



Влияние уровня тестостерона и эстрадиола на микробиоту эякулята у мужчин

Д.Г. Почерников¹, Н.Т. Постовойтенко², Н.А. Липатова³, А.И. Стрельников¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра факультетской хирургии и урологии; Россия, г. Иваново

² Медицинская клиника «Гамма», уролог-андролог; Россия, г. Владимир

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников, urologknn@mail.ru

Введение. В последние годы появились фундаментальные исследования, подтверждающие влияние уровня половых гормонов на микробиоту урогенитального тракта. Появились доказательства, что уровень тестостерона и эстрадиола не только в крови, но и в эякуляте влияет на функциональные показатели спермы, а также на течение бактериального хронического простатита, симптомов нижних мочевых путей и синдрома хронической тазовой боли.

Цель исследования. Выявить влияние уровня половых гормонов в сыворотке крови и спермоплазме на микрофлору эякулята у фертильных мужчин.

Материалы и методы. Проведено проспективное пилотное исследование 20 фертильных мужчин-волонтеров, обратившихся с целью профилактического осмотра и не предъявляющих активных жалоб. Всем пациентам двукратно проводилось исследование эякулята методом ПЦР в реальном времени с использованием теста «Андрофлор®», также определение уровня гормонов в сыворотке крови: тестостерон общий, эстрадиол, прогестерон, глобулин, связывающие половые гормоны, расчет индекса свободных андрогенов и тестостерон-эстрадиолового индекса в спермоплазме общего тестостерона и эстрадиола.

Результаты. Более чем в половине случаев в сперме встречались анаэробы и условно-патогенные микроорганизмы. В эякуляте уровни общего тестостерона и эстрадиола статистически значимо были выше по сравнению с сывороткой крови, тестостерон-эстрадиоловый индекс (ТЭИ) при этом статистически не отличался в крови и спермоплазме. Выявлена статистически значимая непрямая связь между уровнем тестостерона в сыворотке крови со значением общей бактериальной массы (ОБМ) в сперме ($p < 0,05$). Статистически значимая непрямая связь отмечалась между уровнем тестостерона в сыворотке крови и наличием в сперме *Atopobium cluster* и *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* ($p < 0,05$). Выявлена выраженная тенденция меньшей частоты встречаемости *Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.* в эякуляте при высоких уровнях ТЭИ.

Выводы. Уровень тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови и эякуляте достоверно отличается и не всегда коррелирует между собой. Наше исследование демонстрирует наличие корреляции между уровнем $T_{\text{общ}}$ в сыворотке крови и ТЭИ с общей бактериальной массой в эякуляте, что является доказательством этиологической значимости половых гормонов в развитии бактериоспермии у мужчин.

Ключевые слова. Половые гормоны в сыворотке крови, уровень половых гормонов в эякуляте мужчин, уровень тестостерона и эстрадиола в эякуляте, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, глобулин, связывающий половые стероиды, индекс свободных андрогенов, тестостерон-эстрадиоловый индекс, ПЦР в реальном времени, «Андрофлор», инфекции добавочных мужских половых желез, бессимптомная бактериоспермия.



The role of testosterone and estradiol levels in seminal plasma in the ejaculate microbiota in men

D.G. Pochernikov¹, N.T. Postovoytenko², N.A. Lipatova³, A.I. Strelnikov¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Medical Clinic «Gamma», urologist-andrologist; Russia, Vladimir

Contacts: Denis Gennadyevich Pochernikov, urologkmn@mail.ru

Introduction. In recent years, fundamental research has appeared proving the important role of the level of sex hormones on the microbiota of the urogenital tract. Evidence has emerged that the level of testosterone and estradiol not only in the blood but also in the seminal plasma affects the functional parameters of sperm, as well as the course of chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome.

The study objective. To identify the influence of the level of sex hormones in blood serum and seminal plasma on the microbiota of ejaculate in healthy men.

Material and methods. A prospective pilot study was conducted on 20 fertile male volunteers who applied for a preventive examination and did not present active complaints. All patients underwent a double study of the ejaculate by PCR real-time (Androflor®) test, as well as determination of the level of hormones in the blood serum: total testosterone, estradiol, progesterone, sex hormone binding globulin, calculation of the free androgen index and testosterone/estradiol ratio, in the seminal plasma of total testosterone and estradiol.

Results. In more than half of the cases, anaerobes and opportunistic microorganisms were found in the sperm. In the ejaculate, the levels of total testosterone and estradiol were statistically significantly higher compared to blood serum; the testosterone/estradiol ratio was not statistically different in the blood and seminal plasma. A statistically significant indirect relationship was revealed between the level of testosterone in the blood serum and the value of total bacterial mass in semen ($p < 0.05$). A statistically significant indirect relationship was observed between the level of testosterone in the blood serum and the presence of Atopobium cluster and Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp. in semen. ($p < 0.05$). A pronounced tendency was revealed for a lower frequency of occurrence of Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp. in the ejaculate at high levels of testosterone/estradiol ratio.

Conclusion. The levels of testosterone and estradiol in blood serum and ejaculate are significantly different and do not always correlate with each other. Our study demonstrates the presence of a correlation between the level of testosterone in the blood serum and testosterone/estradiol ratio with the total bacterial mass in the ejaculate, which is evidence of the etiological significance of sex hormones in the development of bacteriospermia in men.

Keywords. Sex steroid hormones, Steroid sex hormone level in men in the ejaculate, seminal plasma testosterone and estradiol levels, sex hormone binding globulin [SHBG], progesterone, testosterone, estradiol, free androgen index [FAI], testosterone/estradiol ratio, PCR real-time, PCR-RT, «Androflor®», male accessory gland infection, asymptomatic bacteriospermia.



Введение

В 80-е годы прошлого века начались активные исследования уровня гормонов в различных биологических жидкостях, в том числе эякуляте, и их влияние на параметры спермограммы у мужчин [1, 2]. Научные работы последних лет имеют диаметрально противоположные взгляды на влияние половых гормонов на фертильность и доказали, что уровни тестостерона и эстрадиола различаются в сыворотке крови и семенной жидкости [3, 4]. По мнению некоторых авторов, информативность определения уровня стероидных гормонов выше в эякуляте, чем определение их в крови [5]. Семенная плазма представляет собой уникальную среду для созревания, питания и защиты мужских половых клеток, которая содержит множество органических и неорганических химических веществ, включая ряд биологически и иммунологически активных соединений, в том числе гормонов [4–6]. В XX веке была выявлена связь между изменением уровня эстрадиола, тестостерона и дегидротестостерона в эякуляте и параметрами спермограммы у мужчин [7, 8], при этом в одной из работ отмечено повышение уровня эстрадиола в семенной плазме у бесплодных мужчин по сравнению с уровнем этого гормона в крови [9]. Исследования последних лет установили, что эстрогены и их основные ядерные рецепторы (ESR1 и ESR2) и рецептор эстрогена, связанный с G-белком (GPER), также регулируют мужские репродуктивные органы [10]. Существует мнение, что при грубых нарушениях сперматогенеза уровень тестостерона в эякуляте значительно выше, чем в сыворотке крови [11]. Имеется исследование, в котором отмечен убедительный эффект эстрадиола как ингибитора акросомальной реакции [12]. Доказано, что тестостерон и эстрадиол в семенной плазме способствуют модуляции акросомальной реакции и индукции капацитации [13, 14]. Немецкими учеными получены убедительные данные о важной роли E2 в эякуляте и влиянии на течение ХП/СХТБ, поэтому исследование уровней E2 в сперме может служить многообещающим биомаркером для отбора пациентов для таргетной терапии [15]. Отечественные урологи доказали корреляционную связь низкого тестостерона с более выраженным титром бактерий в секрете простаты [16]. Китайские ученые доказали эффект тестостерона подавлять рост уропатогенной кишечной палочки, в том числе и в бактериальных пленках, и снижать уровень провоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-8, что, несомненно, может быть использовано при лечении воспалительных заболеваний предстательной железы [17, 18]. Недавние исследования доказывают эффективное использование тестостерона в профилактике и лечении хроническо-

го простатита [19–22] и симптомов нижних мочевых путей, в сочетании с доброкачественной гиперплазией простаты [23, 24].

Цель исследования

Выявить некоторые закономерности влияния уровня основных половых гормонов в сыворотке крови и спермоплазме на микрофлору эякулята у фертильных мужчин.

Материалы и методы

Проведено проспективное пилотное исследование 20 фертильных мужчин-волонтеров, обратившихся с целью профилактического осмотра в период с ноября по декабрь 2018 года. Средний возраст мужчин составил $41,1 \pm 10,5$ (от 28 до 48) лет. Все мужчины как минимум в течение последнего года состояли в моногамных отношениях, были женаты и имели от одного до трех здоровых детей. У всех пациентов отсутствовали симптомы, характерные для эректильной дисфункции, синдрома хронической тазовой боли, синдрома хронической мошоночной боли, также дизурические явления. Все мужчины отрицали в анамнезе ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис, венерические заболевания и инфекции, передающиеся половым путем, в том числе: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Критериями исключения из исследования были гиперпролактинемия, гипо- и гипертиреоз, гипертоническая болезнь, ИМТ более 30 кг/м^2 , сумма баллов менее 21, по данным анкеты МИЭФ-5, уровень глюкозы натощак более $6,0 \text{ ммоль/л}$ и повышение печеночных ферментов, по данным биохимического анализа крови, также применение пациентами статинов, гипотензивных, биологически активных добавок и психоактивных веществ. Как минимум в течение месяца до обследования пациенты не применяли гормональных, иммунотропных, противовирусных, антибактериальных и других препаратов, влияющих на уровень половых стероидов. Всем пациентам было предложено пройти исследование эякулята методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием теста «Андрофлор®». Определен уровень в сыворотке крови общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$), эстрадиола (E2), прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), произведен расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) и тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ), в спермоплазме определены уровни $T_{\text{общ}}$ и E2, рассчитан ТЭИ. Уровень ТЭИ рассчитывали по формуле $T_{\text{общ}} (\text{нг/мл}) / E2 (\text{нг/мл})$. Забор венозной крови на исследование проводили до 10 часов утра, натощак, при половом



воздержании в течение суток. Кровь помещалась в пробирки объемом 5 мл, после свертывания жидкая часть переносилась в чистые стерильные пробирки, центрифугировалась при комнатной температуре на лабораторной центрифуге 1800 g (3000 об/мин) в течение десяти минут, затем надосадочная жидкость переносилась в промаркированные одноразовые пластиковые пробирки типа Эппендорф. Уровень гормонов определялся с помощью аналитической системы *Tecan Sunrise RC4* (*Tecan*, Австрия). Перед получением спермы мужчины проводили туалет наружных половых органов, мочились, полностью опорожнив мочевой пузырь. Эякулят собирали методом мастурбации, далее помещали в стандартные стерильные транспортировочные контейнеры. Тестирование образцов методом ПЦР-РВ выполнялось дважды из нативного эякулята и его осадка с целью исключить ложноотрицательные результаты теста [25, 26]. Использовался детектирующий амплификатор ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Москва), согласно инструкции производителя [27] и наборы реагентов «Андрофлор®» (Регистрационное удостоверение РЗН №2016/4490). Для исследования гормонов спермоплазму получали путем центрифугирования эякулята в стерильных пробирках при комнатной температуре на лабораторной центрифуге 1800 g (3000 об/мин) в течение десяти минут, затем надосадочная жидкость переносилась в промаркированные одноразовые пластиковые пробирки типа Эппендорф. Уровень гормонов определялся на медицинском микропланшетном ридере *Sunrise* (*Tecan*, Австрия) на диагностических тест-системах для иммуноферментного анализа производства «DBC» (Канада): набор реагентов для определения тестостерона (Testosterone ELISA), набор реагентов для определения эстрадиола (Estradiol ELISA), набор реагентов для определения секс-стероид-связывающего глобулина (SexHormoneBindingGlobulin (SHBG) ELISA), набор реагентов для определения прогестерона (Progesterone ELISA). Уровень свободного и биодоступного тестостерона в сыворотке рассчитывался согласно формуле [28]. Статистический анализ проведен с пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2016* и *Statistica 10* (*StatSoft, Inc.*), Т-критерия Вилкоксона. Корреляцию определяли методом ранговой корреляции Спирмена, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В эякуляте, по данным ПЦР-РВ, значение общей бактериальной массы (ОБМ) составило $104,2 \pm 1,05$ ГЭ/мл. У 11 (55%) мужчин ОБМ была менее 104 ГЭ/мл, что соответствовало нормофлоре. На диаграмме №1 представлена встречаемость микроорганизмов в

сперме. Более чем в половине случаев в эякуляте встречались анаэробы и условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Eubacterium* spp., *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotellasp.*, *Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Anaerococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp./*Parvimonas* spp.

В таблице №1 представлены средние значения уровней гормонов в сыворотке крови и эякуляте. Данные таблицы демонстрируют более высокие уровни $T_{общ}$ и E2 в сперме по сравнению с таковыми в сыворотке крови, которые были статистически достоверные. ТЭИ при этом статистически не отличался в обеих биологических жидкостях. Средний уровень ИСА составил $62,6 \pm 32,73$ %, ГСПГ $47,98 \pm 21,69$ нмоль/л, прогестерона $0,34 \pm 0,50$ нг/мл. В таблице № 2 представлены значения корреляции между уровнями гормонов и ОБМ. Выявлена статистически значимая непрямая связь между уровнем $T_{общ}$ в сыворотке крови со значением ОБМ в сперме. Имеется тенденция к корреляционной непрямо́й связи между ОБМ и ИСА, а также с ТЭИ в сыворотке крови. В таблице № 3 представлены корреляционные связи между уровнем гормонов и встречаемостью микроорганизмов в эякуляте. Наше исследование выявило закономерность чем выше уровень $T_{общ}$ в сыворотке крови, тем меньше были значения ОБМ в эякуляте и тем меньше встречались в сперме *Atopobium* cluster, *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotella* spp. Выявлена выраженная тенденция меньшей частоты встречаемости *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp. в эякуляте при высоких уровнях ТЭИ, напротив, частота выявления данных микроорганизмов значительно повышалась при высоких уровнях E2 в сыворотке крови. Выявлена статистически значимая прямая связь между уровнем ГСПГ в сыворотке крови и встречаемостью *Staphylococcus* spp. ($p < 0,05$). Статистически значимая непря́мая связь отмечалась между уровнем $T_{общ}$ в сыворотке и наличием *Atopobium* cluster и *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. в эякуляте ($p < 0,05$). Также отмечаются тенденции прямых и непря́мых связей от уровней гормонов с наличием

	Спермо-плазма	Сыворотка крови	P
$T_{общий}$, нг/мл	$23,1 \pm 12,5$	$7,0 \pm 2,8$	$p < 0,01$
E2, пг/мл	$313,2 \pm 77,4$	$122,9 \pm 45,5$	$p < 0,01$
ТЭИ	$74,9 \pm 40,8$	$66,1 \pm 40,9$	$p \geq 0,05$

Таблица 1. Уровень гормонов в сыворотке крови и эякуляте

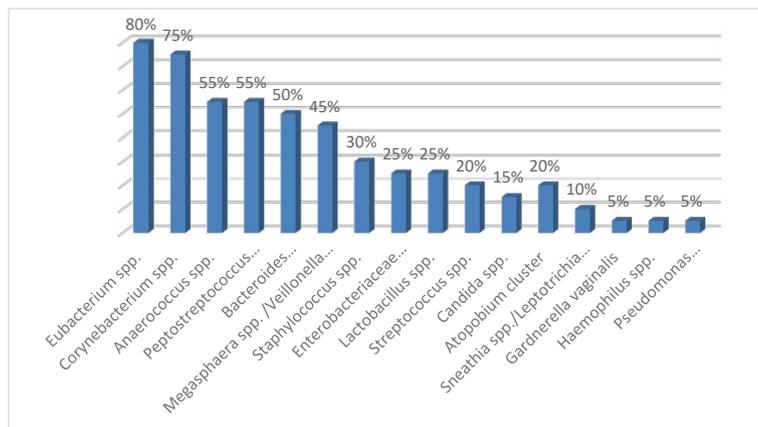


Диаграмма № 1. АФ-микросперма

микроорганизмов в эякуляте, но они статистически не достоверны.

Обсуждение

Полученные нами данные позволяют приблизительно оценить референсные значения концентрации уровня эстрадиола и тестостерона в эякуляте у относительно здоровых мужчин. Нами подтверждены выводы ранее выполненных исследований, что уровень $T_{\text{общ}}$ и E2 в сыворотке крови и сперме в большинстве случаев не имеет прямой и непрямой

корреляции с его уровнем в эякуляте, поэтому важно оценивать их в обеих биологических жидкостях, при этом соотношения ТЭИ в исследуемых биологических жидкостях существенно не отличались. Результаты проведенного нами исследования могут служить подтверждением гипотезы о влиянии уровня тестостерона на угнетение размножения бактерий, в том числе и бактериальных пленок [17–19].

По результатам исследования мы получили парадоксальные закономерности, а именно у многих мужчин при нормальных значениях уровня тестостерона в крови в спермоплазме он определялся ниже средних значений. Полученные данные объясняют клинические случаи, когда при типичных симптомах гипогонадизма у мужчины сывороточный уровень тестостерона находится в пределах референсных значений и не позволяет проводить таргетную терапию с целью повышения его уровня. Поэтому мы считаем необходимым в таких случаях определять уровень общего тестостерона не только в крови, но и в спермоплазме. Отмечены явные статистически значимые и косвенные прямые и непрямые корреляционные связи между

	T сыворотка	T сперма	E2 сыворотка	E2 сперма	ГСПГ	Прогестерон	ТЭИ сыворотка	ТЭИ сперма	ИСА сыворотка
T сыворотка	1,00	0,03	-0,15	-0,06	-0,15	0,21	0,73	0,09	0,72
T сперма	0,03	1,00	-0,10	0,49	0,16	0,78	0,13	0,85	-0,03
E2 сыворотка	-0,15	-0,10	1,00	0,12	0,50	-0,09	-0,67	-0,16	-0,41
E2 сперма	-0,06	0,49	0,12	1,00	-0,20	0,18	-0,06	0,06	0,09
ГСПГ	-0,15	0,16	0,50	-0,20	1,00	0,36	-0,45	0,23	-0,72
Прогестерон	0,21	0,78	-0,09	0,18	0,36	1,00	0,25	0,73	-0,15
ТЭИ сыворотка	0,73	0,13	-0,67	-0,06	-0,45	0,25	1,00	0,23	0,75
ТЭИ сперма	0,09	0,85	-0,16	0,06	0,23	0,73	0,23	1,00	-0,01
ИСА сыворотка	0,72	-0,03	-0,41	0,09	-0,72	-0,15	0,75	-0,01	1,00
Общая бактериальная масса спермы	-0,45	0,18	0,00	-0,06	0,27	0,18	-0,34	0,19	-0,31

Таблица 2. Корреляционные связи между уровнями гормонов и общей бактериальной массой



	Т сыво- ротка	Т спер- ма	Е2 сыво- ротка	Е2 спер- ма	ГСПГ	Про- гесте- рон	ТЭИ сыво- ротка	ТЭИ спер- ма	ИСА сыво- ротка
Lactobacillus spp.	0,29	0,14	0,11	-0,20	0,27	0,32	0,21	0,20	0,05
Gardnerella vaginalis	-0,18	-0,10	0,22	-0,06	0,18	-0,26	-0,30	-0,18	-0,10
Staphylococcus spp	-0,14	0,13	0,11	0,08	0,46	0,09	-0,16	0,07	-0,22
Streptococcus spp.	-0,24	-0,05	0,15	0,13	0,06	-0,25	-0,16	-0,15	-0,07
Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.	-0,36	0,25	-0,12	-0,11	0,23	0,20	-0,15	0,25	-0,24
Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.	-0,46	0,19	-0,16	-0,37	0,32	0,14	-0,31	0,33	-0,44
Corynebacterium_spp.	-0,22	0,25	0,30	0,14	0,42	0,16	-0,42	0,10	-0,31
Bacteroides spp./Porphyromonas spp./Prevotella spp.	-0,44	0,15	-0,07	-0,17	0,23	0,10	-0,25	0,19	-0,26
Atopobium cluster	-0,65	-0,02	0,00	-0,32	0,30	-0,02	-0,58	-0,01	-0,57
Anaerococcus spp.	-0,30	0,21	-0,04	0,06	0,20	0,14	-0,21	0,10	-0,18
Peptostreptococcus spp./Parvimonas spp.	-0,37	0,19	0,04	-0,19	0,37	0,15	-0,29	0,28	-0,31
Eubacterium spp.	-0,29	0,20	-0,04	-0,03	0,22	0,14	-0,20	0,17	-0,14
Haemophilus spp.	-0,34	0,38	-0,30	-0,22	0,30	0,38	-0,10	0,38	-0,38
Pseudomonas aeruginosa/Ralstonia spp./Burkholderia spp.	0,10	-0,22	0,30	-0,02	-0,22	-0,30	-0,22	-0,30	0,22
Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.	-0,22	-0,05	0,43	-0,04	0,01	-0,36	-0,44	-0,12	-0,05
Candida spp.	-0,27	-0,28	-0,04	-0,01	-0,25	-0,41	-0,06	-0,35	0,01

Таблица 3. Корреляционные связи между уровнем гормонов и встречаемостью микроорганизмов в эякуляте

уровнем гормонов в крови и сперме со встречаемостью микроорганизмов в эякуляте, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении с большими группами пациентов и более широким спектром гормонов. По-видимому, снижение $T_{общ}$ в крови даже у относительно здоровых мужчин приводит к увеличению ОБМ и появлению различных условно-патогенных микроорганизмов в эякуляте. Требуются дальнейшие популяционные исследования, направленные на выявление влияния гормональных нарушений на микробиоту эякулята, что позволит разработать

профилактическое направление в борьбе с инфекциями урогенитального тракта.

Заключение

Уровень тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови и эякуляте достоверно отличается и не всегда коррелирует между собой. Наше исследование демонстрирует наличие корреляции между уровнем $T_{общ}$ в сыворотке крови и ТЭИ с общей бактериальной массой в эякуляте, что является доказательством этиологической значимости половых гормонов в развитии бактериоспермии у мужчин.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dericks-Tan JS, Bradler H, Taubert HD. Evaluation of proehormon concentrations in serum and seminal fluid and its relationship with sperm count. *Andrologia*. 1978 May-Jun;10(3):175-82. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1978.tb03013.x.
2. Bain J, Duthie M, Keene J. Relationship of seminal plasma testosterone and dihydrotestosterone to sperm count and motility in man. *Arch Androl*. 1979;2(1):35-9. DOI: 10.3109/01485017908987289.
3. Zufferey F, Rahban R, Garcia A, Gagnebin Y, Boccad J, Tonoli D, Jeanneret F, Stettler E, Senn A, Nef S, Rudaz S, Rossier MF. Steroid profiles in both blood serum and seminal plasma are not correlated and do not reflect sperm quality: Study on the male reproductive health of fifty young Swiss men. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:39-46. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.008.
4. Vitku J, Kolatorova L, Hampl R. Occurrence and reproductive roles of hormones in seminal plasma. *Basic Clin Androl*. 2017 Sep 8;27:19. DOI: 10.1186/s12610-017-0062-y.
5. Hampl R, Kubatova J, Heracek J, Sobotka V, Starka L. Hormones and endocrine disruptors in human seminal plasma. *Endocr Regul*. 2013 Jul;47(3):149-58. DOI: 10.4149/endo_2013_03_149.
6. Álvarez-Rodríguez M, Martínez-Pastor F. Molecular Determinants of Seminal Plasma on Sperm Biology and Fertility. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 30;22(7):3555. DOI: 10.3390/ijms22073555.
7. Hudson RW, Hayes KA, Crawford VA, McKay DE. Seminal plasma testosterone and dihydrotestosterone levels in men with varicoceles. *Int J Androl*. 1983 Apr;6(2):135-42. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1983.tb00332.x.
8. Mičić S, Dotlić R, Ilić V, Genbačev O. Seminal plasma hormone profile in infertile men with and without varicocele. *Arch Androl*. 1986;17(3):173-8. DOI: 10.3109/01485018608990193.
9. Bujan L, Mieuisset R, Audran F, Lumbroso S, Sultan C. Increased oestradiol level in seminal plasma in infertile men. *Hum Reprod*. 1993 Jan;8(1):74-7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137878.
10. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):995-1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016.
11. Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Abbiyesuku FM, Adejuwon CA, Osotimehin B. Serum and seminal plasma hormonal profiles of infertile Nigerian male. *Afr J Med Med Sci*. 2006 Dec;35(4):468-73. PMID: 17722815.
12. Vigil P, Toro A, Godoy A. Physiological action of oestradiol on the acrosome reaction in human spermatozoa. *Andrologia*. 2008;40(3):146-151. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00814.x.
13. Vigil P, Barrientos VM, Vargas GG, Machuca DA, Cortes ME. Assessment of the effect of testosterone on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Andrologia*. 2012;44(Suppl 1):627-633. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2011.01241.x.
14. Zalata A, El-Mogy M, Abdel-Khabir A, El-Bayoumy Y, El-Baz M, Mostafa T. Seminal androgens, oestradiol and progesterone in oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele. *Andrologia*. 2014;46(7):761-765. DOI: 10.1111/and.12145.
15. Nesheim N, Ellem S, Dansranjavin T, Hagenkötter C, Berg E, Schambeck R, Schuppe HC, Pilatz A, Risbridger G, Weidner W, Wagenlehner F, Schagdarsurengin U. Elevated seminal plasma estradiol and epigenetic inactivation of ESR1 and ESR2 is associated with CP/CPPS. *Oncotarget*. 2018 Apr 13;9(28):19623-19639. DOI: 10.18632/oncotarget.24714.
16. Kogan M, Naboka Y, Ferzauli A, Ibishev K, Gudima I, Ismailov R. Does the microbiota spectrum of prostate secretion affect the clinical status of patients with chronic bacterial prostatitis? *IntJUrol*. 2021 Dec;28(12):1254-1259. DOI: 10.1111/iju.14685.
17. HoCH, FanCK, YuHJ, WuCC, ChenKC, LiuSP, ChengPC. Testosterone suppresses uropathogenic *Escherichia coli* invasion and colonization within prostate cells and inhibits inflammatory responses through JAK/STAT-1 signaling pathway. *PLoSOne*. 2017 Jun 30;12(6):e0180244. DOI: 10.1371/journal.pone.0180244.
18. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, Chin KY. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129-140. DOI: 10.1080/13685538.2018.1482487.
19. Ho CH, Lu YC, Fan CK, Yu HJ, Liu HT, Wu CC, Chen KC, Liu SP, Cheng PC. Testosterone regulates the intracellular bacterial community formation of uropathogenic *Escherichia coli* in prostate cells via STAT3. *Int J Med Microbiol*. 2020 Oct;310(7):151450. DOI: 10.1016/j.ijmm.2020.151450.
20. Morgentaler A, Traish A. The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sex Med Rev*. 2020 Apr;8(2):286-296. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.03.002.
21. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(1):55-63. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-1-55-63.
22. Черный А.А. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом тестостерона. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону. 2015. С. 22.
23. Камалов А.А., Васильевский Р.П., Охоботов Д.А., Неплохов Е.А. Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с гипогонадизмом. *Урология*. 2019; 4:58-61. DOI: 10.18565/urology.2019.4.58-61.
24. Коган М.И., Авадиева Н.Э., Геворкян Л.С., Логинов Ю.А., Метелкин А.М., Митин А.А., Патрикеев А.А. Результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы («ПОТОК»). *Урология*. 2023; 2:32-40. DOI: 10.18565/urology.2023.2.32-40.
25. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т. Диагностические возможности исследования осадка эякулята с помощью амплификации нуклеиновых кислот методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени и микробиологического исследования при поиске причин нарушения мужской репродуктивной функции. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022;44(2):62-71. DOI: 10.17116/medtech20224402162.
26. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Давидова Ж.Ю. Результативность модификации преналитического лабораторного этапа ПЦР с целью выявления скрытых урогенитальных инфекций у мужчин // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023. Т. 3, № 2. С. 4-11. DOI: 10.14489/lcmp.2023.02.pp.004-011.
27. Инструкция по применению набора реагентов для исследования микрофлоры урогенитального тракта мужчин методом ПЦР в режиме реального времени Андрофлор® (ООО НПО «ДНК-Технология»). Регистрационное удостоверение № РЗН 20164490. Доступно по ссылке: <http://www.dna-technology.ru/information/aboutamethod/>.
28. Chung MC, Gombar S, Shi RZ. Implementation of Automated Calculation of Free and Bioavailable Testosterone in Epic Beaker Laboratory Information System. *J Pathol Inform*. 2017 Jul 25;8:28. DOI: 10.4103/jpi.jpi_28_17.



Вклад авторов

Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Т. Постовойтенко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.А. Липатова: анализ полученных данных, написание текста статьи.

А.И. Стрельников: написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.T. Postovoytenko: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.A. Lipatova: analysis of the obtained data, article writing;

A.I. Strelnikov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Г. Почерников / D.G. Pochernikov: <https://orcid.org/0000-0002-8944-7524>

Н.Т. Постовойтенко / N.T. Postovoytenko: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>

Н.А. Липатова / N.A. Lipatova: <https://orcid.org/0009-0003-9581-5500>

А.И. Стрельников / A.I. Strelnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7237-3437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом Ивановской государственной медицинской академии и является фрагментом начатого ранее исследования (протокол № 5 от 3 июня 2009 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.