

Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин

И.А. Тюзиков^{1,2}, С.Ю. Калинин³, Л.О. Ворслов³, Ю.А. Тишова³

¹ООО «Гармония», Ярославль;

²Российская академия естествознания, Москва;

³Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

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

Эстрогены (женские половые гормоны) являются важными половыми гормонами и для женщин, и для мужчин, хотя традиционно проблемы, связанные с нарушениями синтеза и метаболизма эстрогенов, рассматриваются прежде всего применительно к женской части популяции. Однако представленный обзор позволяет по-другому посмотреть на роль и значение эстрогенов для мужского организма. В первой части литературного обзора освещаются вопросы общей и возрастной эндокринологии эстрогенов и приводятся результаты клинико-экспериментальных исследований, отражающих физиологические функции эстрогенов и патофизиологические последствия нарушений синтеза и метаболизма эстрогенов в мужском организме.

Ключевые слова: эстрогены, мужчина, эндокринология, физиология, патофизиология

The role of estrogens at men.

Part 1. General and developmental endocrinology, physiology and pathophysiology of estrogens at men

I.A. Tyuzikov^{1,2}, S.Yu. Kalinchenko³, L.O. Vorslov³, Yu.A. Tishova³

¹Clinic "Garmoniya", Yaroslavl;

²Russian Academy of Natural Sciences, Moscow;

³Department of Endocrinology, Postgraduated Medical Faculty, Russian Friendship's People University, Moscow

Estrogens (female sex hormones) are important sex hormones for women and men, although traditionally the problems associated with impaired synthesis and metabolism of estrogens are considered, especially in relation to the female population. However, presented an overview allows for a different look at the role and significance of estrogens for men. In the first part of the literature review highlights issues of general endocrinology and age of estrogens and the results of clinical and experimental studies, reflecting the physiological functions of estrogens and pathophysiological consequences of violations of the synthesis and metabolism of estrogens in male organism.

Key words: estrogens, man, endocrinology, physiology, pathophysiology

Введение

По образному выражению Л.М. Бернштейна, «...если бы эстрогенов не было, их стоило бы придумать. У эстрогенов очень много таких свойств и особенностей, благодаря которым любой их анализ превращается, подобно известной эволюции кино, из плоского и серого в объемный и цветной» [1]. Исследования эстрогенов у мужчин берут начало в 30-х годах XX века и активно продолжают в XXI веке [2, 3]. Сегодня закономерно возникает вопрос: так ли проста гендерная эндокринология, традиционно основанная на взглядах, что мужские гормоны нужны только мужчинам, а женские половые гормоны — только женщинам, или между полами больше эндокринологической общности, чем разницы?

Общая эндокринология эстрогенов у мужчин

Эстрогены представлены тремя основными циркулирующими фракциями: эстроном, эстриолом и 17β-эстрадиолом [4, 5]. Ежедневно у здорового мужчины синтезируется около 30–45 мкг 17β-эстрадиола и 65 мкг эстрона. Приблизительно 7 мкг 17β-эстрадиола в сутки секретруется непосредственно яичками, еще 17 мкг образуется путем превращения тестостерона и 22 мкг — из эстрона путем восстановления 17-кетогруппы под действием 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы [4, 5]. У мужчин только 20 % эндогенных эстрогенов синтезируется непосредственно в яичках, а остальные 80 % — в периферических тканях за счет ароматизации, в результате которой образуется преимуще-

ственная форма эстрогенов у мужчин — 17 β -эстрадиол (далее — эстрадиол) [4, 6].

Яички могут также секретировать эстрадиол опосредованно путем стимуляции гонадальных и экстрагонадальных герминативно-клеточных опухолей (гермином), секретирующих хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), или опухолей из нетрофобластической ткани, таких как гигантоклеточная карцинома легких, желудочные или почечно-клеточные карциномы. Все эти образования получили название «эктопические продуценты ХГЧ» [7, 8].

Подавляющее количество эстрогенов у мужчин образуется из тестостерона. В физиологических условиях трансформация андрогенов в эстрогены происходит при участии специфического фермента цитохром-Р450-ароматазы, расположенного в эндоплазматическом ретикулуме клеток, и состоит из трех основных этапов, два из которых являются обычными реакциями гидроксирования, а третий — перекисным окислением угловой металлической группы в положении С19 [9]. Поэтому процесс перехода андрогенов в эстрогены получил название «ароматизация». Ароматаза кодируется геном семейства цитохромов Р450 — *CYP19*, локализованным у человека на хромосоме 15 (15q21.1). Ген ароматазы включает в себя 10 экзонов, причем стартовый участок транскрипции располагается в экзоне II [10]. 5'-Область гена ароматазы содержит несколько последовательностей, каждая из которых может считываться как некодирующий экзон I [11, 12]. Выявленная экспрессия гена ароматазы выявлена у человека в головном мозге, жировой ткани, коже, печени, плаценте, хондроцитах, молочных (грудных) железах и эндотелиальных клетках [12]. Кроме того, клетки эпителия и в большей степени стромы предстательной железы у мужчин продемонстрировали присутствие ароматазы, которая обеспечивает локальный простатический синтез эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола) из локальных форм андрогенов (5 α -андростендиона, 5 α -дигидротестостерона и 17-гидрокситестостерона) [6].

Наибольшая часть эстрадиола в плазме крови связана с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и альбуминами, и только 1–2 % присутствует в свободной форме — биологически активной фракции, способной проникать в клетки [4, 5]. В норме уровень эстрогенов у молодых здоровых мужчин в сыворотке крови невысокий — в среднем 73,4 \pm 29,1 мкмоль/л (или 20,0 \pm 7,9 пг/мл), что существенно ниже, чем, например, у женщин в ранней фолликулярной фазе (203,3 \pm 37,8 пмоль/л, или 55,4 \pm 10,3 пг/мл) [13]. У молодых мужчин выявлена четкая корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, а также уровнями их свободных фракций [5, 6].

Возрастная эндокринология эстрогенов у мужчин

До настоящего времени окончательно не выяснен характер возрастных изменений синтеза эстрадиола

у мужчин. Так как синтез тестостерона снижается с возрастом, следовало бы ожидать возрастного снижения и уровня эстрадиола, поскольку тестостерон — основной прогормон для синтеза эстрогенов у мужчин. Однако в исследовании MMAS (2006) был выявлен более высокий уровень эстрадиола у пожилых мужчин по сравнению с молодыми, хотя в других работах, напротив, показано, что у мужчин в возрасте 60 лет уровень эстрадиола на 30 % ниже, чем у 30-летних [14].

Кроме того, достоверно неизвестно, насколько часто мужчины с возрастным гипогонадизмом имеют клинические проявления, обусловленные дефицитом свободного эстрадиола. На фоне нормального содержания андрогенов возможен изолированный дефицит эстрогенов. Такое состояние обусловлено врожденным дефицитом ароматазы и является уникальной моделью для изучения роли эстрогенов у мужчин. В последнее время в литературе описано несколько подобных случаев [15–17]. Все они вызваны мутацией гена ароматазы. У всех пациентов отмечался остеопороз с переломами костей и сохранялись открытыми зоны роста эпифизов трубчатых костей [18].

Скорее всего, уровень эстрогенов у мужчин с возрастом может как снижаться, так и повышаться, несмотря на то что уровень предшественника эстрадиола — тестостерона — в процессе старения у мужчин неуклонно и постепенно снижается [19]. С одной стороны, сниженную потребность в эстрогенах у пожилых мужчин можно объяснить уменьшением синтеза андрогенов. Однако с возрастом изменяется строение тела: количество ткани скелетных мышц снижается, а количество жировой ткани и вместе с ней фермента ароматазы увеличивается, даже если вес при этом не изменился (саркопения и саркопеническое ожирение) [20]. Кроме того, с возрастом активность ароматазы повышается [21]. Поэтому пожилые мужчины нередко имеют даже более высокие уровни эстрадиола, чем женщины аналогичного возраста в постменопаузе [22].

При этом с возрастом у мужчин уровень сывороточного ГСПС также увеличивается, поэтому уровень свободного (биодоступного) эстрадиола с возрастом несколько уменьшается [23]. Но, с другой стороны, индекс массы тела (ИМТ) и уровень ГСПС обратно пропорциональны, поэтому у стареющего мужчины с ожирением уровень эстрадиола в крови может, напротив, повышаться [24, 25]. Как известно, количество жировой ткани у мужчин коррелирует с уровнем эстрогенов [26, 27]. Ожирение является одним из ведущих механизмов, приводящих к снижению уровня тестостерона и повышению уровня эстрогенов у мужчин [28–30].

Поскольку количество жировой ткани с годами увеличивается, вполне вероятно, что физиологическое повышение активности энзимного комплекса ароматазы при нормальном старении и является причиной

большинства случаев бессимптомной гинекомастии у мужчин пожилого возраста [31]. Например, было выявлено прогрессирующее повышение частоты возникновения гинекомастии при возрастании ИМТ, что, вероятно, является результатом местного паракринного влияния на железистую ткань молочных желез эстрадиола, продуцируемого субареолярной жировой тканью [32].

Общая физиология эстрогенов у мужчин

Эффекты эстрогенов в мужском организме могут быть физиологическими и патофизиологическими в зависимости как от абсолютного уровня в плазме и клетках, так и от соотношения с тестостероном, которое является важнейшей гормональной константой у мужчин [4, 5]. Основными точками приложения эффектов эстрогенов у мужчин являются центральная нервная, костная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и репродуктивная системы, а также печень и грудные (молочные) железы, что и предопределяет появление соответствующих групп клинических симптомов их поражения при нарушениях эстрогенового баланса в организме мужчины (рисунок).

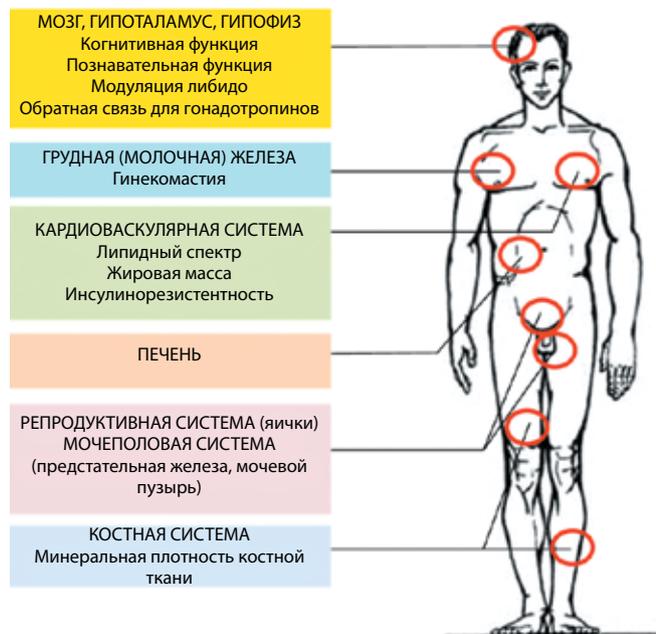
С наибольшей очевидностью эффекты эстрогенов можно оценить у мужчин с врожденными нарушениями их синтеза. Так, своеобразной «гормональной моделью», отражающей влияние избыточных концентраций женских половых гормонов (гиперэстрогемии) на метаболизм у мужчин, является редкое генетическое заболевание под названием «синдром избытка ароматазы» [33]. При этом заболевании некодирующие регионы гена *CYP19* по непонятным причинам активизи-

руются, что при отсутствии изменений в механизме действия приводит к гиперактивности ароматазы. Это сопровождается развитием гинекомастии в препубертатном периоде и ускоренным ростом в детстве за счет повышения активности хрящевой и костной ткани на фоне местного увеличения уровня эстрадиола. Однако после пубертата скорость метаболизма костной ткани резко падает, в результате пациенты с синдромом избытка ароматазы становятся низкорослыми в зрелом возрасте, что дополнительно сочетается с неполной вирилизацией. Яички у таких пациентов обычно меньше нормы и имеют тестоватую структуру, и хотя уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) обычно нормальный, уровень андрогенов (андростендион, тестостерон, 5 α -дигидротестостерон) в сыворотке очень низкий. Концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) также низкая и не стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном, а соотношение эстрадиол/тестостерон очень высокое [33].

Противоположной моделью, характеризующей последствия дефицита эстрогенов (эстрогеновой депривации) для мужского организма, являются различные мутации гена эстрогеновых рецепторов α - или β -типа или гена ароматазы [34]. В настоящее время описано около 300 мутаций генов эстрогеновых рецепторов, при которых организм лишается физиологических эффектов эстрогенов, несмотря на нормальное или даже очень высокое содержание их в сыворотке крови, так как патология эстрогеновых рецепторов не позволяет эстрогенам поступать в клетку и запускать в ДНК эстроген-зависимые функции (синдром резистентности к эстрогенам, или эстрогенорезистентность) [15–18]. При дефектах гена ароматазы организм лишается эффектов эстрогенов в силу того, что отсутствует основной фермент процесса трансформации андрогенов в эстрогены – ароматаза. Это описано в литературе как синдром дефицита ароматазы [35]. Данный феномен хорошо изучен на лабораторных моделях самцов животных, у которых на фоне блокады эстрогеновых рецепторов развивались остеопороз, ожирение, жировая дистрофия печени и бесплодие [36, 37].

В организме мужчины обнаружены два типа эстрогеновых рецепторов: α и β . Эстрогеновые рецепторы α -типа находятся в аденогипофизе, яичках, печени, почках, костях и головном мозге [38, 39]. Рецепторы β -типа обнаружены в костях, хрящах, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, простате, коже и мочевом пузыре [38, 39]. В последние годы проведены исследования, позволившие открыть два типа эстрогеновых рецепторов и создать лабораторную модель мыши с неактивными рецепторами к эстрогенам α - или β -типа (estrogen receptor knock-out, ERKO) [40].

Важнейшей универсальной функцией эстрогенов у мужчин является обеспечение ими механизма обрат-



Основные таргеты метаболических эффектов эстрогенов у мужчин (по [4–6])

ной отрицательной связи для гонадотропинов (ЛГ и в меньшей степени ФСГ), в результате которой снижаются амплитуда и частота пульсирующей секреции ЛГ и, таким образом, уменьшается синтез тестостерона в яичках [4–6, 38, 39].

Лабораторные методы определения эстрогенов у мужчин

Управление эстрогенами в клинической практике достаточно сложное, так как существующие рутинные иммуноферментные методы определения уровня 17β -эстрадиола, как основного эстрогена у мужчин, характеризуются высокой погрешностью измерения. Не имеет смысла также определять циркадные ритмы эстрогенов, которые в большинстве случаев не совпадают с таковыми для тестостерона. Таким образом, в настоящее время в клинической практике мы не можем объективно и точно интерпретировать результаты измерения уровня эстрадиола в сыворотке крови, что существенно ограничивает клиническую значимость гормонального скрининга на эстрогены у мужчин. Примерно такая же ситуация сложилась и вокруг общего тестостерона, определение которого у мужчин также выполняется на основе радиоиммунных методов измерения, имеющих довольно высокие погрешности даже в диапазоне референта общего тестостерона у здоровых мужчин (8–15 нмоль/л). Поэтому Международное общество по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM) в 2013 г. в своих рекомендациях высказало пожелание о повсеместном переходе с имму-

ноферментных методов на tandemную хромато-масс-спектрометрию (мультистероидный анализ), которая считается «золотым стандартом» определения уровня всех половых стероидов в сыворотке крови [41]. Очень хочется надеяться, что с накоплением новых объективных результатов лабораторного измерения уровней всех половых стероидов в крови (андрогенов, гестагенов, эстрогенов) мы сможем точнее сопоставить их с клиническими данными, чтобы лучше понять физиологические и патофизиологические эффекты женских половых гормонов в мужском организме.

Заключение

К настоящему времени получены уникальные данные о важной физиологической роли эстрогенов для мужского организма, которые позволяют пересмотреть моногормональную андрогенную концепцию мужской эндокринологии и признать, что разделение половых гормонов на «мужские» и «женские», на котором воспитано не одно поколение современных врачей различных специальностей, есть большая и трагическая методологическая ошибка предшествующей истории развития эндокринологии, так как при таком узком подходе современная наука уже не в состоянии правильно и адекватно отвечать на ключевые гендерные вопросы, которые ставит клиническая практика. Поэтому тема половых гормонов (как мужских, так и женских) сегодня немыслима без критической и объективной переоценки роли эстрогенов в мужском организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998. 172 с.
2. Geschickter C.F., Lewis D., Hartman C.G. Tumors of the breast related to the oestrin hormone. *Am J Cancer* 1934;21:828–59.
3. May J.A., Stimmel B.F. Estrogen metabolism in men. *Calif Med* 1955;82(3):171–5.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
5. Jockenhovel F. Male hypogonadism. Auflage-Bremen: UNI-MED, 2004. 188 p.
6. Töke J., Czirik G., Bezzegh A. et al. Effects and significance of estradiol in men. *Orv Hetil* 2014;155(23):891–6.
7. Carruba G. Aromatase in nontumoral and malignant human liver tissues and cells. *Ann NY Acad Sci* 2009;1155:187–93.
8. Moreau F., Mitre H., Benhaim A. et al. Aromatase expression in the normal human adult adrenal and in adrenocortical tumors: biochemical, immunohistochemical, and molecular studies. *Eur J Endocrinol* 2009;160(1):93–9.
9. 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.
10. Mendelson C.R., Means G.D., Mahendroo M.S. et al. Use of molecular probes to study regulation of aromatase cytochrome P-450. *Biol Reprod* 1990;42(1):1–10.
11. Bulun S.E., Sebastian S., Takayama K. et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3–5):219–24.
12. Chen S., Besman M.J., Sparkes R.S. et al. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. *DNA* 1988;7(1):27–38.
13. 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.
14. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23(4):490–4.
15. Carani C., Qin K., Simoni M. et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337(2):91–5.
16. Deladoëy J., Flück C., Bex M. et al. Aromatase deficiency caused by a novel P450arom gene mutation: impact of absent estrogen production on serum gonadotropin concentration in a boy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4050–4.
17. Herrmann B.L., Saller B., Janssen O.E. et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5476–84.

18. 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.
19. Muller M., den Tonkelaar I., Thijssen J.H. et al. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149(6):583–9.
20. Vermeulen A., Goemaere S., Kaufman J.M. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22(5 Suppl):110–6.
21. Hemsell D.L., Grodin J.M., Brenner P.F. et al. Plasma precursors of estrogen. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38(3):476–9.
22. Rothman M.S., Carlson N.E., Xu M. et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids* 2011;76(1–2):177–82.
23. van den Beld A.W., 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;85(9):3276–82.
24. Rohrmann S., Shiels M.S., Lopez D.S. et al. Body fatness and sex steroid hormone concentrations in US men: results from NHANES III. *Cancer Causes Control* 2011;22(8):1141–51.
25. Simpson E.R. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3–5):225–30.
26. Simpson E.R. Genetic mutations resulting in estrogen insufficiency in the male. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1–2):55–9.
27. Wang F., Vihma V., Soronen J. et al. 17- β -Estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4923–31.
28. Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R. et al. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(4):633–8.
29. Zumoff B., Strain G.W., Kream J. et al. Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not. *Metabolism* 1981;30(10):1011–4.
30. Gates M.A., Mekary R.A., Chiu G.R. et al. Sex steroid hormone levels and body composition in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2442–50.
31. Wang F., Vihma V., Badeau M. et al. Fatty acyl esterified cation and deesterified cation of 17 β -estradiol in human breast subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3349–56.
32. Braunstein G.D. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357(12):1229–37.
33. Fukami M., Shozu M., Soneda S. et al. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1035–43.
34. Rochira V., Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(10):559–68.
35. Harada N. Aromatase deficiency Nihon Rinsho. 2006;Suppl 2:555–60.
36. Das S.K., Taylor J.A., Korach K.S. et al. Estrogenic responses in estrogen receptor-alpha deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(24):12786–91.
37. Singh M., Sétáló G. Jr., Guan X. et al. Estrogen-induced activation of the mitogen-activated protein kinase cascade in the cerebral cortex of estrogen receptor-alpha knock-out mice. *J Neurosci* 2000;20(5):1694–700.
38. Нишлаг Н., Бере Г.М. (ред.) Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Пер. с англ. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 554 с.
39. Шилл В.Б., Комхаир Ф., Харгрив Т. (ред.) Клиническая андрология. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 800 с.
40. Devanesan P., Santen R.J., Bocchinfuso W.P. et al. Catechol estrogen metabolites and conjugates in mammary tumors and hyperplastic tissue from estrogen receptor-alpha knock-out (ERKO)/Wnt-1 mice: implications for initiation of mammary tumors. *Carcinogenesis* 2001;22(9):1573–6.
41. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male* 2013;16(4):143–50.