

ГИНЕКОМАСТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ

© С.Х. Эристави^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Е.Р. Роживанова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва²Российский университет медицины, Москва, Россия

Гинекомастия — доброкачественное увеличение грудных желёз у мужчин, которое может быть физиологическим, патологическим или идиопатическим. Физиологическая гинекомастия может развиваться и у детей в период полового созревания. Патологическая гинекомастия связана с различными эндокринными, генетическими нарушениями, системными заболеваниями, паранеопластическими процессами, или может быть ятрогенной. Частыми причинами патологической гинекомастии являются гипогонадизм, опухоли яичек или надпочечников, вырабатывающие эстрогены, синдромы избытка андрогенов с ароматизацией, андрогенные дефициты, гепатопатия и нефропатия. Чаще всего в основе гинекомастии лежит нарушение баланса между эстрогенами и андрогенами. Известно, что лечение синдромов, вызвавших гинекомастию, зависит от этиологии и патогенеза, но гинекомастия сама по себе устраняется, как правило, хирургически. Использование медикаментозной терапии гинекомастии является обсуждаемым. Возможно, она была бы уместной в случаях гинекомастии, обусловленной нарушением баланса между эстрогенами и андрогенами, при условии начального этапа развития гинекомастии. Основными кандидатами на проведение медикаментозного лечения гинекомастии являются антиэстрогены и ингибиторы ароматазы. Эти аспекты обсуждаются в обзоре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гинекомастия; мужчины; патогенез.**GYNECOMASTIA: PATHOGENESIS AND APPROACHES TO TREATMENT**© Saida Kh. Eristavi^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Gynecomastia is a benign enlargement of the breast glands in men that can be physiologic, pathologic, or idiopathic. Physiologic gynecomastia can occur in children and during puberty. Pathologic gynecomastia is associated with various endocrine, genetic disorders, systemic diseases, paraneoplastic processes, or may be iatrogenic. Common causes of pathologic gynecomastia are hypogonadism, testicular or adrenal tumors producing estrogens, androgen excess syndromes with aromatization, androgen deficiencies, hepatopathy, and nephropathy. Most commonly, the underlying cause of gynecomastia is an imbalance between estrogens and androgens. It is known that the treatment of syndromes causing gynecomastia depends on the etiology and pathogenesis, but gynecomastia itself is eliminated, as a rule, surgically. The use of drug therapy for gynecomastia is debated. It would probably be appropriate in cases of gynecomastia due to an imbalance between estrogens and androgens, given the initial stage of gynecomastia development. The main candidates for drug treatment of gynecomastia are anti-estrogens and aromatase inhibitors. These aspects are discussed in the review.

KEYWORDS: gynecomastia; men; pathogenesis.

Гинекомастия — это доброкачественное разрастание железистой ткани грудной железы у мужчин; она может быть односторонней или двусторонней [1]. Распространенность гинекомастии варьирует от 32 до 65%, в зависимости от возраста обследуемых и критериев, используемых для ее определения [2]. Для гинекомастии характерно три дискретных пика на протяжении всей жизни человека: первый пик наблюдается в младенчестве, второй — в период полового созревания, а третий — у мужчин среднего и пожилого возраста [3]. Гинекомастия в младенческом возрасте — распространенное состояние, которое обычно проходит самостоятельно, как правило, в течение первого года жизни [4]. Гинекомастия пубертатного периода встречается при-

мерно у 50% мальчиков пубертатного возраста и более чем в 90% случаев проходит самостоятельно в течение 24 месяцев [5]. Известно, что распространенность гинекомастии увеличивается с возрастом, и после 30 лет она встречается примерно в 45–50% случаев [6].

ПАТОГЕНЕЗ ГИНЕКОМАСТИИ**Новорожденные и дети**

Гинекомастия развивается у 65–90% новорожденных как возможное последствие внутриутробного влияния эстрогенов, прогестерона и других факторов, тропных к грудным железам, и обычно регрессирует через

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



несколько недель после рождения и полного выведения материнских гормонов из кровообращения новорожденного [7]. Однако гинекомастия у новорожденных может сохраняться или даже появляться вновь в первые месяцы младенчества, в так называемый мини-пубертатный период, когда происходит транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывая дисбаланс между концентрациями эстрогенов и андрогенов [8].

Подростки

Распространенность гинекомастии у подростков варьируется от 22 до 69% [9]. Пик распространенности наблюдается в середине пубертатного периода [10], когда происходит всплеск выработки половых гормонов [11]. В подавляющем большинстве случаев эндокринопатию выявить не удается, и гинекомастия проходит в течение 6 месяцев, но может сохраняться и до нескольких лет [2, 12]. Медиана продолжительности пубертатной гинекомастии составляет 1,9 года [10].

Взрослые

Данные о распространенности гинекомастии у взрослых мужчин варьируют в широких пределах, отчасти из-за различных диагностических критериев и выбора исследуемых популяций; по некоторым данным, она достигает 36–57%, особенно среди пожилых людей [13]. Наиболее распространенными причинами являются системные заболевания, медикаментозное лечение, ожирение и эндокринопатии, включая дефицит тестостерона [1, 13]. В зависимости от размера и продолжительности, гинекомастия может регрессировать, если провести лечение основных причин ее развития. Если длительность существования гинекомастии превышает один год, возможно развитие фиброза и гиалинизации, что делает регресс менее вероятным даже при устранении причинного фактора [2, 14]. Точные механизмы, приводящие к развитию гинекомастии, до конца не выяснены, но предполагается, что важную роль играет увеличение соотношения эстрогены/андрогены [15]. Ткань железы содержит рецепторы как для эстрогенов, так и для андрогенов [16]. Эстрогены стимулируют пролиферацию, в то время как андрогены подавляют рост и дифференцировку грудной железы. При гинекомастии может быть выявлен дефицит андрогенов или гиперэстрогения, а также нормальная концентрация обоих половых гормонов, но дисбаланс в соотношении гормонов, что приводит к относительному дефициту андрогенов или относительному избытку эстрогенов [17]. Кроме того, активность рецепторов эстрогенов и андрогенов может изменять чувствительность к гормонам, приводя к гинекомастии [18].

Снижение активности андрогенов может быть следствием первичного или вторичного дефицита тестостерона, но в редких случаях может быть обусловлено и нечувствительностью рецепторов андрогенов. Большая часть андрогенов превращается в эстрогены под действием фермента ароматазы, расположенного в гонадах, жировой ткани и молочной железе [19]. Активность ароматазы повышается при стимуляции лютеинизирую-

щим гормоном (ЛГ), ожирении и употреблении алкоголя, которые являются распространенными причинами гинекомастии [20]. Избыток эстрогенов может быть следствием их повышенной выработки в гонадах, надпочечниках, а также повышенной периферической конверсии андрогенов в эстрогены или приема экзогенных эстрогенов [21]. Отрицательная обратная связь эстрогенов на секрецию ЛГ еще больше усугубляет нарушение баланса эстрогенов и андрогенов и приводит к вторичному дефициту тестостерона. Кроме того, эстрогены повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к еще более низким концентрациям свободного тестостерона. Голодание и значительная потеря веса также связаны с гинекомастией, поскольку могут вызвать вторичный дефицит тестостерона. Поскольку репродуктивная функция считается энергозатратной, организм снижает активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [22]. Этот механизм, называемый «онтогенной регрессией», может привести к развитию гинекомастии [23]. В 10% случаев возможно сочетание нескольких причин гинекомастии [1]. В предложенной в обзоре классификации различные клинические проявления описаны и классифицированы в соответствии с преобладающим эндокринным нарушением, но эти нарушения могут сочетаться.

Первичный дефицит тестостерона

Первичная недостаточность яичек приводит к снижению синтеза тестостерона, что в свою очередь влияет на выработку ЛГ. Повышенная концентрация ЛГ не способна полностью устранить дефицит тестостерона, но увеличивает активность ароматазы, что приводит к изменению соотношения эстрогенов к андрогенам [24]. Причины первичного дефицита тестостерона включают синдром Клайнфельтера, орхит, травмы, опухоли яичек, химиотерапию/радиотерапию, а также редкие ситуации, такие как ферментативные дефекты выработки тестостерона [1].

Вторичный дефицит тестостерона

В таких случаях синтез тестостерона снижается из-за уменьшения секреции гонадотропин-рилизинг гормона, ЛГ или обоих, что приводит к снижению ингибирующего эффекта андрогенов на ткани грудной железы. Причины вторичного дефицита тестостерона включают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллмана), другие генетические дефекты и аденумы гипофиза [1].

Ожирение

При ожирении, с одной стороны, часто развивается дефицит тестостерона вследствие нарушения отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-гонады, а с другой — повышается ароматизация андрогенов в жировой ткани; следовательно, у мужчин с ожирением соотношение эстрогены/андрогены повышено [19, 25, 26]. Кроме того, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений

и дисфункции гонадотропин-гонадной оси [27]. Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка, и увеличение его уровня в сыворотке крови связано с фазами сна. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречается у лиц с ожирением, особенно морбидным, и может способствовать снижению уровня тестостерона как вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [28].

Гиперпролактинемия

Считается, что пролактин сам по себе не вызывает гинекомастию, тем не менее рецепторы пролактина также были обнаружены в тканях мужской грудной железы, и их стимуляция может способствовать развитию гинекомастии [29]. Причины гиперпролактинемии включают аденомы гипофиза, другие поражения sellarной области, вызывающие разрушение гипоталамо-гипофизарного дофаминергического пути (так называемый эффект стебля), снижение клиренса пролактина вследствие почечных заболеваний или лекарственно-индуцированную гиперпролактинемия [1].

Гипертиреоз и гипотиреоз

Гинекомастия отмечается у 40% и более мужчин с гипертиреозом [30]. Увеличение гормонов щитовидной железы приводит к увеличению выработки ГСПГ, что, в свою очередь, увеличивает связывание тестостерона. Следовательно, секреция ЛГ увеличивается, чтобы поддерживать концентрацию свободного тестостерона на стабильном уровне. Однако такая реакция способствует ароматизации андрогенов в эстрогены, что в конечном счёте нарушает отношение уровня эстрогенов к уровню тестостерона [24]. О наличии гинекомастии сообщалось и при гипотиреозном состоянии. В этом случае патогенетические механизмы включают снижение концентрации тестостерона и сопутствующего повышения пролактина [31].

Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига — это доброкачественные опухоли яичек, секретирующие избыточное количество тестостерона и эстрадиола. В жировой ткани тестостерон подвергается ароматизации и превращается в эстрадиол, который имеет более низкое сродство к ГСПГ по сравнению с тестостероном, что приводит к увеличению соотношения: эстрогены/андрогены [32].

Рак половых клеток

Злокачественные опухоли половых клеток (тестикулярные или внегипоталамические), особенно содержащие компоненты хориокарциномы, могут приводить к развитию гинекомастии. Компоненты хориокарциномы выделяют хорионический гонадотропин (ХГ), который стимулирует клетки Лейдига. Эта стимуляция приводит к повышению синтеза тестостерона и повышению активности ароматазы, а далее — к относительному увеличению концентрации эстрогенов [24].

Опухоли надпочечников

Опухоли надпочечников, в основном карциномы, могут выделять как эстрогены, так и большое количество надпочечниковых андрогенов, которые ароматизируются в эстрогены. В этом случае гинекомастия обычно возникает резко и быстро прогрессирует [33].

Заболевание почек

Как гонадная, так и гипоталамическая/гипофизарная дисфункция может быть вызвана заболеванием почек, приводящим к дефициту тестостерона [34]. Кроме того, хроническая почечная недостаточность обычно ассоциируется с гиперпролактинемией, что является комбинированным результатом нарушения работы гипофиза, снижения почечного клиренса и может усугубляться лекарственными препаратами [35].

Заболевания печени

Гинекомастия часто встречается у пациентов с циррозом печени [36]. В ее развитии могут быть задействованы несколько механизмов: повышение концентрации ГСПГ, приводящее к снижению свободного тестостерона, увеличение печеночной ароматизации тестостерона до эстрогенов и применение лекарственных препаратов при циррозе печени с антиандрогенным действием [36].

Злоупотребление алкоголем

Хроническое злоупотребление алкоголем ассоциируется с дефицитом тестостерона и гинекомастией, независимо от вовлечения печени [37]. Возможное развитие алкогольной болезни печени еще больше усугубляет клиническую картину.

Синдром повторного кормления

Во время голодания или тяжелой болезни постепенно развивается вторичный дефицит тестостерона. Однако концентрация эстрогенов остается относительно стабильной благодаря сохранению надпочечниковых предшественников. Возвращение к здоровому питанию приводит к повторной активации оси гипоталамус-гипофиз-гонады по аналогии с половым созреванием, что может сопровождаться гинекомастией [22].

Генетические и рецепторные нарушения

Увеличение количества повторов CAG в андрогеновом рецепторе может способствовать развитию гинекомастии [18]. Синдром избытка ароматазы — редкое аутосомно-доминантное расстройство, связанное с избыточной экспрессией гена *CYP19A1*, который кодирует ароматазу P-450, способствующую превращению андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, также приводит к гинекомастии [38]. Синдром нечувствительности к андрогенам, при котором генетический дефект в рецепторах андрогенов приводит к снижению чувствительности к тестостерону, обуславливает гинекомастию, которая развивается у большинства пациентов в период

полового созревания и не регрессирует [18]. Случаи гинекомастии (часто односторонней) также могут наблюдаться у подростков с нейрофиброматозом Реклингхаузена, это связано с появлением узловатых образований в тканях молочной железы [39].

Гинекомастия, вызванная лекарственными препаратами

Широкий спектр лекарственных препаратов ассоциируется с гинекомастией [39]. Использование анаболических стероидов часто встречается у спортсменов, а также в бодибилдинге; распространенность злоупотребления анаболиками среди мужчин составляет 6,4% [40]. Более того, 15% пищевых добавок содержат запрещенные анаболические стероиды, не заявленные на этикетке [41]. Воздействие эстрогеноподобных химических веществ или фитоэстрогенов также следует учитывать [42]. Некоторые препараты повышают риск развития гинекомастии за счет эстрогенных свойств (например, сердечные гликозиды), другие усиливают выработку эстрогенов или препятствуют биосинтезу, действию или метаболизму андрогенов (например, ингибиторы 5α-редуктазы, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона — при раке простаты) [43].

Таким образом, наряду с изучением анамнеза пациентов базовая оценка факторов патогенеза должна включать тестостерон, эстрадиол, ГСПГ, ЛГ, тиреотропный гормон, пролактин, ХГ, альфафетопротеин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, билирубин. Повышенная концентрация гонадотропинов в сочетании с низкой концентрацией тестостерона указывают на первичный дефицит тестостерона. Высокая концентрация ЛГ при наличии нормального тестостерона также может вызывать гинекомастию из-за ароматазостимулирующего эффекта ЛГ [24]. В случаях тестикулярной или эктопической продукции ХГ концентрация тестостерона обычно высока, а концентрация ЛГ подавлена [32]. В дополнение к измерению ГСПГ и общего тестостерона в сомнительных случаях следует проводить оценку свободного тестостерона [44]. Иногда недостаточно сделать вывод о гормональных нарушениях на основании того, находятся ли отдельные гормоны в пределах референсного диапазона. Например, эстрадиол может быть на высшей границе нормы, а тестостерон — на низшей, но соотношение повышено, что может обуславливать гинекомастию [15].

ЛЕЧЕНИЕ ГИНЕКОМАСТИИ

В случаях гинекомастии пубертатного периода или гинекомастии зрелого возраста с нормальными результатами физикальных, биохимических и гормональных исследований существует большая вероятность того, что гинекомастия исчезнет спонтанно, особенно если возникла недавно [1].

Любой патогенетический фактор развития гинекомастии должен быть устранен, если это возможно (например, восполнение тестостерона при дефиците тестостерона, а также лечение гипертиреоза или гиперпролактинемии). Если есть подозрение, что причиной является лекарственный препарат, то по возможности

следует изменить или прекратить его прием. В случае злоупотребления анаболическими стероидами однозначно следует прекратить их прием [1].

Лечение препаратами тестостерона эффективно только у пациентов с доказанным дефицитом тестостерона, а у эугонадных мужчин оно может ухудшить состояние из-за усиленной ароматизации тестостерона [44].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, такие как тамоксифен, ралоксифен и кломифен, или ингибиторы ароматазы, были опробованы в лечении идиопатической гинекомастии [45]. Тамоксифен применялся при гинекомастии в период полового созревания с частичным эффектом у подавляющего большинства наблюдаемых (90%), но регрессия гинекомастии отмечалась в менее чем 10% случаев [46]. У взрослых тамоксифен снижал отек железистой ткани, но ни у одного пациента не было отмечено полной ремиссии гинекомастии [47]. Проблемой использования селективных модуляторов эстрогенных рецепторов является наличие как антагонистического, так и агонистического действия — вредного при гинекомастии. Такие эффекты объясняются тем, что для присоединения к эстрогенному рецептору лиганд должен принять специфическую конформацию. Комплексы лиганда и эстрогенного рецептора, связывающиеся с определенными участками генома, выступают в роли коактиваторов или корепрессоров, а структура корегуляторов в разных тканях различны [38]. Кроме того, негативный эффект может также быть обусловлен рацемическим характером действующего вещества препарата. Так, например, кломифен представляет собой комбинацию двух изоформ — энкломифена и зукломифена — и проявляет как агонистические, так и антагонистические эстрогенные свойства [41].

В случаях повышенной активности ароматазы как таковой, которую можно определить по наличию повышенных концентраций эстрогенов, лечение гинекомастии ингибиторами ароматазы может рассматриваться как альтернатива хирургическому [48]. Блокаторы ароматазы, точнее ее инактиваторы и ингибиторы, были созданы как противоопухолевые препараты и обычно применяются в терапии злокачественных новообразований молочной железы у женщин, преимущественно с высокой активностью эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани [21]. К препаратам этого класса относят аминоглутетимид (ориметен, мамомит, тестолактон, анастрозол, летрозол, экземестан, форместан и др). В клинических условиях использование ингибиторов ароматазы, предотвращая накопление эстрогенов, снижает интенсивность клеточного деления, а также может воздействовать на первичные стадии опухолевого процесса. По механизму действия представители этого класса антиэстрогенных препаратов делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и «суицидные», необратимо связывающиеся с активными центрами ароматазы. Последние имеют исключительно стероидную структуру, а конкурентные ингибиторы ароматазы могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (блокируют только ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, кроме эстрогенов, в частности глюко- и минералокортикоидов). Их основной фармакологический эффект

связан с полной блокадой ферментативного комплекса ароматазы и превращением тестостерона в эстрогены [48]. Использование антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы не рекомендуется для лечения гинекомастии, за исключением случаев с выраженным болевым синдромом и на ранней стадии заболевания [1].

На средних и поздних стадиях заболевания основным методом лечения гинекомастии является хирургический [49]. Классическим хирургическим методом является подкожная мастэктомия с сохранением сосков [50]. Но не все пациенты нуждаются в применении этого метода. При выраженной гинекомастии часто требуется резекция кожи в сочетании с транспозицией сосково-ареолярного комплекса. Наиболее частыми хирургическими осложнениями являются онемение соска и прикрепление ареолы к грудной мышце [51]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о связи гинекомастии с депрессией, тревогой, низкой самооценкой и дисморфофобией, что в итоге ограничивает физическую и социальную активность [52]. Когда гинекомастия даже при небольшой выраженности вызывает косметический и психологический дистресс, хирургическое лечение полностью оправдано [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по этиологии и патогенезу гинекомастии свидетельствуют о значительном прогрессе

се в отношении изучения данной проблемы, оставляя место для выявления ее новых клинико-лабораторных особенностей. Вместе с тем данные по эффективности и целесообразности медикаментозной терапии гинекомастии требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении данной проблемы новые рубежи для научной деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Эристави С.Х. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанова Е.Р. — существенный вклад в получение и анализ данных; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):555-566. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0643>
- Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1229-1237. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp070677>
- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(2):338-40. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-338>
- Jerome ML, Valcarce V, Lach L, et al. Infant body composition: A comprehensive overview of assessment techniques, nutrition factors, and health outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2023;38 Suppl 2(Suppl 2):S7-S27. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.11059>
- Валева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., и др. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т.19. — №52. — С. 30–39. [Valeyeva FV, Sharipova YuU, Gazizova GR. Gynecomastia in Men: Causes, Diagnosis, Treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(52):30–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39>
- Kanakakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778-793. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
- Nachtigall C. Verlaufsbeobachtungen über die physiologische Brustdrüsenanschwellung der Neugeborenen [Progress observations on physiological swelling of the breast in newborn infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* (1902). 1965;113(8):497-498
- Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(5):305-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2010.03.002>
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr*. 1990;116(3):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82843-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82843-4)
- Mieritz MG, Rakét LL, Hagen CP, et al. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3752-3759. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2836>
- Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):197-203. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283535614>
- Lee KO, Chua DY, Cheah JS. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32(1):101-105. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03755.x>
- Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol*. 1994;21(6):579-587. doi: <https://doi.org/10.1080/03014469400003582>
- Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol*. 1972;57(4):431-437. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/57.4.431>
- Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia — pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):684-698. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.139>
- Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):74-80. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-200001000-00009>
- Rocheftort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacol Ther*. 1983;23(2):193-216. doi: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(83\)90013-x](https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90013-x)
- Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, et al. A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynecomastia. *Arch Dis Child*. 2012;97(5):403-409. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300584>

19. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102. doi: <https://doi.org/10.1159/000185497>
20. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 6):596-607. doi: <https://doi.org/10.1258/0004563011900993>
21. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, et al. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3063-3067. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768875>
22. Sattin RW, Roisin A, Kafrisen ME, et al. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984;99(5):504-510
23. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984;77(4):633-638. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90353-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90353-x)
24. Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17 alpha-hydroxyprogesterone, delta4-androstenedione, estrone, and 17 beta-estradiol: evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(2):284-291. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-49-2-284>
25. Vargatu I. Williams textbook of endocrinology. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016;12(1):113. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.113>
26. Boddi V, Barbaro V, McNieven P, Maggi M, Rotella CM. Present and future association between obesity and hypogonadism in Italian male. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2014;86(1):26. doi: <https://doi.org/10.4081/aiua.2014.1.26>
27. Leisegang K, Bouic PJ, et al. Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:34. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-34>
28. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health.* 2019;37(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>
29. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, et al. Prolactin receptor expression in gynecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology.* 2008;53(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03059.x>
30. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(5):798-802. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-5-798>
31. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702-755. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
32. Bercovici JP, Tater D, Khoury S, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(6):1291-1296. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-6-1291>
33. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2012;106(5):586-594. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.23112>
34. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012;25(1):31-42. doi: <https://doi.org/10.5301/JN.2011.8481>
35. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):245-249. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(85)80181-5)
36. Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, et al. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26(4):435-439. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02782811>
37. Castilla-García A, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, et al. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1987;20(3):255-260. doi: [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(87\)90035-4](https://doi.org/10.1016/0376-8716(87)90035-4)
38. Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., и др. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15Q21.2. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2020. — Т.66. — №2. — С.79-84. [Kasyanova YuV, Chernyak IYu, Voronina IK, et al. A clinical case of aromatase excess syndrome associated with 15Q21.2 duplication. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):79-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>
39. Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(5):569-578. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1835-x>
40. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-R58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
41. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med.* 2014;48(10):820-826. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093526>
42. Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med.* 2007;356(5):479-485. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064725>
43. Alesini D, Iacovelli R, Palazzo A, et al. Multimodality treatment of gynecomastia in patients receiving antiandrogen therapy for prostate cancer in the era of abiraterone acetate and new antiandrogen molecules. *Oncology.* 2013;84(2):92-99. doi: <https://doi.org/10.1159/000343821>
44. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
45. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004;145(1):71-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.057>
46. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health.* 2003;15(4):359-363. doi: <https://doi.org/10.1515/ijamh.2003.15.4.359>
47. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast.* 2004;13(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.10.005>
48. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(2):315-324. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060315>
49. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., и др. Гинекомастия // *Эндокринная хирургия.* — 2012. — №1. — С.18-23. [Bel'cevic DG, Vanushko VE, Kuznecov NS, i dr. Ginekomastiya // *Endokrinnyaya hirurgiya.* 2012;1:18-23 (In Russ.)]
50. Webster MH. Plastic surgery of the breast. *Practitioner.* 1980;224(1342):406-408
51. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, et al. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynecomastia Investigation algorithm. *Breast J.* 2011;17(3):246-255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01080.x>
52. Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image.* 2015;15:141-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2015.08.004>

Рукопись получена: 23.12.2024. Одобрена к публикации: 25.12.2024. Опубликовано online: 31.03.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эристави Саида Хачимовна [Saida Kh. Eristavi, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-9836>; SPIN-код: 3254-1703; e-mail: eristaavi@gmail.com.

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; SPIN-код: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эристави С.Х., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Гинекомастия: патогенез и подходы к лечебной тактике // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №1. — С. 32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12752>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eristavi SK, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Gynecomastia: pathogenesis and approaches to treatment. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12752>