



# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2020

7-8



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацевцией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ПОДПИСКА НА 2021 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30

3 месяца – 2 304,90

6 месяцев – 4 609,80

12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60

3 месяца – 2 317,80

6 месяцев – 4 635,60

12 месяцев – 9 271,20



## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка

(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш

(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО «Казпочта», в головном офисе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» в г. Нур-Султан, редакции (территориальный филиал НЦЭЛС в г. Алматы), отделениях почтовых операторов – ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство «Евразия Пресс» (в том числе для подписчиков из Российской Федерации).

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам:

 +7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17

 [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz)

 [www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz)

Подписной индекс издания: 75888

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының  
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи  
Республики Казахстан на казахском и русском языках

**Pharmkaz.kz** – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».



МРНТИ: 76.29.59, 76.29.37

ВОРСЛОВ Л.О.<sup>1</sup>,<sup>1</sup>ООО «Гармония», г. Ярославль, Российская Федерация

## ОБЩАЯ И ВОЗРАСТНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ:

### ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН (ЧАСТЬ I)

Возрастные изменения, как известно, влияют на гормональный статус. С годами уменьшается содержание тестостерона, вследствие чего диагностируется повышенный эстроген у мужчин. Но возраст – не единственная причина увеличения количества гормона в крови. Этиология гормонального сбоя обусловлена лишним весом, высокой концентрацией ароматазы, злоупотреблением пива, неправильным питанием и другими провоцирующими факторами. Так, в последнее время к ним прибавились лекарственные средства для лечения язвенных заболеваний и стероидные анаболики.



#### АННОТАЦИЯ

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

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

#### ВВЕДЕНИЕ

По образному выражению Бернштейна Л.М., «...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 продолжаются 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 17 $\beta$ -эстрадиолом [4,5]. Ежедневно у здорового мужчины синтезируется около 30-45 мкг 17 $\beta$ -эстрадиола и 65 мкг эстрона. Приблизительно 7 мкг 17 $\beta$ -эстрадиола в сутки секретируется непосредственно яичками, еще 17 мкг образуется путем превращения тестостерона и 22 мкг – из эстрона путем восстановления 17-кетогруппы под действием 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. [4,5]

У мужчин только 20% эндогенных эстрогенов синтезируется непосредственно в яичках, а остальные 80 процентов – в периферических тканях за счет ароматизации, в результате которой (как правило) образуется преимущественная форма эстрогенов у мужчин, то есть 17 $\beta$ -эстрадиол (далее – эстрадиол). [4,6]

Яички могут также секретировать эстрадиол опосредованно, путем стимуляции гонадальных и экстрагонадальных герминативных 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 (СYP19), локализованным у человека на хромосоме 15 (15q21.1). Ген ароматазы включает в себя 10 экзонов. Причем, стартовый участок трансляции располагается в экзоне II [10]. 5'-область гена ароматазы содержит несколько последовательностей, каждая из которых может считаться как некодирующий экзон I. [11,12]

Выраженная 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 андро-

генов (5 $\alpha$ -андростендиона, 5 $\alpha$ -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, представленной биологически активной фракцией, способной проникать в клетки [4,5]. В норме уровень эстрогенов у молодых здоровых мужчин в сыворотке крови невысокий и составляет, в среднем, 73,4 $\pm$ 29,1 пмоль/л (или 0,0 $\pm$ 7,9 пг/мл). Этот показатель 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 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 является основным прогормоном 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 у мужчин с возрастным гипогонадизмом имеются клинические проявления, обусловленные дефицитом свободного эстрадиола. На фоне нормального содержания андрогенов возможен изолированный дефицит эстрогенов. Такое состояние вызвано, как правило, врожденным дефицитом ароматазы и является уникальной моделью в целях изучения роли эстрогенов у мужчин. В последнее время в литературе описано несколько подобных случаев [15,16,17]. Случаи эти исследователи объясняют мутацией гена ароматазы. У всех пациентов отмечался остеопороз с переломами костей, при этом сохранялись открытыми зоны роста эпифизов трубчатых костей. [18]

Скорее всего, уровень эстрогенов у мужчин с возрастом может как снижаться, так и повышаться, не смотря на то обстоятельство, 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 сыровоточного 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]. Следовательно, ожирение (по мнению ряда исследователей) является одним из ведущих механизмов, приводящих к снижению уровня тестостерона и повышению уровня эстрогенов у мужчин [28,29,30]. Поскольку количество жировой ткани с годами увеличивается, вполне вероятно, что физиологическое повышение активности ферментного комплекса ароматазы при нормальном старении, являясь, таким образом, причиной большего числа случаев бессимптомной гинекомастии и у мужчин пожилого возраста [31]. Например, было выявлено прогрессирующее повышение частоты возникнове-

ния гинекомастии при возрастании ИМТ, являющееся результатом местного параокринного влияния на железистую ткань молочных желез эстрадиола, продуцируемого с убаеололярной жировой тканью [32].

### ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН

Эффекты эстрогенов в мужском организме могут быть физиологическими и патофизиологическими, в зависимости как от абсолютного уровня их содержания в плазме и клетках, так и от соотношения с тестостероном, являющимся важнейшей гормональной константой у мужчин [4,5]. Основными точками приложения эффекта 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 баланса эстрогенов в организме.

С наибольшей очевидностью наличие эффектов эстрогенов можно оценить у мужчин с врожденными нарушениями их синтеза. Так, своеобразной «гормональной моделью», отражающей влияние избыточной концентрации женских половых гормонов (гиперэстрогемии) на метаболизм у мужчин, является редкое ге-

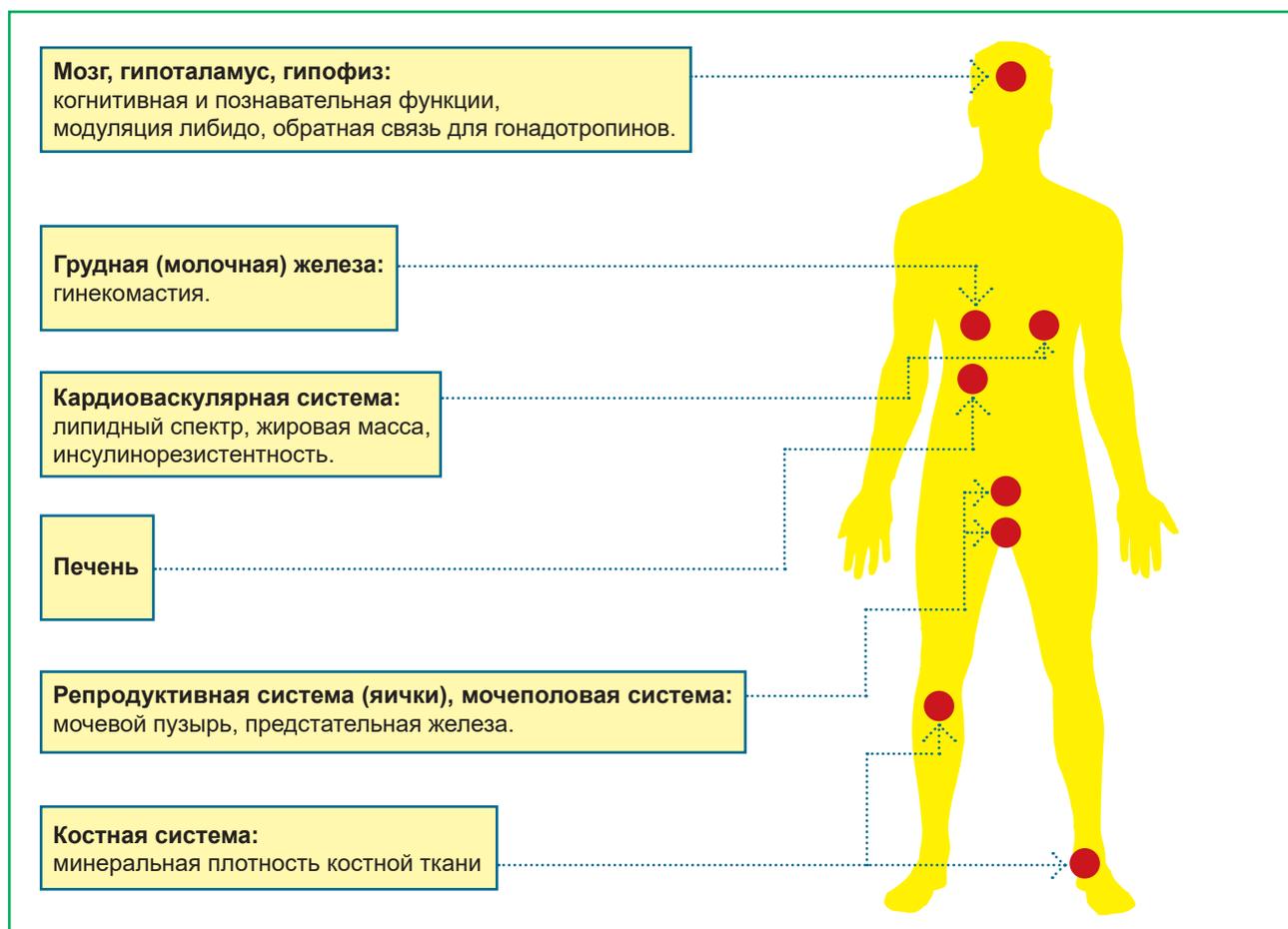


Рисунок – Основные таргеты метаболических эффектов эстрогенов у мужчин [4,5,6]

нетическое заболевание под названием «Синдром избытка ароматазы» [33]. При этом заболевании не кодирующие регионы гена CYP19 по непонятным причинам активизируются, что, при отсутствии изменений в механизме, приводит к гиперактивности ароматазы. Этот процесс 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. В этом случае, хотя уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) обычно нормальный, уровень андрогенов (андростендион, тестостерон, 5 $\alpha$ -дигидротестостерон) в сыворотке очень низкий. Концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) также низкая и не стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном, а соотношение эстрадиола и тестостерона очень высокое. [33]

Противоположной моделью, характеризующей последствия дефицита эстрогенов (эстрогеновой депривации) для мужского организма, являются различные мутации гена эстрогеновых рецепторов  $\alpha$ -или  $\beta$ -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, 16, 17, 18]. При дефектах гена ароматазы организм лишается нужного эффекта от эстрогенов в силу того, что отсутствует основной фермент процесса трансформации андрогенов в эстрогены, а именно, важного для организма ароматаза (рисунок).

Этот процесс описан в литературе как синдром дефицита ароматазы [35]. Данный феномен хорошо изучен на лабораторных моделях самцов животных, у которых на фоне блокады эстрогеновых рецепторов развивались (как и у человека) остеопороз, ожирение, жировая дистрофия печени и бесплодие. [36, 37]

В мужском организме обнаружены два типа эстрогеновых рецепторов:  $\alpha$  и  $\beta$ . Эстрогеновые рецепторы  $\alpha$ -типа находятся в аденогипофизе, яичках, печени, почках, костях и головном мозге [38, 39]. Рецепторы  $\beta$ -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  $\alpha$ - или  $\beta$ -типа (estrogen receptor knock-out, ERKO). [40]

Важнейшей универсальной функцией эстрогенов у мужчин является обеспечение ими механизма обратной отрицательной связи для гонадотропинов (ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ), в результате которой снижаются амплитуда и частота пульсирующей секреции ЛГ. Таким образом, уменьшается синтез тестостерона в яичках. [4, 5, 66, 38, 39]

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН**

Управление эстрогенами в клинической практике достаточно сложное, так как существующие рутинные иммуноферментные методы определения уровня 17 $\beta$ -эстрадиола, как основного эстрогена у мужчин, характеризуются высокой долей погрешностей при его измерении. Не имеет смысла также определять циркадные ритмы эстрогенов, которые в большинстве случаев не совпадают с такими же для тестостерона.

Таким образом, в настоящее время в клинической практике, по мнению авторов изученных нами публикаций, 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 большие погрешности в показателях 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 иммуноферментных методов на тандемную хромато-масс-спектрометрию (мультистероидный анализ), которая считается «золотым стандартом» для определения уровня всех половых стероидов в сыворотке крови. [41]

Выражаем надежду, что, с накоплением новых объективных результатов лабораторного измерения уровня 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 в мужском организме, 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 (во многом из-за ухудшения экологии).

А именно: 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.

**SUMMARY****VORSLOV L.O.<sup>1</sup>,**<sup>1</sup>*Clinic "Garmoniya", Yaroslavl c.,  
Russian Federation***THE ROLE OF ESTROGENS AT MEN.  
GENERAL AND DEVELOPMENTAL  
ENDOCRINOLOGY, PHYSIOLOGY****AND PATHOPHYSIOLOGY S.YU. OF  
ESTROGENS AT MEN (SECTION I)**

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.

**Keywords:** estrogens, man, endocrinology, physiology, pathophysiology.

*Примечание.* Полная версия статьи коллектива авторов (ТЮЗИКОВ И.А., КАЛИНЧЕНКО С.Ю., ВОРСЛОВ Л.О., ТИШОВА Ю.А.) опубликована в журнале «Андрология и генитальная хирургия», 2014, №4, с. 8-12.

**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. – American Journal of Cancer Research. – 1934;21:828-59.
3. May J.A., Stimmel B.F. Estrogen metabolism in men. – CalifMed. – 1955;82(3):171-5. [Электронный ресурс]: scribd.com.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – Москва: Издательство «Практическая медицина», 2009, 400 с.
5. Jockenhovel F. Male hypogonadism. – Auflage-Bremen: UNI-MED, 2004, 188 p. [Electronic resource]: www.vetpress.ru/jour/article/view/1232.
6. Töke J., Czirjak G., Bezzegh A. et al. Effects and significance of estradiol in men. – Orv Hetil, 2014;155(23):891-6.
7. Carruba G. Aromatase in non tumoral and malignant human liver tissues and cells. – Annals of the New York Academy of Sciences. – 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. – European Journal of Endocrinology. – 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. Deladoëny J., Flück C., Bex M. et al. Aromatase deficiency caused by a novel P450 arom 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. – European Journal of Endocrinology. – 2003;149(6):583-9.
20. Vermeulen A., Goemaere S., Kaufman J.M. Testosterone, body composition and aging. – Journal of endocrinological investigation. – 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 lev-

els across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. – S– 2011;76(1-2):177-82. [Electronic resource]: <https://www.steroid.com>.

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. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 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. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 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. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013;98(6):2442-50.

31. Wang F., Vihma V., Bateau M., et al. Fatty acyl esterification and deesterification of 17β-estradiol in human breast subcutaneous adipose tissue. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012;97(9):3349-56.

32. Braunstein G.D. Gynecomastia. – The New England Journal of Medicine. – 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. – 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. – Journal of Neuroscience – SCI Journal. – 2000;20(5):1694-700.37.

38. Нишлаг Н., Бере Г.М. 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. – Москва: 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 receptoralpha knock-out (ERKO)/Wnt-1 mice: implications for initiation of mammary tumors. – Carcinogenesis. – 2001;22(9):1573-6.

40. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. – Aging Male. – 2013;16(4):143-50.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Популярные энтеросорбенты могут быть небезопасны для отдельных групп людей

Специалисты выяснили, что популярные энтеросорбенты – средства, назначаемые при различных интоксикациях, могут быть небезопасны для отдельных групп людей.

До недавнего времени беременным назначался препарат «Смекта», изготовленный на основе глины. Но Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского происхождения Франции разослало всем медицинским работникам и провизорам в аптеки предупреждение о том, что этот препарат и его аналоги из глины не рекомендуются к назначению детям младше 2 лет, беременным и кормящим женщинам.

В составе глины, которую используют для производства этого препарата, был обнаружен свинец. Он, по словам экспертов, может оказывать токсичное действие на развитие головного мозга плода и ребенка. Учитывая полученную информацию, Российское общество акушеров-гинекологов выпустило рекомендацию, в которой указано, какой вред препарат «Смекта» может нанести здоровью беременных и кормящих женщин.

В Обществе отметили, что в России продается достаточно качественных современных лекарственных препаратов, которые успешно применяются во всем мире уже не одно десятилетие при острой диарее у беременных и кормящих матерей.

Беременные женщины – особая категория пациентов для врача любой специальности по причине сложности подбора адекватной и безопасной терапии. Ведь в случае необходимости назначения лекарственного средства нужно учитывать риск для двоих, то есть матери и будущего ребенка.

При беременности могут возникать состояния, когда без приема энтеросорбента не обойтись. Важно, чтобы выбор средства для энтеросорбции у беременных был правильным и гарантировал безопасность.



[medlinks.ru](http://medlinks.ru)