

Я.А. Орлова<sup>1,2</sup>, Е.Д. Сорокин<sup>2</sup>,  
З.Ш. Павлова<sup>1</sup>, А.Г. Плисюк<sup>1,2</sup>, А.А. Камалов<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

# Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) определяют более высокую смертность мужчин среднего и пожилого возраста по сравнению с женщинами. Действие половых гормонов на сердечно-сосудистую систему является наиболее вероятным механизмом этих различий. При этом роль эстрадиола в патофизиологии ССЗ до сих пор не определена. Проведен экстенсивный поиск публикаций в системе MedLine (1961 — июль 2023 г.) с использованием ключевых слов «эстрадиол», «сердечно-сосудистые заболевания», «мужчины», «люди». Методы синтеза не использовались. 24 публикации соответствовали критериям поиска. В 10 исследованиях не было обнаружено связи между уровнями половых гормонов и конечными событиями. В 7 исследованиях найдена ассоциация тестостерона с конечными точками, но не было получено значимых результатов по эстрадиолу. Было выявлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация эстрадиола с конечными точками. На различия в опубликованных результатах значимо влияли возраст пациентов, метод определения эстрадиола, дизайн исследования, его длительность и конечные точки. Более 40% опубликованных работ, в которых изучалась ассоциация уровня эстрадиола со смертностью, выявило наличие такой связи. Однако гетерогенность опубликованных данных не позволяет сделать окончательные выводы о влиянии уровня эстрадиола на сердечно-сосудистые риски в мужской популяции в целом. Проведенный нами анализ показывает, что с наибольшей вероятностью уровень эстрадиола может быть ассоциирован с риском развития болезней системы кровообращения у белых мужчин молодого и среднего возраста.

**Ключевые слова:** эстрогены, сердечно-сосудистый риск, мужчины

**Для цитирования:** Орлова Я.А., Сорокин Е.Д., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Камалов А.А. Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора. Вестник РАМН. 2024;79(3):205–215. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17954>

205

## Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности населения в развитых странах мира. В Российской Федерации эта проблема особенно актуальна. За 2021 г. от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте

умерло 270,8 мужчины на 100 тыс. населения против 59,0 женщины [1]. Существенные половые различия в заболеваемости ССЗ между мужчинами и женщинами определяются рядом механизмов, одним из которых выступает функционирование системы половых гормонов.

Эстрадиол хорошо известен как «защитный» гормон у женщин. Однако в отношении его влияния на риск

Ia.A. Orlova<sup>1,2</sup>, E.D. Sorokin<sup>2</sup>, Z.Sh. Pavlova<sup>1</sup>, A.G. Plisyuk<sup>1,2</sup>, A.A. Kamalov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

## Estradiol Level as a Risk Factor for Cardiovascular Endpoints in Men: A Systematic Review

Cardiovascular disease is a major cause of higher mortality of middle-aged and elderly males in comparison to women. Sex hormones action on cardiovascular system is the most likely explanation of this differences. Nevertheless, estradiol and cardiovascular disease relationship is still unclear. The authors conducted a systematic review to identify the association of endogenous estradiol with cardiovascular endpoints in men. Articles were identified by a MedLine search (1961 — July 2023) and citation tracking. No evidence synthesis was conducted. 24 eligible articles were found. In 10 studies no association of sex hormones and endpoints was found. In 7 studies there was an association of testosterone and endpoints, but no significant results for estradiol. 7 studies have reported significant association of estradiol and cardiovascular endpoints. Inconsistency in evidence is significantly influenced by differences between studies in patient age, follow-up, researched endpoints and quality of estradiol essay. Over 40% of published studies, that researched the association of estradiol and death, found such a link. However, existing body of literature is largely heterogenous and doesn't provide definite evidence for a pronounced net effect of estradiol on cardiovascular health in general men population. The present systematic review hints, that endogenous estradiol could be linked with cardiovascular risks in white men of young and middle age.

**Keywords:** estrogens, cardiovascular risk, men

**For citation:** Orlova IaA, Sorokin ED, Pavlova ZSh, Plisyuk AG, Kamalov AA. Estradiol Level as a Risk Factor for Cardiovascular Endpoints in Men: A Systematic Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(3):205–215. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17954>

развития и прогрессирования ССЗ у мужчин имеются противоречивые данные. Целый ряд описанных механизмов позволяет предполагать, что эстрогены могут быть вовлечены в патологические процессы развития ССЗ. Повышенный уровень эстрогена у мужчин ассоциирован с более высоким уровнем хронического воспаления [2]. Полиморфизм одного нуклеотида в альфа-рецепторе эстрогена (ER $\alpha$ ) влияет на регуляцию артериального давления у мужчин, но не у женщин [3]. Эстроген изменяет осмотическую регуляцию вазопрессина, что может привести к задержке жидкости и способствовать повышению артериального давления [4]. В ранних работах показано, что экзогенный эстрадиол при использовании для лечения мужчин с инфарктом миокарда приводил к увеличению риска атеротромбозов и повышал смертность этой категории пациентов [5]. Терапия эстрогенами в высоких дозах мужчин с раком простаты также приводила к повышению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6]. Эти и другие данные определяют актуальность исследований роли половых гормонов в развитии и прогрессировании ССЗ. Однако, несмотря на рост количества публикаций, посвященных этой теме, связь между уровнем эстрадиола и риском развития ССЗ у мужчин до сих пор не определена.

Таким образом, **цель исследования** — изучение связи уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми исходами у мужчин по данным систематического обзора публикаций.

### Методы анализа литературы

Проведен систематический обзор согласно рекомендациям PRISMA 2020 [7].

В анализ включались публикации, содержащие результаты исследований:

- являющихся наблюдательными когортными и/или имеющими дизайн «случай—контроль»;
- проведенных на общей популяции, включающей мужчин;
- представляющих данные об уровне общего эстрадиола в крови при включении в исследование;
- представляющих данные об исходах в виде ССЗ, острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой или общей смертности.

Из анализа были исключены публикации исследований половых гормонов на когортах пациентов с уже имеющимися ССЗ, сахарным диабетом, другими хроническими заболеваниями, а также статьи, в тексте которых отсутствовала информация об исходах.

При использовании в нескольких статьях одной когорты выбиралась публикация с наиболее релевантными исходами.

Потенциально подходящие статьи были отобраны путем поиска литературы в системе MedLine. Поиск осуществлялся с использованием поисковых тегов Medical Subject Headings: «эстрадиол» (“estradiol”), «сердечно-сосудистые заболевания» (“cardiovascular diseases”) и фильтров «мужчины» (“Male”), «люди» (“Humans”). Поиск был ограничен публикациями с 1 января 1961 по 1 августа 2023 г. Дополнительные исследования отобраны с помощью анализа библиографии и отслеживания цитат. Поиск ограничен англоязычными статьями.

Два исследователя независимо и отдельно друг от друга в ручном режиме проводили оценку исследований на критерии включения в обзор и анализ библиографии для поиска дополнительных исследований. Мы не использовали инструменты автоматизации для отбора статей.

Два исследователя независимо проводили сбор данных из текста отобранных научных работ. Дополнительный сбор и подтверждение данных с помощью корреспонденции с авторами работ не проводились.

Для обзора собирались следующие данные из исследований:

- название, авторы, год публикации;
- название когорты исследования;
- географические характеристики популяции исследования;
- этнические характеристики популяции исследования;
- социальные характеристики когорты (общая популяция или др.);
- даты первичного забора анализов крови для анализа;
- дизайн исследования (когортное, случай—контроль и др.);
- средний возраст пациентов на момент забора анализов;
- средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов на момент забора анализов;
- периоды наблюдения;
- исходы исследования (ССЗ, ОИМ, ИБС, ОНМК, сердечно-сосудистая или общая смертность);
- размер когорты, количество мужчин;
- метод измерения эстрадиола (радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, масс-спектрометрия);
- данные о связи уровня эстрадиола и исходов;
- данные о связи уровня тестостерона и исходов.

При отсутствии результатов анализов на эстрадиол или тестостерон у части пациентов в качестве размера когорты выведено количество мужчин с анализами на эстрадиол. При наличии нескольких точек вторичного наблюдения в исследовании в результаты выведены точки с ненулевыми результатами и указан период наблюдения. При отсутствии информации о средних показателях переменной в тексте исследования в результаты выведен диапазон значений.

В обзор были включены все подходящие критериям статьи без исключений, даже если основными результатом статьи не были перечисленные исходы. Методы синтеза информации не использовались.

### Результаты анализа литературы

В анализ было включено 24 статьи из 37 подходящих по критериям при электронном поиске (табл. 1–3). На рис. 1 представлена схема формирования группы публикаций для анализа.

#### Исключенные из обзора исследования

Шесть статей было исключено по характеристикам когорты. Это, в частности, исследования, включавшие пациентов с сахарным диабетом [8], с ИБС [9, 10], перенесших геморрагический ОНМК [11], пациентов с клинически значимым стенозом сонных артерий [12], мужчин с хронической сердечной недостаточностью [13].

Четыре статьи исключены по характеристикам исходов, к которых конечными точками исследования были развитие абдоминального ожирения [14], заболевания периферических артерий [15], тромбоэмболические осложнения [16] и развитие фибрилляции предсердий [17].

Таблица 1. Исследования, в которых нет связи между эстрадиолом и тестостероном и исходами

Исследование — автор, год публикации	Когорта, география, характеристики когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Heller [23], 1983	UK HD PR, Великобритания, рабочие фабрик, 1971–1973	Случай–контроль	46–77	25,46	5–6	ИБС	295	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Sauley [24], 1987	MRFIT, США, общая популяция, 1973–1976	Случай–контроль	48	27,85	6–8	ОИМ	326	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Barrett-Connor [25], 1988,	RV, Южная Калифорния, общая популяция, 1972–1974	Когортное	40–79	—	12	ССС	872	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Winkel [26], 1989,	ССHS, Копенгаген, общая популяция, 1975	Случай–контроль	63	26,00	5	ОИМ	1107	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Не измерялся
Sontoreggi [27], 1990	BLSA, Балтимор, общая популяция, 1958–...	Случай–контроль	62,9	25,21	9,5	ИБС	170	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Yarnell [28], 1993	CPS, Южный Уэльс, общая популяция, 1979–1983	Когортное	52	25,9	5	ИБС	2161	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Mikulec [29], 2004	NHLBI, Массачусетс, Калифорния, Индиана, близнецы, 1969–1973	Когортное	61,5	26,5	20	ИБС	538	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Nilsson [30], 2009	GENDER, Швеция, разнополые близнецы, 1995	Когортное	76	—	8	ССЗ, общая смертность	230	Иммуноферментный анализ	Нет связи	Нет связи
Chan [19], 2016	BHS, Западная Австралия, общая популяция, 1994–1995	Когортное	50,3	26,42	14,9	ССЗ, ССС, общая смертность	1804	Масс-спектрометрия	Нет связи	Нет связи
Glisic [31], 2017	ERGO, Роттердам, общая популяция, 1997–2008	Когортное	63,79	26,96	10	ОИМ	1124	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая смертность.

Таблица 2. Исследования, в которых тестостерон, но не эстрадиол значимо связан с исходами

Исследование — авторы, год публикации	Когорта, география, характеристики когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Laughlin [32], 2008	RV, Южная Калифорния, общая популяция, 1984–1974	Когортное	73,6	25,7	11,8	Общая смертность	794	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Кв Т против 4 Кв Т; ОР: 1,40; 95%-й ДИ: 1,14–1,71
Vikan [33], 2009	Томсо, Северная Норвегия, общая популяция, 1994	Когортное	59,6	26,0	11,2	Общая смертность	1568	Иммуноферментный анализ	Нет связи	1 Кв Т против 4 Кв Т; ОР: 1,24; 95%-й ДИ: 1,01–1,54
Akishita [34], 2010	Оригинальная, Токио, амбулаторные пациенты, 1996–2000	Когортное	47,3	25,76	6	ССЗ	171	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Терц Т против 3 Терц Т; ОР: 4,61; 95%-й ДИ: 1,02–21,04
Haring [35], 2013	Framingham Heart Study, Массачусетс, общая популяция, 1981–1989	Когортное	75,5	26,8	5 и 10	Общая смертность	254	Радиоиммунный анализ	Нет связи	ОР на повышение каждой Кв Т — 0,74; 95%-й ДИ: 0,56–0,98 (за 5 лет)
Soisson [36], 2013	3С, Франция, общая популяция, 1999–2001	Случай—когорта	73,8	26,1	4	ССЗ	495	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Квинт и 5 Квинт против 2 Квинт Т; ОР: 2,23 (95%-й ДИ: 1,02–4,88) и ОР: 3,61 (95%-й ДИ: 1,55–8,45) соответственно
Year [21], 2014	HIMS, Западная Австралия, общая популяция, 1996–1999	Когортное	75,6	—	6,7	Общая смертность	3690	Масс-спектрометрия	Нет связи	3 Кв против 1 Кв Т; ОР: 0,78; 95%-й ДИ: 0,65–0,94
Holmgaard [37], 2016	ССНС, Копенгаген, общая популяция, 1981–1983	Когортное	58	26	20	ОНМК	4615	Иммуноферментный анализ	Нет связи	1 Дец против 2–9 Дец Т; ОР: 1,34; 95%-й ДИ: 1,05–1,72

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; Дец — дециль; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Кв — квартал; Квинт — квинтиль; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОР — отношение рисков; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая смертность; Терц — терциль; Т — тестостерон.

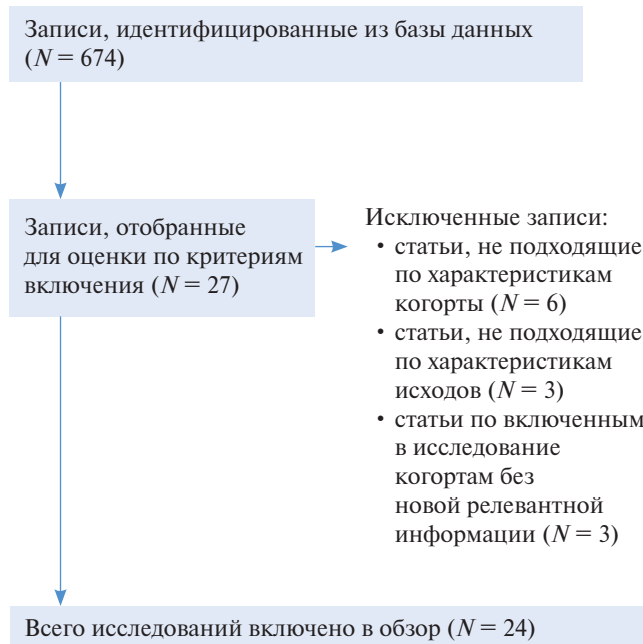
Таблица 3. Исследования, в которых эстрадиол связан с конечными событиями

Исследование — автор, год публикации	Когорта, география, характеристика когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения Эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Arnlov [38], 2006	Framingham Heart Study, Массачусетс, общая популяция, 1981–1991	Когортное	56	27,4	10	ССЗ	2084	Радиоиммунный анализ	ОР на каждое повышение SD $\log E$ 0,9; 95%-й ДИ: 0,82–0,99	Нет связи
Abbot [39], 2007	Honolulu Heart Project, Гавайи, общая популяция японского происхождения, 1991–1993	Когортное	77,6	23,42	6	ОНМК	2197	Иммуноферментный анализ	4 Квint E против остальной когорты; ОР: 2,2; 95%-й ДИ: 1,5–3,4	Нет связи
Szulk [40], 2009	MINOS, Бургундия, общая популяция, 1995–1996	Когортное	65,4	27,98	3 и 10	Общая смертность	782	Радиоиммунный анализ	4 Кв против 1 Кв E; ОР: 2,83; 95%-й ДИ: 1,71–4,67 (за 3 года)	Нет связи
Tivesten [41], 2009	MtOS, Швеция, общая популяция, 2004	Когортное	75,4	26,4	4,5	Общая смертность	3014	Масс-спектрометрия	1 Кв E против остальной когорты; ОР: 1,54; 95%-й ДИ: 1,22–1,95	1 Кв T против остальной когорты; ОР: 1,65; 95%-й ДИ: 1,29–2,12
Menke [42], 2010	NHANES III, США, общая популяция, белые + черные + мексиканцы, 1988–1991	Когортное	40	26,9	9 и 18	Общая смертность, ССС	1114	Иммуноферментный анализ	1 Дец против 10 Дец E; ОР: 2,4; 95%-й ДИ: 1,46–3,95 (ССС за 9 лет)	1 Дец против 10 Дец свободного T; ОР: 1,43; 95% ДИ: 1,09–1,87 (Общая смертность за 9 лет)
Holmboe [43], 2015	MONICA I–III и Inter99, Дания, общая популяция, 1982–1992, 1999–2001	Когортное	46,3	—	18	Общая смертность, ССС	5323	Иммуноферментный анализ	4 Кв против 1 Кв T; ОР: 0,72; 95%-й ДИ: 0,53–0,98 (ССС смертность)	4 Кв против 1 Кв T; ОР: 0,72; 95%-й ДИ: 0,53–0,98 (ССС)
Arriah [44], 2022	NHANES, США, общая популяция, белые + черные + мексиканцы, 1988–1991	Когортное	35,7	26,14	25,2	ССС	954	Иммуноферментный анализ	ОР на каждое снижение SD $\log E$ 2,33; 95%-й ДИ: 1,11–5,00	Не указаны

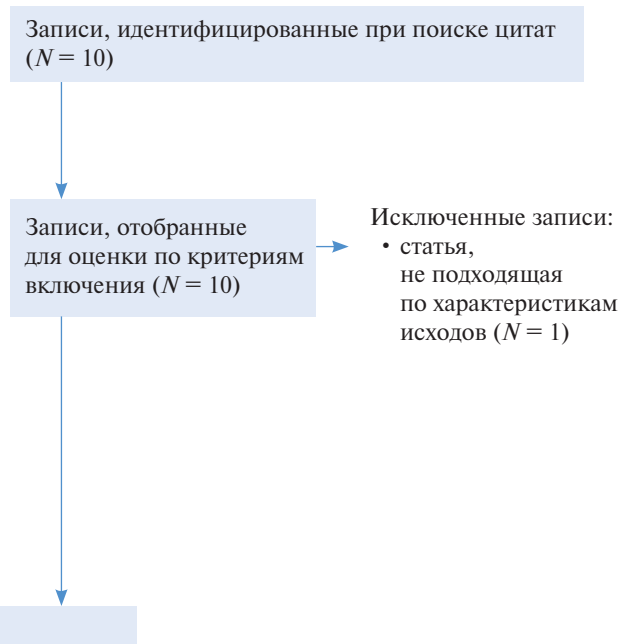
Примечание. Дец — дециль; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Кв — квартал; Квint — квинтиль; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОР — отношение рисков; ССС — сердечно-сосудистые заболевания; СССЗ — сердечно-сосудистая смертность; E — эстрадиол; SD — стандартное отклонение; T — тестостерон.



**Записи через поиск в базе данных MedLine**



**Записи, полученные другими методами**



**Рис. 1.** Схема систематического обзора

Три статьи написаны по уже включенным в обзор когортам пациентов без новой, релевантной для цели исследования информации: исследование [18] проводилось по когорте BHS, как и включенная в обзор статья [19], но на меньшей по размеру когорте и с изучением уровня физической активности пациентов; [20] было проведено по когорте HIMS, как и включенная в обзор статья [21], но с акцентом на физическую активность и на меньшем количестве пациентов; в [22] была проанализирована та же когорта, что и во включенном в анализ исследовании [21], но с акцентом на отдельных ССЗ.

В табл. 1 представлено 10 исследований, в которых не было обнаружено связи между уровнями половых гормонов и конечными событиями. 40% из этих исследований имело дизайн «случай–контроль», медианный год начала набора пациентов — 1974, медианный год написания статей — 1991. Медианный размер когорт — 705 мужчин, медианный период наблюдения — 8,75 года. Во все исследования включены только белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 62 года, медианный ИМТ — 26,2 кг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, в этот блок попали преимущественно более ранние работы, характеризующиеся самым коротким временем наблюдения и самым маленьким размером когорт. Только 3 из них в качестве конечной точки использовали смертность. Обращает на себя внимание, что 80% исследований, не показавших связи уровня половых гормонов с сердечно-сосудистыми исходами, проводилось методом радиоиммунного анализа, который в настоящее время считается устаревшим.

В табл. 2 представлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация тестостерона с конечными точками, но не было получено значимых результатов по эстрадиолу. Одно исследование использовало специальную статистическую методику «случай–когорты» [36], остальные исследования когортные. Медианный год начала набора пациентов — 1994, медианный год написания статей — 2013. Медианный размер когорт — 794 мужчины, медианный период наблюдения — 10 лет. Одно исследование

проводилось на пациентах японского происхождения, в остальные исследование были включены белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 73,6 года, медианный ИМТ — 26 кг/м<sup>2</sup>.

В этот блок вошли преимущественно работы последних лет. Их отличительной характеристикой было включение наиболее пожилых пациентов, 4 исследования из 7 включали исходы в виде смертности. Несмотря на их новизну, 57% исследований, не получивших результатов по эстрадиолу, но нашедших связь с тестостероном, использовало метод радиоиммунного анализа для оценки эстрадиола.

В табл. 3 представлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация эстрадиола с конечными точками. Все исследования когортные, медианный год начала набора пациентов — 1988, медианный год написания статей — 2009. Медианный размер когорт — 2084 мужчины, медианный период наблюдения — 10 лет. Два исследования включали в себя несколько этносов, 1 исследование проводилось на мужчинах японского происхождения, в 4 исследования включены белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 56 лет, медианный ИМТ — 26,65 кг/м<sup>2</sup>. Смертность была конечной точкой большинства этих исследований (5 из 7), что снижает вероятность предвзятости в трактовке результатов.

В этот блок вошли работы с самым большим размером когорт. По сравнению с работами остальных блоков эти работы отличаются самым молодым возрастом пациентов на начало исследования и самой большим временем наблюдения. В этих исследованиях использовались более современные методы измерения гормонов, 57% исследований было выполнено методом иммуноферментного анализа, 1 исследование — методом масс-спектрометрии.

ИМТ может в значительной степени влиять на ось половых гормонов и ее сердечно-сосудистыми исходами. К сожалению, индивидуальные данные пациентов не были доступны, а медианные значения ИМТ различались минимально.

## Обсуждение

В 2012 г. был опубликован системный обзор и мета-анализ проспективных исследований о связи эндогенного эстрадиола и ССЗ [45]. Для анализа в тот момент было доступно 14 публикаций, подходивших по критериям отбора. По результатам синтеза данных не было получено значимых ассоциаций между уровнем эстрадиола и исходами. Это не позволило авторам сделать выводы о положительном или отрицательном эффекте эстрадиола на развитие ССЗ.

С этого времени был опубликован ряд работ, изучавших влияние эстрадиола на сердечно-сосудистую систему у мужчин, которые мы рассмотрели в представленном обзоре вместе с более ранними публикациями. Результаты части исследований продемонстрировали связь уровня эстрадиола с риском развития ССЗ, в других работах такие ассоциации найдены не были. Для выявления причин подобной гетерогенности данных и возможных закономерностей мы попытались систематизировать отобранные исследования по нескольким признакам.

### Конечные точки исследований

Исследования, вошедшие в обзор, выбирали своей целью изучение различных исходов — от отдельных заболеваний, таких как ИБС и ОНМК, до показателей общей смертности. Среди 16 исследований, изучавших ССЗ, 2 работы [38, 39] выявили связь между уровнем эстрадиола и ССЗ. В обзор вошло 12 исследований, предоставивших результаты о связи уровней половых гормонов и смертности. Исследователи выбирали в качестве конечных точек как смертность от всех причин, так и смертность от ССЗ, 5 (42%) работ [40–44] нашли связь между уровнем эстрадиола и смертностью.

Косвенное подтверждение этих данных предоставляет анализ Датского национального регистра, включивший 140 тыс. мужчин. Всего в когорте у 23 429 (16,7%) мужчин была диагностирована гинекомастия, из них у 16 253 (69,4%) выявлена идиопатическая гинекомастия, в 44,3% это были молодые люди в возрасте 19–40 лет на момент постановки диагноза. Гинекомастия у мужчин, как правило являющаяся следствием гиперэстрогении, была ассоциирована с повышением смертности от всех причин на 37%. Риск смерти от новообразований увеличивался статистически значимо на 40%, от болезней системы кровообращения — на 24%. При рассмотрении причин смерти от ССЗ выявлено увеличение смерти от ИБС (ОР: 1,86; 95%-й ДИ: 1,53–2,28) и легочно-сердечной недостаточности (ОР: 2,92; 95%-й ДИ: 1,19–7,17) [46]. Ранее были опубликованы данные, полученные на этой же когорте, которые демонстрируют значимое увеличение заболеваний системы кровообращения у пациентов с идиопатической гинекомастией (ОШ: 1,36; 95%-й ДИ: 1,29–1,43). К сожалению, сведений об уровне половых гормонов в этой когорте нет [47].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы выделить отдельный параметр сердечно-сосудистого здоровья как наиболее вероятно связанный с эстрадиолом. Необходимо проведение исследований, прицельно направленных на изучение потенциальных механизмов этой связи.

### Физиологические уровни гормонов

Уровни эстрадиола у здоровых мужчин изучены в популяционных исследованиях [48], однако окончательный консенсус по нормальному диапазону в настоящее время не достигнут. Для взрослых белых мужчин эксперты пред-

лагают использование диапазона от 10 до 40 пг/мл [49]. В 7 исследованиях, в которых эстрадиол был связан с конечными точками, большинство исследуемых мужчин имели физиологические уровни гормонов. Только в 3 исследованиях [38, 42, 44] верхняя квартиль когорты, поделенной по уровню эстрадиола, состояла по большей части из мужчин с гиперэстрогемией (> 40 пг/мл). Остальные квартили пациентов и пациенты в остальных исследованиях имели нормальные уровни эстрадиола. Уровни тестостерона были в пределах нормы во всех работах.

В исследованиях, включенных в обзор, пациенты имели преимущественно физиологические значения эстрадиола, и при анализе данных ученые полагались на деление когорты по квартилям и использование других методов статистического анализа. Это приводит к повышению статистической мощности исследований, однако результаты таких исследований сложнее интерпретировать. В вышеупомянутом Датском национальном регистре гинекомастия, т.е. значительное, клинически выраженное проявление гиперэстрогении, было ассоциировано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [46, 47]. Использование в будущих исследованиях признанного диапазона половых гормонов может изменить взгляд на связь гипо- и гиперэстрогении с ССЗ.

### Возраст и длительность наблюдения

В анализ вошли исследования, проводившиеся на разных по возрасту пациентах. Работы, получившие ненулевые результаты по ассоциации эстрадиола с конечными точками в среднем проводились на более молодых пациентах. В обзор включено 5 исследований [24, 34, 42–44], проведенных на пациентах со средним возрастом на момент первого исследования меньше 50 лет. Из исследований, проведенных на молодых пациентах, 3 выявили связь между уровнем эстрадиола и конечными точками [42–44]. Напротив, в исследованиях, проведенных на пожилых пациентах, получены противоречивые результаты.

Представляется логичным, что физиологические уровни половых гормонов [48] и их потенциальное влияние на сердечно-сосудистую систему человека должны зависеть от возраста человека. В когорте исследования [42] пациенты наблюдались 18 лет с промежуточной оценкой на 9-й год наблюдения. По результатам исследования были построены графики отношения рисков смертности в зависимости от уровней половых гормонов. Профили риска значительно различались при использовании результатов в разные периоды наблюдения. Таким образом, вероятно, наибольшее значение для понимания потенциальных патогенетических механизмов связи половых гормонов и ССЗ может иметь изучение влияния эстрадиола на показатели сердечно-сосудистой системы у мужчин в молодом и среднем возрастах.

Проспективные исследования, вошедшие в обзор, существенно различались по времени наблюдения. Длительность периодов наблюдения составляла от 3 лет [40] до 25,2 года [44]. Исследования, получившие ненулевые результаты по ассоциации эстрадиола с конечными точками, в среднем имели большее время наблюдения.

### Индекс массы тела

Состав тела тесно связан с состоянием оси половых гормонов. Ожирение ассоциировано с высоким уровнем эстрадиола и низким уровнем тестостерона, преимущественно вызванными повышенной активностью ароматазы [50]. Для оценки ожирения исследователями чаще

всего используется ИМТ. Высокий ИМТ также ассоциирован с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Поэтому поправка на уровень ИМТ обязательна при исследовании ССЗ и половых гормонов.

Только в 1 исследовании [30], включенном в обзор, при анализе результатов не оценивался ИМТ исследуемых пациентов. Средний ИМТ был в пределах нормы только в 1 исследовании [39], проведенном на мужчинах японского происхождения. В остальных исследованиях, включенных в обзор, ИМТ исследуемых мужчин был избыточным. При этом в большинстве исследований пациенты не были сгруппированы по уровню ИМТ.

В тексте большинства научных работ, вошедших в обзор, не было опубликовано распределение ИМТ в исследуемой когорте, а показатели среднего ИМТ слабо различались. Мы не могли сделать выводы о влиянии ИМТ на связь половых эстрадиолов с сердечно-сосудистыми рисками, основываясь на имеющихся усредненных данных. Однако в метаанализе 2012 г. [45] проводился дополнительный сбор индивидуальных характеристик пациентов из включенных исследований. При анализе данных было выявлено, что ИМТ пациентов являлся одним из источников гетерогенности полученных результатов.

При планировании будущих исследований необходимо закладывать проведение поправок на ИМТ при оценке связи уровня половых гормонов с ССЗ и смертностью. Такой подход позволит существенно повысить понимание причинности такой связи.

### **Раса**

Существуют этнические различия в уровнях эстрадиола у мужчин. Некоторые исследования продемонстрировали уровни эстрадиола у черных мужчин выше, чем у мужчин других этнических групп, и эти различия сильнее проявляются в молодом и среднем возрастах [48, 51].

Большинство исследований, вошедших в обзор, проведено на здоровых белых мужчинах в странах Западной Европы, США и Австралии. Два исследования [42, 44] были выполнены по данным когорты NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). В эту когорту были включены как белые американцы, так и афроамериканцы и мужчины мексиканского происхождения. В исследовании [44] уровень эстрадиола был выше у черных мужчин. Выявленная исследователями связь между низким уровнем эстрадиола и высокой сердечно-сосудистой смертностью была значимой у белых мужчин и в меньшей степени проявлялась у мужчин африканского и мексиканского происхождения.

### **Метод оценки гормонов**

Анализы на уровень эстрадиола применяются в клинике уже длительное время. Однако чаще всего они используются у женщин детородного возраста. По мнению исследователей, для оценки уровня половых стероидов необходимо использовать более точные анализы, чем считалось ранее [52, 53]. В метаанализе [45] проводилась оценка качества использованных в исследованиях экспертом по лабораторной диагностике половых гормонов. По мнению авторов, качество биохимических анализов выступало важным источником гетерогенности результатов метаанализа.

Радиоиммунный анализ — первый метод измерения уровня стероидных гормонов, широко использовавшийся в исследованиях. Он очень чувствителен к минимальным концентрациям веществ в среде. Несмотря на это, его результаты плохо воспроизводимы и обладают невысокой

точностью [54]. В работах, вошедших в этот обзор, использование данного метода чаще всего давало нулевые результаты по ассоциации исследуемых гормонов с конечными точками.

Иммуноферментный анализ широко используется в клинике [55]. Важными преимуществами этого метода является стандартизация и способность долговременно хранить тесты. Это позволяет обеспечить отличную воспроизводимость результатов. Несмотря на это, точность и чувствительность этого метода ограничены [55]. Тем не менее из 7 исследований, включенных в обзор, 4 [39, 42–44] выявили связь между уровнем эстрадиола и конечными точками.

Масс-спектрометрия в настоящее время является «золотым стандартом» для анализа биоорганических веществ, в том числе и стероидных гормонов [52, 53]. В обзор было включено только 3 исследования [19, 21, 41] с использованием методики масс-спектрометрии для определения уровней половых гормонов. Первая статья, в которой исследователи использовали метод масс-спектрометрии для оценки уровня эстрадиола [41], написана по материалам Шведской когорты международного исследования MgOS; 2 более новых исследования [19, 21], проведенные в Австралии, не выявили связи между уровнем эстрадиола и конечными точками. Несмотря на высокое качество этих исследований, на сегодняшний день их недостаточно, чтобы сформировать окончательное мнение об ассоциации эстрадиола с ССЗ и смертностью.

Использование различных, в том числе устаревших, методов оценки уровня стероидных гормонов может быть важным источником противоречий в результатах исследований.

### **Ось половых гормонов**

Эстрадиол в организме человека синтезируется путем ароматизации тестостерона. Уровни эстрадиола и тестостерона у мужчин тесно взаимосвязаны. Эта связь нелинейная и не до конца изучена, однако исследования, в которых изолированно измеряется уровень только эстрадиола или тестостерона, могут маскировать важные особенности изучаемой когорты. В этот обзор включены только 2 исследования [26, 44], в которых не указаны уровни тестостерона.

Несмотря на то что половые гормоны могут определять различия в ССЗ между мужчинами и женщинами, анализ отдельных гормонов не всегда дает однозначные результаты. В последнее время обсуждается использование интегративных показателей активности оси половых гормонов, таких как отношение эстрадиола и тестостерона [56]. Среди публикаций, включенных в обзор, только в 4 статьях представлены результаты по отношению эстрадиола и тестостерона [24, 27, 36, 42]. Ни одна из этих статей не выявила связь между этим отношением и конечными точками. Однако в нескольких одномоментных исследованиях отношения эстрадиола и тестостерона показали свою перспективность [10, 12]. Только проведение будущих проспективных исследований может определить применимость такого подхода к оценке состояния оси половых гормонов.

### **Ограничения методики обзора**

Дополнительный сбор и подтверждение данных с помощью корреспонденции с авторами работ не проводились. По этой причине более точные данные об исследованиях были не доступны для анализа. Из-за разнородности исходов и особенностей когорты в условиях



ограниченной информации синтез имеющихся данных не проводился. Мы имели ограниченные возможности оценки качества исследований. Отсутствие данных о возрасте и ИМТ пациентов в публикации ограничивает ценность результатов и возможности их анализа. Неполные данные о состоянии оси половых гормонов у включенных мужчин также выступают важным ограничением.

### Заключение

Более 40% опубликованных работ, в которых изучалась ассоциация уровня эстрадиола со смертностью, выявило наличие такой связи. Однако гетерогенность представленных данных не позволяет сделать окончательные выводы о влиянии уровня эстрадиола на сердечно-сосудистые риски в мужской популяции в целом. Косвенным подтверждением вклада повышения уровня эстрадиола в развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения могут служить результаты Датского национального регистра, продемонстрировавшие связь наличия гинекомастии, преимущественно у мужчин молодого возраста, с ССЗ и смертностью. Проведенный нами анализ показывает, что с наибольшей вероятностью уровень эстрадиола может быть ассоциирован с риском развития болезней системы кровообращения у белых мужчин молодого и среднего возрастов. Выраженность такой связи, ее причинно-следственная направленность должны стать предметом популяционных исследований с использова-

нием современных методов лабораторной диагностики, комплексной оценки состояния оси половых гормонов и учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Перспективы одномоментных и среднесрочных исследований связаны, на наш взгляд, с изучением сердечно-сосудистого риска в когортах мужчин с гипо- и гиперэстрогенией.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Я.А. Орлова — разработка идеи исследования, анализ результатов исследования, написание статьи; Е.Д. Сорокин — сбор и извлечение данных, систематизация данных, написание статьи; З.Ш. Павлова — сбор, извлечение и систематизация данных; А.Г. Плисюк — анализ результатов исследования, написание статьи; А.А. Камалов — разработка идеи, анализ результатов исследования, одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

213

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России 2022: стат. сборник. — М., 2022. — 208 с. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Zhenshchiny i muzhchiny Rossii 2022: Statisticheskij sbornik. Moscow; 2022. 208 p. (In Russ.)]
2. Tsilidis KK, Rohrmann S, Mcglynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013;1(6):919–928. doi: <https://doi.org/10.1111/J.2047-2927.2013.00129.x>
3. Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes ERalpha and ERbeta. *J Hypertens*. 2004;22(6):1127–1131. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200406000-00013>
4. Stachenfeld NS, Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(4):E711–721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00192.2002>
5. The Coronary Drug Project: Findings Leading to Discontinuation of the 2,5-mg/day Estrogen Group. *JAMA*. 1973;226(6):652–657. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.1973.03230060030009>
6. Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, Byar DP. Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1970;26(2):249–256. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197008\)26:2<249::aid-cnrc2820260202>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197008)26:2<249::aid-cnrc2820260202>3.0.co;2-7)
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.n71>
8. Haffner SM, Moss SE, Klein BE, et al. Sex Hormones and DHEA-SO<sub>4</sub> in Relation to Ischemic Heart Disease Mortality in Diabetic subjects: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1045–1050. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1045>
9. Lerchbaum E, Pilz S, Grammer TB, et al. High estradiol levels are associated with increased mortality in older men referred to coronary angiography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(8):490–496. doi: <https://doi.org/10.1055/S-0031-1284370>
10. Raparelli V, Nocella C, Proietti M, et al. Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: the EVA project. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(7):1367–1377. doi: <https://doi.org/10.1007/S40618-022-01771-0>
11. Cai J, Li J, Chen S, et al. Early post-haemorrhagic stroke testosterone and oestradiol levels and long-term risk of death. *Brain Inj*. 2017;31(3):401–405. doi: <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1265668>
12. Van Koevorden ID, De Bakker M, Haitjema S, et al. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2019;115(2):453–462. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy188>
13. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating Estradiol and Mortality in Men with Systolic Chronic Heart Failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892–1901. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
14. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol*. 1992;2(5):675–682. doi: [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(92\)90012-f](https://doi.org/10.1016/1047-2797(92)90012-f)
15. Haring R, Travison TG, Bhasin S, et al. Relation between Sex Hormone Concentrations, Peripheral Arterial Disease, and Change in Ankle-Brachial Index: Findings from the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3724–3732. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1068>
16. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):297–305. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12484>

17. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men the framingham heart study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):307–312. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001322>
18. Chasland LC, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Greater physical activity and higher androgen concentrations are independently associated with lower cardiometabolic risk in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):466–474. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13407>
19. Chan YX, Knuiman MW, Hung J, et al. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17–97 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(4):575–582. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13089>
20. Chasland LC, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Higher circulating androgens and higher physical activity levels are associated with less central adiposity and lower risk of cardiovascular death in older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):375–383. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13905>
21. Yeap BB, Alfonso H, Paul Chubb SA, et al. In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated with Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestosterone with Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E9–E18. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>
22. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. In Older Men, Higher Plasma Testosterone or Dihydrotestosterone Is an Independent Predictor for Reduced Incidence of Stroke but Not Myocardial Infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4565–4573. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2664>
23. Heller RF, Miller NE, Wheeler MJ, et al. Coronary heart disease in “low risk” men. *Atherosclerosis.* 1983;49(2):187–193. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(83\)90196-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(83)90196-x)
24. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):771–777. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91021-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91021-6)
25. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988;78(3):539–545. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.3.539>
26. Eldrup E, Winkel P, Lindholm J, et al. Coronary risk factors, development of myocardial infarction, and plasma oestrogens: a prospective case-control study in men. *J Intern Med.* 1989;225(6):367–372. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00098.x>
27. Contoreggi CS, Blackman MR, Andres R, et al. Plasma Levels of Estradiol, Testosterone, and DHEAS Do Not Predict Risk of Coronary Artery Disease in Men. *J Androl.* 1990;11(5):460–470. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1990.tb00178.x>
28. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, et al. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(4):517–520. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.13.4.517>
29. Mikulec KH, Holloway L, Krasnow RE, et al. Relationship of Endogenous Sex Hormones to Coronary Heart Disease: A Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1240–1245. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031333>
30. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship between serum progesterone concentrations and cardiovascular disease, diabetes, and mortality in elderly Swedish men and women: An 8-Year prospective study. *Genet Med.* 2009;6(3):433–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>
31. Glisic M, Mujaj B, Rueda-Ochoa OL, et al. Associations of Endogenous Estradiol and Testosterone Levels with Plaque Composition and Risk of Stroke in Subjects with Carotid Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122(1):97–105. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311681>
32. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):68–75. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1792>
33. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, et al. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):435–442. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0284>
34. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):232–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.037>
35. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):629–634. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12013>
36. Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013;75(3):282–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.012>
37. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Sex Hormones and Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):69–78. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2687>
38. Ärnlöv J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):176–184. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00005>
39. Abbott RD, Launer LJ, Rodriguez BL, et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology.* 2007;68(8):563–568. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000254473.88647.ca>
40. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17β-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men – the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):594–602. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03530.x>
41. Tivesten Å, Vandenput L, Labrie F, et al. Low Serum Testosterone and Estradiol Predict Mortality in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2482–2488. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2650>
42. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, et al. Sex Steroid Hormone Concentrations and Risk of Death in US Men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):583–592. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp415>
43. Holmboe SA, Vradi E, Jensen TK, et al. The Association of Reproductive Hormone Levels and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4472–4480. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2460>
44. Appiah D, Luitel S, Nwabuo CC, et al. Low endogenous estradiol levels are associated with elevated risk of cardiovascular disease mortality in young and middle-aged men in the United States. *Atherosclerosis.* 2022;361:34–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.09.006>
45. Vandenplas G, De Bacquer D, Calders P, et al. Endogenous oestradiol and cardiovascular disease in healthy men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Heart.* 2012;98(20):1478–1482. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301587>
46. Bräuner EV, Ulbjerg C, Lim YH, et al. Is male gynecomastia associated with an increased risk of death? A nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2024;14(2):e076608. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076608>
47. Ulbjerg CS, Lim YH, Bräuner EV, et al. Increased Morbidity in Males Diagnosed With Gynecomastia: A Nationwide Register-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):e380–e387. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad048>

48. Chadid S, Barber JR, Rohrmann S, et al. Age-Specific Serum Total and Free Estradiol Concentrations in Healthy Men in US Nationally Representative Samples. *J Endocr Soc.* 2019;3(10):1825. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00178>
49. EEST — Overview: Estradiol, Serum. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/81816#Clinical-and-Interpretive> (accessed: 21.01.2024).
50. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism — Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019;15(2):83. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>
51. Rohrmann S, Nelson WG, 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):2519–2525. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>
52. Fiers T, Casetta B, Bernaert B, et al. Development of a highly sensitive method for the quantification of estrone and estradiol in serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry without derivatization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;893–894:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.02.034>
53. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3–5):481–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.017>
54. Cerda-Kipper AS, Montiel BE, Hosseini S. Radioimmunoassays and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.* doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14510-X>
55. Ohlsson C, Nilsson ME, Tivesten Å, et al. Comparisons of immunoassay and mass spectrometry measurements of serum estradiol levels and their influence on clinical association studies in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1097–1102. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3861>
56. Figtree GA, Ngo DTM, Bubb KJ. Testosterone to estradiol ratio and plaque inflammation: mechanistic insights and biomarker potential? *Cardiovasc Res.* 2019;115(2):255–257. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy260>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сорокин Егор Дмитриевич [Egor D. Sorokin, MD]; адрес:** 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10 [address: 27-10 Lomonosovsky Prospekt, 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** srknegor@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-5730-4286>

**Орлова Яна Артуровна, д.м.н., профессор [Iana Art. Orlova, MD, PhD, Professor]; e-mail:** YAOrolova@mc.msu.ru, **SPIN-код:** 3153-8373, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

**Павлова Зухра Шариповна, д.м.н. [Zukhra Sh. Pavlova, MD, PhD]; e-mail:** zukhra73@gmail.com, **SPIN-код:** 9329-7628, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>

**Плюсюк Алина Геннадьевна, к.м.н., доцент [Alina G. Plisyuk, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail:** apl.cardio@yandex.ru, **SPIN-код:** 3541-2077, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

**Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор, академик РАН [Armais A. Kamalov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail:** AAKamalov@mc.msu.ru, **SPIN-код:** 6609-5468, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>