

Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1,2}, Л.О. Ворслов^{1,2}, Ю.А. Тишова^{1,2}

¹ООО «Клиника профессора Калининко»; Россия, 123242, Москва, ул. Зоологическая, 2;

²кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН;
Россия, 123242, Москва, ул. Зоологическая, 2

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

Эстрогены традиционно рассматриваются в основном как ключевые половые гормоны, выполняющие важнейшие функции в женском организме, однако их роль в мужском организме оказывается не менее значимой, хотя и остается недостаточно изученной. Тем не менее глубокое понимание мужской физиологии и эндокринологии, необходимое для решения практических задач патогенетической терапии гендерных заболеваний у мужчин, сегодня невозможно как без учета ключевой роли тестостерона, так и без переосмысления роли эстрогенов, до 80 % которых в организме мужчины образуются в результате ароматизации из тестостерона. Таким образом, нарушения синтеза и метаболизма тестостерона у мужчин закономерно приводят к нарушениям синтеза и метаболизма эстрогенов. Это приводит к мысли о том, что без эстрогенов тестостерон не может оказывать весь спектр необходимых мужскому организму физиологических эффектов. Во второй части литературного обзора освещаются именно вопросы частной эндокринологии и патофизиологии эстрогенов у мужчин, которые доказывают данное утверждение. Наиболее важные системы, в регуляции которых роль эстрогенов является первостепенной, представлены у обоих полов центральной нервной и костной системами, и в обзоре подробно освещены возможные патофизиологические механизмы этих эффектов эстрогенов у мужчин. Кроме того, рассмотрены вопросы влияния эстрогенов на состояние грудных желез у мужчин (гинекомастия), а также показано тесное взаимодействие эстрогенов и андрогенов в обеспечении мужской репродуктивной функции и деятельности сердечно-сосудистой системы. Сегодня известно, что патогенез такого распространенного заболевания у мужчин, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), тесно связан с патофизиологией как андрогенов, так и эстрогенов, поэтому в обзоре детально рассмотрены механизмы участия эстрогенов в процессах простатической пролиферации, лежащей в основе ДГПЖ. Актуальной проблемой мужского здоровья остается рак предстательной железы, который имеет гормональную природу, поэтому в обзоре представлены современные доступные данные о гормональных механизмах этого заболевания с участием эстрогенов. На основании проведенного анализа литературных данных сделан вывод о том, что эстрогены крайне необходимы для мужского организма, поскольку только в «метаболической связке» с ними тестостерон может эффективно выполнять свои физиологические функции.

Ключевые слова: эстрогены, тестостерон, взаимодействие, мужчина, эндокринология, физиология, патофизиология, центральная нервная система, репродуктивная система, половая система, гинекомастия, костная система, сердечно-сосудистая система, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-23-30

The role of estrogens at men. Part 2. Private clinical endocrinology and pathophysiology of estrogens at men

I.A. Tyuzikov¹, S. Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov^{1,2}, Yu.A. Tishova^{1,2}

¹Clinic of Professor Kalinchenko; 2 Zoologicheskaya St., Moscow, 123242, Russia;

²Department of Endocrinology, Postgraduated Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia;
2 Zoologicheskaya St., Moscow, 123242, Russia

Until now, estrogens are traditionally considered primarily as key hormones that perform critical functions in females, however, their role in males is not less important, although it remains understudied. However, a deep understanding of male physiology and endocrinology, it is imperative to solve practical problems of gender pathogenetic therapy of men's diseases, is impossible today without taking into account the key role of testosterone in males, and without rethinking the role of estrogens, 80 % of which in males formed as a result of testosterone aromatization. Thus, the violation of the synthesis and metabolism of testosterone in men naturally lead to disorder of the synthesis and metabolism of estrogen, which allows to express the idea that without estrogens, testosterone alone can not provide the entire range of the male body physiological effects. The second part of the literature review highlights exactly the Private Endocrinology and Pathophysiology of estrogens in men, which prove this assertion. The most important systems in which the regulation of the primary role of estrogens is presented in both sexes are central nervous system and bones, and possible mechanisms of these pathophysiological effects of estrogen in males are reviewed in detail. In addition, issues of influence of estrogens at the state of the male breast (gynecomastia), and shows close interaction

of estrogens and androgens in providing function of male reproductive and cardiovascular systems. Today we know that the pathogenesis of such common disease in men as benign prostatic hyperplasia (BPH), is closely associated with the pathophysiology of both androgens and estrogens, so mechanisms of estrogens participation in the processes of prostatic proliferation (BPH) are examined in detail in this review. Urgent problem of men's health is prostate cancer, which has a hormonal nature, so current data available on the hormonal mechanisms of this disease with estrogens are presents in the review. Based on the analysis of literature data concluded that estrogens are essential for males, because only in the «metabolic conjunction» with them testosterone can effectively carry out their physiological functions in the male body.

Key words: estrogens, testosterone, interaction, man, endocrinology, physiology, pathophysiology, central nervous system, reproductive system, sexual system, gynecomastia, bone system, cardiovascular system, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

Эстрогены и половая дифференцировка

Парадоксально, но эстрогены играют критическую роль в маскулинизации плода во время его пренатального развития [1, 2]. В дополнение к этому эстрогены индуцируют рост у мальчиков в пубертате путем усиления пульсирующей амплитуды секреции гормона роста [3].

Эстрогены и функции центральной нервной системы

Эстрогены обеспечивают когнитивные функции, связанные, прежде всего, с процессами познания мира, творческим мышлением и памятью [4, 5]. Эстрогены являются также ключевыми проболевыми гормонами, вызывая, в отличие от андрогенов, снижение порога болевой чувствительности, в связи с чем, по мнению многих авторов, у женщин толерантность к боли ниже, чем у мужчин [6–10]. По сравнению с женщинами мужчины, как правило, имеют более высокий порог восприятия и терпимости боли, что доказано в многочисленных клинко-экспериментальных исследованиях [11–13]. Экспериментальные данные показывают, что у женщин не только более низкий болевой порог, чем у мужчин, но и более низкий порог перцепции к другим, неболевым стимулам (высокая температура, холод, давление и электрическое возбуждение). Гендерные различия в восприятии боли могут быть связаны с гиперактивной чувствительностью к боли, свойственной женщинам, а также с гипоактивностью системы запрета боли у них. Безусловно, важное значение в реализации гендерной окраски болевой реакции имеет уровень половых гормонов [14, 15]. Боль-индуцированный стресс сопровождается резким повышением уровня кортизола и снижением уровня тестостерона крови, что приводит к модуляции болевой реакции на внешние стимулы [16]. У мужчин основным природным анальгетиком считается тестостерон. Любое нарушение соотношения тестостерон/эстрадиол (как уменьшение концентрации тестостерона, так и увеличение концентрации эстрадиола или сочетание этих процессов) у мужчин способно изменить порог болевой рецепции и привести к субъективному усилению боли даже в отсутствие объективного усиления болевой стимула [6, 17, 18]. Одним из наиболее частых клинических вариантов хронической боли у мужчин

становится в последнее время так называемая цитокиновая боль, связанная с патофизиологическими эффектами цитокинов жировой ткани при ожирении в условиях дефицита андрогенов (гипоандрогенная боль) [6]. Сегодня ожирение не только является мировой пандемией, но и становится важнейшей причиной любой хронической боли, о чем свидетельствуют последние метаанализы [19]. У мужчин с ожирением, как правило, уровень эстрадиола в крови достоверно выше, чем у мужчин с нормальным индексом массы тела, поэтому некоторыми исследователями рассматривается не только патогенетическая роль цитокинов, но и важная роль эстрогенов в патогенезе хронической боли у мужчин [20, 21].

Эстрогены и костная система у мужчин

Наиболее выраженные изменения дефицит эстрадиола вызывает в метаболизме костной ткани: он приводит к тяжелому остеопорозу у мужчин [22]. Именно эстрадиол, а не тестостерон является у мужчин критическим половым стероидом, регулирующим костный метаболизм [23]. В остеобластах находится ароматаза, и для обеспечения нормального костного метаболизма происходит локальная ароматизация тестостерона в эстрадиол. Показана также зависимость плотности костной ткани у пожилых мужчин от уровня эстрадиола [24]. У взрослых мужчин уровень данного гормона более сильно коррелирует с плотностью и потерей костной ткани, чем уровень тестостерона [25]. Об этом говорят данные исследований у молодых мужчин с резистентностью к эстрогенам или дефицитом ароматазы. При старении уровни эстрогенов и андрогенов универсально ассоциируются с риском переломов у пожилых мужчин [26, 27]. Большое проспективное популяционное исследование показало, что концентрация эстрадиола в крови является важным предиктором риска переломов независимо от уровня тестостерона [28].

Эстрогены и сердечно-сосудистая система у мужчин

Данные о влиянии эстрогенов на параметры сердечно-сосудистого здоровья у мужчин неоднозначны [29–32]. Есть мнение, что эстрогены влияют на состояние миокарда у мужчин, причем в одном из ранних исследований был выявлен повышенный риск инфарк-

тов миокарда у мужчин с более высоким уровнем эстрадиола [33]. Об этом же говорят и факты повышения риска тромбоэмболических и кардиоваскулярных осложнений у мужчин на фоне эстрогенозаместительной терапии, например при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы (РПЖ) [34]. Однако новые исследования, напротив, показали, что у здоровых мужчин сывороточная концентрация эстрадиола обратно пропорциональна уровню липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и постнагрузочной концентрации глюкозы крови [35]. По данным других авторов, нормальный уровень эстрадиола обеспечивает у мужчин нормальный уровень липопротеинов высокой плотности [36, 37]. Таким образом, в литературе до сих пор нет четкого мнения относительно того, повышают ли эстрогены риск сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых мужчин. Согласно последнему систематическому обзору и мета-анализу, связь между уровнем эстрадиола и сердечно-сосудистыми рисками у здоровых мужчин статистически незначима, хотя риски могут модулироваться через индекс массы тела, что в большей степени отражает повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф не столько для гиперэстрогемии, сколько для ожирения независимо от уровня эстрадиола [38].

Эстрогены и молочные (грудные) железы у мужчин

На состояние молочных (грудных) желез у мужчин влияют те же гормоны, что и у женщин, и этот процесс кодируют более 500 генов [39]. Основными факторами роста грудных желез являются эстрогены, непосредственно действующие на клетки и ткани, а также прогестерон, пролактин, соматотропный гормон. Эстрогены отвечают за рост и развитие протоков и соединительной ткани, прогестерон — за рост и развитие железистой ткани, увеличение количества альвеол, рост долек. Основная роль пролактина у женщин — стимуляция секреции молока лактоцитами, но и у женщин, и у мужчин пролактин увеличивает экспрессию рецепторов к эстрогенам в ткани железы [39, 40]. Опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные, глюкокортикоидные гормоны и инсулин [41]. Маммогенный эффект половых стероидов определяется увеличением уровней инсулина и кортизола [42]. При избытке тиреоидных гормонов увеличивается количество эстрогенов за счет стимуляции их синтеза и продукции глобулина, связывающего половые гормоны, а связанный эстрадиол наиболее доступен для клеток-мишеней, поэтому его воздействие на молочные железы будет преобладающим [42]. Эстриол может образовываться из андрогенов и кортикостероидов путем их метаболизма в печени и жировой ткани, содержащей необходимую для этого ароматазу (рис. 1) [39–42].

Несмотря на столь сложный механизм гормональной регуляции, именно молочные (грудные) железы

являются самым частым и весьма специфическим маркером нарушений обмена эстрогенов у мужчин, поскольку развивающаяся при этом гинекомастия в основе своего ведущего механизма возникновения имеет относительную или абсолютную гиперэстрогемию. В первом случае отношение эстрогены/тестостерон повышено вследствие уменьшения выработки тестостерона, во втором — из-за избыточной продукции эстрогенов. Однако чаще сочетаются оба механизма и речь идет о смешанных состояниях [41, 42]. В клинической практике почему-то врачи чаще связывают гинекомастию у мужчин с гиперпролактинемией, хотя последняя является достаточно редким ее этиологическим фактором [42]. По причине недостаточного знания врачами гормонального патогенеза гинекомастии у мужчин с данной патологией редко определяется уровень эстрадиола в крови. Однако его определение и одновременное измерение в крови уровня общего тестостерона позволяет быстро выявить дискорреляции между значениями этих гормонов (абсолютную или относительную гиперэстрогемию) и вовремя назначить соответствующую терапию (в большинстве случаев коррекцию гипогонадизма, маркером которого является гинекомастия, в сочетании с антиэстрогенами (чаще) или ингибиторами ароматазы (реже)), которая тем эффективнее, чем «моложе» гинекомастия [42].

Эстрогены и мужская половая функция

У взрослых здоровых мужчин эстрогены в физиологических концентрациях являются модуляторами либидо и сексуальной активности. Избыток эстрогенов у мужчин в клинической практике часто ассоциируется со снижением полового влечения и эректильной дисфункцией [42]. Однако аналогичные изменения половой функции может вызывать и дефицит эстрогенов, что подтверждается результатами лечения ароматазодефицитных мужчин препаратами эстрогенов, в результате которого у них усиливалось либидо, увеличивалась частота сексуальных фантазий, мастурбационных и половых актов [43]. Нарушения синтеза и метаболизма эстрогенов у мужчин могут быть вовлечены в патогенез вторичных гормональных нарушений (чаще всего в виде дисфункции щитовидной железы и гиперпролактинемии), посредством которых они дополнительно могут оказывать негативное влияние на сексуальную и репродуктивную функцию (дискорреляционный гипогонадизм при патологии щитовидной железы или гиперпролактинемический гипогонадизм) [44–46].

Эстрогены и мужская репродукция

Эстрогены в физиологических концентрациях также очень важны для обеспечения мужской фертильности [47, 48]. Рецепторы к эстрогенам находятся в яичках, придатках яичек, семявыносящих путях, на поверхно-

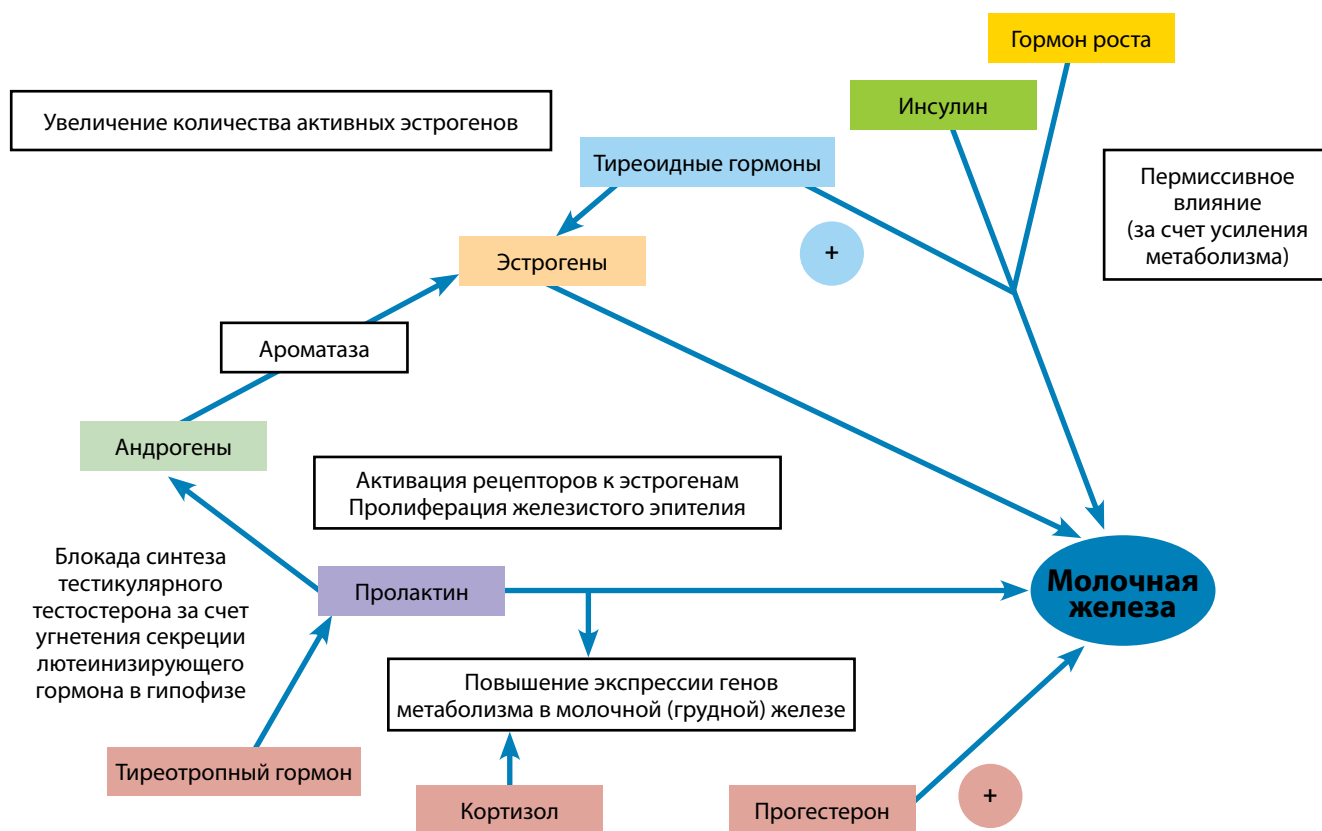


Рис. 1. Схема гормональной регуляции молочной (грудной) железы у мужчин (по [39–42])

сти сперматозоидов. При патологии эстрогеновых рецепторов α -типа фертильность у лабораторной модели (мыши) нарушается ввиду возникновения дисфункции придатка и сети яичка. В то же время при патологии эстрогеновых рецепторов β -типа подобных нарушений не наблюдается [24, 42]. При повышении уровня внутритестикулярного эстрадиола по принципу обратной связи возможно уменьшение амплитуды секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что может приводить к нарушению сперматогенеза, поэтому при обследовании мужчин с нарушениями репродуктивной функции всегда целесообразно хотя бы однократное определение в крови уровня 17β -эстрадиола, который, хоть и не отражает его концентрацию в ткани яичка, но косвенно при сравнении с уровнем общего тестостерона крови позволяет уточнить соотношение тестостерон/эстрадиол и выявить относительную или абсолютную гиперэстрогению, которую при наличии доказанной лабораторными методами патозооспермии следует обязательно корректировать (антиэстрогены и/или ингибиторы ароматазы) [42].

Эстрогены и доброкачественная гиперплазия предстательной железы

За последние десятилетия накопилось большое количество научных данных, свидетельствующих о важнейшей патофизиологической роли гормонально-метабо-

лических нарушений в инициации и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [49–51]. Это заболевание сегодня связывают не просто с возрастом, а с возрастной гормональной дисфункцией, в основе которой лежат метаболический синдром и дефицит половых гормонов. Патогенетическая связь данных нарушений у мужчин отражена в современных метаанализах. Это позволяет рассматривать дефицит тестостерона как дополнительный критерий метаболического синдрома у мужчин, имеющий ключевое патогенетическое значение для развития и прогрессирования ДГПЖ [52]. Многие исследователи также рассматривают гиперинсулинемию (инсулинорезистентность) не только как ключевой компонент метаболического синдрома, но и как независимый фактор риска развития симптомов нижних мочевых путей (СНМП)/ДГПЖ, а уровень инсулина крови – активного гормона с выраженным митогенным эффектом – непосредственно коррелирует с общим объемом предстательной железы [53].

Мужчины с ожирением и нарушениями углеводного обмена имеют более высокий уровень эстрадиола и медиану ежегодного роста ДГПЖ [54]. Наличие метаболического синдрома связано с достоверно большим общим объемом предстательной железы и большей медианой ежегодного прироста ее переходной зоны, а также с достоверно более высоким уровнем

простатспецифического антигена в крови, который может считаться, по мнению ряда авторов, индексом простатического объема и критерием выраженности СНМП [55–59]. Сегодня ДГПЖ рассматривается как системное гормонально-метаболическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дислипидемия, хроническое воспаление и нарушение соотношения тестостерон/эстрадиол [60–63]. Низкий уровень тестостерона наблюдается как минимум у 1 из 5 больных ДГПЖ [64].

С учетом тесной физиологической связи андрогенов и эстрогенов, а также доказанной связи ожирения и метаболизма половых гормонов у мужчин, следует ожидать от эстрогенов не менее активного участия в патогенезе ДГПЖ. В простате имеются оба типа эстрогеновых рецепторов, причем тип α идентифицирован только в клетках стромы, а тип β – в строме и железистом эпителии [65]. Сегодня эстрогены рассматриваются как важный участник патогенеза ДГПЖ. Согласно современным представлениям, роль эстрогенов в патогенезе простатической пролиферации и гиперплазии может быть двоякой [66, 67]. С одной стороны, повышение уровня эстрогенов в простате за счет их избыточного поступления из крови или активации самостоятельной ароматазной активности стромы простаты приводит к стромальной гиперплазии предстательной железы. С другой стороны, даже при нормальном уровне эстрогенов в ткани предста-

тельной железы могут инициироваться процессы клеточной (железистой) пролиферации за счет того, что эстрогены способны усиливать чувствительность железистого эпителия предстательной железы к андрогенам (рис. 2) [66, 67].

Эстрогены и рак предстательной железы

Известно, что имеющиеся в предстательной железе эстрогеновые рецепторы регулируются различными механизмами. Эстрогеновые рецепторы β -типа могут иметь отношение к формированию андрогенонезависимых аденокарцином предстательной железы, склонных к метастазированию и развитию гормонорезистентного РПЖ [67, 68]. Согласно новейшим данным крупных исследований, максимальная андрогенная депривация, стандартно назначаемая пациентам с метастатическим РПЖ, приводит не только к ликвидации физиологических эффектов андрогенов, но и к одновременному дефициту эстрогенов, который вносит свой негативный и независимый вклад в формирование отличных от последствий дефицита андрогенов неблагоприятных гормонально-метаболических нарушений, дополнительно ухудшающих качество жизни у этой тяжелой категории больных (рис. 3) [69].

Метаанализ контролируемых исследований (2009) показал, что не столько сами эстрогены, сколько их различные метаболиты могут оказывать разнонаправленные эффекты на риск развития РПЖ: так, при вы-

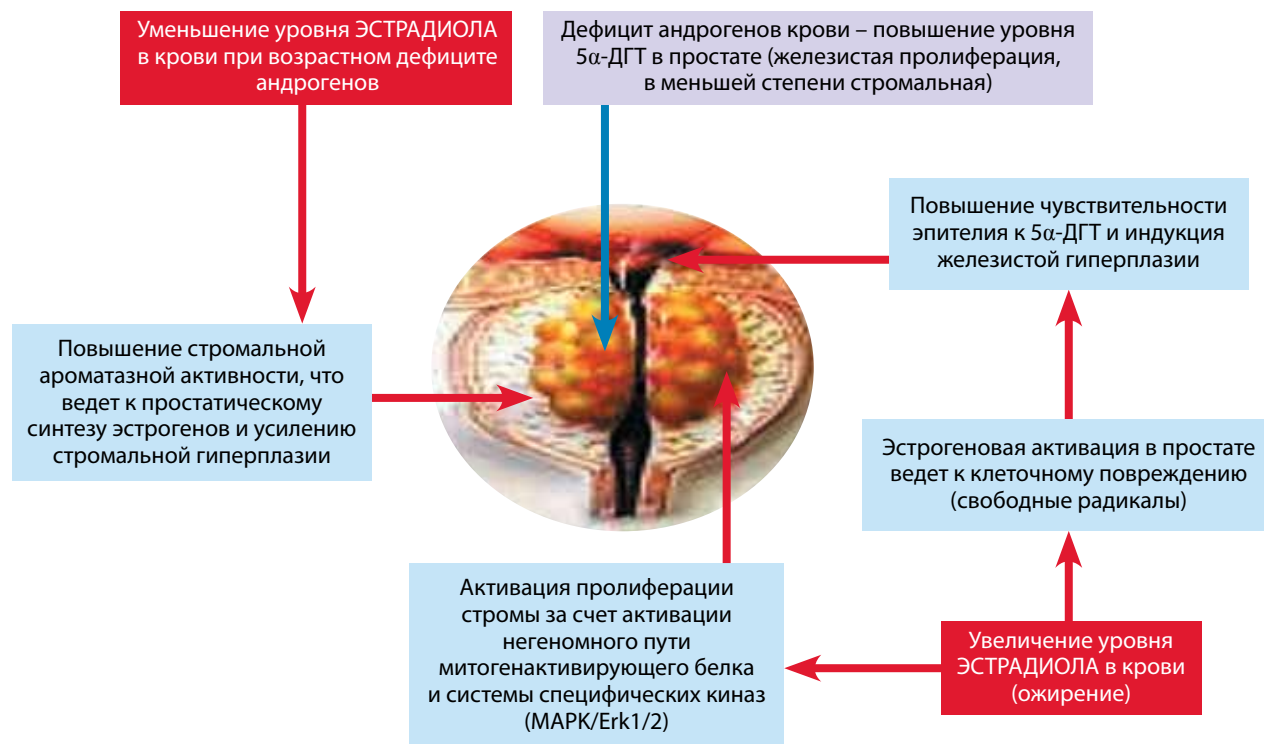


Рис. 2. Известные механизмы участия эстрогенов в патогенезе простатической гиперплазии (по [66, 67]). 5 α -ДГТ – 5 α -дигидротестостерон; MAPK – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); Erk1/2 – extracellular signal-regulated kinase (внеклеточная сигнал-регулирующая киназа)



Рис. 3. Гормональные последствия андроген-депривационной терапии при метастатическом РПЖ (по [69])

сокой экскреции с мочой 2-гидроксиэстрона наблюдается недостоверное снижение риска РПЖ, а при повышении уровня 16 α -гидроксиэстрона — недостоверное увеличение риска РПЖ [70]. Результаты мета-анализа свидетельствуют о целесообразности изучения у мужчин не только общей фракции эстрадиола, но и его активных метаболитов, что со временем позволит лучше понять роль женских половых гормонов в канцерогенезе РПЖ и, возможно, эффективно управлять этим процессом [70].

Заключение

Следует согласиться, что клиническая эндокринология женских половых гормонов у мужчин является очень интересным и весьма перспективным направлением будущих исследований, поскольку роль эстрогенов у мужчин остается не до конца изученной. Но при этом женские половые гормоны крайне важны для мужской физиологии, как ни парадоксально звучит эта фраза. Известный немецкий ученый проф. М. Цицман, один из признанных мировых лидеров современной андрологии, выступая на Международном конгрессе ISSAM в Москве в 2013 г., прочел интереснейшую пленарную лекцию о роли эстрогенов для мужчин. По мнению проф. М. Цицмана, «эстрогены и тестостерон обычно работают совместно, при этом их функция иногда усиливается еще и эффектами 5 α -дигидротестосте-

рона. Эстрогены поддерживают обратную связь тестикул с гипофизом и способны понижать уровень тестостерона, но без эстрогенов тестостерон оказывает лишь ограниченное влияние на половое поведение. Более того, эстрогены — самые активные участники метаболизма костной ткани у мужчин. Любая андрогенозаместительная терапия должна сопровождаться усилением эстрогеновой активности, поскольку без эстрогенов нет полноценных физиологических эффектов тестостерона, включая его липомобилизирующий эффект. Блокада избыточных эффектов эндогенных эстрогенов у мужчин (антиэстрогены и ингибиторы ароматазы), несмотря на то что она теоретически и практически способна повысить уровень эндогенного тестостерона, не может использоваться в качестве терапии, направленной на нормализацию уровня тестостерона, так как теряется синергизм влияния эстрогенов и андрогенов» [71]. Поэтому сегодня можно смело противопоставлять традиционной концепции антагонизма мужских и женских половых гормонов новую концепцию их физиологической взаимосвязи и синергического взаимодействия, что подчеркивает важную роль всех половых стероидов как у мужчин, так и у женщин. Нет мужских или женских гормонов — есть только половые стероиды (андрогены, гестагены, эстрогены), крайне необходимые в физиологических концентрациях на протяжении всей жизни представителям обоих полов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grumbach M.M. Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol* 2011;707:19–22.
2. Clarkson J. Effects of estradiol on kisspeptin neurons during puberty. *Front Neuroendocrinol* 2013;34(2): 120–31.
3. Birzniece V., Sutanto S., Ho K.K. Gender difference in the neuroendocrine regulation of growth hormone axis by selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):521–7.
4. Zilbermint M.F., Wisniewski A.B., Xu X. et al. Relationship between sex hormones and cognitive performance in men with substance use. *Drug Alcohol Depend* 2013;128(3):250–4.
5. Petrovska S., Dejanova B., Jurisic V. Estrogens: mechanisms of neuroprotective effects. *J Physiol Biochem* 2012;68(3):455–60.

6. Тюзиков И.А. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической боли в андрологической практике. Российский журнал боли 2012;(3–4):39–45.
- [Tyuzikov I.A. Clinical, pathophysiological, and pharmacological aspects of chronic pain in andrology practice. Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Pain Journal 2012;(3–4):39–45. (In Russ.).]
7. Тюзиков И.А. Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2014;(9):44–56. [Tyuzikov I.A. Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy syndrome of chronic urogenital non-infectious pain of women. Effectivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology 2014;(9):44–56. (In Russ.).]
8. Vincent K., Tracey I. Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging. Curr Pain Headache Rep 2010; 14(5):396–403.
9. Mogil J.S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Nat Rev Neurosci 2012;13(12):859–66.
10. Jaunin-Stalder N., Mazzocato C. Are there differences between men and women with pain? Rev Med Suisse 2012;8(348):1470–3.
11. Fillingim R.B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C. et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. J Pain 2009;10(5):447–85.
12. Riley J.L., Robinson M.E., Wise E.A. et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. Pain 1998;74(2–3):181–7.
13. Robinson M.E., Dannecker E.A., George S.Z. et al. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. J Pain 2005;6(7):463–70.
14. Palmeira C.C., Ashmawi H.A., Posso Ide P. Sex and pain perception and analgesia. Rev Bras Anesthesiol 2011;61(6):814–28.
15. Silberzahn-Jandt G. Differences in pain perception of women and men. Mini skirt and muscle shirt. Pflege Z 2011;64(10): 584–6.
16. Choi J.C., Chung M.I., Lee Y.D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. Anaesthesia 2012;67(10):1146–51.
17. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. Андрология и генитальная хирургия 2011;(4):34–9.
- [Tyuzikov I.A. New pathogenetic approaches to diagnostics of diseases of the prostate of men with obesity, androgen deficiency, and diabetic neuropathy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2011;(4):34–9. (In Russ.).]
18. Тюзиков И.А. Особенности персистенции инфекции предстательной железы у мужчин с сахарным диабетом. Андрология и генитальная хирургия 2011;(2):30–5. [Tyuzikov I.A. Peculiarities of persistence of infections of the prostate of men suffering from diabetes mellitus. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2011; (2):30–5. (In Russ.).]
19. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P. et al. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2010;171(2):135–54.
20. Vincent H.K., Adams M.C., Vincent K.R., Hurley R.W. Musculoskeletal pain, fear avoidance behaviors, and functional decline in obesity: potential interventions to manage pain and maintain function. Reg Anesth Pain Med 2013;38(6):481–91.
21. King L.K., March L., Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. Indian J Med Res 2013;138:185–93.
22. Zirilli L., Maffei L., Meunier P.J. et al. The effects of long-term raloxifene and estradiol treatments on bone in a patient with congenital aromatase deficiency. Bone 2009;45(5):827–32.
23. Ebeling P.R. Androgens and osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17(3):284–92.
24. Jockenhovel F. Male hypogonadism. Auflage-Bremen: UNI-MED, 2004. 188 p.
25. Mosekilde L., Vestergaard P., Rejnmark L. The pathogenesis, treatment and prevention of osteoporosis in men. Drugs 2013;73(1):15–29.
26. Chin K.Y., Ima-Nirwana S. Sex steroids and bone health status in men. Int J Endocrinol 2012;2012:208719.
27. Patsch J.M., Deutschmann J., Pietschmann P. Gender aspects of osteoporosis and bone strength. Wien Med Wochenschr 2011;161(5–6):117–23.
28. Vandenput L., Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. Nat Rev Endocrinol 2009;5(8):437–43.
29. Vikan T., Schirmer H., Njolstad I. et al. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. Eur J Endocrinol 2010;162(4):747–54.
30. Tivesten A., Hulthe J., Wallenfeldt K. et al. Circulating estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima – media thickness in middle-aged men. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(11):4433–7.
31. Abbott R.D., Launer L.J., Rodriguez B.L. et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. Neurology 2007;68(8):563–8.
32. Haring R., Teng Z., Xanthakis V. et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(4):629–34.
33. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16(11):1383–7.
34. Hartman J., Ström A., Gustafsson J.Å. Current concepts and significance of estrogen receptor β in prostate cancer. Steroids 2012;77(12):1262–6.
35. Cho J.J., Cadet P., Salamon E. et al. The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men. Med Sci Monit 2003;9(3):63–8.
36. Bagatell C.J., Knopp R.H., Rivier J.E. et al. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein2 cholesterol levels in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(4):855–61.
37. Giri S., Thompson P.D., Taxel P. et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. Atherosclerosis 1998;137(2):359–66.
38. Vandenplas G., De Bacquer D., Calders P. et al. Endogenous oestradiol and cardiovascular disease in healthy men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Heart 2012;98(20): 1478–82.
39. Окулов А.Б., Бровин Д.Н., Володько Е.А. Гипоспадия и гинекомастия – маркеры нарушения дифференцировки пола. Лечащий врач 2005;(7):28. [Okulov A.B., Brovin D.N., Volodko E.A. Hypospadias and gynecomastia as markers of violations of sex differentiation. Lechashchiy Vrach = Attending Physician 2005;(7):28. (In Russ.).]
40. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990. [Bodiazhina V.I., Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-surgical gynecology: Manual for physicians. Moscow: Medicine, 1990. (In Russ.).]
41. Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. М.: Практическая медицина, 2010. 100 с. [Kalinchenko S.Yu. Step ahead in treatment of hyperprolactinemia. Moscow: Practical Medicine, 2010. 100 p. (In Russ.).]
42. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical andrology. Moscow: Practical Medicine, 2009. 400 p. (In Russ.).]
43. Belgorosky A., Guercio G., Pepe C. et al. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. Horm Res 2009;72(6):321–30.

44. Kumar A., Chaturvedi P.K., Mohanty B.P. Hypoandrogenaemia is associated with sub-clinical hypothyroidism in men. *Int J Androl* 2007;30(1):14–20.
45. Torre D.L., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):929–51.
46. Schlechte J.A. Clinical impact of hyperprolactinaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9(2):359–66.
47. Lee I.W., Kuo P.H., Su M.T. et al. Quantitative trait analysis suggests polymorphisms of estrogen-related genes regulate human sperm concentrations and motility. *Hum Reprod* 2011;26(6):1585–96.
48. Abhari A., Zarghami N., Shahnazi V. et al. Significance of microRNA targeted estrogen receptor in male fertility. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17(2):81–6.
49. Cornu J.N., Cussenot O., Haab F. et al. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010;58(3):450–6.
50. Gorbachinsky I. Metabolic syndrome and urological diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):157–80.
51. Gupta A., Gupta S., Pavuk M. et al. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. *Urology* 2006;68(6):1198–205.
52. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8(1):272–83.
53. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61(236):1081–90.
54. Hammarsten J., Högstedt B., Holthuis N. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1(3):157–62.
55. Collin S.M., Metcalfe C., Donovan J. et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102(10):1400–6.
56. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51(1):199–203.
57. Zhang X., Zeng X., Liu Y. et al. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int* 2014;93(2):214–9.
58. Kaplan S.A. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2014;191(5):1345–6.
59. Corona G., Vignozzi L., Rastrelli G. et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol* 2014;2014:329456.
60. Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G. et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *J Endocrinol Invest* 2014;37(4):313–22.
61. Gacci M., Corona G., Vignozzi L. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115(1):24–31.
62. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. *Consilium Medicum* 2012;(7):19–24. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: unity of pathological and physiological mechanisms and new prospects of pathogenetic therapy. *Consilium Medicum* 2012;(7):19–24. (In Russ.)].
63. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? Эффективная фармакотерапия. Урология 2012;(4):20–2. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov L.O. et al. Asymptomatic benign prostatic hyperplasia: to treat or not to treat? *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya* = Effective Pharmacotherapy. *Urology* 2012;(4):20–2. (In Russ.)].
64. Kaplan S.A., O'Neill E., Lowe R. et al. Prevalence of low testosterone in aging men with benign prostatic hyperplasia: data from the Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS). *Aging Male* 2013;16(2):48–51.
65. Park I.I., Zhang Q., Liu V. et al. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus BPH-derived prostate stromal cell. *Endocrinology* 2009;150(10):4594–605.
66. Ho C.K., Nanda J., Chapman K.E., Habib F.K. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia: effects on stromal cell proliferation and local formation from androgen. *J Endocrinol* 2008;197(3):483–91.
67. Smith P., Rhodes N.P., Ke Y., Foster C.S. Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cells exposed to high concentrations of estradiol. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(2):105–10.
68. Fujimura T., Takahashi S., Urano T. et al. Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4625–35.
69. Phillips I., Shah S.I., Duong T. et al. Androgen deprivation therapy and the re-emergence of parenteral estrogen in prostate cancer. *Oncol Hematol Rev* 2014;10(1):42–7.
70. Barba M., Yang L., Schünemann H.J. et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:135.
71. Цицман М. Эстрогены у мужчин. Пленарная лекция. VII Международный конгресс ISSAM. М., 2013. [Tsitsman M. Estrogens of males. Plenary lecture. The VII International ISSAM Congress. Moscow, 2013. (In Russ.)].