

Орлова Я. А.^{1,2}, Сорокин Е. Д.², Павлова З. Ш.¹, Плисюк А. Г.^{1,2}, Камалов А. А.^{1,2}¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

ОЦЕНКА СВЯЗИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УРОВНЕМ ЭСТРАДИОЛА У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Цель	Изучить связь риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем эстрадиола у мужчин молодого и среднего возраста.
Материал и методы	Проведено ретроспективное клиническое исследование случай–контроль. Проанализировано 365 медицинских карт пациентов мужского пола с 18 до 59 лет. В основную группу включен 71 пациент с впервые выявленной гиперэстрогенией – ГЭ (уровень эстрадиола в сыворотке крови >41,2 пг/мл). Методом псевдорандомизации в контрольную группу подобраны 68 мужчин с нормальным уровнем эстрадиола, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с основной группой. В обеих группах анализировали антропометрические данные, показатели биоимпедансометрии и уровня артериального давления (АД), уровни эстрадиола, тестостерона, глюкозы и общего холестерина.
Результаты	Пациенты основной и контрольной групп не различались по возрасту, ИМТ и курению. Уровень тестостерона в группе с ГЭ составил 10,18 нмоль/л, в группе контроля – 12,18 нмоль/л ($p=0,006$). Систolicеское АД в группе с ГЭ составило 142,0 мм рт. ст., в группе контроля – 135,2 мм рт. ст. ($p=0,011$), диastolicеское АД в группе с ГЭ составило 90,3, а в группе контроля – 86,2 мм рт. ст. ($p=0,008$). Уровень общего холестерина в крови в группе с ГЭ составил 5,87 ммоль/л, в группе контроля – 5,33 ммоль/л ($p=0,023$). Уровень глюкозы не различался между группами. Наличие ГЭ у мужчин в нашей выборке в 2,11 раза ($p=0,038$) увеличивало вероятность развития артериальной гипертензии. Различия по шкале SCORE между группами не достигли статистической значимости ($p=0,172$). ИМТ, окружность талии и бедер, данные биоимпедансометрии по составу тела между группами пациентов не различались.
Заключение	В изучаемой когорте мужчин молодого и среднего возраста ГЭ была независимым предиктором наличия артериальной гипертензии. Достоверных различий при оценке суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанного по шкале SCORE, между группами пациентов не выявлено.
Ключевые слова	Гиперэстрогения; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; артериальная гипертензия; мужчины
Для цитирования	Orlova Ya. A., Sorokin E. D., Pavlova Z. Sh., Plisyuk A. G., Kamalov A. A. Linking Cardiovascular Risk With Estradiol Level in Men. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(9):14–19. [Russian: Орлова Я.А., Сорокин Е.Д., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Камалов А.А. Оценка связи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем эстрадиола у мужчин молодого и среднего возраста. <i>Кардиология</i> . 2023;63(9):14–19].
Автор для переписки	Сорокин Егор Дмитриевич: E-mail: srknegor@gmail.com

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Однако эта патология в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин до менопаузы, в то время как после наступления менопаузы разница прогрессивно уменьшается [1]. Это обусловило проведение целого ряда исследований по оценке влияния половых гормонов на риск развития ССЗ и других ассоциированных с возрастом заболеваний [2]. В большинстве экспериментальных и клинических работ сообщалось о защитном действии эстрогенов в отношении ССЗ у женщин [3]. Кро-

ме того, опубликованы данные о положительном влиянии эстрогенов на липидный состав сыворотки крови, функцию сосудов и экспериментальный атеросклероз у мужчин и женщин [4]. До недавнего времени протективная роль в отношении ССЗ этого полового стероида абсолютизировалась, т. к. большинство данных получено у женщин и мужчин с нормальным и сниженным уровнем эстрогена. В последние годы появилось достаточно исследований, ставящих эту гипотезу под сомнение в отношении лиц мужского пола: гиперэстрогения (ГЭ) у пожилых мужчин была ассоциирована с сердечно-сосудистой заболеваемостью [5, 6], более высокие уровни эстрадио-

ла у мужчин увеличивали риск внезапной смерти [7], лечение мужчин высокими дозами эстрогенов приводило к увеличению частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и повышению смертности [8].

Распространенность ГЭ – состояния, характеризующегося увеличением уровня эстрогенов в крови у мужчин преимущественно за счет 17-бета-эстрадиола, – по косвенным данным, оценивается в диапазоне от 32 до 65% мужской популяции [9]. ГЭ может иметь ряд проявлений, снижающих качество жизни мужчины: импотенция, бесплодие, гинекомастия и саркопения. До 80% эстрогенов у мужчин образуется за счет конверсии андрогенов в эстрогены ферментом ароматазой в жировой ткани. Этот процесс строго сбалансирован. Изменить его может ряд факторов, наиболее часто встречающийся из которых – ожирение. У мужчин с избыточной массой тела или ожирением повышается уровень хронического воспаления в жировой ткани, вызывающего множественные метаболические и иммунные нарушения. Воспалительные процессы в жировой ткани способствуют активации ароматазы адипоцитов и вызывают избыточную конвертацию тестостерона в эстрадиол. Это приводит к снижению уровня тестостерона и ГЭ [10]. При этом ожирение является мощным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа и ССЗ. Изучение влияния ГЭ у мужчин на риск развития ССЗ без учета состава тела может быть причиной гетерогенности результатов опубликованных ранее исследований.

Несмотря на интерес к роли эстрогенов в патофизиологии ССЗ у мужчин, исследования о связи ГЭ у мужчин молодого и среднего возраста с факторами метаболического и риска развития ССЗ практически отсутствуют.

Цель

Цель исследования: изучить связь риска развития ССЗ с уровнем эстрадиола у мужчин молодого и среднего возраста.

Материал и методы

Проведено сравнительное ретроспективное клиническое исследование случай–контроль, одобренное локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» (протокол № 6/21 от 20 сентября 2021 г.).

Критерии включения в основную группу исследования: мужской пол; обращение для профилактического обследования; возраст от 18 до 59 лет; впервые выявленная ГЭ (эстрадиол сыворотки >41,2 пг/мл).

Критерии включения в группу контроля: мужской пол; обращение для профилактического обследования с жалобами на избыточную массу тела, снижение работоспособности, снижение эмоционального фона; возраст от 18

до 59 лет; нормальный уровень эстрадиола (эстрадиол сыворотки ≤41,2 пг/мл).

Критерии исключения: наличие ранее диагностированных сахарного диабета и/или ССЗ; онкологические заболевания и гиперплазия простаты; известные хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные заболевания, неалкогольный жировой гепатоз и др.); нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²); нарушение функции печени (уровни трансаминаз и билирубина выше пороговых значений в 2 раза и более); кортикостероидная терапия (в течение 6 мес до включения); гипер- и гипотиреоз; гиперпролактинемия; первичный или вторичный гипогонадизм; применение лекарственных препаратов, влияющих на ось половых гормонов, – эстрогенов, андрогенов, ингибиторов ароматазы, хорионического гонадотропина человека, других анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоканазол, спиронолактон, циметидин, ципротенон).

Ретроспективно проанализировано 365 медицинских карт пациентов мужского пола, последовательно обращавшихся для профилактического обследования по программе «Мужское здоровье». В основную группу включен 71 пациент с впервые выявленной ГЭ (эстрадиол сыворотки >41,2 пг/мл) [11]. Надо отметить, что референсные уровни эстрадиола в разных странах мира существенно различаются [11–14]. Методом псевдорандомизации в контрольную группу были подобраны 68 мужчин с нормальным уровнем эстрадиола, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с основной группой (табл. 1).

У всех обследованных были доступны для анализа антропометрические данные – рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Использовали данные измерений уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении пациента сидя, зафиксированные в медицинской карте при осмотре. У всех пациентов были получены данные биоимпедансометрии.

Содержание эстрадиола и общего тестостерона было определено в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции на аппарате «Roche Cobas 6000». Исследование уровня биохимических показателей крови (общий холестерин – ОХС, глюкоза) выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 («Beckman Coulter», Германия).

На основании полученных данных всем пациентам рассчитывали балльные оценки по шкале SCORE-2 с помощью официального калькулятора [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0. Для проверки распределений на нормальность исполь-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов с ГЭ	Группа контроля	p
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	44,4 [38,0; 51,0]	44,9 [36,0; 55,8]	0,525
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	32,18±5,36	31,34±5,93	0,420

ГЭ – гиперэстрогения; ИМТ – индекс массы тела.

зовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для характеристик с нормальным распределением были определены следующие статистические параметры: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD). Для характеристик с распределением, отличным от нормального, были определены следующие статистические параметры: медиана (Me), интерквартильный размах [Q1; Q3]. При сравнении групп пациентов в зависимости от характера распределения использовали критерий t Стьюдента или критерий U Манна–Уитни. Для описания категориальных переменных применяли абсолютные числа и доли. Значимость различий между группами по категориальным переменным оценивали на основании критерия хи-квадрат. Для оценки корреляции исследуемых признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена. В группах пациентов оценивали отношение вероятности наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% доверительных интервалов (ДИ) и точечной оценки отношения шансов (ОШ) применяли модели бинарной логистической регрессии. В модели однофакторного анализа включали лишь одну предикторную переменную. Для оценки влияния исследу-

емого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной бинарной логистической регрессии. Статистическую значимость модели оценивали методом максимального правдоподобия. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Группы с нормальным и повышенным уровнем эстрогена не различались по возрасту, ИМТ (см. табл. 1). Антропометрические данные и результаты лабораторных анализов пациентов представлены в таблице 2.

При оценке суммарного риска развития ССЗ по шкале SCORE-2 различия между группами не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,172$). Но уровни ОХС и АД были статистически значимо выше у пациентов с ГЭ. В этой группе также было больше пациентов с известной артериальной гипертензией – АГ ($p = 0,009$). Частота развития и выраженность ожирения, ОТ и ОБ, а также уровень глюкозы не различались между группами с нормальным и повышенным уровнем эстрадиола. Состав тела по данным биоимпедансометрии между группа-

Таблица 2. Изучаемые показатели у мужчин в зависимости от наличия ГЭ

Показатель	Группа ГЭ	Группа контроля	p
Эстрадиол, пг/мл (M±SD)	49,20±6,14	26,61±26,91	<0,001
Тестостерон общий, нмоль/л (M±SD)	10,18±3,26	12,18±5,04	0,006
Окружность талии, см (Me [Q1; Q3])	103,1 (94,0; 111,0)	101,5 (94,6; 109,0)	0,877
Окружность бедер, см (M±SD)	107,42±7,87	104,77±9,08	0,058
ОТ/ОБ (M±SD)	0,96±0,075	0,97±0,091	0,539
Ожирение, n (%)	1 (1,5)	6 (8,8)	0,389
• I степени, n (%)	14 (19,7)	11 (16)	–
• II степени, n (%)	6 (8,5)	5 (7)	–
• Норма, n (%)	28 (34,4)	26 (38,2)	–
• Избыточная масса тела, n (%)	22 (31)	20 (29,4)	–
ЖМ, кг (M±SD)	31,15±11,83	29,31±11,5	0,403
Доля ЖМ, % (Me [Q1; Q3])	29,25 [24; 33,7]	28,26 [23,9; 32,9]	0,380
ТМ, кг (Me [Q1; Q3])	71,79 [66,8; 77,2]	70,85 [63,83; 75,35]	0,540
САД, мм рт. ст. (M±SD)	142,0±16,3	135,2±15,9	0,011
ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	90,3±10,1	86,2±9,4	0,008
Пациенты с АГ, n (%)	46 (64,8)	29 (42,7)	0,009
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,45±0,72	5,63±1,30	0,978
ОХС, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	5,87 [4,90; 6,80]	5,33 [4,58; 6,07]	0,023
Курение, n (%)	20 (28,1)	19 (27,9)	0,976
SCORE, баллы (M±SD)	3,59±5,99	1,97±2,01	0,172

ГЭ – гиперэстрогения; ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер; ЖМ – жировая масса; ТМ – тощая масса; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

Таблица 3. Вклад эстрадиола и тестостерона в риск развития АГ у мужчин молодого и старшего возраста

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Эстрадиол (>41,2 пг/мл/≤41,2 пг/мл)	2,11	1,042–4,274	0,038
Тестостерон общий (>12,1 нмоль/л/≤12,1 нмоль/л)	1,14	0,409–1,877	0,733

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ми пациентов не различался. Не было различий и по статусу курения. Однако в группе ГЭ, кроме высокого уровня эстрадиола, был ожидаемо более низкий уровень общего тестостерона ($p=0,006$). В связи с этим для оценки вклада ГЭ в риск развития АГ был проведен логистический регрессионный анализ с учетом уровня эндогенного общего тестостерона (табл. 3). При построении бинарной логистической модели в качестве зависимой переменной было выбрано наличие АГ. Влияющими переменными были ГЭ и уровень тестостерона менее нижней границы нормы ($<12,1$ нмоль/л) [16].

Полученные данные свидетельствуют, что наличие ГЭ у мужчин в нашей выборке в 2,11 раза увеличивало вероятность наличия АГ, независимо от уровня общего тестостерона.

Обсуждение

Современные исследования показывают, что нарушение оси половых гормонов связано с повышением вероятности развития ССЗ. При этом существующие шкалы риска развития ССЗ не учитывают эти данные и не включают уровни половых гормонов. Одномоментный анализ данных 122 мужчин из когорты Фрамингемского исследования показал, что средний уровень эстрадиола в сыворотке крови у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) был значительно выше ($p=0,011$), чем у здоровых. Эта разница по уровню эстрадиола увеличивалась при исключении лиц старше 75 лет ($p<0,001$). При этом средний уровень общего тестостерона в сыворотке достоверно не различался. Ни один из установленных факторов риска развития ССЗ не различался между пациентами с ИБС и контрольными субъектами, за исключением уровня глюкозы в крови, который был выше при ИБС ($p=0,025$) [17]. В более позднем анализе данных длительного наблюдения за когортой Фрамингемского исследования было показано изменение эффекта эстрадиола в зависимости от возраста. Более высокие уровни этого гормона были связаны с более низким риском развития ССЗ у пожилых мужчин (средний возраст >56 лет): ОШ 0,86; 95% ДИ 0,78–0,9; $p=0,005$. Однако у более молодых мужчин (средний возраст ≤ 56 лет) уровень эстрадиола не был связан с риском развития ССЗ: ОШ 1,11; 95% ДИ 0,89–1,38; $p=0,36$ [18]. В китайском исследовании, включавшем 4 720 участников, макрососудистые осложнения были связаны с низким уровнем общего тестостерона, дегидроэпиандростерона и высоким уровнем эстрадиола

у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [19]. В исследовании с инвазивным контролем была подтверждена взаимосвязь эстрадиола, но не тестостерона, с ИБС у молодых мужчин [6, 20]. И еще в одном исследовании на достаточно большой выборке пожилых мужчин (более 2 000 человек) продемонстрирована связь высоких уровней эстрадиола с повышенным риском развития инсульта и атеросклероза, в том числе каротидных сосудов, и более частые случаи сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [5, 6]. В проспективном исследовании MrOS у пожилых мужчин эндогенные уровни тестостерона и эстрадиола не были связаны с повышенным риском развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 8,6 года наблюдения [21].

Эти противоречия в результатах могут быть объяснены различиями между изучаемыми популяциями по возрасту, исходному риску развития ССЗ и выбранным методам анализа [22].

Результаты нашей работы не выявили связи суммарного риска развития ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE, с уровнем эстрадиола в сыворотке крови. Однако необходимо указать на исходно низкий риск развития ССЗ в нашей когорте. При этом ГЭ была статистически значимо связана с развитием АГ у мужчин молодого и среднего возраста.

В исследованиях на женской популяции получены данные о протективном влиянии высокого уровня эстрадиола на сердечно-сосудистую систему, преимущественно за счет центрального влияния, модуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышения биодоступности оксида азота [23]. При этом статистически значимые различия сосудистых эффектов эстрогенов у женщин в перименопаузе и в поздней постменопаузе могут служить косвенным подтверждением амбивалентности влияний ГЭ у лиц разных полов [24]. Прием 17-бета-эстрадиола приводил к снижению АД у самок мышей и не влиял на самцов, что отражает зависимость роли гормонов в модуляции сердечно-сосудистых реакций от пола [25].

Женские половые гормоны могут влиять на регуляцию объема жидкости, важное обстоятельство интегративного контроля системного АД. Показано, что как эстроген, так и прогестерон изменяют осмотическую регуляцию вазопрессина, что может привести к задержке жидкости [26]. Возможно, именно этот механизм вносит вклад в повышение АД у мужчин с ГЭ молодого и среднего возраста. Кроме того, гендерные различия эффектов

эстрадиола могут быть связаны с особенностями рецепторного аппарата. В экспериментальном исследовании, опубликованном в 2021 г. [27], у молодых мышей проводилось моделирование 4-винилциклогексендиэпоксидом ранней стадии недостаточности яичников (НЯ), характерной для перименопаузы. Было обнаружено, что введение агонистов бета-рецептора эстрогена (бета-РЭ) подавляло повышенное АД в модели нейрогенной гипертензии, вызванной ангиотензином II у самок с НЯ, но не у самцов того же возраста. Обнаружено также, что введение агонистов бета-РЭ у самок с НЯ, но не у самцов, подавляло повышенную передачу сигналов через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDAR) и выработку реактивного кислорода в нейронах бета-РЭ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса – важном регуляторе АД в центральной нервной системе [27]. В постмортальном исследовании у человека было показано, что увеличение экспрессии бета-РЭ коррелирует с более распространенным коронарным атеросклерозом у мужчин [28].

В последние годы появилось много публикаций, посвященных хроническому воспалению как важному независимому предиктору ССЗ [29]. Положительная корреляция между уровнем эстрадиола и С-реактивного белка у мужчин среднего и пожилого возраста может быть отражением провоспалительного влияния ГЭ [30]. Публиковались данные о том, что эстрадиол может увеличивать апоптоз в эндотелиальных клетках коронарных артерий человека путем усиления экспрессии Fas и Fas-лиганда [31].

В нашей работе ГЭ была ассоциирована с более высоким уровнем ОХС ($p=0,023$). В исследовании, включившем 111 мужчин со стабильной ИБС в возрасте 36–73 лет, также найдены статистически значимые положительные связи уровня эстрадиола с ОХС и холестерином липопротеинов низкой плотности [32]. При этом у женщин высокие уровни эстрогенов в большинстве исследований ассоциированы с благоприятным липидным составом крови [33].

К сожалению, в большинство экспериментальных исследований по влиянию эстрадиола на сердечно-сосудистую систему включались только пациенты женского пола или самки животных. В любом случае очевидно, что суще-

ствуют половые различия в патогенезе АГ и в эффективности антигипертензивных вмешательств [34]. В связи с этим дальнейшее изучение связи ГЭ и АГ крайне важно, так как повышенный уровень эстрадиола у мужчин может вносить независимый вклад в развитие АГ в молодом возрасте. Понимание патофизиологических механизмов может выявить новые мишени для антигипертензивных вмешательств.

У представленного исследования есть ряд ограничений. Так, мы не выполняли анализ состояния всей оси половых гормонов пациентов. Исследование является одномоментным и проводилось в одном центре. Несмотря на то что исследуемые группы были строго сбалансированы по возрасту, ИМТ, выраженности абдоминального ожирения и статусу курения, и это в значительной степени снижало влияние этих факторов на вклад ГЭ в развитие АГ, выборка была относительно невелика. Для подтверждения и уточнения связи уровня эстрогенов у мужчин молодого и среднего возраста с риском развития АГ и других ССЗ требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Гиперэстрогения у мужчин молодого и среднего возраста в 2,11 раза ($p=0,038$) увеличивала вероятность наличия артериальной гипертензии, независимо от жировой массы тела и уровня тестостерона.

Достоверных отличий при оценке суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанного по шкале SCORE, между группами мужчин с нормальным и повышенным уровнем эстрадиола не выявлено.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, Huang Z, Yang G et al. Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):870–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.039
2. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3007–19. DOI: 10.1210/jc.2011-1137
3. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences*. 2017;8(1):33. DOI: 10.1186/s13293-017-0152-8
4. Sudhir K, Komesaroff PA. Cardiovascular Actions of Estrogens in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(10):3411–5. DOI: 10.1210/jcem.84.10.5954
5. Lerchbaum E, Pilz S, Grammer T, Boehm B, März W, Obermayer-Pietsch B. High Estradiol Levels are Associated with Increased Mortality in Older Men Referred to Coronary Angiography. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2011;119(8):490–6. DOI: 10.1055/s-0031-1284370

6. Cigankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Sex hormones metabolism in men through the prism of cardiovascular risk. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;1(14):17–24. [Russian: Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2014;1(14):17–24]
7. Narayanan K, Havmoeller R, Reinier K, Jerger K, Teodorescu C, Uy-Evanado A et al. Sex hormone levels in patients with sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2267–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.031
8. The Coronary Drug Project. Initial Findings Leading to Modifications of Its Research Protocol. *JAMA*. 1970;214(7):1303–13. DOI: 10.1001/jama.1970.03180070069012
9. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G et al. EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778–93. DOI: 10.1111/andr.12636
10. Lv X, Jiang Y-T, Zhang X-Y, Li L-L, Zhang H-G, Liu R-Z. Associations of sex hormone levels with body mass index (BMI) in men: a cross-sectional study using quantile regression analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2023;25(1):98–102. DOI: 10.4103/aja202212
11. Basu A, Seth S, Arora K, Verma M. Evaluating Estradiol Levels in Male Patients with Colorectal Carcinoma. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015;9(1):BC08–10. DOI: 10.7860/JC-DR/2015/10508.5397
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Research*. 2008;68(11):4447–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249
13. Mayo Clinic Laboratories. EEST - Overview: Estradiol, Serum. [Internet] Available at: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/81816>
14. Chadid S, Barber JR, Rohrmann S, Nelson WG, Yager JD, Kanarek NF et al. Age-Specific Serum Total and Free Estradiol Concentrations in Healthy Men in US Nationally Representative Samples. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(10):1825–36. DOI: 10.1210/js.2019-00178
15. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(14):1534–44. DOI: 10.1177/2047487319846715
16. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kamalov A.A., Mkrtumyan A.M. et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines “Male hypogonadism”. Obesity and metabolism. 2022;18(4):496–507. [Russian: Дедов И.И., Мокрушева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумян А.М. и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2022;18(4):496–507]. DOI: 10.14341/omet12817
17. Phillips GB, Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *The American Journal of Medicine*. 1983;74(5):863–9. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91078-1
18. Årnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam B-H, Benjamin EJ, Murabito JM et al. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease Incidence in Men. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(3):176–84. DOI: 10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00005
19. Wang C, Zhang W, Wang Y, Wan H, Chen Y, Xia F et al. Novel associations between sex hormones and diabetic vascular complications in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):97. DOI: 10.1186/s12933-019-0901-6
20. Callou De Sá EQ, Feijó De Sá FC, E Silva RDS, De Oliveira KC, Guedes AD, Feres F et al. Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men: Sex hormones and coronary artery disease. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(2):177–83. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04017.x
21. Collet T-H, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD et al. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(5):bvaa038. DOI: 10.1210/jendso/bvaa038
22. Aribas E, Ahmadizar F, Mutlu U, Ikram MK, Bos D, Laven JSE et al. Sex steroids and markers of micro- and macrovascular damage among women and men from the general population. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(9):1322–30. DOI: 10.1093/eur-jpc/zwaa031
23. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life*. 2008;60(6):376–82. DOI: 10.1002/iub.48
24. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(13):1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
25. Taylor LE, Sullivan JC. Sex differences in obesity-induced hypertension and vascular dysfunction: a protective role for estrogen in adipose tissue inflammation? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;311(4):R714–20. DOI: 10.1152/ajpregu.00202.2016
26. Stachenfeld NS, Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002;283(4):E711–21. DOI: 10.1152/ajpendo.00192.2002
27. Milner TA, Contoreggi NH, Yu F, Johnson MA, Wang G, Woods C et al. Estrogen Receptor β Contributes to Both Hypertension and Hypothalamic Plasticity in a Mouse Model of Peri-Menopause. *The Journal of Neuroscience*. 2021;41(24):5190–205. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0164-21.2021
28. Liu PY, Christian RC, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Correlating Androgen and Estrogen Steroid Receptor Expression with Coronary Calcification and Atherosclerosis in Men without Known Coronary Artery Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(2):1041–6. DOI: 10.1210/jc.2004-1211
29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(14):973–9. DOI: 10.1056/NEJM199704033361401
30. Pour HRN, Grobbee DE, Muller M, Van Der Schouw YT. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(3):394–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02745.x
31. Seli E, Guzeloglu-Kayisli O, Cakmak H, Kayisli UA, Selam B, Arici A. Estradiol Increases Apoptosis in Human Coronary Artery Endothelial Cells by Up-Regulating Fas and Fas Ligand Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4995–5001. DOI: 10.1210/jc.2006-1225
32. Wranicz JK, Cygankiewicz I, Kula P, Walczak-Jedrzejowska R, Slowikowska-Hilczek J, Kula K. Endogenous Estradiol and Testosterone may Predispose toward Atherogenic Lipid Profile, but Higher Blood Level of Testosterone is Associated with Lower Number of Stenoses in the Coronary Arteries of Men with Coronary Disease. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2006;2(2):135–42. PMID: 23674975
33. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1043:227–56. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12
34. Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II- and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;305(5):R459–63. DOI: 10.1152/ajp-regu.00222.2013