектов тестостерона, который характеризуется полиморфной клинической картиной (в силу универсальности эффектов тестостерона), подтвержденной низким уровнем сывороточного общего тестостерона (<12,1 нмоль/л или <3,46 нг/мл) при проведении как минимум двукратных его лабораторных измерений с помощью чувствительных методов или низким уровнем расчетного свободного тестостерона (<225–243–347 пмоль/л – не достигнуто общего консенсуса) [5, 6].

В настоящее время существуют различные подходы к медикаментозной коррекции мужского гипогонадизма, зависящие, прежде всего, от его эндокринологического варианта – уровня поражения (гипергонадотропный (первичный), гипогонадотропный (вторичный), нормогонадотропный гипогонадизм), – который диагностируют на основании одновременного определения в крови наряду с уровнем общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), необходимых для расчета уровня свободного тестостерона, также и уровня лютеинизирующего гормона [5, 6]. Кроме того, всем пациентам рекомендуется определение уровней пролактина и тиреотропного гормона в сыворотке крови, поскольку симптомы гиперпролактинемии и гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами мужского гипогонадизма [7]. Таким образом, диагностические алгоритмы при мужском гипо-

гонадизме в настоящее время достаточно четко и доказательно регламентированы многочисленными клиническими рекомендациями различных мировых, континентальных и отечественных научных сообществ [5–7].

Однако ни в одном из рекомендательных документов не говорится о крайне важной научно-прикладной проблеме, связанной с другой, не менее важной группой половых стероидов, нарушения обмена которых часто либо имеют место у гипогонадных мужчин исходно, сосуществуя с дефицитом тестостерона или даже являясь одним из патогенетических механизмов так называемого функционального мужского гипогонадизма, либо индуцируются и усугубляются на фоне медикаментозной нормализации уровня тестостерона – независимо от вида гормональной терапии (при тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) препаратами экзогенного тестостерона или тестостеронстимулирующей терапии препаратами хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) как наиболее доказанных и эффективных вариантов восстановления нормального уровня тестостерона у мужчин в клинической практике). Речь идет об эстрогенах у мужчин, клинические аспекты физиологии и патофизиологии которых долгие десятилетия оставались практически не изученными, а данные о них противоречивыми, чему во многом способствовало до сих пор бытующее мнение, что эстрогены – исключительно женские половые гормоны, которые не только не нужны в мужском организме, но и вредят ему. Однако современные данные литературы свидетельствуют о том, что это научный миф, поскольку ненормально низкие и/или ненормально высокие уровни эндогенных эстрогенов у мужчин достоверно ассоциируются с различными проблемами мужского здоровья [8–10].

Наиболее распространенным нарушением обмена эстрогенов у мужчин в клинической практике является гиперэстрогемия, отношение исследователей и клиницистов к которой до сих пор остается неодно-



Рис. 1. Эволюция научного изучения эстрогенов у мужчин [14]

Fig. 1. Evolution of the scientific study of estrogens in men [14]

значным, а порой и противоречивым, как и к роли эстрогенов в мужском организме в целом [11–13]. Однако анализ эволюции исследований в области физиологии и патофизиологии эстрогенов у мужчин позволяет утверждать, что эстрогены в норме и при патологии являются одними из ключевых гормональных игроков на поле мужской эндокринологии, и игнорировать их эффекты ни в коем случае нельзя (рис. 1) [14].

Краткая клиническая эндокринология эстрогенов у мужчин

Термин «эстрогены» относится к половым стероидным гормонам (натуральным или синтетическим), способным взаимодействовать со специфическими эстрогеновыми рецепторами (ER) в клетках-мишенях, которые у мужчин и женщин представлены двумя типами: ER-α и ER-β, по сути являющимися в определенной степени функциональными антагонистами (стимуляция ER-α чаще ассоциируется с усилением воспаления, пролиферации и канцерогенеза в клетках-мишенях, а стимуляция ER-β сопровождается протекторной активностью – уменьшением воспаления, пролиферации и канцерогенеза в клетках-мишенях) [15, 16]. У млекопитающих и человека основными эндогенными фракциями эстрогенов являются эстрон (E1), 17β-эстрадиол (E2) и эстриол (E3), причем 17β-эстрадиол имеет наибольший удельный вес среди них и является наиболее активной фракцией циркулирующих эстрогенов у обоих полов. У мужчин эстрогены в основном образуются в периферических тканях из циркулирующих андрогенов, главным образом в яичках, жировой и мышечной ткани [15, 16]. Ключевым этапом в биосинтезе эстрогенов является ароматизация андростендиона и тестостерона с образованием эстрона и эстрадиола соответственно, которая находится под контролем фермента ароматазы [17]. Ароматаза представляет собой ферментный комплекс монооксигеназы (цитохрома P450), присутствующий в гладком эндоплазматическом ретикулуме клеток, который действует посредством трех последовательных реакций гидроксирования, а конечной реакцией является собственно ароматизация кольца андрогенов (рис. 2) [18].

У мужчин ежедневно вырабатывается примерно 50 мкг эстрадиола: около 5–10 мкг – в яичках (от 10 до 20 % от общего количества), а остальные 40–45 мкг (от 80 до 90 %) – в периферических тканях (жировая ткань, мышцы, грудные железы, головной мозг, печень и кости), в которых экспрессируется фермент ароматаза [19]. Как известно, основной метаболизм тестостерона в организме происходит по трем ключевым механизмам: трансформация в 5α-дигидротестостерон с усилением андрогенных эффектов; трансформация в этиоханолон (биологическая инактивация) и трансформация (ароматизация) в эстрогены с появлением новых физиологических эффектов [19]. Глубинный

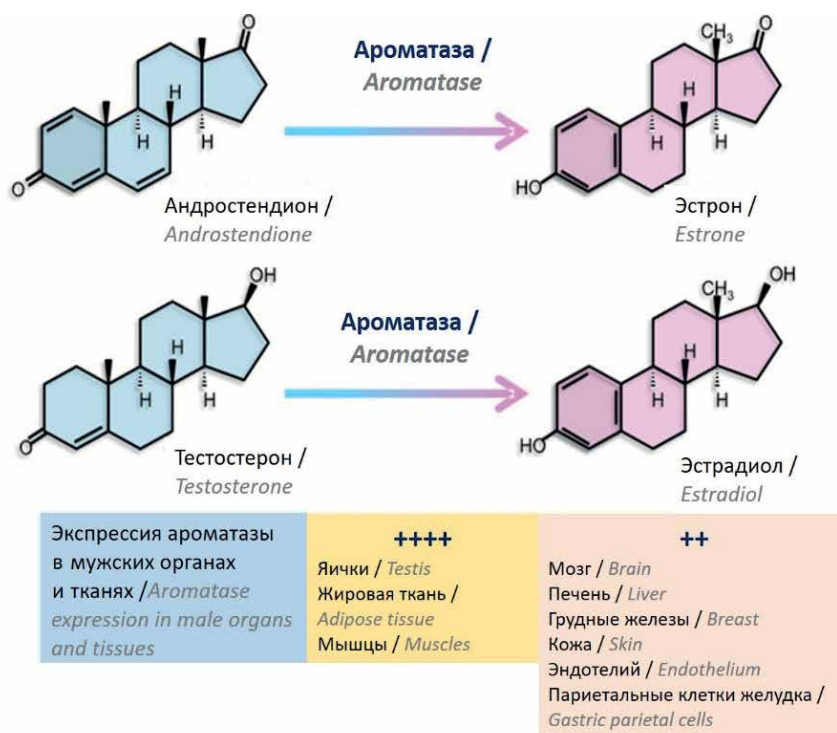


Рис. 2. Схема ароматизации андрогенов в эстрогены [17, 18]
Fig. 2. Scheme of aromatization of androgens into estrogens [17, 18]

биологический смысл ароматизации андрогенов в эстрогены состоит в том, что андрогены (прежде всего, тестостерон) проявляют свои полифункциональные эффекты не только через специфические андрогеновые рецепторы, реализуя свои прямые (непосредственные) физиологические эффекты, но и через рецепторы ER- α и ER- β , реализуя свои косвенные (опосредованные) новые физиологические эффекты, для чего эндогенный тестостерон в организме должен обязательно биотрансформироваться в эстрогены, являющиеся конечной точкой стероидогенеза, в отличие от тестостерона, который с позиций стероидогенеза рассматривается как биохимический прекурсор эстрогенов (рис. 3) [19].

Аналогичная ситуация происходит и при медикаментозной компенсации дефицита тестостерона как препаратами экзогенного тестостерона, которые все сегодня являются ароматизирующимися соединениями, так и на фоне стимуляции эндогенного тестостерона с применением препаратов ХГЧ, когда ароматизации подвергается стимулированный эндогенный тестостерон, — повышение пула циркулирующих андрогенов в норме непременно сопровождается синхронными изменениями (чаще повышением) уровня эндогенных эстрогенов по простой биохимической причине: много тестостерона (исходный субстрат (прекурсор) для эстрогенов) — много эстрогенов (конечных продуктов реакции ароматизации, которая с биохимической

точки зрения является необратимой). И этот феномен является физиологическим до тех пор, пока уровни циркулирующих эстрогенов остаются в рамках неких «нормальных» для мужчин референсных значений, которые не входят в функциональный конфликт с уровнем циркулирующих андрогенов [20, 21]. В этой связи вспоминается известная фраза общепризнанного лидера в андрологии и пионера ТЗТ в мире Малколма Карузерса, который в своем бестселлере «Революция тестостерона» написал, что «тестостерон — это король гормонов и гормон королей» [22]. Если исходить из его логики, то можно так представить физиологическую роль эстрогенов у мужчин: тестостерон — король гормонов, а эстрогены — его свита, без которой король не может, но которая всегда должна быть позади, а не впереди короля, не мешая его величественному шествию.

Здесь возникает целый ряд важнейших вопросов. Нужно ли вообще учитывать эффект ароматизации тестостерона в эстрогены в клинической практике, ведь ни в одном из современных гайдлайнов по мужскому гипогонадизму опции лабораторного мониторинга эстрогенов вообще не предусмотрены? Какие уровни циркулирующих эстрогенов у мужчин можно считать «нормальными»? Будут ли уровни циркулирующих эстрогенов одинаковыми у мужчин разного возраста и различного метаболического статуса? Какие современные диагностические инструменты помогают наиболее объективно изучать обмен эстрогенов

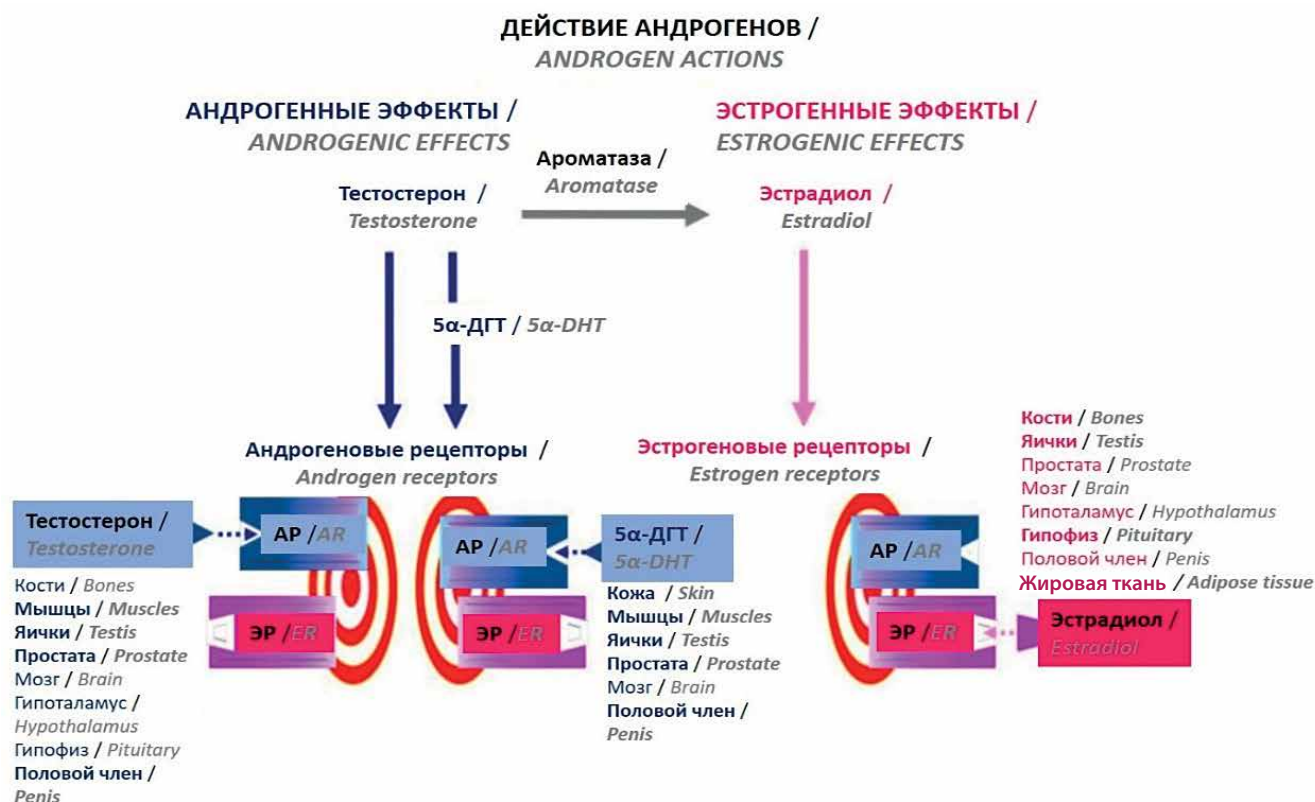


Рис. 3. Андрогенные (прямые) и эстрогенные (опосредованные ароматизацией в эстрогены) эффекты тестостерона у мужчин [19]. 5α-ДГТ – 5α-дигидротестостерон; AR – андрогеновые рецепторы; ЭР – эстрогеновые рецепторы

Fig. 3. Androgenic (direct) and estrogenic (mediated by aromatization into estrogens) effects of testosterone in men [19]. 5α-DHT – 5α-dihydrotestosterone; AR – androgen receptors; ER – estrogen receptors

у мужчин, у которых, в отличие от женщин, следует ожидать более низких уровней циркулирующих эстрогенов, а значит, потенциально высоких погрешностей их определения в сыворотке крови? Анализ современной литературы показывает, что ответов на многие вопросы до сих пор нет, а имеющиеся данные недостаточны, неоднозначны и порой противоречивы, что не позволяет надежно опираться на них в рутинной клинической практике.

Диагностические аспекты обмена эстрогенов: значение и динамика сывороточного эстрадиола у мужчин

Эстрогены существуют в плазме крови человека в 2 физических состояниях – связанном с белками и несвязанном (свободном) состоянии. Основные связывающие белки для эстрогенов – ГСПС и альбумин, которые рассматриваются как наиболее важные факторы, определяющие уровень циркулирующего в крови свободного эстрадиола [23]. Концентрация свободного эстрадиола в сыворотке крови может быть рассчитана по сложной формуле с использованием общего уровня эстрадиола, ГСПС и альбумина либо

напрямую измерена с помощью метода равновесного диализа или центробежной ультрафильтрации (что актуально и для свободного тестостерона), однако и тот и другой способ требуют слишком много времени и очень дорогостоящи, чтобы их можно было использовать в рутинной клинической практике [23]. При расчете свободного эстрадиола следует учитывать надежность значения общего сывороточного эстрадиола, поскольку анализы, обычно используемые для определения эстрадиола в клинических лабораториях, имеют очень высокую погрешность при измерении довольно низких уровней сывороточного эстрадиола, характерных для большинства мужчин, в отличие от женщин, у которых эстрадиол является наиболее представительной и активной фракцией эстрогенов в течение всего репродуктивного периода, существенно снижаясь только в период менопаузального перехода и далее в постменопаузе [24].

Несмотря на то что, согласно данным различных исследований, у взрослых мужчин нормальный диапазон сывороточного общего эстрадиола составляет 14–43(60) пг/мл (51–157(173) пмоль/л), по вопросу нормальных референсных значений эстрадиола в крови



у мужчин мирового консенсуса до сих пор не достигнуто [25–28]. Однако благодаря современным высокочувствительным хроматографическим методам, таким как жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия, был достигнут существенный прогресс в измерении сывороточных эстрогенов в пределах низкого уровня и ниже нормы у мужчин, что позволило преодолеть ненадежность до сих пор широко используемых иммунометрических коммерчески доступных лабораторных методов определения эстрогенов (радиоиммунный анализ (РИА) и иммуноферментный анализ (ИФА)) [29, 30].

Зачем нам нужно более точно измерять уровень циркулирующего эстрадиола у мужчин? Например, в клинической практике измерение сывороточного уровня эстрадиола у мужчин является обязательным при подозрении на врожденный дефицит эстрогенов, который, однако, встречается крайне редко [31]. В клиническом контексте измерение уровня общего эстрадиола в сыворотке крови также может быть полезным для выявления состояний относительного/абсолютного дефицита/избытка эстрогенов у мужчин с гипогонадизмом, остеопорозом и приливами жара, однако точность большинства наиболее распространенных и коммерчески доступных наборов для определения сывороточного эстрадиола остается крайне низкой, особенно для низких сывороточных уровней эстрадиола, типичных для мужского диапазона [32, 33], в результате чего измерение сывороточного эстрадиола у мужчин рутинно практически не проводится [34–36].

О том, насколько велика погрешность измерения сывороточного уровня эстрадиола при использовании стандартных РИА/ИФА, свидетельствуют результаты очень интересного исследования, целью которого была стандартизация измерений уровня эстрадиола, выполненных с помощью 11 обычных иммунологических методов и 6 методов масс-спектрометрии с использованием материалов из сыворотки 1 донора, и сравнение результатов с эталонным методом [37]. В ходе исследования оценивался вклад погрешности калибровки, специфичности или матричных эффектов, а также неточности в общую вариабельность результатов отдельных анализов. Это исследование продемонстрировало значительную вариабельность показателей эстрадиола в сыворотке крови в образцах, взятых у мужчин и женщин в период до и после менопаузы: среднее отклонение по всем выборкам для каждого участника варьировало от –2,4 до +235 %, причем у 3 участников среднее отклонение составило более 100 %. Полученные данные свидетельствовали о том, что погрешность калибровки явилась основной причиной общей вариабельности результатов анализов. Аналитические характеристики большинства методов измерения концентрации эстрадиола не отвечали современным требованиям к лабораторным исследованиям, а чувствительность различных методов

существенно различалась. Большинство анализов не способны были измерить уровень эстрадиола <10 пг/мл. Поэтому необходима стандартизация, в частности калибровка по общему стандарту с использованием панелей из образцов от отдельных пациентов, которая может уменьшить наблюдаемую вариабельность и повысить пользу от определения уровней эстрадиола в клинических условиях [37].

В настоящее время «золотым стандартом» наиболее точных лабораторных измерений сывороточных уровней всех стероидных гормонов, включая эстрогены, является газовая хроматография/тандемная масс-спектрометрия, которая пока остается дорогим методом диагностики для большинства отечественных лабораторий, но ее постепенное внедрение для рутинной клинической оценки половых стероидов в последние годы позволяет проводить самые точные измерения стероидных гормонов в клинических условиях у любых групп пациентов с любой патологией обмена эстрогенов [38]. При этом в ряде исследований было показано, что лабораторный мониторинг именно уровней циркулирующих эстрогенов у мужчин гораздо достовернее, чем уровень циркулирующего тестостерона, отражает изменения в тех тканях-мишенях, в которых имеется более выраженная экспрессия ароматазы и ER, а эффекты тестостерона опосредованы его ароматизацией [39, 40]. Речь идет, в частности, о плотности костной ткани, для которой протекторный непосредственный эффект эстрогенов является более критичным, чем опосредованный эффект андрогенов, поэтому именно уровень циркулирующих эстрогенов должен использоваться для оценки влияния ТЗТ на плотность костной массы при лечении остеопороза у гипогонадных мужчин [39, 40]. В частности, результаты исследования A.J. Stephens-Shields и соавт. (2022) показали важность значений сывороточного эстрадиола для оценки результатов ТЗТ [41]. По данным этих авторов, изменения уровня сывороточного эстрадиола наилучшим образом предсказывали не только увеличение минеральной плотности костной массы, но и другие результаты терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, такие как сексуальное желание, уровни гемоглобина крови и липопротеинов высокой плотности, поэтому авторы полагают, что мониторинг сывороточного эстрадиола методом газовой хроматографии/тандемной масс-спектрометрии может быть хорошим клиническим маркером адекватности проводимой ТЗТ [41].

В отношении возрастной динамики уровней циркулирующих эстрогенов у мужчин единого мнения в научной литературе до сих пор нет. Так, одни авторы отмечают, что с возрастом у мужчин снижается синтез общего тестостерона и уменьшается фракция свободного тестостерона за счет возраст-ассоциированного повышения сывороточного уровня ГСПС, что закономерно приводит к снижению активности ароматазы

и уровня циркулирующих эстрогенов, для которых тестостерон является биохимическим прекурсором. Поэтому возрастной дефицит эстрогенов у мужчин может быть такой же реальностью, как и возрастной дефицит тестостерона в процессе естественного старения мужчины [42].

Также имеются данные, согласно которым уровни эстрадиола в плазме крови не обязательно отражают его активность на тканевом уровне, поскольку образующийся на периферии эстрадиол частично метаболизируется *in situ*, а из факторов, влияющих на уровень эстрадиола в плазме крови, основным определяющим фактором является уровень тестостерона в плазме крови [43]. Однако связанное с возрастом снижение уровня тестостерона едва ли отражается на уровнях эстрадиола в плазме крови в результате увеличения активности ароматазы с возрастом и связанного с возрастом увеличения жировой массы как основного сайта экспрессии ароматазы. Уровни свободного и биодоступного эстрадиола действительно незначительно снижаются с возрастом, как и соотношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу, что свидетельствует о возрастной повышенной ароматизации тестостерона [43]. Уровень эстрадиола в значительной степени положительно связан с общим объемом жировой массы тела и особенно с объемом подкожного абдоминального жира, а не висцерального (сальникового) жира, в котором активность ароматазы составляет лишь 1/10 от ее активности в абдоминальной жировой ткани [43].

Согласно еще одной точке зрения, с возрастом активность ароматазы у мужчин на фоне прогрессирующего возрастного снижения уровня эндогенного тестостерона, напротив, реципрокным образом повышается для компенсаторной поддержки пула эндогенных эстрогенов, что может быть связано с формированием ожирения, ассоциированного с возрастным гипогонадизмом и повышением активности ароматазы в жировой ткани [44].

Е. Aribas и соавт. в 2022 г. опубликовали результаты крупного исследования по изучению возрастных концентраций всех половых стероидных гормонов и ГСПС у 3291 мужчин и женщин с использованием данных из большой проспективной когорты Роттердамского исследования (2006–2008 гг.) и показали, что у мужчин в возрасте 45–80 лет уровни общего эстрадиола и ГСПС демонстрировали четкую тенденцию к увеличению на фоне снижения уровней андрогенов начиная с 45 лет [45].

Диагностические аспекты обмена эстрогенов: значение соотношения тестостерон/эстрадиол у мужчин

Как следует из ранее изложенного материала, в условиях высоких погрешностей лабораторного определения уровней циркулирующих эстрогенов

традиционными малоинформативными методами РИА/ИФА в подавляющем большинстве российских лабораторий, а также отсутствия клинического международного консенсуса по нормальным референсным значениям сывороточного эстрадиола и его возрастной динамике у мужчин становится очевидным, что простое определение уровня эстрадиола в крови не способствует сегодня получению клиницистом объективной и достоверной информации о состоянии обмена эстрогенов у мужчин.

Поэтому уже давно как урологи, так и эндокринологи при интерпретации результатов лабораторных исследований половых стероидов начали обращать внимание на соотношение уровня общего тестостерона и уровня общего эстрадиола в сыворотке крови (соотношение Т/Э, или Т/Э-индекс), хотя доподлинно неизвестно, кто из исследователей впервые рассчитал этот показатель. В свободном доступе можно найти несколько формул для расчета Т/Э-индекса, основанных на применении различных единиц измерения указанных гормонов, однако без указания научных источников этой информации. Одна из них представлена так: тестостерон общий (нг/дл)/эстрадиол общий (пг/мл) >10; другая формула: тестостерон общий (нмоль/л)/эстрадиол общий (пмоль/л) × 100 >10.

Очевидно, есть и другие варианты определения соотношения Т/Э. В частности, в одном из ранних клинических исследований по данной тематике С.Р. Pavlovich и соавт. (2001) изучали соотношение Т/Э в сыворотке крови у бесплодных мужчин и установили, что у мужчин с тяжелым бесплодием уровень тестостерона был значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых мужчин (328 нг/дл против 543 нг/дл, $p < 0,01$), а уровень эстрадиола – выше (58,4 нг/л против 43,5 нг/л, $p = 0,01$), что приводило к снижению соотношения Т/Э × 10⁻¹ до 6,9 ± 0,6 против 14,5 ± 1,2 соответственно ($p < 0,01$). Эти же авторы показали эффективность ингибитора ароматазы тестостерона в отношении коррекции выявленных гормональных и репродуктивных отклонений и увеличения соотношения Т/Э с 5,0 ± 0,3 до 12,7 ± 1,2 ($p < 0,01$) у 45 мужчин, получавших данный препарат [46].

F. Belladelli и соавт. (2021) изучали связи между сывороточными уровнями половых стероидных гормонов, социально-демографическими факторами, образом жизни и состоянием здоровья, с одной стороны, и показателями смертности, с другой стороны, в репрезентативной выборке из 1109 американских мужчин и выявили, что скорректированный риск общей смертности для мужчин с низким уровнем тестостерона составил 1,66 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,00–2,74; $p = 0,05$), для мужчин с аномальными (высокими или низкими) уровнями эстрадиола – 0,96 (95 % ДИ 0,48–1,91; $p = 0,91$), для мужчин с низким соотношением Т/Э – 1,27 (95 % ДИ 0,82–1,97;

$p = 0,88$) соответственно, при этом факторы образа жизни и состояния здоровья достоверно уменьшали степень выявленных корреляций [47].

J.W. Choi и соавт. (2021) при оценке уровней половых гормонов и соотношения Т/Э у 146 мужчин с острым ишемическим инсультом (основная группа) и 152 здоровых мужчин соответствующего возраста (контрольная группа) установили, что соотношение Т/Э было значительно снижено в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,001$) [48]. Эти же авторы показали, что пациенты с самым низким соотношением Т/Э были более склонны к ишемическому инсульту (отношение шансов 3,084; 95 % ДИ 1,616–5,886; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами с самым высоким соотношением Т/Э. Кроме того, соотношение Т/Э было независимым предиктором неблагоприятного исхода ишемического инсульта (отношение шансов 1,167; 95 % ДИ 1,053–1,294; $p = 0,003$), что подтверждает гипотезу о том, что повышенный уровень эстрадиола и пониженный уровень тестостерона связаны с рисками ишемического инсульта у мужчин [48].

По данным ряда исследователей, уровень общего тестостерона в сыворотке крови и соотношение Т/Э значительно выше у бесплодных мужчин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с бесплодными мужчинами, имевшими ожирение ($p < 0,001$), хотя при этом оба показателя не всегда достоверно коррелировали с параметрами эякулята [49–52].

В ряде проспективных исследований также была показана достоверная связь более низкого соотношения Т/Э с варикозной болезнью ног и варикоцеле у мужчин [53, 54].

Кроме того, имеются данные о том, что более высокий уровень циркулирующих эстрогенов и более низкое соотношение Т/Э у мужчин с сахарным диабетом достоверно коррелируют с более тяжелой эректильной дисфункцией, оцененной по шкале международного индекса эректильной функции, после корректировки на возраст, длительность сахарного диабета, ИМТ, уровни гликированного гемоглобина HbA1c, липопротеинов низкой и высокой плотности, общего тестостерона и простатспецифического антигена крови ($r = -0,457$, $p < 0,01$) [55].

В течение последнего десятилетия накапливается убедительная доказательная научная база, подтверждающая важнейшую роль эстрогеновых сигналов, наряду с эффектами тестостерона, в физиологии и патофизиологии предстательной железы, а следовательно, в мультифакторном патогенезе ее заболеваний, включая хронический простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ), однако представить эти данные в рамках ограниченного объема статьи не представляется возможным.

Тем не менее стоит упомянуть интересное итальянское клиническое исследование с участием 1302 мужчин с хроническим абактериальным простатитом (категория III по классификации NIH), проведенное R.A. Condorelli и соавт. (2016), по результатам которого средние концентрации 17 β -эстрадиола в сыворотке крови, частота клинической гиперэстрогемии и дефицита тестостерона у этих пациентов оказались достоверно и значительно выше по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин ($55,0 \pm 15,0$ пг/мл против $26,5 \pm 12,0$ пг/мл ($p < 0,05$), 25,0 % против 3,0 % ($p < 0,05$) и 18,0 % против 2,0 % ($p < 0,05$) соответственно). Кроме того, у этих пациентов было выявлено значительно более низкое соотношение Т/Э по сравнению с контрольной группой (72,7 против 173,0; $p < 0,05$) [56]. Такие показатели соотношения Т/Э получены авторами по причине того, что они использовали для расчета значения концентрации эстрадиола в пг/мл, а общего тестостерона – в нг/мл, поэтому представленные значения этого индекса намного больше, чем в некоторых других исследованиях, где за порог берется соотношение 10:1. Тем не менее, по их данным, пациенты с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующим превышением сывороточных концентраций эстрадиола и дефицитом тестостерона продемонстрировали значительно худшие основные параметры эякулята и значительное повышение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы по сравнению с пациентами, имевшими нормальные сывороточные концентрации этих гормонов, а при линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст и ИМТ количество лейкоцитов в секрете предстательной железы было достоверно положительно связано с уровнем общего эстрадиола ($r = 0,925$, $p < 0,01$), но не с уровнем общего тестостерона крови ($r = -0,006$; $p = 0,95$) [56].

В другом клиническом исследовании показано, что уровни эстрадиола крови были значительно выше ($p < 0,05$) у больных РПЖ, чем в контрольной группе, без достоверных различий в уровнях общего тестостерона крови ($p > 0,05$) [57]. У больных РПЖ уровни тестостерона и эстрадиола крови оказались достоверно значительно выше, чем у больных ДГПЖ, а среднее значение соотношения Т/Э было самым низким среди пациентов с РПЖ (134:1) и самым высоким в контрольной группе (166:1). Значимая положительная корреляция между уровнем простатспецифического антигена и сывороточным эстрадиолом наблюдалась при ДГПЖ и РПЖ [57].

И, наконец, в эпоху тихо продолжающейся мировой пандемии COVID-19 актуальными остаются медико-социальные проблемы, связанные с рисками тяжелого течения заболевания и рисками смертности, которые, как известно, у мужчин существенно выше, чем у женщин, и с этой точки зрения результаты ретроспективного исследования M. Infante и соавт. (2021),



включившего 59 мужчин с симптомами подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, показали, что по сравнению с выжившими мужчинами ($n = 20$) у невыживших мужчин ($n = 39$) были более высокие средние значения соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови, сывороточные уровни D-димера и прокальцитонина наряду со значительно более низкими средними сывороточными уровнями 25(OH)-витамина D и общего тестостерона [58]. При этом у тех, кто не выжил, медианные значения соотношения Т/Э оказались достоверно ниже по сравнению с выжившими мужчинами. Корреляционный анализ показал, что значения соотношения Т/Э достоверно положительно коррелировали с количеством лейкоцитов крови, а в многомерном анализе сывороточный уровень общего тестостерона был достоверно обратно связан с риском госпитальной смертности, связанной с COVID-19. Таким образом, низкий уровень общего тестостерона и пониженные значения соотношения Т/Э связаны с избыточной воспалительной и сосудистой реакцией у госпитализированных мужчин с COVID-19, а низкий уровень общего тестостерона при поступлении на госпитализацию представляет собой независимый фактор риска внутрибольничной смертности мужчин [58].

Эстрогены у мужчин – надо ли их изучать и управлять ими?

Несмотря на описанные выше проблемы лабораторного определения и мониторинга эстрогенов у мужчин, мы склонны полагать, что их оценка имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет понять последствия избыточной ароматизации тестостерона у мужчин и предсказать «парадоксальные» и побочные эффекты ТЗТ или стимуляции эндогенного тестостерона препаратами ХГЧ, когда развивающаяся на фоне повышения уровня тестостерона эстрогеновая петля обратной связи (гиперэстрогемия) приобретает патологические признаки и способна в ряде случаев перечеркнуть все ожидаемые позитивные эффекты терапии, на которые рассчитывают и врач, и особенно пациент. В этой связи мы разделяем точку зрения некоторых отечественных исследователей, в частности З.Ш. Павловой и соавт. (2020), которые активно занимаются данной проблемой и имеют огромный собственный клинический опыт [59]. И так же как и они, мы не можем отказать себе в удовольствии привести результаты крайне интересного зарубежного исследования, опубликованные в феврале 2020 г., в котором авторы изучали, как врачи контролируют уровень эстрогенов при проведении у своих пациентов ТЗТ и как они проводят профилактику или борются с развивающейся у ряда пациентов гиперэстрогемией [60]. Исследование проводилось среди членов Международного общества сексуальной медицины методом анонимного опроса в электронном виде. Кроме

вопросов о контроле эстрогенов, исследователи задавали вопросы о симптомах гиперэстрогемии, антропометрических данных и подходах к лечению гиперэстрогемии на фоне ТЗТ. Результаты оказались неожиданными и обнадеживающими: 62,4 % участников ответили, что они контролируют уровень эстрадиола при проведении первичного обследования, а 54,7 % – проводят контроль эстрадиола на фоне ТЗТ ($p = 0,02$). Более молодые врачи чаще проводили контроль уровня эстрадиола ($p < 0,05$), при этом 69,4 % опрошенных врачей назначали ингибиторы ароматазы в случае лабораторного подтверждения гиперэстрогемии и наличия соответствующих симптомов, а почти половина опрошенных врачей (47,7 %) назначали эти препараты при бессимптомном течении лабораторно подтвержденной гиперэстрогемии. Совершенно неожиданным, по мнению авторов исследования, было то, что в 14,4 % случаев респонденты назначали антиэстрогенные препараты в профилактических целях, предполагая развитие гиперэстрогемии у своих пациентов. Врачи, которые занимались не только практической деятельностью, но и научной работой, чаще использовали антиэстрогенные препараты и при наличии симптомов гиперэстрогемии, и в профилактических целях ($p < 0,05$). Какие выводы сделали исследователи? Первое: большая часть практикующих врачей, использующих ТЗТ, контролируют уровень эстрогенов. Второе: критерием для назначения терапии могут быть симптомы гиперэстрогемии. Третье: отмечается большая вариабельность в схемах назначений препаратов для коррекции гиперэстрогемии. И четвертое: в ряде случаев эти препараты эмпирически назначались с профилактической целью на фоне ТЗТ без лабораторно подтвержденной гиперэстрогемии и клинических признаков [60].

Заключение

Несмотря на последовательный прогресс в понимании роли эстрогенов у мужчин, их физиология и патофизиология у мужчин остаются не до конца изученными, а имеющиеся данные во многом противоречивы. Однако уже имеющиеся клинические данные и результаты общегеномных ассоциативных исследований генетических детерминант, ассоциированных с эстрогенами, свидетельствуют о том, что как аномально низкие, так и аномально высокие сывороточные уровни эстрогенов у мужчин неблагоприятно отражаются на целом ряде параметров мужского здоровья, достоверно ассоциируются с различной патологией и повышают риски смертности в мужской популяции. Половые стероиды объясняют половой диморфизм, поскольку они отвечают за формирование первичных и вторичных половых признаков, которые находятся под контролем андрогенов и эстрогенов у мужчин и женщин соответственно. Тот факт, что как

избыток, так и дефицит эстрогенов влияют на половое развитие мужчин, функции яичек, гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, костную систему, функции центральной нервной системы, поведение, подчеркивает биологическую важность действия эстрогенов у мужчин. Таким образом, эстрогены (а не только андрогены) отвечают за ряд важнейших физиологических функций у мужчин, поэтому крайне важным является их функциональный баланс в организме, поскольку гомеостатическое равновесие между эстрогенами и андрогенами необходимо для правильного функционирования многих физиологических систем у мужчин. Как показывает современная литература, не столько абсолютные значения сывороточных уровней эстрадиола и тестостерона, объективная трактовка которых до сих пор существенно затруднена в силу отсут-

ствия общепринятой стандартизации их рутинного определения в крови у мужчин, сколько соотношение Т/Э, вероятно, имеет решающее значение для поддержания всех этих функций, что позволяет предположить более важную и объективную роль именно этого показателя для лабораторной оценки нарушений обмена эстрогенов у мужчин в рутинной клинической практике. К сожалению, современная рутинная лабораторная диагностика нарушений обмена эстрогенов у мужчин крайне далека от совершенства, но будем надеяться, что по мере более широкого внедрения в клиническую практику высокочувствительных хроматографических (спектрометрических) лабораторных методов их идентификации мы сможем лучше понимать биологический смысл этих уникальных половых стероидов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Maggi M. Androgens and male sexual function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101615. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101615
2. 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. DOI: 10.5534/wjmh.200017
3. Mirone V., Debruyne F., Dohle G. et al. European Association of Urology position statement on the role of the urologist in the management of male hypogonadism and testosterone therapy. *Eur Urol* 2017;72(2):164–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.022
4. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018;200(2):423–32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115
5. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P. et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology*, 2023. 312 p.
6. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. *Aging Male* 2021;24(1):119–38. DOI: 10.1080/13685538.2021.1962840
7. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанова, Д.Г. Курбатова. М., 2016. 19 с. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Ed. by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov. Moscow, 2016. 19 p. (In Russ.).
8. Visniauskas B., Kilanowski-Doroh I., Ogola B.O. et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2023;37(8):609–18. DOI: 10.1038/s41371-022-00771-0
9. Bajelan M., Etehad Roodi N., Hasanzadeh Daloei M. et al. The effect of low testosterone and estrogen levels on progressive coronary artery disease in men. *Rep Biochem Mol Biol* 2019;8(2):168–71. PMID: 31832441.
10. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135–87. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015
11. Twitchell D.K., Pastuszak A.W., Khera M. Controversies in testosterone therapy. *Sex Med Rev* 2021;9(1):149–59. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.09.004
12. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C. et al. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev* 2017;97(3):995–1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016
13. Galbiati F.F., Goldman A.L., Gattu A. et al. Benefits and risks of testosterone treatment of older men with hypogonadism. *Urol Clin North Am* 2022;49(4):593–602. DOI: 10.1016/j.ucl.2022.07.011
14. Rochira V., Carani C. Estrogens, male reproduction and beyond. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2023. PMID: 25905171.
15. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Rev* 2011;32(1):81–151. DOI: 10.1210/er.2010-0013
16. Baker M.E. What are the physiological estrogens? *Steroids* 2013;78(3):337–40. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.12.011
17. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids* 2012;77(1–2):27–35. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.10.013
18. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346(5):340–52. DOI: 10.1056/NEJMra000471
19. Rochira V., Carani C. Estrogen deficiency in men. In: *Endocrinology of the testis and male reproduction*. Ed. by M. Simoni, I.T. Huhtaniemi. Cham: Springer International Publishing, 2017. Pp. 797–828.
20. Ceccarelli I., Bioletti L., Peparini S. et al. Estrogens and phytoestrogens in body functions. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:648–63. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.007
21. Naamneh Elzenaty R., du Toit T., Flück C.E. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101665. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101665
22. Карузертс М. Революция тестостерона. Под ред. П.А. Щеплева. Пер. с англ. Н.В. Савич. М.: Медпресс-информ, 2007. 224 с. Carruthers M. The testosterone revolution. Ed. by P.A. Shcheplev. Transl. from Engl. N.V. Savich. Moscow: Medpress-inform, 2007. 224 p. (In Russ.).
23. Rosner W. Free estradiol and sex hormone-binding globulin. *Steroids* 2015;99(Pt A):113–6. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.005
24. Santen R.J., Demers L.M., Ziegler R.G. Workshop on measuring estrogen exposure and metabolism: summary of the presentations. *Steroids*. 2015;99(Pt A):1–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.12.012
25. Frederiksen H., Johannsen T.H., Andersen S.E. et al. Sex-specific estrogen levels and reference intervals from infancy to late adulthood determined by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):754–68. DOI: 10.1210/clinem/dgz196

26. Mezzullo M., Pelusi C., Fazzini A. et al. Female and male serum reference intervals for challenging sex and precursor steroids by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;197:105538. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105538
27. Chadid S., Barber J.R., Rohrmann S. et al. Age-specific serum total and free estradiol concentrations in healthy men in US nationally representative samples. *J Endocr Soc* 2019;3(10):1825–36. DOI: 10.1210/je.2019-00178
28. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Распространенность гиперэстрогемии и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2021;10(2):41–7. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47
Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Orlova Ya.A., Kamalov A.A. Prevalence of hyperestrogenemia and testosterone deficiency in obese men. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: news, opinions, training* 2021;10(2):41–7. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47. (In Russ.).
29. Wang Q., Mesaros C., Blair I.A. Ultra-high sensitivity analysis of estrogens for special populations in serum and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry: Assay considerations and suggested practices. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;162:70–9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.002
30. Голодников И.И., Павлова З.Ш., Камалов А.А. Тестостеронзаместительная терапия – исторический экскурс. Почему не каждый лабораторный результат совпадает с клиникой? Ожидаемый побочный эффект данной терапии. Проблемы эндокринологии 2022;68(1):101–8. DOI: 10.14341/probl12742. Golodnikov I.I., Pavlova Z.Sh., Kamalov A.A. Testosterone replacement therapy – a historical digression. Why does not every laboratory result coincide with the clinic? The expected side effect of this therapy. *Problemy endikrinologii = Problems of endocrinology* 2022;68(1): 101–8. DOI: 10.14341/probl12742. (In Russ.).
31. Fukami M., Ogata T. Congenital disorders of estrogen biosynthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(1):101580. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101580
32. Rosner W., Hankinson S.E., Sluss P.M. et al. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1376–87. DOI: 10.1210/jc.2012-3780
33. Handelsman D.J., Newman J.D., Jimenez M. et al. Performance of direct estradiol immunoassays with human male serum samples. *Clin Chem* 2014;60(3):510–7. DOI: 10.1373/clinchem.2013.213363
34. Rochira V. Late-onset hypogonadism: bone health. *Andrology* 2020; 8(6):1539–50. DOI: 10.1111/andr.12827
35. Decaroli M.C., De Vincentis S., Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Vitam Horm* 2021;115:333–66. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.014
36. Santi D., De Vincentis S., Scaltriti S., Rochira V. Relative hyperestrogenism in Klinefelter syndrome: results from a meta-analysis. *Endocrine*. 2019;64(2):209–19. DOI: 10.1007/s12020-019-01850-y
37. Vesper H.W., Botelho J.C., Vidal M.L. et al. High variability in serum estradiol measurements in men and women. *Steroids* 2014;82:7–13. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.12.005
38. Pagotto U., Fanelli F., Granata A.R. Hormonal laboratory examination. In: *Endocrinology of the testis and male reproduction*. Ed. by M. Simoni, I.T. Huhtaniemi. Cham: Springer International Publishing, 2017. Pp. 495–516.
39. Norton A., Thieu K., Baumann C.W. et al. Estrogen regulation of myokines that enhance osteoclast differentiation and activity. *Sci Rep* 2022;12(1):15900. DOI: 10.1038/s41598-022-19438-4
40. Xu L., Zhao Q., Li K. et al. The role of sex hormones on bone mineral density, marrow adiposity, and muscle adiposity in middle-aged and older men. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:817418. DOI: 10.3389/fendo.2022.817418
41. Stephens-Shields A.J., Snyder P.J., Ellenberg S.S. et al. Relation of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol with changes in outcomes measures in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):1257–69. DOI: 10.1210/clinem/dgac028
42. Guercio G., Saraco N., Costanzo M. et al. Estrogens in human male gonadotropin secretion and testicular physiology from infancy to late puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:72. DOI: 10.3389/fendo.2020.00072
43. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5(2):98–102. PMID: 12198740.
44. Yang C., Li P., Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Hum Reprod Update* 2021;28(1):30–50. DOI: 10.1093/humupd/dmab036
45. Aribas E., Roeters van Lennep J.E., De Rijke Y.B. et al. Sex steroids and sex steroid-binding globulin levels amongst middle-aged and elderly men and women from general population. *Eur J Clin Invest* 2022;52(12):e13866. DOI: 10.1111/eci.13866
46. Pavlovich C.P., King P., Goldstein M., Schlegel P.N. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165(3):837–41. PMID: 11176482.
47. Belladelli F., Del Giudice F., Kasman A. et al. The association between testosterone, estradiol and their ratio and mortality among US men. *Andrologia* 2021;53(4):e13993. DOI: 10.1111/and.13993
48. Choi J.W., Ryoo I.W., Hong J.Y. et al. Clinical impact of estradiol/testosterone ratio in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2021;21(1):91. DOI: 10.1186/s12883-021-02116-9
49. Oztekin U., Caniklioglu M., Sari S. et al. The impact of body mass index on reproductive hormones, testosterone/estradiol ratio and semen parameters. *Cent European J Urol* 2020;73(2):226–30. DOI: 10.5173/ceju.2020.0020
50. Ma J.X., Wang B., Li H.S. et al. Association between obesity-associated markers and semen quality parameters and serum reproductive hormones in Chinese infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18(1):95. DOI: 10.1186/s12958-020-00652-6
51. Maghsoumi-Norouzabad L., Zare Javid A., Aiiashi S. et al. The impact of obesity on various semen parameters and sex hormones in Iranian men with infertility: a cross-sectional study. *Res Rep Urol* 2020;12:357–65. DOI: 10.2147/RRU.S258617
52. Esmaeili V., Zendehele M., Shahverdi A., Alizadeh A. Relationship between obesity-related markers, biochemical metabolic parameters, hormonal profiles and sperm parameters among men attending an infertility clinic. *Andrologia* 2022;54(10):e14524. DOI: 10.1111/and.14524
53. Özcan S., Odabasi D., Kurt T. et al. Impact of elevated serum estradiol/free testosterone ratio on male varicose veins in a prospective study. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(19–20):764–9. DOI: 10.1007/s00508-014-0652-z
54. Goma M.D., Motawaa M.A., Al-Nashar A.M., El-Sakka A.I. Impact of subinguinal varicocelectomy on serum testosterone to estradiol ratio in male patients with infertility. *Urology* 2018;117:70–7. DOI: 10.1016/j.urology.2018.03.039
55. De Rocco Ponce M., Garolla A., Caretta N. et al. Estradiol correlates with erectile dysfunction and its severity in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2020;34(12):107728. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107728
56. Condorelli R.A., Calogero A.E., La Vignera S. Hyperestrogenism and low serum testosterone-17 β -estradiol ratio are associated with non-bacterial male accessory gland inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(3):488–93. DOI: 10.1177/0394632016644446
57. Usoro A.J., Obot A.S., Ekaidei I.S. et al. Serum testosterone, 17 β -estradiol and PSA levels in subjects with prostate disorders. *Indian J Clin Biochem* 2015;30(1):59–65. DOI: 10.1007/s12291-013-0411-3
58. Infante M., Pieri M., Lupisella S. et al. Low testosterone levels and high estradiol to testosterone ratio are associated with hyperinflammatory state and mortality in hospitalized men with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(19):5889–903. DOI: 10.26355/eurrev_202110_26865



59. Павлова З.Ш., Камалов А.А., Голодников И.И. Гиперэстрогения у мужчин – надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? Эндокринология: новости, мнения, обучение 2020;9(4):47–58. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58
Pavlova Z.Sh., Kamalov A.A., Golodnikov I.I. Hyperestrogenism in men – a far-fetched problem or an objective reality? Are aromatase inhibitors effective and safe? Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: news, opinions, training 2020; 9(4):47–58. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58. (In Russ.).
60. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A. et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members. Urology 2020;139:104–9. DOI: 10.1016/j.urology.2020.01.032

Вклад авторов

И.А. Тюзиков: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.А. Греков, И.В. Емельянова, А.В. Смирнов: обзор и анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала для анализа.

Authors' contributions

I.A. Tyuzikov: development of the design of the article, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

E.A. Grekov, I.V. Emelyanova, A.V. Smirnov: review of publications on the topic of the article, analysis of publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Тюзиков / I.A. Tyuzikov: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.