

Современные представления об эстрогенах в мужском организме

Ю.Н. Гурженко¹, Д.Г. Калужный²

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье рассматривается роль эстрогенов в мужском организме, так как эстрогены, наряду с андрогенами, принимают активнейшее участие в метаболизме мужского организма. В работе раскрывается проблема гиперэстрогемии, которая может протекать в двух вариантах. Первичный (идиопатический) вариант представляет собой развитие или усугубление гипогонадизма вследствие повышения концентрации эстрадиола и, как следствие, снижения уровня тестостерона за счет ингибирования продукции ЛГ аденогипофизом. Вторичный (симптоматический) вариант, являющийся более распространенным, подразумевает снижение уровня андрогенов с последующим развитием относительной гиперэстрогемии. В большинстве случаев необходимо устранять этиопатогенетический фактор, вызвавший гиперэстрогемии, что достижимо проще при вторичном варианте.

Терапия идиопатического варианта гиперэстрогемии заключается в применении антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы, а в случаях вторичной гипоестрогемии антиэстрогенная терапия не назначается, а проводится терапия основного заболевания.

Ключевые слова: эстрогены, нарушения метаболизма гормонов, мужчина, гиперэстрогемия.

Modern representations about estrogens in a men's organism

Yu.N. Gurzhenko, D.G. Kaluzhny

The article discusses the role of estrogens in the male body, since estrogens along with androgens take an active part in the metabolism of the male body. The article reveals the problem of hyperestrogenemia, which can occur in two ways. The primary (idiopathic) option is the development or worsening of hypogonadism due to an increase in the concentration of estradiol and, as a consequence, a decrease in testosterone due to inhibition of LH production by the adenohypophysis. The secondary (symptomatic) variant, which is more common, implies a decrease in the level of androgens with the subsequent development of relative hyperestrogenemia. In most cases, it is necessary to eliminate the etiopathogenetic factor that caused hyperestrogenemia, which is achievable more easily with the secondary variant.

Therapy of the idiopathic version of hyperestrogenemia consists in the use of antiestrogens and aromatase inhibitors, and in cases of secondary hypogonadism antiestrogen therapy is not prescribed, and the underlying disease is treated.

Keywords: estrogens, hormone metabolism disorders, man, hyperestrogenemia.

Сучасні уявлення про естрогени в чоловічому організмі

Ю.М. Гурженко, Д.Г. Калужний

У статті розглядається роль естрогенів у чоловіків, тому що естрогени, разом з андрогенами, беруть найактивнішу участь у метаболізмі чоловічого організму. В роботі розкривається проблема гіперестрогенемії, яка може перебігати в двох варіантах. Первинний (ідіопатичний) варіант – це розвиток або посилення гіпогонадизму через підвищення концентрації естрадіолу і, як наслідок, зниження рівня тестостерону за рахунок пригнічення продукції ЛГ аденогіпофізом. Вторинний (симптоматичний) варіант, який є більш поширеним, має на увазі зниження рівня андрогенів з подальшим розвитком відносної гіперестрогенемії. У більшості випадків необхідно усувати етіопатогенетичний фактор, який викликав гіперестрогенемію, що можна досягти простіше при вторинному варіанті.

Терапія ідіопатичного варіанту гіперестрогенемії полягає у застосуванні антиестрогенів та інгібіторів ароматази, а у випадках вторинної гіпоестрогенемії антиестрогенна терапія не призначається, а проводиться терапія основного захворювання.

Ключові слова: естрогени, порушення метаболізму гормонів, чоловік, гіперестрогенемія.

1. Вступление

В андрологии существует вполне оправданное мнение, что наряду с андрогенами, эстрогены представляют собой половые гормоны, которые оказывают заметную роль в развитии и поддержании сексуальной функции мужчин. При этом роль эстрогенов в обмене половых гормонов у мужчин остается относительно малоизученной темой. Частота выявления гиперэстрогемии различного генеза относительно невелика – 0,5–3,0% от общего количества гормональных нарушений у мужчин [1]. Обращая внимание на полиэтиологичность и значительное влияние на обмен андрогенов у мужчин, проблема обмена эстрогенов в мужском организме требует пристального внимания.

Эстрогены – это группа стероидных гормонов, вырабатываемых у мужчин в клетках Лейдига, а также в периферических тканях путем ароматизации андрогенов и осуществляющих ряд многочисленных биологических функций мужского организма, таких, как участие в липидном обмене,

поддержание либидо, сперматогенеза, метаболизма костной ткани, пролиферации эндокриноцитов грудных желез, созревание эпифизов трубчатых костей, регуляция деятельности и функциональной состоятельности сердечно-сосудистой системы. Эстрогены в организме мужчины представлены тремя основными циркулирующими фракциями: эстроном, эстриолом и 17β-эстрадиолом [2, 3].

2. Эндокринология эстрогенов

Синтез подавляющего количества эстрогенов происходит в периферических тканях, печени, жировой ткани. В результате процесса ароматизации андрогены преобразуются в эстрогены (рис. 1). И только около 20% эндогенных эстрогенов синтезируется непосредственно в яичках [3].

В нормальных условиях процесс превращения андрогенов в эстрогены осуществляется при участии фермента цитохром-Р450-ароматазы, который находится в эндоплазматическом ретикулуме клетки и состоит из трех ос-

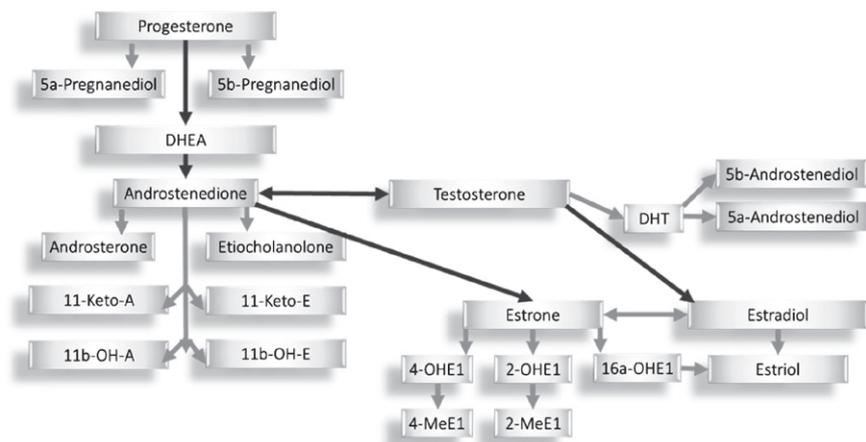


Рис. 1. Синтез эстрогенов. Розовым цветом указаны направления ароматизации из андрогенов в эстрогены [8]

новых этапов, два из которых являются обычными реакциями гидроксилирования, а третий – перекисным окислением угловой метильной группы в положении C19 [4].

Основным эстрогеном, проявляющим активность в мужском организме, является эстрадиол (E2). Подавляющая часть эстрадиола в плазме крови связана с секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ) и альбуминами, и только 2% присутствует в свободной биологически активной форме, способной проникать в клетку [2, 3].

Нормальный уровень эстрогенов в сыворотке крови молодых здоровых мужчин – в среднем $20,0 \pm 7,9$ пг/мл, что значительно ниже, чем, например, в ранней фолликулярной фазе у женщины ($55,4 \pm 10,3$ пг/мл) [5]. В настоящее время выявлена четкая корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, а также уровнями их свободных фракций у лиц мужского пола репродуктивного возраста [6].

3. Физиология эстрогенов у мужчин

Рецепторы к эстрадиолу находятся в различных тканях и делятся на два различных типа: α и β . Эстрогеновые α -рецепторы располагаются в передней части гипофиза, яичках, печени, почках, костной ткани и головном мозге; β -рецепторы обнаруживаются в предстательной и щитовидной железах, в мочевом пузыре, пищеварительном тракте, костной и хрящевой ткани. Если влияние эстрогенов на различные ткани у женщин изучено хорошо, то роль в мужском организме выяснена не до конца. Отправной точкой в понимании роли эстрогенов у мужчин служит их тесная взаимосвязь с тропными гормонами аденогипофиза. По механизму отрицательной обратной связи эстрогены понижают амплитуду и частоту выделения в плазму ЛГ, что в свою очередь приводит к снижению продукции тестостерона клетками Лейдига [1].

Длительное влияние повышенного уровня эстрогенов на тестикулярную ткань приводит к ее атрофии, что снижает уровень тестостерона в организме мужчины, однако этот процесс протекает индивидуально, с уменьшением яичек в размерах (или без), с компенсаторной гипертрофией надпочечников и парауретральных желез разной степени выраженности.

Классические евнухоидные формы могут не сопровождаться повышением уровня эстрадиола (уровни гиперэстрогении могут быть пиковыми перманентно), однако рецепторный аппарат к эстрогенам будет в состоянии компроментации (случаи первичного дефицита андрогенов). Компенсация функций утраченной тестикулярной ткани в

некоторых случаях (синдром Клайнфельтера) другими тестостерон-компетентными эндокринными клетками не всегда сопровождается гиперэстрогенией.

Основными мишенями эстрогенов у мужчин являются центральная нервная система, костная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и репродуктивная системы, а также печень и грудные железы, что и предопределяет появление соответствующих групп клинических симптомов дисфункции при нарушениях содержания эстрогенов в организме мужчины (рис. 2).

Было бы крайним упрощением рассматривать отношения андрогенов и эстрогенов исключительно как антагонистические. Существует стабильная корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, в том числе их свободных фракций. Ряд исследований демонстрируют, что возрастное снижение тестостерона сопровождается снижением уровня эстрадиола [7], что вносит заметный вклад в развитие клиники вторичных гипогонадных состояний с соответствующим соматическим статусом. Косвенным подтверждением может служить положительное влияние препаратов эстрогена на



Рис. 2. Основные таргетные зоны метаболических эффектов эстрогенов у мужчин [9]

либидо мужчин с дефицитом ароматазы [1].

4. Гиперэстрогенемия

Интересным и малоизученным вопросом остается гиперэстрогенемия у мужчин. В большинстве случаев повышение уровня эстрадиола носит характер функциональных нарушений, когда физическое и половое развитие соответствует норме, а патологические изменения в гипофизе или тканях-продуцентах эстрогенов не наблюдаются. Считается, что такие пациенты в лечении не нуждаются. Такая идиопатическая гиперэстрогенемия встречается в 55% всех случаев гиперэстрогенемии [11].

В то же время обращает на себя внимание гиперэстрогенемия, вызванная патологическими изменениями в тканях-субстратах синтеза эстрогена. Основными этиологическими формами являются:

1. Токсическая гиперэстрогенемия.
2. Гиперэстрогенемия эндокринного характера.
3. Гиперэстрогенемия опухолевой природы.
4. Лекарственная гиперэстрогенемия.
5. Гиперэстрогенемия, обусловленная хроническими заболеваниями почек и печени.
6. Гиперэстрогенемия, связанная со злоупотреблением алкоголя.

4.1 Токсическая гиперэстрогенемия

Токсическая гиперэстрогенемия вызвана неблагоприятным действием таких экзогенных факторов, как радиационное облучение, прием наркотических препаратов, регулярное потребление алкоголя в больших количествах, обусловлена снижением метаболизма андрогенов в печени и их повышенной ароматизацией в эстрогены. Лечение направлено на устранение патогенного фактора и использование гепатопротекторов.

4.2 Гиперэстрогенемия эндокринного характера

Данная форма гиперэстрогенемии связана с рядом эндокринологических заболеваний, приводящих к относительной гиперэстрогенемии. Так у пациентов с диффузным токсическим зобом отмечают повышение СССГ, что ведет к снижению свободного тестостерона. Такое изменение соотношения эстрогены/андрогены приводит, вероятно, к тому, что у трети больных гипертиреозом наблюдают выраженную гинекомастию [11]. Схожая картина наблюдается и при гиперпролактинемии, когда биологически активный дигидротестостерон понижается за счет ингибирования 5 α -редуктазы. Лечение подразумевает коррекцию основного заболевания и андрогензаместительную терапию в случае ее недостаточной эффективности.

4.3 Гиперэстрогенемия опухолевого генеза

Из основных типов опухолей, секретирующих эстрадиол, выделяют опухоли яичек из клеток Лейдига (лейдигомы), опухоли из клеток Сертоли (сертолиома) и опухоли надпочечников. Прежде всего следует обратить внимание, что лейдигомы, как правило, синтезируют различные гормоны в зависимости от возраста пациента. В большинстве случаев лейдигомы пубертатного периода синтезируют тестостерон и проявляются преждевременным половым созреванием, в то время как у взрослых мужчин лейдигомы продуцируют эстрадиол и проявляются триадой симптомов: опухоль яичка, эректильная дисфункция и гинекомастия.

Сертолиома встречается очень редко, в основном у подростков. Они почти всегда доброкачественные и могут сопровождаться синдромом Пейтца-Еггерса, относительно редким заболеванием, характеризующимся наличием множественных гамартром пищеварительного тракта в сочетании с

меланиновыми пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках (преимущественно на губах и слизистой оболочке щек) [14, 15]. Основным методом лечения лейдигом и серталиом – орхофуникулоэктомию. Следует также отметить, что злокачественные опухоли клеток Лейдига радиорезистентны, поэтому при метастазировании применяют химиотерапию [11].

Тестостерон и андростендион, выделяемые опухолями надпочечников или вследствие первичной или вторичной гиперплазии надпочечников, являются субстратом в реакции ароматизации андрогенов в эстрогены, поэтому выступают как значимый фактор гиперэстрогенемии. Метод лечения таких опухолей – хирургический.

4.4 Гиперэстрогенемия, обусловленная хроническими заболеваниями печени и почек

Среди заболеваний внутренних органов, которые может сопровождать гиперэстрогенемия, стоит выделить хроническую почечную недостаточность и хронические заболевания печени. Вследствие токсического действия уремических метаболитов на ткань яичка, нарушения секреции гонадотропинов развивается относительная гиперэстрогенемия. В норме почки выводят до 25% синтезируемого в организме пролактин. При терминальной стадии ХПН у 25–57% развивается гиперпролактинемия, что усугубляет дефицит андрогенов [11]. Без устранения основной причины хронической почечной недостаточности путем успешной пересадки почки, полноценное восстановление уровня андрогенов не представляется возможным.

Циррозы, гепатиты и гепатозы приводят к повышению СССГ, снижению уровня свободного тестостерона и соответственно к относительной гиперэстрогенемии, при этом часто вся гипофизарно-гонадная ось демонстрирует дисбаланс.

4.5 Медикаментозно-индуцированная гиперэстрогенемия

К препаратам, вызывающим стабильное повышение фракций эстрогена, относят противогрибковые препараты (кетоканазол), спиролактон, метоклопрамид, трициклические антидепрессанты, резерпин, метилДОФА, сердечные гликозиды, препараты эстрогенов и гестагенов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [11].

Единственным патогенетически обоснованным лечением этой формы гиперэстрогенемии является отмена препарата, индуцирующего гиперэстрогенемию.

5. Заместительная терапия эстрогенами как вариант коррекции андрогенного статуса у мужчин с противопоказаниями к назначению андрогенов. Современный взгляд на проблему

Классическую терапию эстрогенами назначают в случае необходимости подавления андрогенной активности (рак предстательной железы, рак яичка, некоторые другие формы гормонально активных опухолей). Традиционно считается, что применение продуктов эстрадиола у мужчин вызывает угнетение обмена андрогенов. Частота встречаемости соматических патологий, обусловленных дефицитом эстрогенов у мужчин с возрастным гипогонадизмом (синдром возрастного частичного андрогенного дефицита) точно не известна. При нормальном содержании андрогенов в плазме крови мужчин репродуктивного возраста наблюдают физиологически низкие концентрации плазменных уровней эстрогенов, при этом даже изолированное повышение эстрадиола у таких мужчин может протекать без клинических проявлений. Изолированный дефицит эстрогенов у мужчин репродуктивного возраста чаще всего существует перманентно и, как правило, не требует лечения. Иногда он является следствием врожденного

нарушения конвертации ароматазы, что встречается крайне редко, и часто связано с рядом сопутствующих патологий (генетически детерминированных, с ранним дебютом различных эндокринных нарушений). В литературе описано несколько подобных случаев и все из них характеризовались значительными проявлениями нарушением созревания костной ткани (длительно открытые зоны эпифизов, остеопороз с высоким уровнем переломов) [10].

В настоящее время заместительная терапия препаратами эстрогенов не является признанной конечной моделью терапии и нуждается в дальнейших исследованиях в силу выраженных нежелательных эффектов на сексуальные и другие функции пациентов мужского пола. Эстрогенотерапия способна привести к снижению либидо, угнетению сперматогенеза, вторичной гинекомастии, расстройствам психики, функций нервной системы и внутренних органов. В то же время существуют предположения, что пациентам с дефицитом андрогенов, которые по тем или иным причинам не могут получать терапию андрогенами (полицистемия, рак простаты в анамнезе), может индивидуально рекомендоваться терапия эстрогенами с целью попытки частичного возмещения дефицита половых гормонов [11]. Следует отметить, что лечение препаратами эстрогенов может иметь серьезные последствия для жизни возрастных мужчин (риск развития тромботических осложнений и т.п.).

6. Медикаментозное лечение гиперэстрогемии

Из препаратов, применяемых для лечения гиперэстрогемии у мужчин, стоит отметить группу антиэстрогенов (тамоксифен, кломифен цитрат), механизм действия которых заключается в блокаде отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарной оси, что нивелирует подавляющее действие эстрадиола на уровень ЛГ и, в свою очередь, приводит к повышению уровня тестостерона.

Терапия антиэстрогеном кломифена цитратом является эффективной в плане увеличения количества сперматозоидов и их морфологии у пациентов с олигоспермией при нормальной или сниженной продукции ЛГ и ФСГ. Однако при азооспермии данный вид терапии, по-видимому, неэффективен в связи с неясным генезом дефицита сперматозоидов в эякуляте (обструктивный или необструктивный фактор азооспермии) [16].

Антиэстрогенное лечение тамоксифеном рекомендуют в основном при низкой концентрации (теоретически от 2 до 10–12 млн в 1 мл) и умеренно нарушенной морфологии сперматозоидов, а также с доказанной связью участия в этом андроген-эстрогенного взаимоотношения (истинная гиперэстрогемия). Фармакодинамика нестероидного вещества тамоксифена связана со способностью препятствовать связыванию эстрогенов в специфических областях рецепторов органов-мишеней. Тамоксифен ингибирует рецепторы аутогенных эстрогенов и таким образом замедляет прогрессирование опухолевых процессов, индуцируемых эстрогенами. Механизм действия тамоксифена обусловлен блокадой рецепторов эстрогенов в гипоталамусе, а возможно и в гипофизе, в связи с чем по механизму отрицательной обратной связи усиливается секреция ГРГ гипоталамусом и продукция гонадотропинов гипофизом. Тамоксифен обладает несколько меньшим эстрогеноблокирующим действием, чем кломифен [17].

Для дифференциальной диагностики потенциальной обратимости гипогонадного статуса в клинической практике используют пробу с кломифеном. После исходного определения уровней тестостерона и ЛГ мужчинам назначают 50 мг кломифена цитрата внутрь в течение 10 дней. Проба считается положительной при условии нормализации уровня этих гормонов на 11-й день. [18]. У молодых мужчин со вторичным

гипогонадизмом (на фоне метаболического синдрома), проявляющимся нарушением плазменных профилей эстрадиола и тестостерона, положительные результаты пробы с кломифеном дают возможность проводить антиэстрогенную терапию в сочетании с модификацией образа жизни. Согласно полученным данным, в таких случаях андрогенодефицит компенсируется практически в 40% [18].

В настоящее время активно применяются противоопухолевые препараты из группы ингибиторов ароматазы амноглютетимид и анастрозол. Препараты этой группы специфически связываются с ферментом и блокируют реакцию ароматизации – переход андрогенов в эстрогены, в результате чего происходит снижение уровня эстрогенов в периферической крови. При этом может наблюдаться умеренная гиперандрогемия. Способность ингибиторов ароматазы снижать уровень эстрогенов используется в терапии многих эстрогензависимых опухолей [20]. Ингибиторы ароматазы применяются также на этапе подготовки к экстракорпоральным репродуктивным технологиям у мужчин с идиопатической гиперэстрогемией и синдромом Клайнфельтера [12].

Стоит отметить, что с совершенствованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), появилась теоретическая возможность лечения бесплодия у пациентов с синдромом Клайнфельтера. Описаны результаты 54 процедур извлечения тестикулярных сперматозоидов из семенных канальцев методом микрохирургической экстракции сперматозоидов из ткани яичка (microdissection testicular sperm extraction, микроТЕСЕ) [19]. У всех мужчин, получавших перед операцией курс анастрозола, удалось извлечь пригодные для дальнейшей работы сперматозоиды.

Применение антиэстрогенных препаратов у мужчин с целью коррекции андрогенного обмена или влияния на сперматогенез требует тщательного мониторинга ряда гормональных профилей: гипофизарных гормонов, индекса свободного тестостерона, уровня эстрадиола в плазме крови. Уровень гипофизарных гормонов контролируется до начала и в конце курса лечения, а уровень эстрадиола в плазме крови – в динамике. Мониторинг клинической эффективности данного вида терапии требует оценки ряда сексологических параметров: характер изменения оволосения (уменьшение), сексуальную предприимчивость и либидо (повышение), массу тела (снижение). Также необходимо оценить анализ мочи с целью исключения активации очагов хронической инфекции (лейкоцитурия, эпителиальный цитоз) и картину секрета предстательной железы с целью активации трофической функции (характер цитоза, кристаллизации, наличие бактериальной флоры). Оценка пальпаторных свойств и ультрасонографических характеристик предстательной железы также является необходимой. До начала терапии и по ее окончании проводят клинический и биохимический (билирубин общий АЛАТ АСАТ, ПГТ, альбумин) анализ крови.

ВЫВОДЫ

Диагностика и коррекция высокого уровня эстрогенов в мужском организме представляет собой интересную и малоизученную тему. Синергизм и взаимное влияние эстрогенов и андрогенов ясно дает понять необходимость исследования плазменных профилей в крови как мужских, так и женских гормонов, т.к. без участия последних андрогенные профили не способны корректно реализовать свое влияние на половое поведение. Более того, эстрогены принимают активнейшее участие в костном метаболизме у мужчин.

Важный вопрос клинической андрологии – гиперэстрогемия, которая является полиэтиологическим состоянием и многообразно сопутствующим этому нарушениям сводится к двум вариантам. Первичный (идиопатический) вариант представляет собой развитие или усугубление гипогонадизма вследствие

повышения концентрации эстрадиола и, как следствие, снижения уровня тестостерона за счет ингибирования продукции ЛГ аденогипофизом. Вторичный (симптоматический) вариант, являющийся более распространенным, подразумевает снижение уровня андрогенов с последующим развитием относительной гиперэстрогемии. Оба варианта могут протекать по-разному. В подавляющем большинстве случаев необходимо устранять

этиопатогенетический фактор, вызвавший гиперэстрогемиию, что достижимо проще при вторичном варианте.

Терапия идиопатического варианта гиперэстрогемии заключается в применении антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы, в случаях вторичной гипоэстрогемии антиэстрогенная терапия не назначается, а проводится терапия основного заболевания.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Каложный Данил Геннадиевич – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, 2009. – 398 с.
2. May J.A., Stimmel B.F. Estrogen metabolism in men. *Calif Med* 1955;82(3):171–5.
3. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Титова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2014. – № 4.
4. Akhtar M., Njar V., Wright J.N. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44(4–6):375–87.
5. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4030–9.
6. Jockenhovel F. Male hypogonadism. Auflage-Bremen: UNI-MED, 2004. 188 p.
7. Van del Bend A. De Jong F.H., Grobbee D.E. et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85 – P. 3276–3482.
8. <https://physicianslab.com/total-estrogen-load-just-measuring-estradiol-isnt-enough/>
9. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-estrogenov-v-muzhskom-organizme-chast-2-chastnaya-klinicheskaya-endokrinologiya-i-patofiziologiya-estrogenov-u-muzhchin/>
10. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3689–98.
11. Clark R.V., Hermann D.J., Cunningham G.R. et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with BPH by dutasteride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor // *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2004. – Vol. 89. – P. 2179–2184.
12. Пивник А.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г. и др. Герминогенные опухоли у больных СПИДом // *Современная онкология*. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 59–66.
13. Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю. Синдром Пейтца-Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутривидовой эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения // *ПФ*. – 2016. – № 4.
14. Роживанов Р.В., Парфенова Н.С., Курбатов Д.Г. Опыт применения кломифена цитрата для стимуляции сперматогенеза у мужчин // *Вестн. репр.* – 2009. – № 2.
15. Морчиладзе А.З., Потин В.В., Тарасова М.А. Применение непрямых индукторов овуляции при нормогонадотропной ановуляции // *Ж. акуш. и жен. болезн.* – 2010. – № 3.
16. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г., Кравцова Н.С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // *Пробл. эндокр.* – 2016. – № 1.
17. Schiff J.D., Palermo G.D., Vecek L.L. et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6263–7.
18. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Возможности применения ингибиторов ароматазы в терапии генитального эндометриоза // *Ж. акуш. и жен. болезн.* – 2011. – № 4.

Статья поступила в редакцию 29.06.2020