



Влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у мужчин, что нам известно сегодня?

Павлова З.Ш.¹, Цыганкова О.В.^{2,3}, Орлова Я.А.¹, Гарбузова Е.В.⁴, Ахмерова Е.В.⁴, Сорокин Е.Д.¹

¹ Медицинский Научно-образовательный институт МГУ имени М.В. Ломоносова, (Ломоносовский проспект, 27/10, Москва, 119192, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия)

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089, Россия)

⁴ ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 16, (1-й переулочек Пархоменко, д.32, Новосибирск, 630078, Россия)

Для цитирования: Павлова З.Ш., Цыганкова О.В., Орлова Я.А., Гарбузова Е.В., Ахмерова Е.В., Сорокин Е.Д. Влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у мужчин, что нам известно сегодня?. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 5–13. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-5-13

✉ Для переписки:

Цыганкова

Оксана

Васильевна

oksana_c.nsk@mail.ru

Павлова Зухра Шариповна, д.м.н., старший научный сотрудник факультета фундаментальной медицины

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ; старший научный сотрудник

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., профессор, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра

Гарбузова Евгения Витальевна, к.м.н., н.с. Лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека

Ахмерова Елена Викторовна, к.м.н., заведующая отделением Межрайонного эндокринологического центра

Сорокин Егор Дмитриевич, Факультет фундаментальной медицины

Резюме

Обоснование: Одной из самых противоречивых тем в научном сообществе урологов, кардиологов и эндокринологов является проблематика роли эстрогенов в мужском организме. Прослеживаются существенные различия в развитии и эволюции ряда заболеваний, например, сердечно-сосудистых, у мужчин и женщин. В частности, смертность у мужчин среднего и молодого возраста от заболеваний системы кровообращения существенно выше, чем у женщин, что можно связать с разницей в уровнях половых гормонов — андрогенов и эстрогенов. По мнению мирового научного сообщества, эстрогены у женщин выполняют очевидную протективную роль, с чем связывают более редкое развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в репродуктивном периоде. Почему же тогда смещение баланса андрогенов и эстрогенов у мужчин в пользу последних не только не дает преимуществ в отношении протекции сердечно-сосудистой системы, но и, напротив, повышает риски. Распространено мнение, что негативная роль гиперэстрогении в мужском организме ассоциирована с ростом объема жировой ткани и, следовательно, неблагоприятным профилем метаболических показателей.

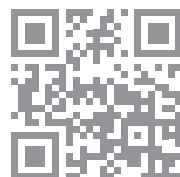
В то же время, стройной общепринятой концепции о негативных эффектах эстрогенов у мужчин в свете кардиоваскулярных рисков и возможных путей коррекции этого состояния на сегодняшний момент не существует.

Цель обзора: определить наличие ассоциации уровня эстрадиола как наиболее активного представителя эстрогенов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у мужчин.

Ключевые слова: эстрогены, эстрадиол, сердечно-сосудистые заболевания, андрогены, мужчины, факторы риска

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ZZSNTZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-5-13>

The effect of estrogens on the cardiovascular system in men, what do we know today?

Z.Sh. Pavlova¹, O.V. Tsygankova^{2,3}, Ya.A. Orlova¹, E.V. Garbuzova⁴, E.V. Akhmerova⁴, E.D. Sorokin¹

¹ MSU named after M.V. Lomonosov, (27/10 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia)

² Novosibirsk State Medical University, (52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia)

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia)

⁴ City Clinical Polyclinic No. 16, (32, 1st lane Parkhomenko, Novosibirsk, 630078, Russia)

For citation: Pavlova Z.Sh., Tsygankova O.V., Orlova Ya.A., Garbuzova E.V., Akhmerova E.V., Sorokin E.D. The effect of estrogens on the cardiovascular system in men, what do we know today?. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 5–13. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-5-13

✉ **Corresponding author:**

Oksana V.

Tsygankova

oksana_c.nsk@mail.ru

Zukhra Sh. Pavlova, MD, PhD, Senior Researcher at the Faculty of Fundamental Medicine; ORCID: 0000-0001-7954-0437, SPIN: 9329-7628

Oksana V. Tsygankova, MD, PhD, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the FPC and PPV; Senior Researcher; ORCID: 0000-0003-0207-7063, SPIN: 1817-4484

Yana A. Orlova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Age-associated Diseases of the Medical Scientific and Educational Center; ORCID: 0000-0002-8160-5612, SPIN: 3153-8373

Evgeniia V. Garbuzova, Candidate of Medical Sciences, Researcher in the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle; ORCID: 0000-0001-5316-4664, SPIN: 9177-6439

Elena V. Akhmerova, Candidate of Medical Sciences, Head of the department of the Interdistrict Endocrinological Center of State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region; ORCID: 0000-0003-0588-9948, SPIN: 1969-2171

Egor D. Sorokin, Faculty of Fundamental Medicine; ORCID: 0009-0002-5730-4286

Summary

Background: One of the most controversial topics in the scientific community of urologists, cardiologists and endocrinologists is the problem of the estrogen role in the male body. There are significant differences in the development and evolution of a number of diseases, for example, cardiovascular, in men and women. In particular, mortality in middle-aged and young men from diseases of the cardiovascular system is significantly higher than in women, which can be attributed to the difference in the levels of sex hormones — androgens and estrogens. According to the world scientific community, estrogens in women perform an obvious protective role, which is associated with the rarer development of cardiovascular diseases (CVD) in the reproductive period. Why, then, the shift in the balance of androgens and estrogens in men in favor of the latter not only does not give advantages in terms of protection of the cardiovascular system, but, on the contrary, increases the risks. It is common that hyperestrogenism in the male body is associated with an increase in the volume of adipose tissue and, consequently, an unfavorable profile of metabolic parameters.

In the same time there is currently no coherent generally accepted concept about the negative effects of estrogens in men in the light of cardiovascular risks and possible ways to correct this condition.

The purpose of the review: to determine the presence of an association of estradiol levels as the most active estrogen with cardiovascular diseases in men.

Keywords: estrogens, estradiol, cardiovascular diseases, androgens, men, risk factors

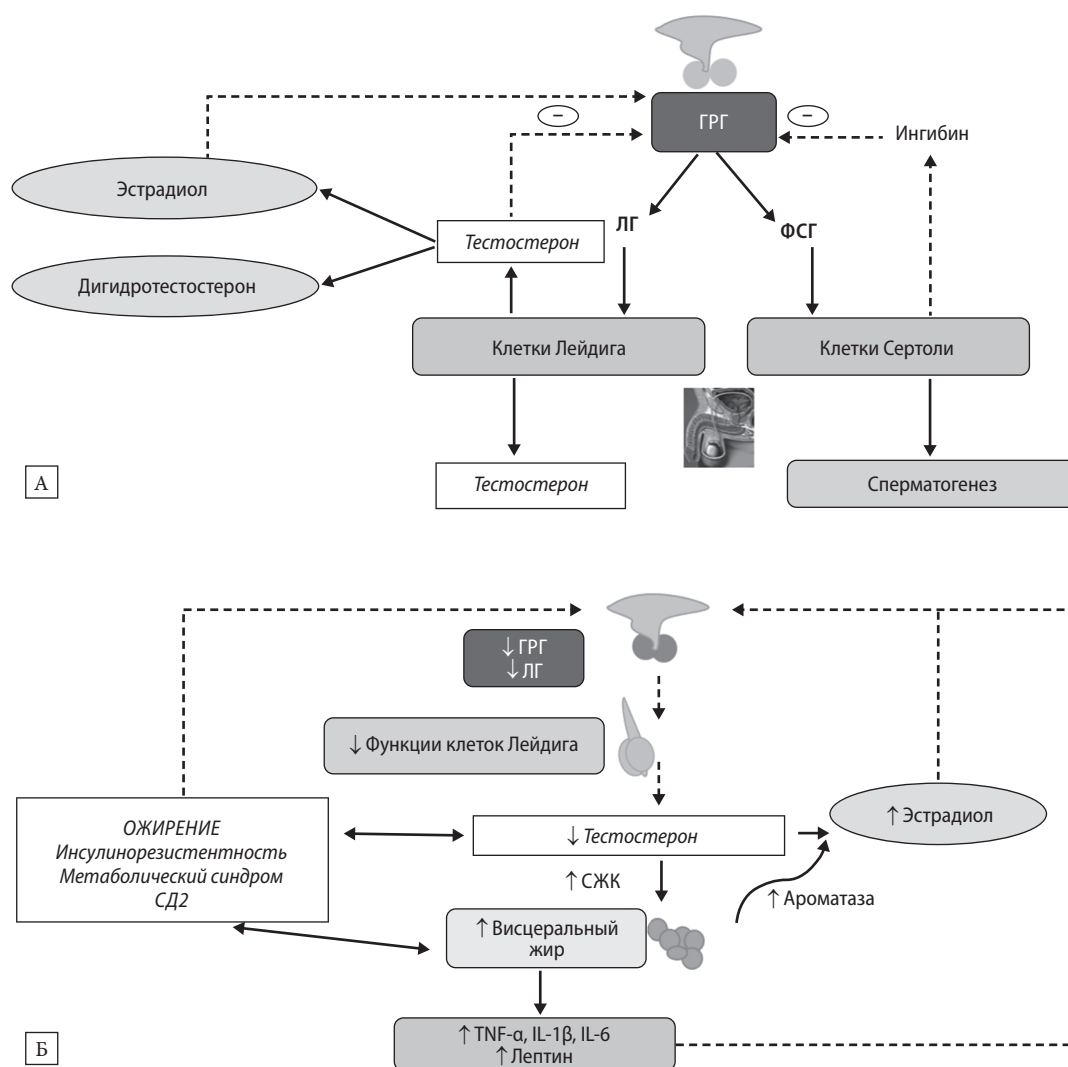
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Среди неинфекционной патологии ССЗ являются основной причиной заболеваемости во всем мире. Кроме того, это наиболее частая причина смерти, в том числе и в нашей стране, где за 2021 год от болезней сердечно-сосудистой системы умерло 270,8 мужчин на 100 000 человек трудоспособ-

ного населения, против 59,0 женщин [2]. При всем многообразии различий между мужчинами и женщинами, наибольшее внимание ученых в свете гендерных особенностей в частоте ССЗ привлекает различие в балансе половых гормонов [1–4].

Рисунок 1.
Схема синтеза эстрогенов (А) и связь гипогонадизма, ожирения и сахарного диабета 2 типа (Б).



Распространенность гиперэстрогении и роль эстрогенов в организме мужчины

Качественные характеристики гормонального профиля у мужчин и женщин не имеют отличий, то есть лица обоих полов обладают всем набором половых стероидов. Принципиальное различие заключается в уровне гормонов, что, вероятно, и определяет существенный разрыв в частоте ССЗ и характере их протекания у мужчин среднего и молодого возраста, в отличие от женщин аналогичной возрастной категории. Так как синтез тестостерона у мужчин снижается после 30–35 лет, следовало бы ожидать и возрастного снижения уровней эстрогенов. Однако в исследовании MMAS (Massachusetts Male Aging Study) зафиксирован более высокий уровень эстрадиола у пожилых мужчин по сравнению с молодыми [5].

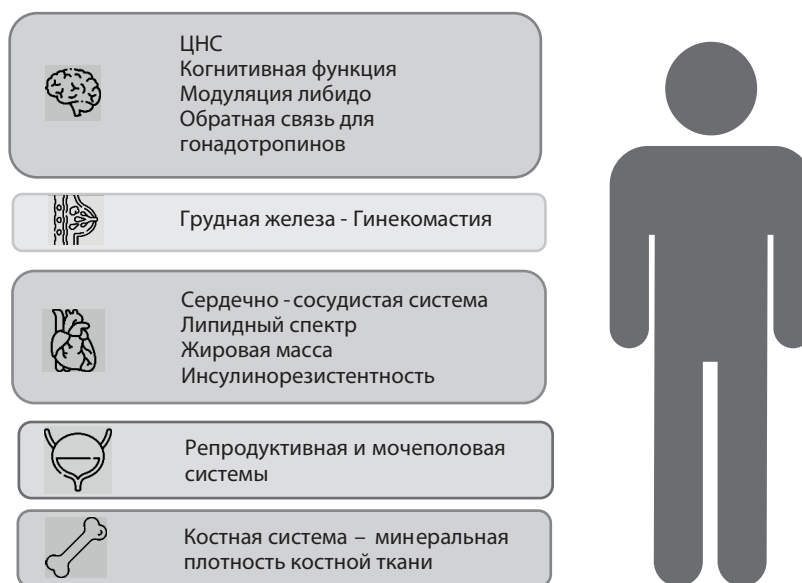
Частота гиперэстрогении в мужской когорте увеличивается не только в связи с увеличением продолжительности жизни, но и за счет растущего количества мужчин с ожирением и избыточной массой тела, поскольку 80% эстрадиола образуется в периферических тканях (в том числе жировой, простате и эндотелии сосудов) путем ароматизации андрогенов, главным образом, тестостерона (рис. 1).

Оценка распространенности гиперэстрогении у мужчин представляется достаточно сложной из-за отсутствия соответствующих исследований. Однако, существуют данные о том, что около 20% мужчин с дефицитом тестостерона [6] и 25% мужчин из пар с бесплодием [7] имеют гиперэстрогению. Важным фактом является повышение эстрогенов на фоне заместительной терапии тестостероном [6], так как экзогенный тестостерон может быть преобразован в эстроген путем ароматизации [8]. Избыток эстрогенов может привести к гинекомастии и/или болям в груди, а также другим эффектам гиперэстрогении, которые наблюдаются у 10–25% мужчин, получающих заместительную терапию тестостероном [9].

Гиперэстрогения приводит к дополнительному снижению уровня тестостерона посредством ряда механизмов. Во-первых, эстрогены увеличивают содержание в плазме глобулина, связывающего половые стероиды, что уменьшает количество свободного, биологически активного тестостерона [10]. Во-вторых, ассоциированная с повышением уровня эстрогенов печеночная дисфункция препятствует полному превращению тестостерона в неактивные

Рисунок 2.

Основные таргеты метаболических эффектов эстрогенов у мужчин (адаптировано по [12])



соединения, что создает условия для его преобразования в эстрогены, в-третьих, снижение уровня лютеинизирующего гормона на фоне гиперэстрогении приводит к снижению выработки тестостерона гонадами [11]. Таргеты влияния эстрогенов на организм мужчин представлены на рис. 2 [12].

Хотя синтез эстрогенов и их действие на органы мишени у женщин хорошо изучены, окончательно не ясно значение эстрадиола для мужского организма [11]. Парадоксально, но именно эстрогены

очень важны для маскулинизации плода во время перинатального периода его развития. В пубертатном периоде они индуцируют рост путем усиления пульсирующей секреции соматотропного гормона. У взрослых мужчин эстрогены являются стимуляторами либидо и сексуальной активности, важны они и для обеспечения мужской фертильности и, кроме того, различным образом влияют на когнитивную функцию [13]. Именно эстрадиол определяет костный метаболизм в мужском организме [14].

Проблемы оценки уровня эстрадиола у мужчин

В литературе существуют данные об оценке распространенности гиперэстрогении у мужчин по частоте встречаемости гинекомастии. Частота развития гинекомастии, по данным Европейской Академии Андрологии, от 32 до 65%, в том числе среди пожилых людей 36–57%, и зависит от различных методов и критериев оценки [15]. При анализе Датского национального регистра, включившего результаты обследований 140 тыс. мужчин, у 23 429 (16,7%) человек была диагностирована гинекомастия, из них у 16 253 (69,4%) она имела идиопатический характер и практически в половине случаев это были молодые люди в возрасте 19–40 лет на момент постановки диагноза. Гинекомастия у мужчин была ассоциирована с увеличением риска смерти от всех причин на 37%, риска смерти от новообразований на 40%, от ССЗ на 24%. В частности, было зафиксировано увеличение смерти от ИБС (ОР 1,86; 95% ДИ от 1,53 до 2,28) и сердечно-легочной недостаточности (ОР 2,92; 95% ДИ от 1,19 до 7,17). К сожалению, сведения об уровне половых гормонов в данном регистре не представлены [3, 16]. В то же время, необходимо понимать, что также встречается гиперэстрогения без гинекомастии.

В университетской клинике МГУ имени М.В. Ломоносова в 2021 году закончилось ретроспективное исследование, целью которого явилось уточнение распространенности гиперэстрогении, андрогенного дефицита и комбинации дефицита

тестостерона с гиперэстрогенией у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Частота гиперэстрогении составила от 27% при нормальном ИМТ до 63% при III степени ожирения при порогом значении эстрадиола > 41.2 пг/мл или от 16.2% при нормальном ИМТ до 44,4% при III степени ожирения при пороговом значении гормона > 47 пг/мл. В общей выборке у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением – 36% или 22% соответственно (каждый третий или каждый пятый) [17]. Представленные данные можно объяснить стимулирующим влиянием избыточного количества жировой ткани на активность фермента ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрадиол.

До сегодняшнего дня в мировом сообществе нет единого консенсуса в отношении референсных значений эстрадиола у мужчин. Верхняя граница нормы разнится от 31 до 63 пг/мл, что создает очевидные сложности в сопоставлении и анализе результатов. Кроме того, существует большая вариабельность результатов анализов крови на эстрадиол при использовании не только иммуноферментного анализа, но и жидкостной хроматографии, в одной и той же пробе крови вариабельность уровня эстрадиола может составить от –2.4 до +235% [4]. Таким образом, с учетом плохой выявляемости, отсутствия стандартизированных отрезных точек, разнообразия методик определения, вопросы гиперэстрогении у мужчин остаются недостаточно изученными.

Рисунок 3.

Эффекты гиперэстрогении у мужчин



Гиперэстрогения у мужчин в свете сердечно-сосудистых рисков

Несмотря на сложившееся убеждение о кардиопротекции эстрогенов и, якобы, негативных эффектах тестостерона, такая дихотомия является условной. Целый ряд описанных механизмов позволяют предполагать, что высокие уровни эстрогенов у мужчин могут быть вовлечены в патологические процессы, результирующие в развитие ССЗ, в частности, в гиперэргический уровень хронического воспаления [18]. Представлены данные о влиянии полиморфизма одного нуклеотида в эстрогеновом рецепторе α (ER α) на регуляцию артериального давления (АД) только у мужчин [19]. Стероидная природа эстрогенов и прогестерона определяет их влияние на изменение осмотической регуляции вазопрессина, что также может способствовать росту АД через повышение реабсорбции натрия и задержку воды [20]. По результатам ретроспективного исследования, на выборке 365 мужчин продемонстрирована взаимосвязь гиперэстрогении с повышением АД, уровнями общего холестерина, инсулина и мочевой кислоты, независимо от концентрации тестостерона (рис. 3) [3].

Дополнительным доказательством негативного эффекта эстрогенов на сердечно-сосудистые риски является неуспешный опыт их применения в качестве лечебного средства у мужчин с перенесенным инфарктом миокарда, данный подход был ассоциирован с повышением смертности, ассоциированной с тромбозами [21]. Есть данные, что в урологической практике назначение эстрогенов в высоких дозах пациентам с раком предстательной железы повышало частоту ССЗ и летальных исходов [22].

Сотрудниками факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова был проведен поиск публикаций в системе MEDLINE за период времени с января 2022 по июль 2024 года с использованием ключевых слов – «эстрадиол», «мужчины», «сердечно-сосудистые заболевания». Поиск ограничивали полнотекстовыми статьями, не относящимися к обзорам литературы по теме исследования. Были получены следующие

результаты: соответствовали критериям поиска 24 публикации, в 7 из них была найдена положительная ассоциация эстрадиола с сердечно-сосудистыми конечными точками. В то же время, необходимо отметить, что на наличие ассоциаций влиял возраст пациентов, метод определения эстрадиола, дизайн исследования, его длительность и определенные конечные точки. Этническая принадлежность также вносит существенные различия в уровни эстрадиола у мужчин – у афроамериканцев они выше, чем у мужчин других этнических групп, причем эти различия сильнее проявляются в молодом и среднем возрасте [23].

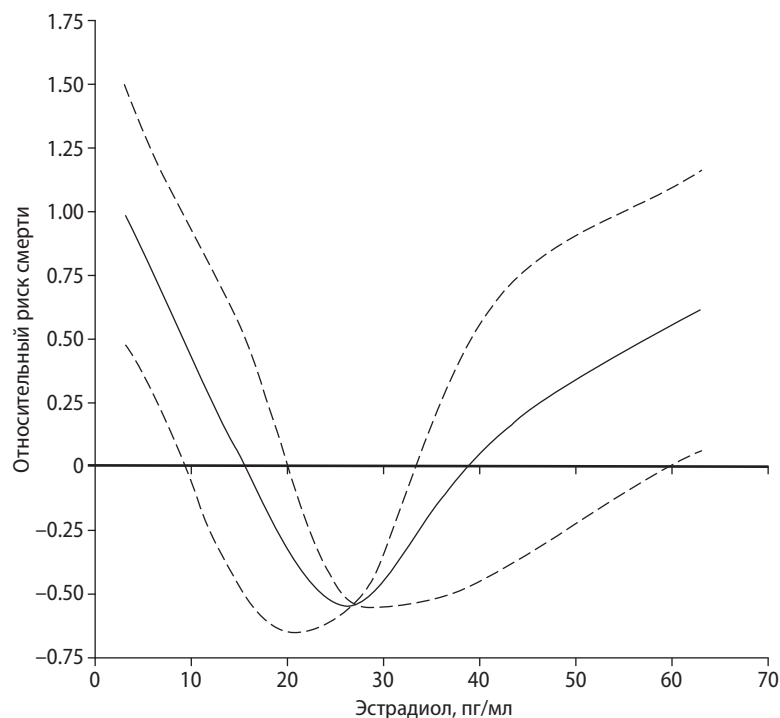
В исследовании оценки факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями при приеме тестостерона у пожилых мужчин, было выявлено, что у мужчин, перенесших ССЗ, был выше не только уровень свободного тестостерона, но и свободного эстрадиола (однако, ассоциация эстрадиола с ССЗ не достигла статистической значимости) [24]. В другом исследовании у пожилых мужчин, не принимавших тестостерон, более высокие уровни эстрадиола были значимо связаны с инсультами, заболеваниями периферических сосудов и стенозом сонных артерий [25].

В свете значимости психоэмоциональных характеристик как новых факторов риска ССЗ привлекают интерес и следующие данные. Выявлена связь между эстрогенами и психоэмоциональным статусом у мужчин, в том числе негативные показатели настроения у пациентов с болезнью Альцгеймера (как женщин, так и мужчин) были выше при наличии более высоких уровней эстрадиола [26]. Также в исследовании 2018 года депрессивная симптоматика была связана с повышением уровня эстрадиола у молодых мужчин, независимо от ИМТ [27].

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании TRAVERSE у 5246 мужчин 45–80 лет с уже имеющимся или высоким риском ССЗ на фоне заместительной терапии трансдермальным

Рисунок 4.

Расчет относительного риска смерти в соответствии с уровнями эстрадиола у мужчин с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение трехлетнего периода наблюдения (с 95% ДИ (пунктирные линии), адаптировано [27].



тестостероном показано, что частота серьезных неблагоприятных сердечных событий не различалась в обеих группах. В то же время, в группе вмешательства зафиксирована более высокая частота фибрилляции предсердий, острого повреждения почек и тромбоэмболии легочной артерии. Также в исследовании проводилась оценка уровней эстрадиола, которые составили 20 (16; 25) и 20 (15; 25) на

начало исследования и 27 (20; 38) и 20 (16; 28) на момент окончания для групп тестостерона и плацебо, соответственно. Однако, авторы не указали, было ли данное увеличение в группе заместительной терапии статистически значимым. Возможно, зафиксированные побочные эффекты терапии тестостероном могли быть опосредованы повышением уровня эстрогенов в мужском организме [28].

Гипоэстрогения у мужчин

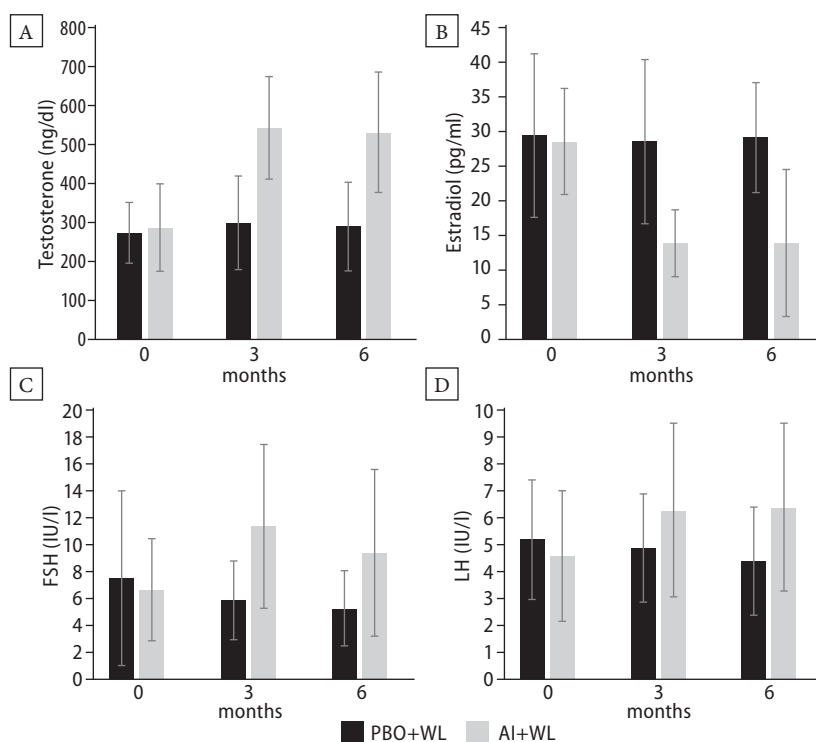
Как правило, в связи с ССЗ упоминают гиперэстрогению у мужчин. В то же время, и гипоэстрогения не сулит ничего положительного. В частности, у мужчин с сердечной недостаточностью, как низкий, так и высокий уровень эстрогенов повышают риск внезапной смерти [29], что отражено на рис. 4.

Связь гипоэстрогении со смертностью от всех причин и смертностью от ССЗ была выявлена в исследовании мужчин 70-и лет и старше [30], а по данным исследования Nasser Laouali у мужчин старше 65-и лет выявлена нелинейная связь общего эстрадиола и свободного эстрадиола со смертностью от всех причин (как низкие, так и высокие уровни эстрадиола были ассоциированы со смертностью, квадратичная $p=0,04$ и $0,05$ для общего и свободного эстрадиола, соответственно), при этом связь была сильнее для смертности от ССЗ (квадратичная $p=0,01$ и $0,02$ для общего и свободного эстрадиола, соответственно) [31]. По данным мета анализа 2024 года (11 исследований,

включающих 24109 участников), очень низкие концентрации эстрадиола у мужчин приводили к увеличению смертности от всех причин [32]. Несколько биологических механизмов могли бы объяснить связь эстрадиола со смертностью. Во-первых, высокий или низкий эндогенный эстрадиол может быть связан с худшим профилем традиционных факторов риска ССЗ, включая ожирение, диабет и гиперхолестеринемия. Во-вторых, связь между эстрадиолом и смертностью от ССЗ может быть обусловлена другими механизмами, участвующими в атеротромбозе, такими как воспаление и гиперкоагуляция. В-третьих, поскольку уровни эстрадиола и тестостерона коррелируют, связь низкого уровня эстрадиола со смертностью может частично отражать вклад гипогонадизма. Таким образом, наиболее вероятна U-образная зависимость уровня эстрадиола и риска сердечно-сосудистых событий, с которыми ассоциированы как очень высокие, так и очень низкие уровни эстрадиола.

Рисунок 5.

Средние уровни общего тестостерона (A), эстрадиола (B), фолликулостимулирующего гормона (C) и лютеинизирующего гормона (D) в сыворотке крови на исходном уровне и через 3 и 6 месяцев терапии ингибиторами ароматазы (черным обозначена группа плацебо, серым – группа ингибиторов ароматазы) [39].



Возможности коррекции гиперэстрогении

Вопрос коррекции гиперэстрогении у мужчин остается спорным. Поскольку гипогонадизм у этих пациентов основан на концепции, что высокий уровень эстрадиола, возникающий в результате повышения активности ароматазы в большом объеме жировой ткани, приводит к подавлению продукции гонадотропина и, следовательно, тестостерона яичками, уменьшение объема жировой ткани, вероятно является наиболее подходящим подходом в коррекции гиперэстрогении. Немаловажную роль в снижении эстрогенов и повышении тестостерона играет изменение образа жизни, в частности, рациональное питание, физическая активность. В исследовании 2016 года пациенты соблюдали диету с ограничением калорийности для снижения массы тела на 10% от исходной и ее поддержания, что оказало значимый эффект на снижение эстрадиола, при этом изолированная роль физической активности в данной группе пациентов не была подтверждена [33]. При этом в современных позиционных документах по ожирению не уделяется достаточного внимания уровню половых гормонов у мужчин в целом и эстрадиола, в частности [34, 35].

Существует несколько инновационных исследований с использованием ингибиторов ароматазы у мужчин с гипогонадизмом и ожирением, где исследователи получили не только ожидаемое повышение уровня тестостерона и снижение уровня эстрадиола, но и положительные изменения антропометрических показателей [36], а также соотношения тестостерон/эстрадиол [37]. Российское рандомизированное открытое интервенционное сравнительное одноцентровое клиническое исследование, в которое вошли 49 мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением также показало

снижение эстрадиола и увеличение тестостерона в течение 8 недель на фоне терапии ингибитором ароматазы (летрозол) [38]. В зарубежном исследовании обнаружено, что ингибиторы ароматазы, приводят к потере веса, моделируют гормональный профиль, приводя к более высокому уровню тестостерона и более низкому уровню эстрадиола у мужчин с ожирением и гипогонадизмом без существенных побочных эффектов [39].

Использование ингибитора ароматазы (летрозол) один раз в неделю приводило к нормализации общего тестостерона в сыворотке у мужчин с ожирением и изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом [40, 41, 42].

Однако, на данный момент, отсутствуют руководящие принципы относительно критического уровня, при котором необходимо вмешательство для лечения высокого уровня эстрадиола или гиперэстрогении у мужчин, также не было проведено исследований о влиянии немедикаментозного и/или медикаментозного снижения эстрадиола у мужчин на сердечно-сосудистые риски, и, главное, в инструкциях к препаратам класса ингибиторов ароматазы нет соответствующих показаний.

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных, чтобы определить весь спектр негативных влияний гипер- и гипоестрогении у мужчин, а также выделить отдельный параметр сердечно-сосудистого неблагополучия, как наиболее вероятно связанный с эстрогенами. Необходимо проведение исследований, прицельно направленных на изучение потенциальных механизмов этой связи, роли эстрогенов, безопасного соотношения их с андрогенами или прогестероном и обосновать те или иные варианты лечения у пациентов с ССЗ или множественными факторами риска.

Участие авторов

Павлова Зухра Шариповна: разработка идеи, сбор и извлечение данных, систематизация данных, написание статьи.

Цыганкова Оксана Васильевна: разработка идеи, анализ результатов исследования, написание статьи, одобрение направления рукописи на публикацию.

Орлова Яна Артуровна: разработка идеи исследования, анализ результатов исследования, написание статьи.

Гарбузова Евгения Витальевна: сбор и извлечение данных, систематизация данных, написание статьи

Ахмерова Елена Викторовна: сбор и извлечение данных, систематизация данных, написание статьи

Сорокин Егор Дмитриевич: сбор и извлечение данных, систематизация данных.

Источники финансирования

Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № FWNР-2024–0004

Authors' contributions

Pavlova Zuhra Sharipovna: idea development, data collection and extraction, data systematization, article writing.

Tsygankova Oksana Vasilievna: idea development, research results analysis, article writing, approval of manuscript submission for publication.

Orlova Yana Arturovna: research idea development, research results analysis, article writing.

Garbuzova Evgeniya Vitalievna: data collection and extraction, data systematization, article writing

Akhmerova Elena Viktorovna: data collection and extraction, data systematization, article writing

Sorokin Egor Dmitrievich: data collection and extraction, data systematization.

Sources of funding

The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWNР-2024–0004

Литература | References

1. Tsygankova O.V., Platonov D. Yu., Bondareva Z.G. et al. [Ischemic heart disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of formation and clinical course]. *Women's Health Issues*. 2013;8(4): 50–59. (in Russ.)
Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и соавт. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. Проблемы женского здоровья. 2013;8(4): 50–59.
2. Tsygankova O.V., Bondareva Z.G., Fedorova E.L. et al. [The female face of ischemic heart disease: Metabolic and psychological status of patients of different ages with acute myocardial infarction – Fundamental research]. *Scientific journal fundamental research*. 2010;11: 133–137. (in Russ.)
Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л. и соавт. Женское лицо ишемической болезни сердца: Метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда – Фундаментальные исследования (научный журнал). Научный журнал фундаментальные исследования. 2010;11: 133–137.
3. Orlova I.A., Sorokin E.D., Pavlova Z. Sh., Plisyuk A.G., Kamalov A.A. Linking Cardiovascular Risk With Estradiol Level in Men. *Kardiologiya*. 2023;63(9):14–19. (in Russ.) doi: 10.18087/cardio.2023.9.n2450
Орлова Я.А., Сорокин Е.Д., Павлова, З.Ш. и соавт. Оценка связи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем эстрадиола у мужчин молодого и среднего возраста. *Кардиология*. 2023;63(9): 14–19. doi: 10.18087/cardio.2023.9.n2450.
4. 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
5. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2): 589–598. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
6. Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G. High Estrogen in Men after Injectable Testosterone Therapy: The Low T Experience. *Am J Mens Health*. 2015;9(3): 229–234. doi: 10.1177/1557988314539000.
7. Ramírez-Torres M.A., Carrera A., Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men. *Ginecol Obstet Mex*. 2000;68: 224–229.
8. Osterberg E.C., Bernie A.M., Ramasamy R. Risks of Testosterone Replacement Therapy in Men. *Indian J Urol*. 2014;30(1): 2–7. doi: 10.4103/0970–1591.124197.
9. Eckman A., Dobs A. Drug-Induced Gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6): 691–702. doi: 10.1517/14740330802442382.
10. Holmboe S.A., Skakkebaek N.E., Juul A. et al. Individual Testosterone Decline and Future Mortality Risk in Men. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1): 123–130. doi: 10.1530/EJE-17–0280.
11. Cigankova O. V., Nikolaev K.Y., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Exchange of sex hormones in a man's body through the prism of cardiovascular risk. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;1 (14):17–24. (in Russ.)
Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2014;1: 17–24.
12. Tyuzikov, I. A., Kalinchenko, S. Yu., Vorslov, L. O. et al. The Role of Estrogens in the Male Body. Part 1. General and Age-Related Endocrinology, Physiology and Pathophysiology of Estrogens in Men. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;4: 8–12. (in Russ.)
Тюзииков, И. А., Калинин, С. Ю., Ворслов, Л. О. и соавт. Роль Эстрогенов в Мужском Организме. Часть 1. Общая и Возрастная Эндокринология, Физиология и Патифизиология Эстрогенов у Мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;4: 8–12.
13. Gurvich C., Hoy K., Thomas N., Kulkarni J. Sex differences and the influence of sex hormones on cognition through adulthood and the aging process. *Brain Sci*. 2018;8(9): 163. doi: 10.3390/brainsci8090163.
14. Noirrit-Esclassan E., Valera M.-C., Tremollieres F. et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: from physiology to medical implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4): 1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
15. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K. et al. EAA Clinical Practice Guidelines-Gynecomastia Evaluation and Management. *Andrology*. 2019;7(6): 778–793. doi: 10.1111/andr.12636.
16. Uldbjerg C.S., Lim Y.-H., Bräuner E.V., Juul A. Increased Morbidity in Males Diagnosed With Gynecomastia: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2023;108(7): e380-e387. doi: 10.1210/clinem/dgad048.
17. Pavlova Z. Sh., Golodnikov I.I., Orlova Ya.A., Kamalov A.A. The prevalence of hyperestrogenism and testosterone deficiency in obese men. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* = *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021; 10 (2): 41–7. (in Russ.) doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47.
Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2): 41–47. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47
 18. Tsilidis K.K., Rohrmann S., McGlynn K.A. et al. Association between Endogenous Sex Steroid Hormones and Inflammatory Biomarkers in US Men. *Andrology*. 2013;1(6): 919–928. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00129.x.
 19. Ellis J.A., Infantino T., Harrap S.B. Sex-Dependent Association of Blood Pressure with Oestrogen Receptor Genes ERalpha and ERbeta. *J Hypertens*. 2004;22(6): 1127–1131. doi: 10.1097/00004872-200406000-00013.
 20. 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): 1825–1836. doi: 10.1210/js.2019-00178.
 21. The Coronary Drug Project. Findings Leading to Discontinuation of the 2.5-Mg Day Estrogen Group. The Coronary Drug Project Research Group. *JAMA*. 1973;226(6): 652–657.
 22. Blackard C.E., Doe R.P., Mellinger G.T., Byar D.P. Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1970;26(2): 249–256. doi: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<249::aid-cnrcr2820260202>3.0.co;2-7.
 23. Orlova I.A., Sorokin E.D., Pavlova Z.S., Plisyuk A.G., Kamalov A.A. Estradiol Level as a Risk Factor for Cardiovascular Endpoints in Men: A Systematic Review. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2024;79(3):205–215. (in Russ.) doi: 10.15690/vramn17954.
Орлова Я.А., Сорокин Е.Д., Павлова З.Ш., и соавт. Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024;79(3): 205–215. doi: 10.15690/vramn17954.
 24. Basaria S., Davda M.N., Travison T.G. et al. Risk factors associated with cardiovascular events during testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2): 153–160. doi: 10.1093/gerona/gls138.
 25. Lerchbaum E., Pilz S., Grammer T.B. et al. Obermayer-Pietsch B. High estradiol levels are associated with increased mortality in older men referred to coronary angiography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(8): 490–496. doi: 10.1055/s-0031-1284370.
 26. Carlson L.E., Sherwin B.B., Chertkow H.M. Relationships between mood and estradiol (E2) levels in Alzheimer's disease (AD) patients. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000;55(1): 47–53. doi: 10.1093/geronb/55.1.p47.
 27. Stanikova D., Luck T., Bae Y.J. et al. Increased estrogen level can be associated with depression in males. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;87: 196–203. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.025.
 28. Lincoff A.M., Bhasin S., Flevaris P. et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2): 107–117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
 29. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B. et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009;301(18): 1892–1901. doi: 10.1001/jama.2009.639.
 30. Hsu B., Cumming R.G., Naganathan V. et al. Temporal Changes in Androgens and Estrogens Are Associated With All-Cause and Cause-Specific Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5): 2201–2210. doi: 10.1210/jc.2016-1025.
 31. Laouali N., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. Oestradiol level, oestrogen receptors, and mortality in elderly men: The three-city cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4): 514–525. doi: 10.1111/cen.13797.
 32. Yeap B.B., Marriott R.J., Dwivedi G. et al. Associations of Testosterone and Related Hormones With All-Cause and Cardiovascular Mortality and Incident Cardiovascular Disease in Men: Individual Participant Data Meta-analyses. *Ann Intern Med*. 2024;177(6): 768–781. doi: 10.7326/M23-2781.
 33. Armamento-Villareal R., Aguirre L.E., Qualls C., Villareal D.T. Effect of Lifestyle Intervention on the Hormonal Profile of Frail, Obese Older Men. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3): 334–340. doi: 10.1007/s12603-016-0698-x.
 34. Koskinas K.C., Van Craenenbroeck E.M., Antoniadis C. et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol*. Published online August 30, 2024. doi: 10.1093/eurjpc/zwae279.
 35. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и соавт. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
 36. Peivandi S., Jafarpour H., Abbaspour M., Ebadi A. Effect of letrozole on spermogram parameters and hormonal profile in infertile men: A clinical trial study. *Endocr Regul*. 2019;53(4): 231–236. doi: 10.2478/enr-2019-0023.
 37. 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): 809–811. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.021.
 38. Pavlova Z.Sh., Ametov A.S., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Estrogen/androgen balance in men with hyperestrogenism normalized by using letrozole of the aromatase inhibitor drug class. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):16–28. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282.
Павлова З.Ш., Аметов А.С., Голодников И.И., Камалов А.А. Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин с гиперэстрогенией при использовании препарата класса ингибиторов ароматазы – летрозол. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1): 16–28. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282.
 39. Colleluori G., Chen R., Turin C.G. et al. Aromatase Inhibitors Plus Weight Loss Improves the Hormonal Profile of Obese Hypogonadal Men Without Causing Major Side Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11: 277. doi: 10.3389/fendo.2020.00277.
 40. 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): 741–747. doi: 10.1530/EJE-07-0663.
 41. de Boer H., Verschoor L., Ruinemans-Koerts J., Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(3): 211–215. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00397.x.
 42. Zumoff B., Miller L.K., Strain G.W. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism*. 2003;52(9): 1126–1128. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00186-0.