

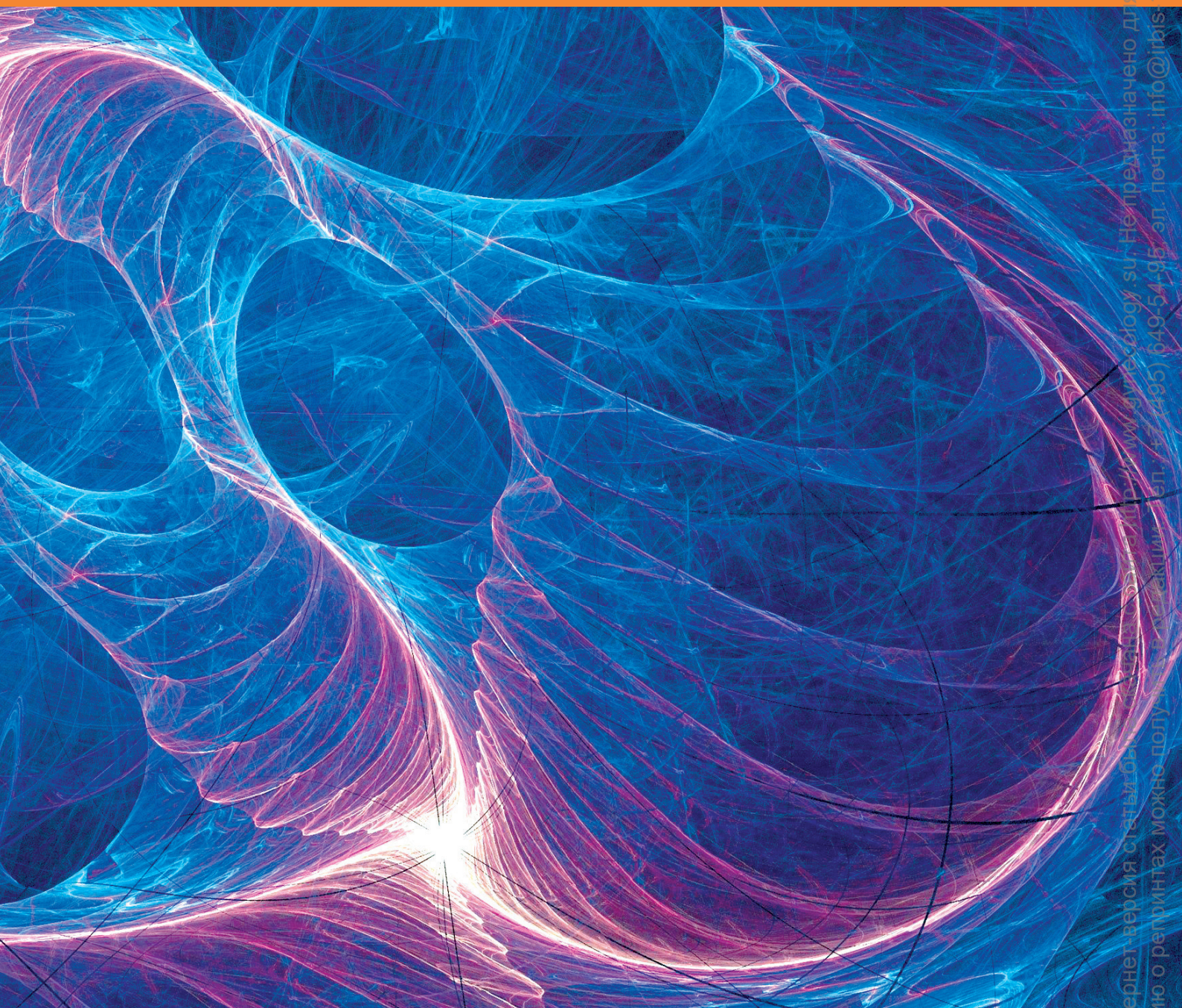
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была подготовлена с помощью специального программного обеспечения. Информация о репринтах можно получить по адресу: info@iris-1.ru. Эл. почта: info@iris-1.ru. Тел.: +7 (495) 649-54-95. Не предназначено для использования в коммерческих целях.



Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин с гиперэстрогенией при использовании препарата класса ингибиторов ароматазы – летрозол

З.Ш. Павлова¹, А.С. Аметов², И.И. Голодников², А.А. Камалов¹

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Для контактов: Иван Иванович Голодников, e-mail: golodnikov@fbm.msu.ru

Резюме

Введение. В настоящее время практически отсутствуют данные сравнительных исследований эффективности и безопасности препаратов класса ингибиторов ароматазы в сравнении со стандартными методами терапии, используемыми у пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением с исходным дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола.

Цель: изучение и оценка эффективности и безопасности применения обратимого ингибитора ароматазы летрозола у взрослых мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное открытое интервенционное сравнительное одноцентровое клиническое исследование, в которое вошли 49 мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Все обследованные были рандомизированы на 2 группы: пациентам группы 1 (n = 26) в дополнение к стандартной терапии метформин (1000 мг 2 раза в день) был назначен препарат летрозол (в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю); пациенты группы 2 (n = 23) получали только стандартную терапию метформин. Наблюдение за пациентами проводили в течение 8 нед с момента начала терапии. Контролировали антропометрические параметры: массу тела, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер. Также оценивали лабораторные данные: содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего тестостерона, эстрадиола, глюкозы, мочевой кислоты, инсулина. Все обследованные дважды (до начала исследования и после его окончания) заполняли опросники – опросник симптомов старения мужчин AMS (англ. Aging Males Symptoms) и IIEF (англ. International Index of Erectile Function; международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5).

Результаты. Уровень общего тестостерона значительно увеличился только в группе 1 (с 10,6 до 22,2 нмоль/л). В группе 2 значения тестостерона также нарастали, но статистически незначимо (с 9,28 до 11,02 нмоль/л), не достигая физиологической нормы. Также выражено и статистически значимо различие в изменениях эстрадиола: в группе 1 содержание эстрадиола снижалось в 2,1 раза (с 51,4 до 24,3 пг/мл), достигая его физиологических величин, в отличие от группы 2, где уровень эстрадиола незначительно снизился (с 45,1 до 44,4 пг/мл) и оставался выше диапазона нормальных значений. Значимые изменения ГСПГ были выявлены только в группе 2. Концентрация инсулина существенно снижалась в группе 1 с 10,6 до 6,6 мкМЕ/мл (в 1,6 раз). В группе 2 содержание инсулина снижалось менее выражено – с 15,8 до 13,7 (в 1,2 раза), что оказалось статистически незначимо, и в пересчете на индекс HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) оставалось в пределах инсулинорезистентности. Концентрация глюкозы существенно не менялась в обеих группах. Уровень мочевой кислоты, наоборот, значимо снижался в обеих группах: в группе 1 – с 0,41 до 0,35 ммоль/л, в группе 2 – с 0,40 до 0,36 ммоль/л.

Заключение. Использование препарата летрозол повышает уровень общего тестостерона у пациентов с исходным его дефицитом и гиперэстрогенией. Поскольку пациенты с андрогенным дефицитом и гиперэстрогенией часто имеют избыточную массу тела за счет жировой ткани, метаболический синдром в сочетании разных его компонентов, необходимо использовать стандартные методы терапии, прежде всего модификацию образа жизни и метформин, что дает максимальный положительный эффект в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: эстрадиол, тестостерон, гиперэстрогения, избыточная масса тела, ожирение, ингибиторы ароматазы, летрозол

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282>.

Estrogen/androgen balance in men with hyperestrogenism normalized by using letrozole of the aromatase inhibitor drug class

Zukhra Sh. Pavlova¹, Alexander S. Ametov², Ivan I. Golodnikov², Armais A. Kamalov¹

¹Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University;
27 bldg. 10, Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Health Ministry
of Russian Federation; 2/1 bldg. 1, Barrikadnaya Str., Moscow 123993, Russia

Corresponding author: Ivan I. Golodnikov, e-mail: golodnikov@fbm.msu.ru

Abstract

Introduction. Currently, virtually no data on comparative studies of efficacy and safety of drug class aromatase inhibitors vs. standard therapies used in patients with overweight and/or obesity with an initial testosterone deficiency and excessive estradiol are available.

Aim: to study and evaluate the efficacy and safety of the use of the reversible aromatase inhibitor letrozole in adult men with overdeveloped adipose tissue and/or obesity with hyperestrogenism and testosterone deficiency.

Materials and Methods. A randomized, open, interventional, comparative, single-centre clinical trial was conducted by enrolling 49 obese men. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (n = 26) – patients received standard metformin therapy (1000 mg 2 times a day), along with letrozole (at a dose of 2.5 mg 2 times a week); Group 2 (n = 23) – patients received only standard metformin therapy. Patients were monitored for 8 weeks from the date of inclusion. Anthropometric parameters were monitored: body weight, body mass index, waist as well as hip circumference. Laboratory data were also evaluated: level of sex hormone binding globulin (SHBG), total testosterone, estradiol, glucose, uric acid, insulin. All subjects filled out questionnaires twice (before the start of the study and after its completion) – the aging symptoms questionnaire for men (Aging Males Symptoms, AMS) and IIEF (International Index of Erectile Function).

Results. Total testosterone level significantly and reliably increased only in Group 1 from 10.6 to 22.2 nmol/L. In Group 2 testosterone level increased insignificantly from 9.28 to 11.02 nmol/L, and did not reach the physiological normal range. Estradiol changes also differed markedly and significantly: in Group 1, estradiol decreased from 51.4 to 24.3 pg/ml, i.e., by 2.1-fold reaching physiological range, whereas in Group 2 estradiol level decreased insignificantly from 45.1 to 44.4 pg/ml, and remained above the range of normal values. Significant changes in SHBG were observed only in Group 2. Insulin level in Group 1 significantly decreased from 10.6 to 6.6 μ U/ml, i.e., by 1.6-fold. In Group 2, insulin also decreased, but less pronounced, from 15.8 to 13.7, i.e., by 1.2-fold, which turned out to be statistically insignificant and according to the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), it remained within the insulin resistance range. Glucose level did not change significantly in both groups. Uric acid, on the contrary, significantly changed in both groups: in Group 1, from 0.41 to 0.35 mmol/L, and in Group 2, from 0.40 to 0.36 mmol/L.

Conclusion. The use of letrozole significantly increases total testosterone level in patients with initial testosterone deficiency and hyperestrogenism. At the same time, patients with androgen deficiency and hyperestrogenism, in most cases, have excess body weight due to adipose tissue, metabolic syndrome in a combination of its various components, which underlie a need to use standard methods of therapy primarily modified lifestyle and metformin, which provide the maximum positive effect in the treatment of such patients.

Keywords: estradiol, testosterone, hyperestrogenism, overweight, obesity, aromatase inhibitors, letrozole

For citation: 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. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):16–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Данные относительно распространенности гиперэстрогении и методов ее коррекции на сегодняшний день крайне противоречивы. По данным одних авторов, гиперэстрогения имеет протекторный эффект и прежде всего в отношении сердечно-сосудистой системы, другие авторы обосновывают, что и гипо- и гиперэстрогения повышают риски сердечно-сосудистых катастроф. Более того, ряд авторов предлагает рассматривать гиперэстрогению у мужчин как онкомаркер.
- ▶ Широко распространенная в современной клинической практике тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) предполагает замещение истинного дефицита гормона тестостерона. Известно, что ожирение увеличивает активность фермента ароматазы, что повышает конвертацию тестостерона в эстрадиол, и назначение ТЗТ может только усугубить ситуацию. Поэтому большое количество клиницистов оценивают уровень эстрадиола до и во время ТЗТ, и многие из них используют в своей практике препараты класса ингибиторов ароматазы.
- ▶ Препараты класса ингибиторов ароматазы до сих пор использовались только у подростков с гинекомастией в США и в андрологической практике во всем мире без зарегистрированных показаний.

Что нового дает статья?

- ▶ Статья демонстрирует эффективное повышение уровня собственного тестостерона без ТЗТ и также существенное снижение не только уровня повышенного эстрадиола, но и положительное влияние на антропометрические показатели у пациентов, которые получали летрозол.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ У клиницистов появится обоснованная необходимость в определении эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением и исходным дефицитом тестостерона.
- ▶ Продемонстрирована безопасность и эффективность применения обратимого ингибитора ароматазы летрозола у мужчин с гипогонадизмом и гиперэстрогенией и избыточно развитой жировой тканью, что может быть использовано как в андрологии, так и в урологической практике и в практике врачей-гериатров.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ The current data on hyperestrogenism prevalence are extremely contradictory. According to some authors, hyperestrogenism has a protective effect, primarily in relation to the cardiovascular system, other studies substantiate with the data of clinical studies that both hypo- and hyperestrogenism increase the risks of cardiovascular catastrophes. Moreover, a number of studies propose to consider hyperestrogenism as a tumor marker.
- ▶ Testosterone replacement therapy (TRT) being currently widely used in clinical practice, involves replacing the true deficiency of the hormone testosterone. It is known that obesity increases the activity of the aromatase enzyme, which increases the conversion of testosterone to estradiol and the prescription of TRT may only aggravate this condition. Therefore, a large number of clinicians assess the level of estradiol before and during TRT, and many of them use drugs in the class of aromatase inhibitors in their practice.
- ▶ Until now, aromatase inhibitors have been used only in adolescents with gynecomastia in the United States and in andrological practice worldwide without a registered indication.

What are the new findings?

- ▶ The article demonstrates an effective increase in intrinsic testosterone level without TRT as well as a significant decrease not only in the level of elevated estradiol, but also a positive effect on anthropometric parameters in patients treated with letrozole.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Clinicians will have a justified need to determine estradiol level in overweight or obese men with baseline testosterone deficiency.
- ▶ This work demonstrates the safety and efficacy of the reversible aromatase inhibitor letrozole in men with hypogonadism and hyperestrogenism and overdeveloped adipose tissue that might be used not only in andrology, but also in urological practice as well as in practice of geriatric physicians.

Введение / Introduction

За последние 100 лет человечество стало набирать массу тела в масштабах эпидемии. В настоящее время в мире насчитывается около 2,1 млрд людей с избыточной массой тела и 671 млн человек имеют ожирение – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [1]. Также прогрессируют метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, андрогенный дефицит, мужское бесплодие и многие другие патологии, являющиеся коморбидными в отношении ожирения, включая онкологические заболевания. В том числе отмечается смещение возрастных границ, и все чаще отмечается распространенность в среде молодых людей тех заболеваний, которые ранее были свойственны людям более зрелого возраста. Изменился ряд важнейших аспектов в жизнедеятельности современного человека, и эти изменения

крайне негативно сказались на здоровье человечества в целом и здоровье мужчин в частности. Мужчины гиподинамичны, живут в состоянии хронического стресса, их рацион перенасыщен углеводами и жирами, в нем недостаточно белка и растительной клетчатки, что способствует изменению баланса жировой и мышечной ткани в пользу роста жировой. Все эти факторы способствуют не только набору жировой ткани, но развитию в ней хронического субклинического воспаления [2–5], инсулинорезистентности с последующим нарушением баланса гормонов, с относительным или абсолютным снижением синтеза тестостерона, нарушением баланса прогестерона, дигидротестостерона, с повышением активности фермента ароматазы в избыточно развитой жировой ткани и развитием абсолютной или относительной гиперэстрогении, которая способствует прогрессии воспаления, формируя порочный круг [3, 6]. О роли гипер-

эстрогении в мужском организме пока нет единого мнения, но все больше появляется информации, свидетельствующей о негативном воздействии избыточных уровней эстрадиола, вплоть до предложения рассматривать гиперэстрогению у мужчин как онкологический маркер и показатель повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф [7–9]. Важно понимать, что эстрогены в физиологических количествах также необходимы и полезны, как и любые другие гормоны. Патологические эффекты эстрогены вызывают в недостаточном или избыточном количестве. Например, до сих пор существует устойчивое мнение, что представители негроидной расы – мужчины имеют более высокий уровень тестостерона, и именно с этим связывали более высокий уровень рака предстательной железы среди афроамериканцев. Но ряд исследований продемонстрировал, что уровень тестостерона примерно одинаковый у мужчин белой и негроидной рас, а уровень эстрадиола у афроамериканцев существенно выше, чем у представителей белой расы, что кардинально меняет представление о патогенезе этого заболевания [10, 11].

При определении проблемы встает вопрос о возможных способах ее коррекции. Конечно же, приоритетным направлением является профилактика развития гиперэстрогении, а это прежде всего борьба с ожирением и соответственно с воспалением жировой ткани, что невозможно без изменения образа жизни и питания, нормализации суточных ритмов, повышении физической активности и ликвидации вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем. Но это не всегда возможно, особенно в короткие сроки, и тогда на первый план выходят препараты, которые способствуют уменьшению конвертации тестостерона в эстрогены.

Наибольшее количество данных по использованию ингибиторов ароматазы у мужчин накоплено в области андрологии [12]. Возможно, это связано с увеличением роста мужского фактора в общей структуре бесплодия [13]. К сожалению, пока рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований мало [4, 14, 15].

Класс ингибиторов ароматазы – наименее изученный спектр лекарств для мужчин, которые зарегистрированы и официально используются, например, в США, у подростков с гинекомастией. В нашей стране, как и в большинстве стран мира, эти препараты используются только у женщин с раком молочной железы, поскольку это заболевание является самой частой причиной смерти среди женщин по всему миру [16]. С учетом большого опыта и массива информации в отношении ингибиторов ароматазы, используемых у женщин при раке молочной железы, обоснованно сложилось мнение о безопасности этого класса препаратов при разумном их использовании и адаптации у мужчин.

Кроме того, достаточно большое количество работ, посвященных высокой эффективности и безопасности использования ингибиторов ароматазы, было проведено в андрологии [17–21].

О механизме действия ингибиторов ароматазы / Regarding a mechanism of action for aromatase inhibitors

Действие обратимых ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол) основано на подавлении действия фермента ароматазы, что препятствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол, сохраняя или увеличивая уровень тестостерона и подавляя рост избыточного количества эстрогенов. Если рекомендовать использование ингибиторов ароматазы в том же режиме, что и женщинам с раком молочной железы, т. е. каждый день, то можно достигнуть уровня гипоестрогении. Если же учитывать фармакокинетику и фармакодинамику и то, что период полувыведения составляет 48 ч, назначать препараты можно не каждый день, а 1 раз в 3–4 дня для предотвращения полного подавления синтеза эстрогенов. Из инструкции к препарату видно, что ежедневный прием летрозола в суточной дозе 0,1 мг (т. е. в 25 раз меньше обычно применяемой дозы 2,5 мг) приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75–95 % от исходного содержания [22]. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения. Это очень важный аспект терапии ингибиторами ароматазы, на который необходимо обращать внимание специалистов, чтобы не получить обратного эффекта – избыточного подавления синтеза эстрогенов, крайне необходимых для нормальной работы в том числе и мужского организма [9, 23].

Таким образом, приведенные в литературе данные свидетельствуют о высокой актуальности [24], безопасности и эффективности использования ингибиторов ароматазы в коррекции нарушений гормонального баланса и прежде всего гиперэстрогемии на фоне абсолютного или относительного андрогенного дефицита и нарушений сперматогенеза. Несмотря на то что данные показания в нашей стране не зарегистрированы, мы разделяем и поддерживаем интерес многих авторов к применению таких групп препаратов.

Цель: изучение и оценка эффективности и безопасности применения обратимого ингибитора ароматазы летрозола у взрослых мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено рандомизированное открытое интервенционное сравнительное одноцентровое клиническое

исследование на базе медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Данные собирали в период с июня 2020 г. по июнь 2021 г. В исследование вошли 49 мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: мужской пол; возраст от 18 до 65 лет; избыточная масса тела и/или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$); наличие гиперэстрогении (нормальные значения эстрадиола у мужчин – 12,9–41,2 пг/мл); наличие инсулинорезистентности – индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) $> 2,7$; дефицит тестостерона – уровень тестостерона менее 12,1 нмоль/л (нормальные значения тестостерона у мужчин – 12,1–33,0 нмоль/л); отсутствие тестостеронзаместительной или стимулирующей терапии; отсутствие приема метформина до начала исследования как минимум в течение 1 мес; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужчины моложе 18 и старше 65 лет; стандартные противопоказания к препарату летрозол; прием летрозола за 12 мес до включения в исследование; онкологические заболевания; известные хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные заболевания, неалкогольный жировой гепатоз и т. п.); нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и печени (повышение уровня трансаминаз и билирубина); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; известный диагноз психических заболеваний, алкоголизм и наркомания; кортикостероидная терапия (в течение 6 мес до включения); участие в любом другом клиническом исследовании в течение данного исследования, включая участие в исследовании в течение 30 дней до предоставления информированного согласия; неспособность пациента понять суть исследования и дать согласие на участие в нем; наличие гипер- или гипотиреоза; гиперпролактинемия; первичный или вторичный гипогонадизм (синдромы Клайнфельтера или Каллмана); применение медикаментов, способствующих повышению активности ароматазы – эстрогенов, андрогенов, хорионического гонадотропина человека, других анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоконазол, спиронолактон, циметидин, ципротерон), средств, воздействующих на центральную нервную систему (трициклические антидепрессанты, диазепам), препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды), туберкулостатиков, цитостатиков.

Группы обследованных пациентов / Groups of patients examined

В соответствии с критериями включения и исключения для обследования был отобран 71 пациент, однако в процессе исследования 22 пациента выбыло: 18 пациентов заболели новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) до начала терапии; 4 пациента были исключены из исследования, так как не могли посещать клинику и своевременно проходить контрольное обследование по разным техническим причинам, не имея никаких побочных эффектов от терапии.

Итого в исследование вошло 49 человек, которые были рандомизированы в 2 группы: группа 1 (основная группа) и группа 2 (группа контроля). Рандомизация пациентов была проведена с помощью конвертов с учетом того, что основная и контрольная группы сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам: возраст обследованных в группе 1 составил $44,77 \pm 2,63$ года, в группе 2 – $43,52 \pm 1,85$ года, рост – $178,15 \pm 1,41$ см и $176,1 \pm 4,3$ см, соответственно.

Пациентам группы 1 ($n = 26$) в дополнение к стандартной терапии метформин (1000 мг 2 раза в день) был назначен препарат летрозол (в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю), а также рекомендации по ведению правильного образа жизни; пациенты группы 2 ($n = 23$) получали только стандартную терапию метформин. Набор в исследование проходил в течение 12 мес, наблюдение за пациентами осуществляли в течение 8 нед с момента включения в исследование по схеме, включавшей 4 основных визита (табл. 1).

На этапе скрининга (Визит 0) проведен отбор пациентов в исследование на основе критериев включения и исключения, выполнена оценка антропометрических параметров, определение лабораторных показателей и роста. После оформления письменного информированного согласия на участие в исследовании проводилась рандомизация пациентов и назначение терапии (Визит 1). Заполнение опросников – опросника симптомов старения мужчин AMS (англ. Aging Males Symptoms) для выявления симптомов дефицита тестостерона и IIEF (англ. International Index of Erectile Function; международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5) для выявления эректильной дисфункции проводилось дважды (Визиты 1 и 3). Контрольный визит (Визит 2) был предусмотрен через 4 нед после начала лечения: измеряли ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), основные лабораторные показатели. Заключительный визит (Визит 3) проводился после 8-й недели от начала лечения, после него пациенты завершали участие в исследовании. Оценка безопасности применения летрозола проводилась на основании опроса и осмотра пациентов на предмет возникновения побочных эффектов и нежелательных явлений в процессе исследования и приема препаратов.

Таблица 1. Протокол обследования пациентов, включенных в исследование.**Table 1.** A protocol for examining patients enrolled in the study.

Методы обследования Study methods	Визит 0 Visit 0	Визит 1 Visit 1	Визит 2 (через 4 нед) Visit 2 (4 weeks later)	Визит 3 (через 8 нед) Visit 3 (8 weeks later)
Отбор пациентов в исследование на основе критериев включения и исключения Selection of patients for the study according to inclusion and exclusion criteria	+			
Оценка антропометрических параметров: Assessing anthropometric parameters:				
– рост – height	+			
– масса тела, индекс массы тела – body weight, body mass index	+		+	+
– окружность талии, окружность бедер – waist circumference, hip circumference	+		+	+
Исследование лабораторных параметров: Examining laboratory parameters:				
– билирубин, креатинин, мочевина, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, тиреотропный гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин – bilirubin, creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin	+			
– глюкоза, мочевая кислота, инсулин, ГСПГ, общий тестостерон, эстрадиол – glucose, uric acid, insulin, SGBP, total testosterone, estradiol	+		+	+
Оформление письменного информированного согласия на участие в исследовании Registration of written informed consent for participating in the study		+		
Рандомизация пациентов Patient randomization		+		
Заполнение опросников: Filling out questionnaires:				
– опросник симптомов старения мужчин – Aging Males Symptoms (AMS) questionnaire		+		+
– международный индекс эректильной функции – International Index of Erectile Function (IIEF)		+		+
Назначение терапии Prescribing therapy		+		
Оценка безопасности применения летрозола Assessing safety of letrozole use		+	+	+
Анализ полученных результатов Analyzing data obtained				+

Примечание: ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны.

Note: SGBP – sex hormone binding globulin.

Методы исследования / Study methods

У всех обследованных оценивали физическое развитие на основании антропометрических показателей – рост, масса тела, ИМТ в соответствии с методами, описанными ранее [25]. Измерения ОТ и ОБ проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [26].

В сыворотке крови на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800 (Beckman Coulter Inc., США) автоматизированным хемилюминесцентным методом определяли содержание эстрадиола (реагент Access Sensitive Estradiol), ГСПГ (реагент Access SHBG), тестостерона

(реагент Access Testosteron), тиреотропного гормона (реагент Access TSH 3rd IS assay), лютеинизирующего гормона (реагент Access hLH), фолликулостимулирующего гормона (Access hFSH), пролактина (реагент Access Prolactin), иммунореактивного инсулина (посредством твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа, реагент Access Ultrasensitive Insulin).

В сыворотке крови на аппарате Cobas c 311 (Roche Diagnostic GmbH, Швейцария) в автоматическом режиме с реактивами производства Roche Diagnostics GmbH

(Швейцария) измеряли содержание глюкозы стандартным ферментным гексокиназным методом (реагент GLUC3 Roche Diagnostics), мочевой кислоты – ферментативным колориметрическим методом (реагент UA2 Roche Diagnostics), креатинина – кинетическим колориметрическим анализом по методу Яффе (реагент Creatinine Jaffe Gen.2), мочевины – кинетическим тестом с применением уреазы и глутаматдегидрогеназы (реагент Urea/BUN), уровень аланинаминотрансферазы (реагент ALTL) и аспартатаминотрансферазы (реагент ASTL) – кинетическим (оптимизированным) методом, общего билирубина – колориметрическим диазометодом (реагент BILT3 и BILD2).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, протокол № 6/20 от 08.06.2020, так как соответствовало принципам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013). Все пациенты подписывали информированное согласие до начала лечения.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры: среднее – математическое ожидание, рассчитываемое как среднее арифметическое (M); медиана (Me) – число, разделяющее выборку на две равные (большую и меньшую) части; стандартное отклонение (σ) – показатель рассеивания случайной величины относительно ее математического ожидания; минимальные и максимальные значения – Min–Max. Для проверки распределений на нормальность использовали одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова, уровень значимости $< 0,05$. Для проверки равенства средних нескольких выборок использовался критерий Вилкоксона, уровень значимости $< 0,05$.

Результаты / Results

Результаты антропометрических и лабораторных данных пациентов, участвующих в исследовании, до и после лечения представлены в **таблице 2**.

Динамика содержания тестостерона, эстрадиола, ГСПГ и инсулина в крови обследованных пациентов до и после лечения представлена на **рисунке 1**.

Уровень тестостерона значительно повысился (в 2 раза) только в группе 1 (с 10,62 до 22,2 нмоль/л). В группе 2 концентрация тестостерона тоже выросла, но статистически незначимо (с 9,28 до 11,02 нмоль/л), не достигая физиологической нормы (12,1–33,0 нмоль/л). Также выражено и статистически значимо различались

и значения эстрадиола: в группе 1 содержание эстрадиола уменьшилось в 2,1 раза (с 51,4 до 24,3 пг/мл), достигнув физиологической нормы (12,9–41,2 пг/мл), в отличие от группы 2, где значения эстрадиола снизились незначительно (с 45,1 до 44,4 пг/мл), оставаясь выше диапазона нормальных значений. В группе 1 концентрация ГСПГ незначительно снижалась (с 33,57 до 30,9 нмоль/л), оставаясь в рамках физиологической нормы (11–65 нмоль/л), а в группе 2 установлен значимый рост ГСПГ (с 22,62 до 26,8 нмоль/л). Поскольку эстрадиол имеет большее сродство к ГСПГ, то объяснимо, что его снижение в группе 1 связано с уменьшением содержания эстрадиола, а рост в группе 2 – с незначительным снижением уровня эстрадиола. Уровень инсулина также значимо (в 1,6 раз) уменьшился в группе 1 (с 10,6 до 6,6 мкМЕ/мл). В группе 2 значения инсулина также снижались (с 15,37 до 13,7 мкМЕ/мл), но менее выражено и статистически незначимо, и в пересчете на индекс НОМА-IR оставались в тех значениях, которые свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности. Но положительная динамика также важна, и ее нельзя сбрасывать со счетов.

Мы также оценивали динамику биохимических показателей, таких как глюкоза и мочевая кислота. В обеих группах значения глюкозы значимо не менялись, а содержание мочевой кислоты существенно снизилось (**табл. 2**). На изменение уровня мочевой кислоты прежде всего влияет снижение объема жировой ткани на фоне стандартной терапии метформинном и ведение здорового образа жизни, так как рост мочевой кислоты во многом связан с избыточным накоплением жировой ткани, формированием в ней субклинического воспаления, развитием метаболического синдрома, гепатоза и неалкогольной жировой болезни печени [25]. Также показательно как гормоны менялись антропометрические показатели в группе 1: достоверно снизились масса тела, значения ИМТ, ОТ и ОБ: с 97,2 до 92,2 кг, с 30,5 до 29,02 кг/м², с 99,4 до 95 см, с 106,2 до 101,9 см соответственно. В группе 2 тоже выявили положительные изменения, но они были менее выраженными и недостоверными: масса тела снизилась с 108,1 до 106,1 кг, ИМТ – с 33,3 до 32,9 кг/м², ОТ – с 105,6 до 104,6 см, ОБ – с 109,5 до 108,9 см (**рис. 2**).

Обсуждение / Discussion

С учетом того факта, что ожирение и избыточная масса тела прогрессируют, несмотря на усилия врачей и ученых, проблема только андрогенного дефицита приобретает повышенную актуальность, а в соответствии с ней и меры по воздействию на эту проблему. Мы понимаем, что предложенный вариант терапии гиперэстрогенией у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с исходным дефицитом тестостерона требует дальнейшего изучения с целью повышения

Таблица 2. Антропометрические и лабораторные данные обследованных пациентов до и после лечения.
Table 2. Anthropometric and laboratory data of the patients examined before and after treatment.

Параметр Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 26)						Группа 2 / Group 2 (n = 23)					
	До лечения / Before treatment			После лечения / After treatment			До лечения / Before treatment			После лечения / After treatment		
	Me	M ± σ	Min -Max	Me	M ± σ	Min -Max	Me	M ± σ	Min -Max	Me	M ± σ	Min -Max
Масса тела, кг Body weight, kg	99,0	97,1 ± 16,1	72,0–135,9	90,5*	92,2 ± 14,1	70,6–125,4	106,0	108,1 ± 17,2	82,5–152,5	104,0	106,1 ± 16,7	80,0–152,0
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	30,1	30,50 ± 4,59	25,4–45,4	28,3*	29,02 ± 3,99	24,5–42,4	33,1	33,3 ± 6,1	23,6–47,6	30,7	32,9 ± 5,9	22,9–47,4
Окружность талии (ОТ), см Waist circumference (WC), cm	99,5	99,4 ± 10,6	78–119	97,5*	95,04 ± 9,30	78–114	108,0	105,6 ± 12,6	84–132	105,0	104,6 ± 11,6	84–133
Окружность бедер (ОБ), см Hip circumference (HC), cm	104,0	106,20 ± 8,43	94–129	101,0*	101,9 ± 6,9	89–122	109,0	109,50 ± 8,39	95–128	108,0	108,90 ± 7,35	98–127
Соотношение ОТ/ОБ WC/HC ratio	0,94	0,94 ± 0,06	0,78–1,04	0,94	0,93 ± 0,07	0,78–1,06	0,96	0,96 ± 0,07	0,85–1,09	0,95	0,96 ± 0,07	0,84–1,09
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/L	10,3	10,62 ± 4,38	3,62–23,06	20,9*	22,2 ± 5,95	11,1–35,8	9,1	9,28 ± 2,29	5,5–14,6	9,6	11,02 ± 3,79	7,1–22,7
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	49,9	51,35 ± 13,45	23,4–88,5	23,7*	24,30 ± 9,05	10–48,2	44,2	45,14 ± 5,97	31,3–62,5	42,9	44,37 ± 10,60	23,7–64,5
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/L	29,4	33,57 ± 18,58	11,2–99,7	26,3	30,9 ± 15,7	8,5–72,9	19,5	22,62 ± 12,59	10,2–62,0	21,0*	26,8 ± 15,3	10,8–72,0
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,3	5,39 ± 0,77	3,50–6,63	5,1	5,26 ± 0,48	4,38–6,10	5,6	5,79 ± 1,35	3,7–11,0	5,4	5,50 ± 0,75	4,6–8,6
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, µIU/ml	8,79	10,61 ± 6,59	2,1–29,3	6,2*	6,60 ± 2,96	3,0–13,9	12,2	15,37 ± 10,45	2,0–40,1	10,9	13,7 ± 9,5	3,29–37,20
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/L	0,39	0,41 ± 0,99	0,20–0,79	0,35*	0,35 ± 0,07	0,20–0,57	0,42	0,40 ± 0,09	0,25–0,56	0,34	0,36 ± 0,08	0,22–0,52
Опросник AMS, баллы AMS Questionnaire, points	42,0	40,27 ± 11,83	18–68	27*	28,42 ± 7,59	17–48	36,0	40,17 ± 10,38	18–61	36,0	36,30 ± 7,96	18–50
Опросник IIEF, баллы IIEF questionnaire, points	16,0	15,81 ± 5,08	5–25	21*	21,35 ± 2,42	16–25	20,0	18,52 ± 5,19	6–25	20,0	19,70 ± 4,91	7–25

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; AMS – опросник симптомов старения мужчин; IIEF – опросник для выявления симптомов дефицита тестостерона; *p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с началом лечения.

Note: BMI – body mass index; SHBG – sex hormone binding globulin; AMS – Aging Males Symptoms questionnaire; IIEF – International Index of Erectile Function questionnaire; * p < 0.05 – significant differences compared to the onset of treatment.

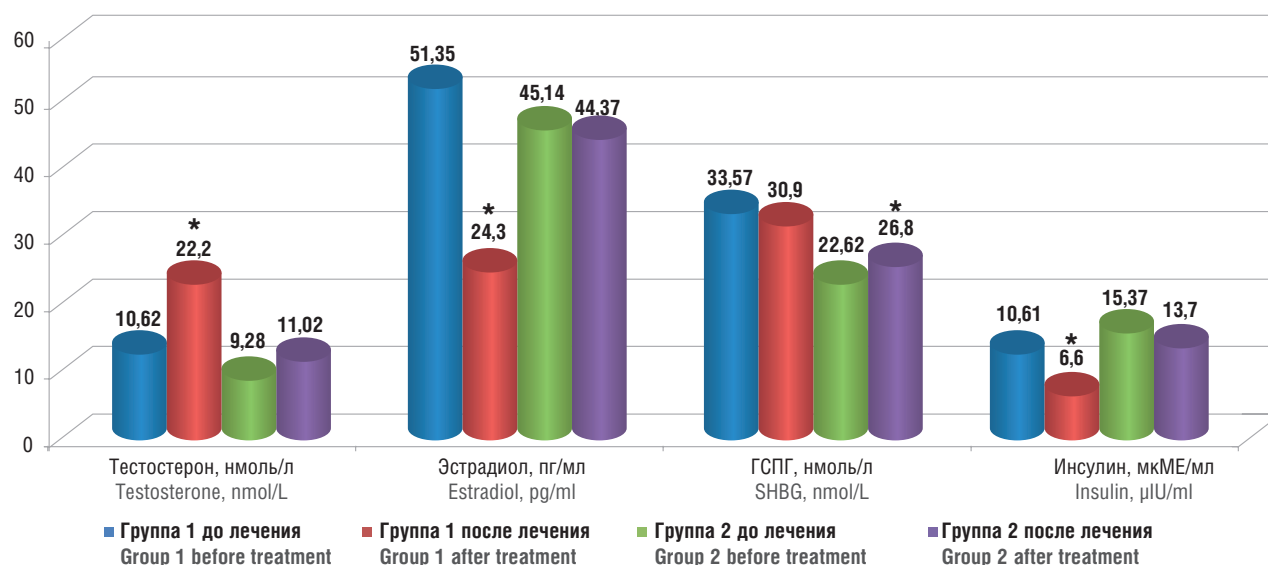


Рисунок 1. Значения тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и инсулина в крови обследованных пациентов до и после лечения.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с началом лечения.

Figure 1. Testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin (SHBG), and insulin blood levels in patients examined before and after treatment.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to the onset of treatment.

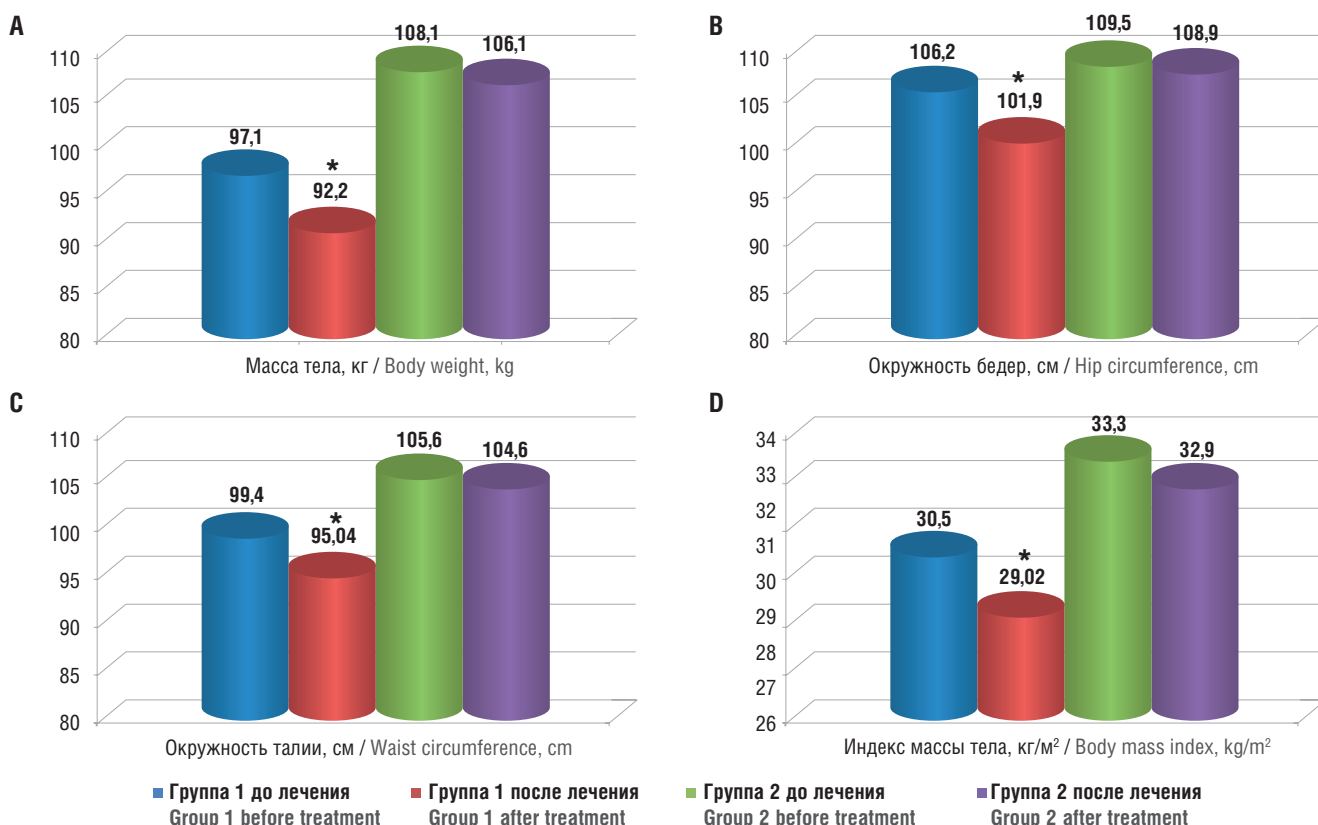


Рисунок 2. Масса тела (А), окружность талии (В), окружность бедер (С) и индекс массы тела (Д) обследованных пациентов до и после лечения.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с началом лечения.

Figure 2. Body weight (А), waist circumference (В), hip circumference (С) and body mass index (Д) of patients examined before and after treatment.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to the onset of treatment.

не только эффективности лечения мужчин с андрогенным дефицитом, развивающимся на фоне ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, с различными другими патологиями, а также уменьшения сроков восстановления фертильности для пациентов, прибегающих к различным, в том числе и экстракорпоральным методам оплодотворения, но и безопасности, что приоритетно. И конечно же, обоснованно выглядит перспектива сохранения собственного синтеза тестостерона с использованием средств, таких как ингибиторы ароматазы, способствующих сохранению эндокринной функции.

Накоплено достаточно много информации относительно использования ингибиторов ароматазы у мужчин не только в андрологической практике [27–29], где существенно повышаются показатели сперматогенеза и число беременностей, но и в урологической сфере, где ингибиторы ароматазы использовались у мужчин с гипогонадизмом и ожирением, и исследователи получили не только ожидаемое повышение уровня тестостерона и снижение уровня эстрадиола, но и положительные изменения антропометрических показателей [30]. Кроме того, в отличие от бытующего мнения, что ингибиторы ароматазы приводят к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), авторы не отмечали ухудшения МПКТ, а наоборот, костная ткань демонстрировала стабильные показатели. При этом ученые отметили, что мышечная масса не увеличивалась значительно, чем у пациентов, которые не получали ингибиторы ароматазы.

Исходя из имеющихся данных мировой литературы и полученных нами результатов, можно утверждать, что прием ингибиторов ароматазы эффективно снижает уровень эстрогенов в крови у мужчин и благоприятно влияет на уровень тестостерона, существенно его повышая. Важно отметить, что режим дозирования регулируется таким образом, что синтез эстрогенов не подавляется полностью, и необходимые эффекты эстрогенов присутствуют в объеме нормальной физиологии.

Таким образом, прием ингибиторов ароматазы позволяет предотвратить прогрессирование негативных симптомов гиперэстрогении, начиная от нарушения половой функции и репродукции и заканчивая развитием ожирения и всех его коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рисков развития новообразований, и без использования тестостеронзаместительной терапии поддерживать физиологический уровень тестостерона у мужчин с сохранной функцией ткани яичек. Использование препаратов ингибиторов ароматазы – это значимый инструмент в арсенале врача, так как использование тестостеронзаместительной терапии у подобных пациентов изначально не обосновано и даже противопоказано, особенно при условии их репродуктивных планов. В сочетании с модификацией образа жизни и использования стан-

дартной терапии метформином все это в комплексе дает положительные результаты, способствует формированию гормонального баланса и нормализации состава тела, что при отмене терапии поможет сохранить достигнутые результаты на долгие годы.

Выводы / Conclusions

1. Уровень общего тестостерона значительно увеличился с 10,6 до 22,2 нмоль/л только в группе 1 (пациенты, которым в дополнение к стандартной терапии метформином был назначен препарат летрозол), а в группе 2 (пациенты, получавшие только стандартную терапию метформином) увеличение тестостерона с 9,28 до 11,02 нмоль/л было статистически незначимо.

2. Содержание эстрадиола статистически значимо снизилось с 51,4 до 24,3 пг/мл и достигло физиологических значений только в группе 1. В группе 2 уровень эстрадиола несущественно снизился с 45,1 до 44,4 пг/мл, оставаясь выше диапазона нормальных значений.

3. В группе 1 концентрация ГСПГ несущественно снизилась с 33,57 до 30,9 нмоль/л, в группе 2 достоверно увеличилась с 22,6 до 26,8 нмоль/л.

4. Уровень инсулина в группе 1 значимо снизился с 10,6 до 6,6 мкМЕ/мл (в 1,6 раз), достигнув физиологических значений. В группе 2 содержание инсулина снижалось статистически незначимо с 15,8 до 13,7 мкМЕ/мл (в 1,2 раза) и в пересчете на индекс НОМА-IR оставалось в пределах инсулинорезистентности.

5. Изменения антропометрических параметров (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ) произошли в обеих группах, но достоверными они оказались только в группе 1: снижение с 97,2 до 92,2 кг, с 30,5 до 29,02 кг/м², с 99,4 до 95 см, с 106,2 до 101,9 см; в группе 2 – с 108,1 до 106,1 кг, с 33,3 до 32,9 кг/м², с 105,6 до 104,6 см, с 109,5 до 108,9 см.

Заключение / Conclusion

Пациенты с избыточной массой тела и/или ожирением, метаболическим синдромом и другими коморбидными ожирению патологиями часто имеют сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении, и применения только стандартной терапии на фоне модификации образа жизни в большинстве случаев недостаточно, так как процесс снижения веса занимает большой промежуток времени. Использование ингибитора ароматазы летрозола у таких пациентов существенно повышает сниженный уровень тестостерона и эффективно снижает уровень повышенного эстрадиола, что дает преимущества в регуляции стероидного баланса без использования тестостеронзаместительной терапии и нарушения фертильности у мужчин и повышает вероятность достижения таких пациентами цели нормализации состава тела.

Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин с гиперэстрогенией при использовании препарата класса ингибиторов ароматазы – летрозол

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.12.2021. В доработанном виде: 12.01.2022.	Received: 26.12.2021. Revision received: 12.01.2022.
Принята к печати: 19.01.2022. Опубликована онлайн: 24.01.2022.	Accepted: 19.01.2022. Published online: 24.01.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Благодарности	Acknowledgements
Коллектив авторов благодарит к.б.н. Архипкина Александра Алексеевича, зав. клинико-диагностической лабораторией ООО «Научный Центр ЭФИС» за помощь в проведении исследования.	The team of authors is grateful to PhD (Biol) Arkhipkin Alexander Alekseevich, Head of Clinical Diagnostic Laboratory "Scientific Center EFIS" LLC for assistance in conducting the study.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, протокол № 6/20 от 08.06.2020.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State Medical University, protocol № 6/20 dated of 08.06.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, данные об отдельных участниках, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны спустя 3 месяца и до 5 лет после публикации статьи по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик golodnikov@fbm.msu.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, principles of analysis, data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available after 3 months and up to 5 years after publication of the article at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for meta-analysis of individual participant's data. Proposals should be sent to golodnikov@fbm.msu.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Романцова Т.И. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения. *Терапия*. 2015;(4):71–8.
2. Камалов А.А., Павлова З.Ш., Гострый А.В. и др. Метаболиты эстрогенов и их патогенетическая роль при раке предстательной железы (обзор). *Технологии живых систем*. 2016;13(1):5–13.
3. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(3):419–21.
4. Тажетдинов О.Х. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2012. 26 с.
5. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2009;81(10):74–80.
6. Castagnetta L.A., Carruba G., Granata O.M. et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2597–605.
7. Basu A., Seth S., Arora K., Verma M. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC08–10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10508.5397>.
8. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447–54. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>.
9. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B. et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892–901. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>.
10. Williams V.L., Awasthi S., Fink A.K. et al. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989–2015. *Cancer Med*. 2018;7(5):2160–71. <https://doi.org/10.1002/cam4.1451>.
11. Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N. et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2519–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>.
12. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(Suppl 1):75–9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(sup01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)08).
13. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты). *Урология*. 2018;(5):53–9. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.53-59>.
14. Ribeiro M.A., Gameiro L.F.O., Scarano W.R. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(2):82–8. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>.
15. Helo S., Ellen J., Mechlin C. et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med*. 2015;12(8):1761–9. <https://doi.org/10.1111/jsm.12944>.
16. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
17. Loves S., Ruinmans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):741–7. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0663>.
18. Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl*. 2011;13(6):895–7. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.44>.

19. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N. et al. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*. 2017;107(3):589–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>.
20. Saylam B., Efesoy O., Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril*. 2011;95(2):809–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>.
21. Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial. *Andrology*. 2016;4(1):33–40. <https://doi.org/10.1111/andr.12126>.
22. Летрозол. Справочник лекарственных средств. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/letrozole__29301.
23. Turner R.J., Kerber I.J. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086–97. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>.
24. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A. et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members. *Urology*. 2020;139:104–9. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2020.01.032>.
25. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы. *Технологии живых систем*. 2018;15(4):18–27. <https://doi.org/10.18127/j20700997-201804-02>.
26. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. *Geneva: World Health Organization*, 2008. 47 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.
27. Giudice F.D., Busetto G.M., Berardinis E.D. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*. 2020;22(4):360–7. https://doi.org/10.4103/aja.aja_101_19.
28. Ribeiro M.A., Gameiro L.F.O., Scarano W.R. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(2):82–8. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>.
29. 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):231–6. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0023>.
30. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00277>.

References:

1. Romantsova T.I. Molecular mechanisms of body weight regulation as a targets for pathogenetic therapy of obesity. [Molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii massy tela kak misheni patogeneticheskoy terapii ozhireniya]. *Terapiya*. 2015;(4):71–8. (In Russ.).
2. Kamalov A.A., Pavlova Z.Sh., Gostroy A.V. et al. Metabolites of estrogens and its pathogenetic role at prostate cancer (overview). [Metabolity estrogenov i ih patogeneticheskaya rol' pri rake predstatel'noj zhelezy (obzor)]. *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2016;13(1):5–16. (In Russ.).
3. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(3):419–21.
4. Tazhetdinov O.Kh. Features of diagnosis and treatment of infertility in obese men and overweight. [Osobennosti diagnostiki i lecheniya besplodiya u muzhchin s ozhireniem]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. *Moscow*, 2012. 26 p. (In Russ.).
5. Schwartz V.Ya. Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. [Vospalenie kak faktor patogeneza insulinorezistentnosti i saharnogo diabeta 2-go tipa]. *Terapevticheskij arhiv*. 2009;81(10):74–80. (In Russ.).
6. Castagnetta L.A., Carruba G., Granata O.M. et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2597–605.
7. Basu A., Seth S., Arora K., Verma M. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC08–10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10508.5397>.
8. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447–54. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>.
9. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B. et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892–901. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>.
10. Williams V.L., Awasthi S., Fink A.K. et al. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989–2015. *Cancer Med*. 2018;7(5):2160–71. <https://doi.org/10.1002/cam4.1451>.
11. Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N. et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2519–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>.
12. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(Suppl 1):75–9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(sup01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)08).
13. Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E. et al. Application of nutrients complex for idiopathic male infertility in the form of astheno- and/or teratozoospermia: finding predictors of treatment effectiveness (preliminary results). [Primenenie kompleksa nutrientov pri idiopatscheskom muzhskom besplodii v forme asteno- i/ili teratozoospermii: poisk prediktorov effektivnosti lecheniya (predvaritel'nye rezul'taty)]. *Urologiya*. 2018;(5):53–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.53-59>.
14. Ribeiro M.A., Gameiro L.F.O., Scarano W.R. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(2):82–8. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>.
15. Helo S., Ellen J., Mechlin C. et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med*. 2015;12(8):1761–9. <https://doi.org/10.1111/jsm.12944>.
16. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
17. Loves S., Ruinmans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):741–7. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0663>.
18. Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl*. 2011;13(6):895–7. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.44>.
19. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N. et al. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*. 2017;107(3):589–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>.
20. Saylam B., Efesoy O., Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril*. 2011;95(2):809–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>.
21. Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial. *Andrology*. 2016;4(1):33–40. <https://doi.org/10.1111/andr.12126>.
22. Letrozole. Reference book of medicines. [Letrozol. Spravochnik lekarstvennyh sredstv]. (In Russ.). Available at: https://www.vidal.ru/drugs/letrozole__29301.
23. Turner R.J., Kerber I.J. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086–97. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>.
24. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A. et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members. *Urology*. 2020;139:104–9. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2020.01.032>.

25. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. [Biohimicheskie mekhanizmy razvitiya nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni pod vozdejstviem fruktozy]. *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2018;15(4): 18–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.18127/j20700997-201804-02>.
26. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. *Geneva: World Health Organization*, 2008. 47 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.
27. Giudice F.D., Busetto G.M., Berardinis E.D. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*. 2020;22(4):360–7. https://doi.org/10.4103/aja.aja_101_19.
28. Ribeiro M.A., Gameiro L.F.O., Scarano W.R. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(2):82–8. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160019>.
29. 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):231–6. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0023>.
30. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00277>.

Сведения об авторах:

Павлова Зухра Шариповна – к.м.н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>. eLibrary SPIN: 9329-7628.

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, врач-эндокринолог, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. Scopus Author ID: 7006386593. eLibrary SPIN: 9511-1413.

Голодников Иван Иванович – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: golodnikov@fbm.msu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>. Researcher ID: AAJ-8843-2021. eLibrary SPIN: 3213-0916.

Камалов Армаис Альбертович – д.м.н., профессор, врач-уролог, медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>. Researcher ID: AAO-1396-2020. eLibrary SPIN: 6609-5468.

About the authors:

Zukhra Sh. Pavlova – MD, PhD, Endocrinologist, Senior Researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>. eLibrary SPIN: 9329-7628.

Alexander S. Ametov – MD, Dr Sci Med, Professor, Endocrinologist, Head of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. Scopus Author ID: 7006386593. eLibrary SPIN: 9511-1413.

Ivan I. Golodnikov – MD, Physician, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: golodnikov@fbm.msu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>. Researcher ID: AAJ-8843-2021. eLibrary SPIN: 3213-0916.

Armais A. Kamalov – MD, Dr Sci Med, Professor, Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>. Researcher ID: AAO-1396-2020. eLibrary SPIN: 6609-5468.