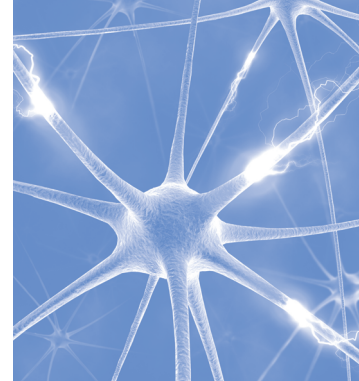


Гиперэстрогения у мужчин – надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы?



Павлова З.Ш.¹,
Камалов А.А.¹,
Голодников И.И.²

¹ Медицинский научно-образовательный центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Одной из глобальных медицинских проблем сегодня наряду с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями является дефицит тестостерона у мужчин, развивающийся теперь в достаточно молодом возрасте. Зачастую под абсолютный дефицит тестостерона маскируется избыточная активность фермента ароматазы, приводящая к снижению уровня тестостерона в крови и повышению за его счет уровня эстрогенов. Далеко не все специалисты проводят анализ эстрогенов у мужчин, могут отличить недостаток тестостерона от его абсолютного дефицита и осознают необходимость использования тестостерон-заместительной терапии в первом случае.

Актуальность нашей работы заключается в том, что сегодня нет показаний и рекомендаций для определения уровня эстрогенов в крови, нет данных клинических исследований, объективизирующих проблему гиперэстрогении и безопасности использования ингибиторов ароматазы или других средств, способствующих нормализации баланса гормонов.

Цель работы – систематизация имеющихся научных данных, привлечение внимания специалистов к проблеме гиперэстрогении и предложение путей решения избытка эстрогенов у мужчин.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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. Т. 9, № 4. С. 47–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58>

Статья поступила в редакцию 14.09.2020. **Принята в печать** 02.11.2020.

Ключевые слова:

гиперэстрогения, ароматаза, ингибиторы ароматазы, рецептор эстрогенов

Male hyperestrogenism. Artificial problem or existing reality? Are aromatase inhibitors effective and safe?

*Pavlova Z.Sh.¹,
Kamalov A.A.¹,
Golodnikov I.I.²*

¹ Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

One of the global medical problems of today, besides obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, is the problem of testosterone deficiency in men, which develops at a pretty young age. Often,

under the absolute lack of testosterone masked excess activity of the enzyme aromatase, leading to a decrease in the level of testosterone in the blood and increase at his influence of the level of estrogen. Only a small number of specialists analyze estrogens in men and do not perceive the lack of testosterone for its absolute deficiency and is aware of the unfounded use of testosterone replacement therapy in this case. Given the lack of indications and recommendations for determining the level of estrogen in the blood, and data from clinical studies on this topic objectifying the problem of hyperestrogenism and the safety of using aromatase inhibitors or other means that contribute to the normalization of the balance of hormones, the relevance of work in this aspect is increased.

The aim of our work was to systematize the available literature data, to draw the attention of specialists to the problem of hyperestrogenism and to offer possible solutions to the excess estrogen in men.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Pavlova Z.Sh., Kamalov A.A., Golodnikov I.I. Male hyperestrogenism. Artificial problem or existing reality? Are aromatase inhibitors effective and safe? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 47–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58> (in Russian)

Received 14.09.2020. **Accepted** 02.11.2020.

Keywords:

hyperestrogenism, aromatase, aromatase inhibitors, estrogen receptor

За последние 100 лет жизнь человека сильно изменилась, и многие нововведения крайне негативно сказались на здоровье человечества в целом и мужчин в частности. Заметно поменялось питание: снизилось количество белка и воды в рационе, увеличилось количество простых углеводов и насыщенных жиров. Существенно изменился и режим приема пищи. Около 15% людей вообще не завтракают или делают это нерегулярно. Столько же людей едят утром только углеводы (каши или «быстрые завтраки»), в полной уверенности, что поступают правильно. Результатом таких изменений стал рост ожирения и избыточной массы тела.

Кроме того, человек стал подвергаться нефизиологичному уровню стресса и, что особенно печально, **стрессовые факторы приобрели характер хронического воздействия**, а это само по себе является провоспалительным стимулом.

Современному мужчине нет нужды быть физически активным в течение дня, в отличие от наших предков те же 100 лет назад. В итоге при повышенном поступлении энергетических ресурсов на фоне сниженной физической активности зачастую формируется ожирение. Ожирение, в свою очередь, способствует развитию инсулинорезистентности и системному воспалению жировой ткани с формированием гормонального дисбаланса, относительным или абсолютным снижением синтеза тестостерона, нарушением баланса прогестерона, дигидротестостерона и, конечно же, с повышением активности фермента ароматазы и последующим развитием абсолютной или относительной гиперэстрогении.

О роли гиперэстрогении в мужском организме нет единого мнения. Но тех, кто отрицает патологическое влияние избыточного количества эстрогенов, становится все меньше. Это вполне объяснимо, так как наука не стоит на месте, и появляется все больше убедительных данных, отражающих истинное патологическое влияние гиперэстрогении у мужчин, а также демонстрирующих эффективные средства в борьбе с этим опасным явлением.

Распространенность гиперэстрогении оценить сложно, так как нет больших и объективных клинических исследований,

опираясь на которые можно было бы сделать какие-либо вычисления. Но есть другие исследования, позволяющие оценить масштаб бедствия.

Например, одним из самых распространенных явлений, связанных с избыточным уровнем эстрадиола, является гинекомастия. Ряд ученых рассматривают этот диагноз как маркер гиперэстрогении.

Истинная гинекомастия – это доброкачественная пролиферация железистой ткани грудной железы у мужчин. В отличие от истинной гинекомастии, при ложной нет грудной железистой ткани [1]. Есть только избыточно развитая жировая ткань, эктопированная по женскому типу в области грудных мышц, т.е. там, где у женщин располагаются грудные железы.

Частота развития истинной гинекомастии очень высокая, до 65%, в зависимости от разных факторов и критериев, в том числе и от возраста [2]. Данные кажутся невероятными, но это последние сведения из европейских клинических рекомендаций по гинекомастии. С факторами и критериями есть особенности. Например, гинекомастия, которая возникает в грудном и раннем детском возрасте, а также у подростков, чаще всего проходит без всяких вмешательств, т.е. самостоятельно, и не имеет злокачественной природы. Во взрослом состоянии гинекомастия чаще появляется у пожилых мужчин, достигая распространенности 45–50% случаев [2]. Необходимо акцентировать внимание на том, что гинекомастия – это не только эстетический дефект, но и потенциально грозное состояние, особенно истинная гинекомастия. Важно отметить, что рак грудной железы у мужчин (часто именуемый раком молочной железы) существует. Кроме того, по данным ученых, оценивавших течение и распространенность этой патологии, была отмечена тенденция к росту заболеваемости раком грудной железы у мужчин с 0,86 до 1,08 на 100 тыс. населения [3].

Достаточно долго исследовательские поиски заканчивались на тестостероне и его дальнейшие метаболические превращения не интересовали ни ученых, ни тем более клиницистов (рис. 1).

Не секрет, что подавляющее большинство исследователей и практикующих врачей до сих пор считают основ-

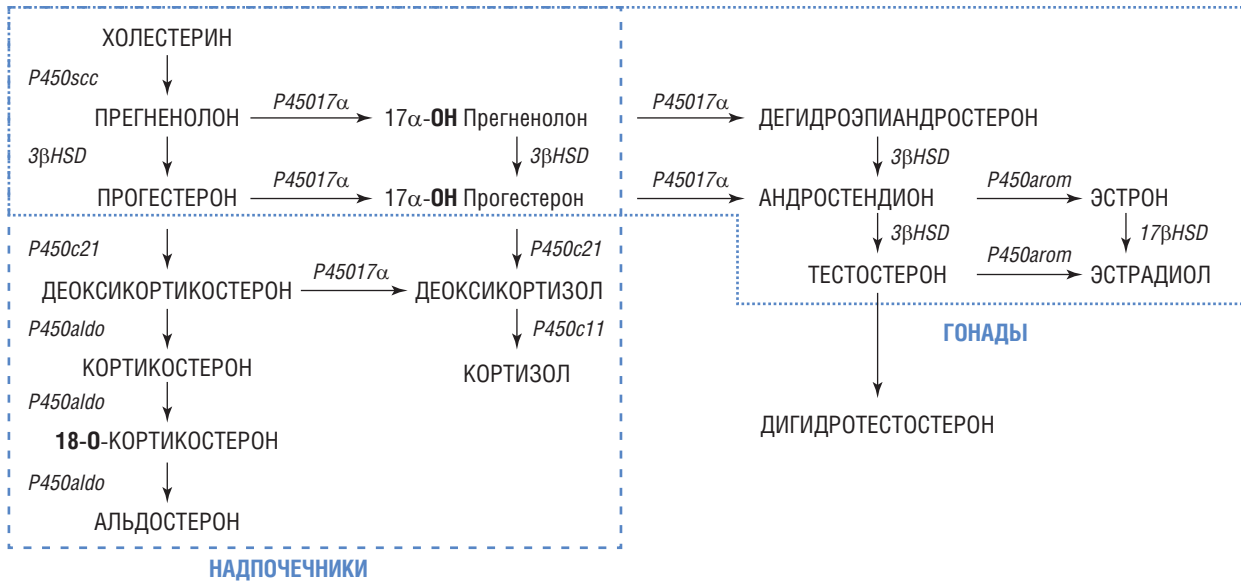


Рис. 1. Схема стероидогенеза [4]

ными виновниками развития рака предстательной железы (РПЖ) исключительно базовые андрогены – тестостерон и дигидротестостерон, хотя уже накоплено достаточно много информации об онкогенном влиянии метаболитов эстрогенов, особенно на фоне ожирения и системного воспаления жировой ткани. Более того, сегодня одним из основных методов лечения является антиандрогенная терапия, эффективность которой не всегда оправдывает ожидания врача и пациента, не говоря уже о серьезном ухудшении качества жизни пациентов [5].

РПЖ является одним из самых распространенных видов рака среди мужчин. Несмотря на то что обычно он развивается в пожилом возрасте, затраты бюджетных средств государств на лечение этих больных колоссальны. Практически каждый уролог в своей ежедневной практике сталкивается с мужчинами с РПЖ, и поэтому важно донести до практикующих врачей особенности патогенеза этого заболевания с позиции новых данных относительно избытка эстрогенов.

С учетом понимания патологического влияния гиперэстрогении у специалистов могут существенно измениться и стать более эффективными процессы выявления и лечения РПЖ. А профилактика этой болезни выйдет совершенно на другой уровень и будет направлена на снижение объема жировой

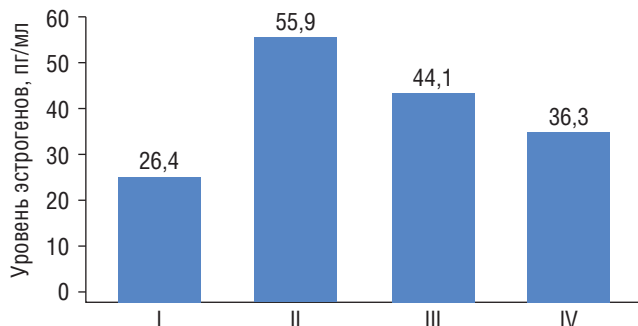


Рис. 2. Уровень эстрогенов у пациентов в зависимости от стадии онкологического процесса по международной классификации (TNM staging: T – Tumour, N – Node, M – Metastasis; I, II, III и IV) [9]

ткани у мужчин, а значит, на уменьшение активности ароматазы, особенно активизирующейся именно при ожирении.

Еще чаще пациенты обращаются к урологам с другой проблемой – доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), при которой концентрация эстрогенов в строме отчетливо возрастает [6]. Но многие ли урологи или эндокринологи знают об этом факте? Скорее всего нет, так как эта тема плохо освещена в научной литературе.

Бытовало мнение, что более высокая частота развития РПЖ у афроамериканцев по сравнению с европейцами связана с повышенным уровнем тестостерона у чернокожих мужчин. Однако проведенные многочисленные исследования продемонстрировали примерно такой же уровень тестостерона, как и у представителей других рас, но достоверно более высокий уровень именно эстрадиола [7, 8]. И, что наиболее важно, число случаев РПЖ у этих же мужчин было существенно выше, чем у представителей европеоидной расы [5].

Красноречиво выглядят данные исследования, проведенного в 2015 г. с участием мужчин с колоректальными формами рака. Ученые обнаружили достоверно высокие уровни эстрогенов у пациентов с разными стадиями онкологического заболевания по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин: 43,4 пг/мл в группе пациентов против 24,7 пг/мл в контрольной группе ($p < 0,0001$). Норма эстрадиола, указанная исследователями, – 11,6–41,2 пг/мл [9]. Как видно на рис. 2, эстрадиол был максимальным по сравнению с другими группами и абсолютно повышен в группах со II и III стадиями онкологического процесса. На этом основании ученые задумались об использовании высоких уровней эстрогенов как маркеров в отношении онкозаболеваний. И вполне разумно экстраполировать эти данные не только на органы брюшной полости, но и на весь организм ввиду системного воздействия любых гормонов, в том числе эстрогенов.

Кроме того, по данным других авторов, в тканях метастазированных опухолей активность ряда ферментов, участвующих в метаболизме половых гормонов, включая фермент ароматазу CYP19A1, была в 30 раз (!) выше, чем в ткани исходной опухоли [10]. Это наводит на мысль, что предпринимаемые

медикаментозные действия по снижению уровней гормонов (андрогеновая блокада) могут не дать желаемых результатов.

Может сложиться превратное мнение, что эстрогены однозначно вредны для мужского организма. Конечно же, нет. У нас нет качественных различий в отношении гормонов между мужским и женским организмом. Есть только количественная разница, и принципиален именно баланс гормонов. В этой связи нельзя не отметить исследование, которое очень ярко демонстрирует необходимость баланса эстрогенов, т.е. физиологические уровни в крови мужчин, при нарушении которых и гипо-, и гиперзначения повышали риск смерти у мужчин с сердечной недостаточностью (рис. 3) [11].

Чтобы изучать все варианты системного воздействия гормонов, в том числе эстрогенов, на организм человека, необходимо начинать с азов.

Физиология мужской половой системы

Авансценной мужской половой системы являются тестикулы. Их основные функции – сперматогенез в клетках Сертоли в семенных канальцах и выработка тестостерона в клетках Лейдига. Эти процессы зависят от гормонов гипофиза: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), действующих по принципу «отрицательной обратной связи» [12]. Это очень упрощенное представление того, как все устроено, но без этих базовых понятий невозможно разобраться в более сложных механизмах.

Тестостерон является основным мужским половым гормоном, суточная продукция у взрослого мужчины в норме около 5–7 мг [12, 13]. Его синтез возможен при нормальном синтезе гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), под воздействием которого будут синтезированы гипофизом гонадотропины – ЛГ и ФСГ (рис. 4). ЛГ связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток Лейдига, что приводит к повышению концентрации холестерина внутри клетки и запускает экспрессию генов стероидогенеза [14].

Отрицательная обратная связь осуществляется не только тестостероном, но и его метаболитом эстрадиолом [15]. Тестостерон подавляет продукцию ГнРГ и практически не влияет на секрецию ЛГ, в то время как эстрадиол оказывает ингибиторное действие как на гипоталамус, так и на гипофиз. ФСГ связывается с рецептором на клетках Сертоли и запускает процесс сперматогенеза [16].

ФСГ также находится под контролем отрицательной обратной связи, но не только с эстрадиолом [17]. Клетки Сертоли в ответ на ФСГ выделяют гликопротеин (ингибин В), который подавляет секрецию ФСГ в гипофизе [18]. Помимо этого, от ФСГ зависит активность ароматазы в клетках Сертоли [19]. Исходным субстратом для производства тестостерона служит холестерин, который синтезируется непосредственно в клетках Лейдига, при этом захват холестерина из циркулирующей крови минимален [20].

Из имеющихся данных мы знаем, что активность ароматазы повышается под воздействием ФСГ в условиях хронического воспаления жировой ткани при участии цитокинов, а также при хроническом злоупотреблении алкоголем (рис. 5) [21–23].

Кроме того, существуют наиболее известные специалистам причины развития гиперэстрогении:

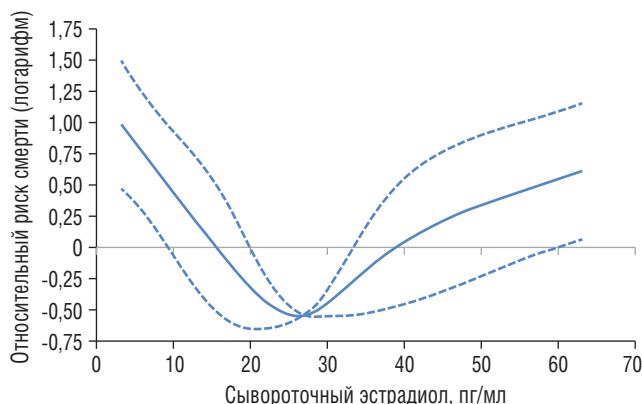


Рис. 3. Расчет относительного риска смерти в соответствии с уровнями эстрадиола у мужчин с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 3-летнего периода наблюдения [с использованием ограниченных кубических сплайнов с 5 группами с 95% доверительным интервалом (пунктирные линии)] [11]

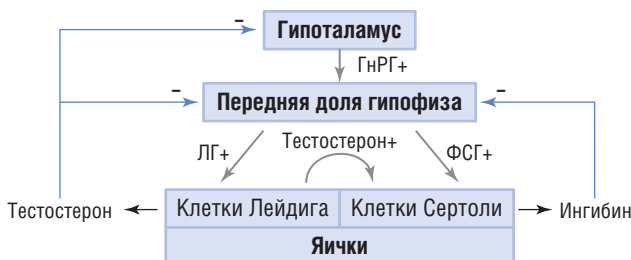


Рис. 4. Принцип обратной связи гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси
Здесь и на рис. 5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

- первичный или вторичный гипогонадизм (в том числе при синдромах резистентности к андрогенам, например синдром Рейфенштейна);
- опухоли яичек и легкого, идиопатическая гиперэстрогения;
- повышение активности ароматазы при развитии жировой дистрофии и цирроза печени, болезни надпочечников, тиреотоксикозе, прибавка массы тела после истощения;
- печеночно-клеточный рак, хроническая болезнь почек;
- гиперпролактинемия;
- медикаментозная гиперэстрогения при использовании эстрогенов, андрогенов, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоконазол, спиронолактон, циметидин, ципротерон) и ряда других средств, включая наркотические [4].

Под воздействием фермента ароматазы из андрогенов вырабатываются эстрогены, преимущественно в жировой ткани [4]. Также активность ароматазы обнаружена в предстательной железе, мышечной и костной ткани, в волосах, мозге, тканях сосудистой стенки [13, 24]. Попадая в кровотоки, эстрогены связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Эта часть общего пула эстрогенов становится стратегическим запасом данного вещества. Только небольшая часть эстрогенов остается в свободном, несвязанном состоянии. Она-то и является биологически активной компонентой.

Эстрогены, как и андрогены, оказывают воздействие на разных уровнях: эндокринном (системное воздействие), паракринном (в межклеточной жидкости с последующим влиянием на ближайшие клетки посредством рецепторного связывания) и аутокринном (воздействие на рецепторы клеток, высвобождающих гормон, т.е. на клетки, продуцирующие сам гормон). Рецепторы эстрогенов (estrogen receptor, ER), как и рецепторы андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов, т.е. стероидных гормонов, входят в суперсемью ядерного рецептора (ЯР). ЯР работает как лиганд-зависимый транскрипционный фактор, активность которого связана с клеточным циклом [25].

Отличает эстрогены от андрогенов, кроме всего прочего, еще и то, что существует не один вид эстрогеновых рецепторов, а как минимум два, известных на сегодняшний день – ER α и ER β . Гены, кодирующие данные рецепторы, расположены на разных хромосомах, с чем и связывают различие в эффектах при активации ER α и ER β [26]. Стимуляция ER α способствует развитию воспаления и неопластических процессов. В то время как стимуляция ER β оказывает прямо противоположный онкопротекторный эффект [27, 28], в частности за счет остановки клеточного цикла на фазе G2 [29, 30] (рис. 6). Несмотря на это, рецепторы обладают рядом сходных свойств: так, количество аминокислот в ER α и ER β ~600 и 530 соответственно, а их лиганд-связывающие домены совпадают по аминокислотной последовательности на 59%.

Но, как и все в нашем организме, однозначных действий нет и у рецепторов. Так и в случае с эстрогеновым рецептором β , который под воздействием высоких уровней эстрогенов проявляет себя негативно, а именно: может подавлять экспрессию GLUT-4, что приводит к инсулинорезистентности, так как без достаточного количества белка GLUT-4 глюкоза не сможет попасть в клетки жировой, печеночной или мышечной ткани [24].

Если внимательно изучить рис. 6, то можно заметить, что у базальной мембраны расположены только ER α , причем именно там, где находятся стволовые клетки. Стимуляция роста этих клеток дает ожидаемый эффект – гиперплазию со всеми вытекающими последствиями.

На примере женского организма можно рассмотреть преимущественное расположение рецепторов в разных органах. Большинство ER α -рецепторов расположено в женской репродуктивной системе и в молочных железах, т.е. в местах, где эстрогены являются ключевыми регуляторными гормонами, в то время как количество ER β -рецепторов превалирует в цен-

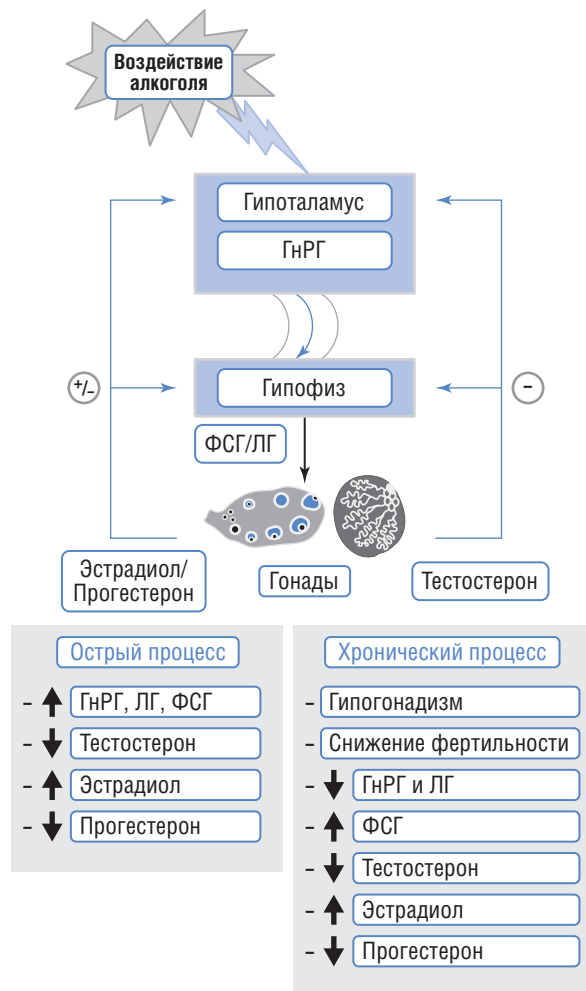


Рис. 5. Влияние алкоголя на гипоталамо-гипофизарную ось, адаптировано по [21]

тральной нервной системе, сердечно-сосудистой, костной, пищеварительной и иммунной системах, а также в легких и почках [32].

После взаимодействия с ядерным рецептором, формирования гормон-рецепторного комплекса и синтеза определенных белков молекулы эстрогенов разрушаются и выводятся из организма. Эстрогены, как и все стероидные гормоны, являются липофильными соединениями, поэтому могут элиминироваться из организма только после перевода их в водорастворимую форму при участии ряда ферментов I и II фаз детоксикации в печени [5].

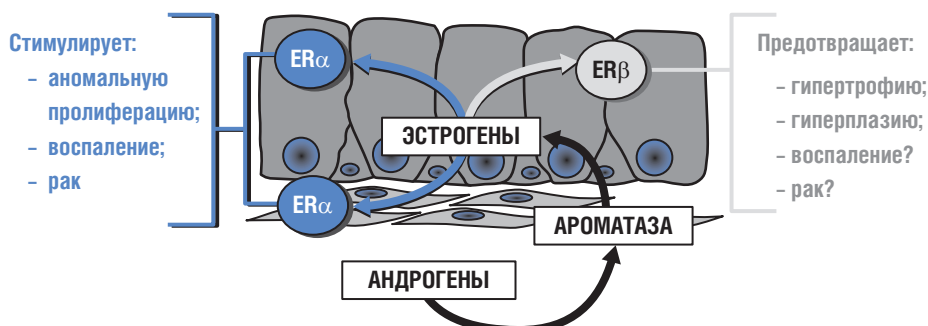


Рис. 6. Типы эстрогенных рецепторов и их расположение в ткани предстательной железы [31]

Гиперэстрогения активно поддерживает хроническое воспаление жировой ткани и у мужчин с избыточной массой тела или ожирением повышает активность ароматазы в организме, причем интенсивность усиливается с повышением уровня гиперэстрогении. Именно хроническое воспаление жировой ткани, по результатам многочисленных исследований, лежит в основе развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, атеросклероз, и многих форм злокачественных новообразований [5, 23, 33].

Жировая ткань перестала восприниматься исследователями как избыточная энергетическая субстанция, не оказывающая влияния на протекающие в организме процессы. Доказано, что это метаболически активный орган, способный синтезировать множество гормоноподобных субстанций (около 600 наиболее известных и достаточно хорошо изученных), которые получили общее название «адипокины» и имеют системное воздействие. Кроме того, воспаление всегда сопровождается окислительным стрессом, который, в свою очередь, стимулирует экспрессию ряда медиаторов воспаления – интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α . Поддерживая и усиливая воспалительную реакцию, они стимулируют еще большее производство активных форм кислорода, усугубляя оксидативный стресс. Таким образом формируется самоподдерживающийся порочный круг воспаления [34]. Все это негативно сказывается на метаболизме стероидных гормонов, смещая баланс в отношении тестостерона и эстрогенов в пользу последних со всеми вытекающими из этого последствиями.

Общеизвестно, что высокий уровень эстрогенов у женщин репродуктивного возраста является протекторным фактором в отношении сердечно-сосудистой системы. И клиницистов часто ставит в тупик вопрос: почему возрастная гиперэстрогения у мужчин не предоставляет такого защитного механизма? Мало того, риски сердечно-сосудистых катастроф у мужчин и женщин становятся примерно равными через несколько лет после наступления менопаузы.

На наш взгляд, все это вполне объяснимо: период высокой концентрации эстрогенов у женщин – это репродуктивный период, сопровождающийся ежемесячными кровотечениями и повышением уровня факторов роста и прогениторных клеток, что способствует нормальному метаболизму эндотелия и ежемесячной его репарации, чего нет в организме мужчин. Ну и, конечно же, можно предположить, что меняется активность рецепторного аппарата со снижением чувствительности ER β , например.

Это звено рассматриваемой нами проблемы необходимо подвергнуть отдельному научному обзору, что и будет сделано в дальнейшем.

Таким образом, накопленные к настоящему моменту данные не оставляют сомнений в значительной негативной роли гиперэстрогении в целом и некоторых метаболитов эстрогенов в организме мужчин в частности.

На фоне большого количества работ, посвященных негативной роли метаболитов эстрогенов и разнонаправленного действия их рецепторов, появились исследования о возможности тотальной блокады эстрогенов при использовании препаратов I–II класса антиэстрогенных препаратов (аминоглютеимида). От использования этих препаратов клиницисты были

вынуждены отказаться, так как они блокировали не только ароматазу и синтез эстрогенов, но и производство кортизола, альдостерона и гормонов щитовидной железы [35, 36]. Более поздние работы были посвящены использованию препаратов III класса (анастрозола и летрозола). Данные большинства таких работ либо противоречивы, либо неубедительны [37, 38]. Возможно, это связано с тем, что блокада ароматазы одинаково делает бездейственными и ER α -, и ER β -рецепторы, что априори исключает возможное положительное действие активации ER β -рецептора. А вот в качестве профилактики гипертрофии и гиперплазии на ранних этапах относительного или абсолютного повышения метаболитов эстрогенов до развития органических нарушений использование таких препаратов может быть вполне оправдано.

При определении проблемы встает вопрос о возможных способах ее коррекции. Конечно, приоритетным направлением является профилактика развития гиперэстрогении. Это и борьба с ожирением, соответственно, и с воспалением жировой ткани, и уменьшение количества употребляемых алкогольных напитков. Но такое не всегда возможно, иначе ожирение не превратилось бы в эпидемию XXI в. В таких ситуациях на первый план выходят препараты, способные кардинально воздействовать на ключевые звенья патогенеза, например способствующие уменьшению конвертации тестостерона в эстрогены. Рассмотрим, где и когда изучался этот вопрос.

Наибольшее количество данных по использованию различных, в том числе и эмпирических, методов лечения было проведено в области андрологии. Возможно, это связано с увеличением роста мужского фактора в общей структуре бесплодия. Например, эмпирическая терапия включала андрогены (не рассматриваются нами как препараты, потенциально увеличивающие риск развития гиперэстрогении), гонадотропины (также могут способствовать возникновению супрафизиологических уровней тестостерона, с последующим увеличением уровня эстрадиола), антиэстрогены и ингибиторы ароматазы (ИА) [39]. Результаты терапии не обладают доказанной эффективностью, а рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований мало [37, 38].

Мы не будем в этой статье рассматривать все методы терапии, приведем только классификацию с небольшим описанием. Детально разберем только ИА, так как считаем этот метод наиболее перспективным в терапии заболевания и к тому же неоправданно мало освещенным в научной литературе.

Классификация антиэстрогеновых препаратов

Антиэстрогеновые (АЭ) препараты – это стероидные или стероидоподобные вещества, конкурирующие с эндогенными эстрогенами за связывание с ER и модификацию их активности [40, 41]. Выделяют более 70 молекул, относящихся к данному классу веществ [42]. Благодаря своей уникальной структуре каждый такой препарат по отношению к рецептору эстрогенов может быть как агонистом, так и антагонистом, однако в зависимости от типа ткани, в которой расположен ER, эффект варьирует.

На основе вышесказанного выделяют 2 больших группы АЭ препаратов: селективные модуляторы эстрогеновых

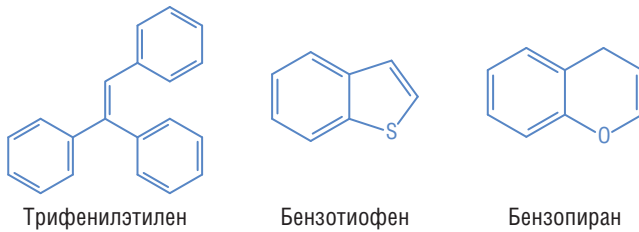


Рис. 7. Структурные формулы производных антиэстрогенов

рецепторов (selective estrogen receptor modulators, SERMs) и селективные даунрегуляторы эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor downregulators, SERDs). Описывать даунрегуляторы ввиду их минимального использования в работе врачей любых специальностей, в том числе урологов и андрологов, не будем, так как они не имеют практического значения.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

SERMs можно классифицировать по поколениям или по химической структуре. При разработке каждого нового поколения уменьшались побочные и увеличивался основной эффект. Так, выделяют производные трифенилэтилена (тамоксифен и его производные: торемифен, дролоксифен и йодоксифен), производные бензотиофена (ралоксифен II поколения и арзоксифен III поколения), а также производные бензопирана [алколбифен (alcolbifene) IV поколения] (рис. 7) [43].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, как и весь класс АЭ, в первую очередь направлены на лечение опухолей молочной железы у женщин и у мужчин при раке грудной железы. SERMs являются полными антагонистами ER в молочных железах, а также действуют как агонисты в печени, сердечно-сосудистой, костной системе. Лучшим итогом развития данного класса препаратов стало бы вещество – полный антагонист ER в грудной железе или других органах, например в предстательной железе, благодаря чему уменьшился бы риск прогрессирования эстрогензависимого рака. А действуя как полный агонист в костной и сердечно-сосудистой системе, оно могло бы значительно уменьшить риск остеопороза и инсультов. Но, увы, на данный момент таких препаратов не существует.

Тамоксифен давно зарекомендовал себя и в андрологической практике как эффективный препарат, но не всегда оправдывающий ожидания врача и пациента, ввиду чего поиски наиболее эффективных средств продолжаются. Ряд данных относительно эффективности тамоксифена в сравнении с анастрозолом представлены ниже.

Ингибиторы ароматазы

Действие ИА (анастрозол, летрозол) основано на подавлении действия фермента ароматазы. Это препятствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол, сохраняя или увеличивая уровень тестостерона, а также подавляя рост избыточного количества эстрогенов, не снижая их уровень полностью. Иначе говоря, ИА действуют более физиологично.

Как уже было сказано выше, наибольшее количество работ, посвященных эффективности и безопасности использования ИА, было проведено в андрологии, что не мешает нам экстраполировать эти выводы и на другие сферы, включая эндокринологию или урологию. Представим некоторые из них.

S. Love, J. Ruinmans-Koerts, H. de Boer (2008) выяснили, что летрозол в дозе 2,5 мг 1 раз в неделю приводит к длительной нормализации общего тестостерона в сыворотке у мужчин с ожирением и изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом [44].

G. Cavallini, G. Beretta, G. Biagiotti (2011) в исследовании отметили улучшение сперматогенеза при пероральном приеме летрозола в дозе 2,5 мг/сут на протяжении 3 мес у мужчин с необструктивной азооспермией и нормальным уровнем ФСГ [45].

O. Shoshany и соавт. (2017) изучили влияние приема анастразола на пациентов с мужским бесплодием, гипоандрогенемией и олигозооспермией и пришли к выводу, что у 95,6% пациентов произошло увеличение тестостерона и уменьшение уровня эстрадиола. Также у 25% пациентов было выявлено улучшение показателей спермограммы [46].

B. Saylam, O. Efesooy, S. Cayan (2011) отметили значительное снижение эстрадиола, увеличение уровня тестостерона, рост подвижности (с $7,03 \pm 2,33$ до $12,96 \pm 2,91\%$) и количества сперматозоидов (в 2 раза) [47].

J.P. Dias и соавт. (2016) сравнивали эффект тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) и ИА. Участие в исследовании приняли 43 мужчины с уровнем тестостерона $<12,1$ нмоль/л. В обеих группах уровень свободного тестостерона статистически значимо повысился $>17,3$ нмоль/л, при этом в группе тестостерона эстрадиол вырос, а в группе ИА уменьшился [48].

И в заключение хотелось бы привести пример эффективного использования ИА в андрологической практике: в 2012 г. были представлены данные российского исследования, посвященного эффективности действия ИА в аспекте улучшения сперматогенеза, в том числе в сравнении с антиэстрогеновыми препаратами.

В исследовании участвовали 120 мужчин с идиопатической патозооспермией от 18 до 47 лет. Средний возраст составил 32 года. 1-я группа получала ИА (анастрозол) – 1 мг 1 раз в день 3 мес, 2-я группа – антиэстрогены (тамоксифен) – 10 мг 2 раза в день 3 мес. При большом количестве изменений у пациентов на фоне терапии, в том числе гормонального фона и качества спермограммы, существенно изменились уровни эстрадиола и тестостерона. В группе ИА уровень тестостерона вырос на 70,7% (с $12,8 \pm 0,6$ до $21,9 \pm 0,6$ нмоль/л), а уровень эстрадиола снизился на 33,3% (с $108,4 \pm 4,2$ до $72,3 \pm 3,3$ пмоль/л). В группе АЭ уровень тестостерона вырос на 36,3% (с $13,5 \pm 1,4$ до $18,4 \pm 1$ нмоль/л), а уровень эстрадиола снизился только на 7,3% (с $107,5 \pm 6,4$ до $99,22 \pm 5,36$ пмоль/л).

В подгруппе ИА увеличилась концентрация сперматозоидов с $16,7 \pm 4,3$ до $30,1 \pm 5,2$ млн/мл, т.е. на 80,2%; количество сперматозоидов с нормальным строением – с $15,7 \pm 1,4$ до $24,8 \pm 1,5\%$, т.е. на 58,0%. В спермограмме до и после проведенной лекарственной терапии в подгруппе ИА статистически значимо увеличились количество сперматозоидов с подвижностью категории А – на 75,6%; подвижность сперматозоидов категории В – на 70,1%; подвижность сперматозоидов категории А+В – на 72,5%.

В подгруппе АЭ увеличилась концентрация сперматозоидов – с $18,4 \pm 4,1$ до $27,6 \pm 5,6$ млн/мл, т.е. на 50,0%; подвижность категории А – с $15,2 \pm 0,6$ до $21,3 \pm 0,8$, т.е. на 40,1%, и В – с $17,3 \pm 1,4$ до $24,5 \pm 0,6$, т.е. 41,6% соответственно. Количество сперматозоидов с нормальным строением – с $17,1 \pm 1,3$ до $20,4 \pm 1,4$ %. Подвижность сперматозоидов (категория А+В) – на 40,9% [33].

Таким образом, приведенные в научной литературе данные свидетельствуют об актуальности и эффективности использования ИА в коррекции нарушений гормонального баланса и прежде всего гиперэстрогемии на фоне абсолютного или относительного андрогенного дефицита и нарушений сперматогенеза. Несмотря на то что эти показания в нашей стране не зарегистрированы, мы разделяем и поддерживаем интерес многих авторов к применению таких групп препаратов. У нас накоплен большой опыт использования этих медикаментов, мы понимаем механизм их действия в свете рассматриваемых проблем: эти препараты успешно используются за рубежом, в частности они имеют показания при наличии подростковой гинекомастии. А развитие гинекомастии без гиперэстрогемии, даже относительно, практически невозможно, что опять же подтверждает обоснованность использования этих лекарственных средств. Мы понимаем, что предложенные варианты терапии требуют дальнейшего изучения с целью повышения эффективности лечения мужчин с андрогенным дефицитом, развивающимся на фоне ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, других патологий, а также уменьшения сроков восстановления фертильности для пациентов, прибегающих к различным, в том числе и экстракорпоральным, методам оплодотворения. С учетом того факта, что в 2016 г. ожирение и избыточная масса тела были зарегистрированы более чем у 1,9 млрд человек, проблема андрогенного дефицита и меры воздействия на него приобретают повышенную актуальность. И, конечно же, крайне разумно выглядит перспектива сохранения собственного синтеза тестостерона с использованием средств, таких как ИА, способствующих сохранению эндокринной функции. Что касается вопроса безопасности, то и по этому вопросу в урологии данных нет. Но данные приведенных клинических исследований в андрологии (указаны в статье) и многолетний опыт использования ингибиторов ароматазы у женщин при лечении рака молочной железы, причем назначаемых минимум на 5 лет, на наш взгляд, доказывают безопасность использования препаратов этого класса. А так как используемые схемы в урологии не приводят к гипострогемии, то безопасность, очевидно, выше.

Классификация ингибиторов ароматазы

Разработка препаратов ИА в первую очередь связана с бурным ростом заболеваемости раком молочной железы. Так, на 2012 г. 15% всех смертей женщин произошли из-за данной патологии, и это подтверждает, что данное заболевание является самой частой причиной смертности среди женщин по всему миру [49].

Как известно, гистохимически ткани молочной и предстательных желез сравнимы, но, к сожалению, этот класс препаратов не использовался при лечении рака предстательной железы, который, в свою очередь, является самым распространенным видом рака среди мужского населения.

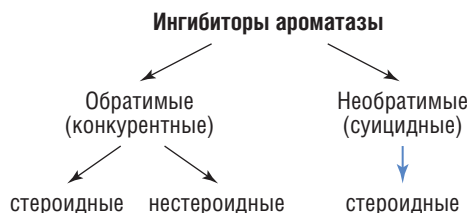


Рис. 8. Классификация ингибиторов ароматазы по механизму действия

Все ИА можно разделить на 2 больших класса: обратимые и необратимые. Обратимые (конкурентные) делятся на стероидные и нестероидные препараты. К необратимым или суицидным ИА относят только стероидные препараты (рис. 8).

Особенности строения действующего вещества обуславливают механизм его действия. Так, для стероидных препаратов характерен механизм подмены субстрата (1-й механизм), а для нестероидных препаратов – образование комплекса между атомом вещества ИА (О-кислород, N-азот, S-серы) и гемом цитохрома Р450 (2-й механизм).

1-й механизм ингибирования ароматазы

Андростендион и тестостерон являются производными андростана (C_{19}), у которых заместитель в положении 17β определяет их андрогенную принадлежность, а 3-кето-группа кольца А – характер их воздействия (рис. 9) [50]. Структура стероидных ИА также имеет аналогичный заместитель в 17β-положении, благодаря чему препарат воспринимается ароматазой как естественный субстрат и конвертируется в промежуточное вещество, инактивирующее ароматазу [51].

Первые препараты данной группы отличались низким сродством к ароматазе и низкой биодоступностью при оральном употреблении (Тестолактон, Форместан), в связи с чем исследования были направлены на подбор заместителей, устраняющих данные недостатки. Так возник препарат III поколения Экзаместан, чаще всего используемый в качестве терапии второй линии при раке молочной железы [52].

Черной и синей рамкой обозначены места заместителей, ответственных за характер и андрогенную активность соответственно.

2-й механизм ингибирования ароматазы

Анастрозол и летрозол – ингибиторы ароматазы III поколения, получившие одобрение FDA на использование при эстрогензависимых опухолях молочной железы в 1990-х гг. В отличие от их предшественников, эти препараты имеют

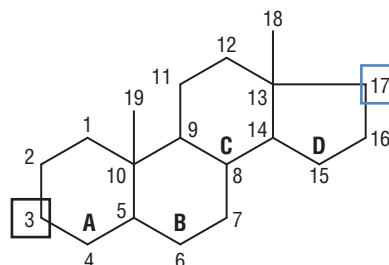


Рис. 9. Структура андростана (C_{19}) Черной и синей квадратной рамкой обозначены места заместителей, ответственных за характер и андрогенную активность соответственно.

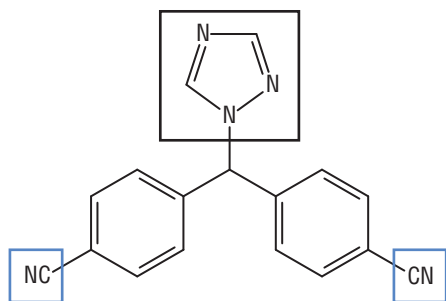


Рис. 10. Структура летрозола
В черной квадратной рамке – триазол, в синих – цианогруппа.

высокую селективность к ароматазе и малое влияние на другие системы.

В формуле анастрозола и летрозола можно выделить 2 ключевые структуры: во-первых, триазолы, входящие в состав данных веществ, которые за счет азота связываются с железом в гемовой части цитохрома P450, обуславливая обратимый ингибирующий эффект, а во-вторых, цианобензильный фрагмент, позволяющий мимикрировать под стероидный скелет натурального субстрата – андростендиона (рис. 10) [53].

В феврале 2020 г. было опубликовано еще одно важное исследование по этой проблеме, которое одновременно и обнадеживает, и расстраивает [54]. Радует то, что много врачей контролируют уровень эстрадиола при использовании ТЗТ и назначают ИА, тем самым удерживая уровень эстрадиола у пациента в физиологических значениях. Печалит то, что в нашей стране пока данной проблеме уделяется незаслуженно мало внимания.

В этом исследовании ученые изучали, как врачи контролируют уровень эстрогенов при проведении у своих пациентов ТЗТ и как они профилактируют или борются с появившейся гиперэстрогенией. Распространенность ТЗТ растет день ото дня, поэтому контроль уровня эстрогенов становится все более актуальным. Исследование проводилось среди членов Международного общества сексуальной медицины методом анонимного опроса в электронном виде.

Кроме вопросов о контроле эстрогенов, исследователи ставили вопросы о симптомах гиперэстрогении, антропометрических данных и подходах к лечению гиперэстрогении 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 ($p<0,05$), а 69,4% опрошенных врачей назначали ИА в случае лабораторного подтверждения гиперэстрогении и наличия соответствующих симптомов. Почти половина опрошенных (47,7%) назначали эти препараты при бессимптомном течении лабораторно подтвержденной гиперэстрогении. И совершенно неожиданным было то, что в 14,4% случаев респонденты назначали антиэстрогенные препараты в профилактических целях, предполагая развитие гиперэстрогении у этих пациентов.

Врачи, которые занимались не только практической деятельностью, но и научной, чаще использовали антиэстрогенные препараты и при наличии симптомов гиперэстрогении, и в профилактических целях ($p<0,05$). Самым распространенным препаратом в 62,3% случаев из назначаемых был анастрозол,

т.е. препарат из класса ИА использовался при наличии симптомов гиперэстрогении. В этом аспекте интересен не только факт назначения препарата, но и то, что очень существенно различались дозы и режим приема препарата: от 1 мг/сут до 1 мг 1 раз в неделю.

Какие выводы сделали исследователи? Первое: большая часть практикующих врачей, использующих ТЗТ, контролируют уровень эстрогенов. Второе: критерием для назначения терапии могут быть симптомы гиперэстрогении. Третье: отмечается большая вариабельность в схемах назначений ИА. И четвертое: в ряде случаев ИА назначались профилактически, на фоне ТЗТ, без лабораторно подтвержденной гиперэстрогении и клинических признаков [54].

В этом исследовании не ставился вопрос о длительности используемых схем назначения препаратов, препятствующих развитию последствий гиперэстрогении, и о профилактике ее развития. А это один из актуальнейших вопросов.

Заключение

Исходя из приведенных данных о повышенном риске развития онкологических заболеваний, в том числе РПЖ и рака грудной железы у мужчин, повышения риска смерти у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уровня эстрогенов при развитии ДГПЖ и повышения или усугубления течения ожирения у мужчин за счет повышения активности воспаления, нынешнее наше понимание последствий представляет гиперэстрогению совершенно с другой стороны и делает ее объективной и патологической реальностью для мужчин.

При всей сложности ситуации, складывающейся на фоне избытка эстрогенов в организме мужчин, в арсенале врачей есть эффективные средства. Ряд из них имеют большую доказательную базу. Другие препараты, такие как ИА, еще нуждаются в объективных данных клинических исследований. Но уже имеющиеся данные дают основания утверждать, что использование ИА эффективно снижает уровень эстрогенов в крови у мужчин и благоприятно влияет на уровень тестостерона, существенно его повышая. Важно отметить, что режим дозирования регулируется таким образом, что синтез эстрогенов не подавляется полностью, и необходимые эффекты эстрогенов присутствуют в объеме нормальной физиологии.

Таким образом, прием ИА позволяет предотвратить прогрессирование негативных симптомов гиперэстрогении, начиная от нарушения половой функции, репродукции, гинекомастии, рака грудной железы, ДГПЖ, РПЖ и заканчивая прогрессированием ожирения и всех его коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, риски развития новообразований. ИА позволяет поддерживать физиологический уровень тестостерона у мужчин с сохранной функцией ткани яичек и без использования ТЗТ.

Учитывая распространенность гиперэстрогении среди мужчин, эта тема нуждается в пристальном внимании ученых и клиницистов, чтобы выработать правильные протоколы действий, сформулировать показания и рекомендации для определения уровня эстрогенов в крови, изучить потенциал использования ингибиторов ароматазы или других средств, способствующих нормализации баланса гормонов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Зухра Шариповна (Zukhra Sh. Pavlova)* – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

E-mail: zukhra73@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>

Камалов Армаис Альбертович (Armais A. Kamalov) – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Голодников Иван Иванович (Ivan I. Golodnikov) – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: dog1997@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>

ЛИТЕРАТУРА

- Innocenti A., Melita D., Mori F., Ciancio F., Innocenti M. Management of gynecomastia in patients with different body types considerations on 312 consecutive treated cases // *Ann. Plast. Surg.* 2017. Vol. 78, N 5. P. 492–496.
- Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K., Calogero A.E., Bártfai G., Corona G. et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management // *Andrology.* 2019. Vol. 7, N 6. P. 778–793. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
- Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U., Perkins G., Hortobagyi G.N. Breast carcinoma in men: a population-based study // *Cancer.* 2004. Vol. 101, N 1. P. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20312>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
- Камалов А.А., Павлова З.Ш., Гострый А.В., Охоботов Д.А., Василевский Р.П. Метаболиты эстрогенов и их патогенетическая роль при раке предстательной железы (обзор) // *Технологии живых систем.* 2016. Т. 3, № 1. С. 5–13.
- Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О., Хизриев Х.З., Кастрикин Ю.В., Толстов И.С. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017. № 3. С. 64–69.
- Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N., Brown T.R., Dobs A., Kanarek N. et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, N 7. P. 2519–2525. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>
- Williams V.L., Awasthi S., Fink A.K., Pow-Sang J.M., Park J.Y., Gerke T. et al. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989–2015 // *Cancer Med.* 2018. Vol. 7, N 5. P. 2160–2171. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1451>
- Basu A., Seth S., Arora K., Verma M. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma // *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. Vol. 9, N 1. Article ID BC 08–10. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10508.5397>
- Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalhorn T.F., Higano C.S. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, N 11. P. 4447–4454. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
- Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B., Hartmann O., Kusztzycka-Kratochwil D., Reczuch K. et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure // *JAMA.* 2009. Vol. 301, N 18. P. 1892–1901. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
- Nieschlag E., Finkelstein J. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1998. P. 187–207.
- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы-новые возможности // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2017. № 2 (19). С. 55–65.
- Hess R.A. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-52>
- Guidelines on Male Hypogonadism // *EAU Guidelines*, presented on the 27th EAU Annual Congress. Paris, 2012.
- Hess R.A., Carnes K. The role of estrogen in testis and the male reproductive tract: a review and species comparison // *Anim. Reprod.* 2004. Vol. 1, N 1.
- Gill-Sharma M.K., Balasinor N., Parte P., Aleem M., Juneja H.S. Effects of tamoxifen metabolites on fertility of male rat // *Contraception.* 2001. Vol. 63, N 2. P. 103–109.
- Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis // *Andrology.* 2013. Vol. 1, N 5. P. 749–757. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x>
- Vandekerckhove P., Lillford R., Vail A., Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD 000151. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000151>
- Kim H.H., Schlegel P.N. Endocrine manipulation in male infertility // *Urol. Clin. North Am.* 2008. Vol. 35, N 2. P. 303–318, x. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2008.01.003>
- Rachdaoui N., Sarkar D.K. Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system // *Alcohol. Res.* 2017. Vol. 38, N 2. P. 255–276.
- Purohit V. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review // *Alcohol.* 2000. Vol. 22, N 3. P. 123–127.
- Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31, N 3. P. 419–421.
- de Ronde W., de Jong F.H. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. P. 93. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-93>
- Weigel N.L., Moore N.L. Cyclins, cyclin dependent kinases, and regulation of steroid receptor action // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007. Vol. 265–266. P. 157–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.12.013>
- Kong E.H., Pike A.C., Hubbard R.E. Structure and mechanism of the oestrogen receptor // *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31, pt 1. P. 56–59.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., DeWeese T.L., Isaacs W.B. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer // *J. Urol.* 2004. Vol. 172, N 5. Pt 2. P. S 6–S 11; discussion S 11–S 12.
- Prins G.S., Birch L., Couse J.F., Choi I., Katzenellenbogen B., Korach K.S. Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61, N 16. P. 6089–6097.
- Paruthiyil S., Parmar H., Kerekatte V., Cunha G.R., Firestone G.L., Leitman D.C. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, N 1. P. 423–428.
- Hartman J., Lindberg K., Morani A., Inzunza J., Strom A., Gustafsson J.A. Estrogen receptor beta inhibits angiogenesis and growth

* Автор для корреспонденции.

- of T47D breast cancer xenografts // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, N 23. P. 11207–11213. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0017>
31. Risbridger G.P., Ellem S.J., McPherson S.J. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling // *J. Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 39, N 3. P. 183–188. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme-07-0053>
32. Kuiper G.G., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J., Nilsson S. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta // *Endocrinology.* 1997. Vol. 138, N 3. P. 863–870. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.138.3.4979>
33. Тажетдинов О.Х. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012.
34. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55, № 4, 5, 6. С. 44–49, 43–48, 40–45.
35. Santen R.J., Samojlik E., Lipton A., Harvey H., Ruby E.B., Wells S.A. et al. Kinetic, hormonal and clinical studies with aminoglutethimide in breast cancer // *Cancer.* 1977. Vol. 39, N 6. Suppl. P. 2948–2958.
36. Santen R.J., Santner S., Davis B., Veldhuis J., Samojlik E., Ruby E. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. Vol. 47, N 6. P. 1257–1265. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-47-6-1257>
37. Ribeiro M.A., Gameiro L.F., Scarano W.R., Briton-Jones C., Kapoor A., Rosa M.B. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials // *JBRA Assist. Reprod.* 2016. Vol. 20, N 2. P. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>
38. Helo S., Ellen J., Meclin C., Feustel P., Grossman M., Ditkoff E. et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men // *J. Sex. Med.* 2015. Vol. 12, N 8. P. 1761–1769. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsm.12944>
39. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia // *Clinics (Sao Paulo).* 2013. Vol. 68, suppl. 1. P. 75–79.
40. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, N 40. P. 36869–36872. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R100029200>
41. Ascenzi P., Bocedi A., Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health // *Mol. Aspects Med.* 2006. Vol. 27, N 4. P. 299–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.07.001>
42. Meegan M.J., Lloyd D.G. Advances in the science of estrogen receptor modulation // *Curr. Med. Chem.* 2003. Vol. 10, N 3. P. 181–210.
43. Dowers T.S., Qin Z.H., Thatcher G.R., Bolton J.L. Bioactivation of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. Vol. 19, N 9. P. 1125–1137. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx060126v>
44. Loves S., Ruinemens-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158, N 5. P. 741–747. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje-07-0663>
45. Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13, N 6. P. 895–897. DOI: <https://doi.org/10.1038/aja.2011.44>
46. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N., Daniel G., Niederberger C. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men // *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107, N 3. P. 589–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>
47. Saylam B., Efesoy O., Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N 2. P. 809–811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>
48. Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M., Carlson O., Shardell M.D., Ferrucci L. et al. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial // *Andrology.* 2016. Vol. 4, N 1. P. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12126>
49. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 136, N 5. P. E 359–E 386. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
50. Fragkaki A.G., Angelis Y.S., Koupparis M., Tsantili-Kakoulidou A., Kokotos G., Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure // *Steroids.* 2009. Vol. 74, N 2. P. 172–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.10.016>
51. Covey D.F., Hood W.F. A new hypothesis based on suicide substrate inhibitor studies for the mechanism of action of aromatase // *Cancer Res.* 1982. Vol. 42, N 8. Suppl. P. 3327s-3333s.
52. Van Asten K., Neven P., Lintermans A., Wildiers H., Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane // *Endocr. Relat. Cancer.* 2014. Vol. 21, N 1. P. R 31–R 49. DOI: <https://doi.org/10.1530/erc-13-0269>
53. Smith I.E., Norton A. Fadzole and letrozole in advanced breast cancer: clinical and biochemical effects // *Breast Cancer Res. Treat.* 1998. Vol. 49, suppl. 1. P. S 67–S 71; discussion S 73–S 77.
54. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A., McBride J.A., Gondokusumo J., Pastuszak A.W. et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members // *Urology.* 2020. Vol. 139. P. 104–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.01.032>

REFERENCES

1. Innocenti A., Melita D., Mori F., Ciancio F., Innocenti M. Management of gynecomastia in patients with different body types considerations on 312 consecutive treated cases. *Ann Plast Surg.* 2017; 78 (5): 492–6.
2. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K., Calogero A.E., Bártfai G., Corona G., et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019; 7 (6): 778–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
3. Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U., Perkins G., Hortobagyi G.N. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004; 101 (1): 51–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20312>
4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media.*, 2007: 432 p. (in Russian)
5. Kamalov A.A., Pavlova Z. Sh., Gostriy A.V., Okhobotov D.A., Vasilevskiy R.P. Estrogen metabolites and their pathogenetic role in prostate cancer (review). *Tekhnologii zhyvykh sistem [Living Systems Technologies].* 2016; 3 (1): 5–13. (in Russian)
6. Efremov E.A., Shekhovtsov S. Yu., Butov A.O., Khizriev Kh.Z., Kastrikin Yu.V., Tolstov I.S. A modern look at the physiological effects of testosterone in men. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and Clinical Urology].* 2017; (3): 64–9. (in Russian)
7. Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N., Brown T.R., Dobs A., Kanarek N., et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (7): 2519–25. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>
8. Williams V.L., Awasthi S., Fink A.K., Pow-Sang J.M., Park J.Y., Gerke T., et al. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989–2015. *Cancer Med.* 2018; 7 (5): 2160–71. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1451>
9. Basu A., Seth S., Arora K., Verma M. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9 (1): BC 08–10. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10508.5397>
10. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalhorn T.F., Higano C.S., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4447–54. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
11. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B., Hartmann O., Kus-trzycka-Kratochwil D., Reczuch K., et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA.* 2009; 301 (18): 1892–901. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
12. Nieschlag E., Finkelstein J. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution.* Berlin: Springer-Verlag, 1998: 187–207.

13. Ametov A.S., Pashkova E. Yu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms, new possibilities. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2017; 2 (19): 55–65. (in Russian)
14. Hess R.A. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-52>
15. Guidelines on Male Hypogonadism. In: EAU Guidelines, presented on the 27th EAU Annual Congress. Paris, 2012.
16. Hess R.A., Carnes K. The role of estrogen in testis and the male reproductive tract: a review and species comparison. *Anim Reprod*. 2004; 1 (1).
17. Gill-Sharma M.K., Balasinar N., Parte P., Aleem M., Juneja H.S. Effects of tamoxifen metabolites on fertility of male rat. *Contraception*. 2001; 63 (2): 103–9.
18. Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013; 1 (5): 749–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x>
19. Vandekerckhove P., Lilford R., Vail A., Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD 000151. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD 000151>
20. Kim H.H., Schlegel P.N. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin North Am*. 2008; 35 (2): 303–18, x. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2008.01.003>
21. Rachdaoui N., Sarkar D.K. Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system. *Alcohol Res*. 2017; 38 (2): 255–76.
22. Purohit V. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol*. 2000; 22 (3): 123–7.
23. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004; 31 (3): 419–21.
24. de Ronde W., de Jong F.H. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 93. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-93>
25. Weigel N.L., Moore N.L. Cyclins, cyclin dependent kinases, and regulation of steroid receptor action. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 265–266: 157–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.12.013>
26. Kong E.H., Pike A.C., Hubbard R.E. Structure and mechanism of the oestrogen receptor. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31 (pt 1): 56–9.
27. Nelson W.G., De Marzo A.M., DeWeese T.L., Isaacs W.B. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol*. 2004; 172 (5 pt 2): S 6–11; discussion S 11–2.
28. Prins G.S., Birch L., Couse J.F., Choi I., Katzenellenbogen B., Korach K.S. Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice. *Cancer Res*. 2001; 61 (16): 6089–97.
29. Paruthiyil S., Parmar H., Kerekatte V., Cunha G.R., Firestone G.L., Leitman D.C. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res*. 2004; 64 (1): 423–8.
30. Hartman J., Lindberg K., Morani A., Inzunza J., Strom A., Gustafsson J.A. Estrogen receptor beta inhibits angiogenesis and growth of T47D breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 2006; 66 (23): 11 207–13. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0017>
31. Risbridger G.P., Ellem S.J., McPherson S.J. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. *J Mol Endocrinol*. 2007; 39 (3): 183–8. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme-07-0053>
32. Kuiper G.G., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J., Nilsson S., et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997; 138 (3): 863–70. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.138.3.4979>
33. Tazhetdinov O. Kh. Features of diagnosis and treatment of infertility in obese men: Diss. Moscow, 2012. (in Russian)
34. Schwartz V. Ya. Inflammation of adipose tissue Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2009; 55 (4, 5, 6): 44–9, 43–8, 40–5. (in Russian)
35. Santen R.J., Samojlik E., Lipton A., Harvey H., Ruby E.B., Wells S.A., et al. Kinetic, hormonal and clinical studies with aminoglutethimide in breast cancer. *Cancer*. 1977; 39 (6 suppl): 2948–58.
36. Santen R.J., Santner S., Davis B., Veldhuis J., Samojlik E., Ruby E. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47 (6): 1257–65. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-47-6-1257>
37. Ribeiro M.A., Gameiro L.F., Scarano W.R., Briton-Jones C., Kapoor A., Rosa M.B., et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20 (2): 82–8. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>
38. Helo S., Ellen J., Mechlin C., Feustel P., Grossman M., Ditkoff E., et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med*. 2015; 12 (8): 1761–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsm.12944>
39. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68 (suppl 1): 75–9.
40. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 2001; 276 (40): 36869–72. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R 100029200>
41. Ascenzi P., Bocedi A., Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med*. 2006; 27 (4): 299–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.07.001>
42. Meegan M.J., Lloyd D.G. Advances in the science of estrogen receptor modulation. *Curr Med Chem*. 2003; 10 (3): 181–210.
43. Dowers T.S., Qin Z.H., Thatcher G.R., Bolton J.L. Bioactivation of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Chem Res Toxicol*. 2006; 19 (9): 1125–37. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx060126v>
44. Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158 (5): 741–7. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje-07-0663>
45. Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl*. 2011; 13 (6): 895–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/aja.2011.44>
46. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N., Daniel G., Niederberger C. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 589–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>
47. Saylam B., Efesoy O., Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril*. 2011; 95 (2): 809–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>
48. Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M., Carlson O., Shardell M.D., Ferrucci L., et al. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial. *Andrology*. 2016; 4 (1): 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12126>
49. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E 359–86. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
50. Fragkaki A.G., Angelis Y.S., Koupparis M., Tsantili-Kakoulidou A., Kokotos G., Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids*. 2009; 74 (2): 172–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.10.016>
51. Covey D.F., Hood W.F. A new hypothesis based on suicide substrate inhibitor studies for the mechanism of action of aromatase. *Cancer Res*. 1982; 42 (8 suppl): 3327s–33s.
52. Van Asten K., Neven P., Lintermans A., Wildiers H., Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21 (1): R 31–49. DOI: <https://doi.org/10.1530/erc-13-0269>
53. Smith I.E., Norton A. Fadrozole and letrozole in advanced breast cancer: clinical and biochemical effects. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 49 (suppl 1): S 67–71; discussion S 73–7.
54. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A., McBride J.A., Gondokusumo J., Pastuszak A.W., et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members. *Urology*. 2020; 139: 104–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urol.2020.01.032>