

## ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ – ПУТЬ К НОВЫМ ПОДХОДАМ

Киреев В.В., Суяров А.А., Очилов С.Н., Эркинов Н.Г.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Tadqiqot maqsadi.** Bronxial astma (BA) bilan og'riqan bemorlarda glyu-kokortikoidlarga (GK) sezuvchanlik xususiyatining gender farqlarini o'rganish.

**Materiallar va usullar.** 145 nafar BA bilan og'riqan bemor (67 nafar erkak va 78 nafar ayol) tekshirildi. GKga sezuvchanlikni aniqlash oltita tizimli GKga bir vaqtning o'zida sezuvchanlikni aniqlashning o'ziga xos patentlangan usuli yordamida amalga oshirildi.

**Natijalar.** Ayollarda betametazona juda yuqori sezuvchanlik erkaklarniki-ga nisbatan 1,6 barobar ko'p uchraydi, aksincha, juda past sezuvchanlik erkaklarda ayollarnikiga nisbatan 1,7 barobar ko'proq aniqlanadi. Metilprednizolon uchun ayollarda juda yuqori sezuvchanlik erkaklarnikiga nisbatan 2,82 marta ko'p uchraydi, aksincha, juda past sezuvchanlik erkaklarda ayollarga nisbatan 1,36 marta ko'proq aniqlanadi. Deksametazonning juda yuqori sezuvchanligi erkaklarda ayollarga nisbatan 1,2 marta ko'proq, aksincha, ayollarda yuqori sezuvchanlik erkaklarga nisbatan 1,63 marta ko'proq uchraydi. Prednizolon uchun ayollar orasida juda past sezuvchanlik erkaklarnikiga qaraganda deyarli 2 barobar yuqori ekanligi aniqlangan. Triamsinolon uchun juda yuqori sezuvchanlik 1,2 barobar yuqori ekanligi aniqlangan. va juda past sezuvchanlik erkaklarda 1,7 barobar ko'proq rivojlanadi, yuqori sezuvchanlik esa, aksincha, ayollar orasida erkaklarga nisbatan 1,7 barobar ko'proq aniqlanadi. Hidrokortizon uchun yuqori sezuvchanlik 1,42 marta, juda past sezuvchanlik esa 1,35 marta ko'proq ayollarda uchraydi, aksincha, past sezuvchanlik erkaklarda ayollarga nisbatan 1,72 marta ko'proq aniqlanadi.

**Xulosa.** Preparat turiga va BAda sezuvchanlik xususiyatiga qarab, GKga sezuvchanlik xususiyatida gender farqlari aniqlanadi.

**Kalit so'zlar:** bronxial astma, gender farqlari, glyukokortikoidlar, sezuvchanlik xususiyati.

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространенных заболеваний органов дыхания, которой в мире болеет примерно 330 млн. человек. В Российской Федерации частота заболевания среди взрослого населения колеблется в пределах 2,2-7%, при этом на долю тяжелой формы приходится порядка 20% всех случаев БА [2,9,16]. Распространенность диагностированной БА в Узбекистане составляет около 2,3% среди населения [5]. Женщины болеют БА в 1,5-2 раза чаще мужчин, при этом заболевание

### SUMMARY

**Objective.** To evaluate gender differences in glucocorticoid (GC) sensitivity profiles among patients with bronchial asthma (BA).

**Materials and methods.** A total of 145 patients with asthma were examined (67 males, 78 females). Glucocorticoid sensitivity was assessed using an original, patented technique for simultaneous determination of GC sensitivity.

**Results.** Very high sensitivity to betamethasone was 1.6 times more common in women than in men; conversely, very low sensitivity was found 1.7 times more frequently in men. For methylprednisolone, very high sensitivity was 2.82 times more prevalent in women than in men, while very low sensitivity was 1.36 times more common in men. For dexamethasone, very high sensitivity was 1.2 times more frequent in men than in women, whereas high sensitivity was 1.63 times more common in women. Regarding prednisone, very low sensitivity was observed in women almost 2 times more often than in men. For triamcinolone, very high sensitivity was 1.2 times more frequent in women, and very low sensitivity developed 1.7 times more often in men; in contrast, high sensitivity was 1.7 times more prevalent in women. For hydrocortisone, high sensitivity and very low sensitivity were 1.42 and 1.35 times more common in women, respectively, while low sensitivity was 1.72 times more frequent in men.

**Conclusion.** Distinct gender differences in GC sensitivity profiles were revealed, heavily depending on the specific drug type and the baseline sensitivity level in asthma patients.

**Keywords:** bronchial asthma, gender differences, glucocorticoids, sensitivity profile.

часто протекает тяжелее, отмечается худший эффект от лечения и имеется больший риск обострений, требующих госпитализации [8].

Несмотря на все достижения фармакологии, важное место в лечении БА занимают глюкокортикоиды (ГК) как системные, так и ингаляционные. Однако примерно у 10-30% пациентов с БА отмечается снижение чувствительности к стероидам. В формировании ГК-резистентности участвует целый ряд факторов: молекулярные дефекты ГКР (малое количество

функционирующих рецепторов или нарушение их структуры); высокий уровень окислительного стресса при тяжелом течении астмы (так как инактивируется фермент HDAC2, необходимый для работы ГКС); нейтрофильный тип воспаления в бронхах, плохо реагирующий на ГК.[1].

В настоящее время гендерные различия чувствительности к различным лекарственным средствам (ЛС) приобретает важное значение в лечении различных заболеваний, включая БА. Это связано с гендерным различием течения заболевания, обусловленные различным уровнем половых гормонов, которые влияют как на течение заболевания, так и на чувствительность к ЛС. Кроме того, что помимо лечебного эффекта, в целом ряде случаев развиваются побочные эффекты, иногда превосходящие по своей тяжести заболевания. Вот почему знание о характере чувствительности к ГК является важным, что позволяет применять препараты с учетом наибольшей чувствительности к ГК, уменьшить количество побочных эффектов ГК-терапии, расход используемых ГК, стоимость лечения, а также сроки обострения заболевания и госпитализации.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гендерных различий характера чувствительности к ГК у больных БА.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 145 больных БА. Диагноз БА устанавливается согласно классификации GINA (2025). Исследование проводилось Институте иммунологии и геномики человека в Ташкенте (Узбекистан) в пе-

риод с апреля 2023 по март 2026 года. Все участники подписали информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 9 от 3 апреля 2023 г.) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критериями включения в исследование были пациенты с БА, ранее получавшие ГК в течении последних 2 недель, предшествующие исследованию, и не давшие существенного клинического эффекта, включая показатели спирометрии, и попадающие под критерии глюкокортикоидорезистентной БА.

Критериями исключения являлись:

- наличие или анамнез туберкулеза, а также онкологических заболеваний любой локализации;
- пациенты с БА, ранее не получавшие ГК;
- пациенты с астмой, развившейся после перенесенного COVID-19;
- наличие остаточных изменений в легких после перенесенного COVID-19;
- профессиональная БА;
- БА, связанная с приемом лекарств (НПВС и ИАПФ);
- сопутствующие аллергические и эндокринологические заболевания (кроме сахарного диабета);
- другие соматические заболевания в стадии выраженной декомпенсации;
- возраст до 18 лет;
- отказ от дачи информированного согласия.

В таблице 1 приведена клиническая характеристика обследованных больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (M±m)

| параметр                                          | Число больных (%)      |
|---------------------------------------------------|------------------------|
| мужчины/женщины                                   | 67/78                  |
| Средний возраст, лет                              | 46,31±1,12 (18-75 лет) |
| Средняя продолжительность заболевания, лет        | 5,71±0,28 (2-30 лет)   |
| Курение, на момент исследования, %                | 56 (38,6)              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                            | 27,38±0,11             |
| Ступени БА                                        | 1 11 (7,6)             |
|                                                   | 2 20 (13,8)            |
|                                                   | 3 48 (33,1)            |
|                                                   | 4 41 (28,3)            |
|                                                   | 5 25 (17,2)            |
| Фенотипы БА: атопическая                          | 37 (25,5)              |
| гормонозависимая                                  | 65 (44,8)              |
| с поздним дебютом (≥ 40 лет)                      | 18 (12,4)              |
| в сочетании с ХОБЛ                                | 25 (17,2)              |
| Эозинофилы, % (крови)                             | 6,69±0,75              |
| Эозинофилы 10 <sup>6</sup> , абс (крови)          | 0,51±0,02              |
| Частота приступов в мес                           | 2,9±0,12 (1-7)         |
| Число обращений в скорую помощь, мес              | 2,31±0,14 (1-5)        |
| Число госпитализаций в последние 12 мес           | 2,8±0,2 (1-4)          |
| Контроль над БА по ACQ-5, средний балл            | 2,1±0,11 (1,6 – 4,1)   |
| ОФВ <sub>1</sub> ,% (после пробы с бронхолитиком) | 78,2±5,6 (54 -98)      |
| S0 <sub>2</sub> ,%                                | 93,4±0,97 (78-99)      |
| Пикфлоуметрия, л/мин                              | 25,4±1,8 (7,8-36,2)    |

Примечание: \*ИМТ – индекс массы тела.

В таблице 2 приведены препараты, использованные для лечения БА.

Таблица 2

Препараты, получаемые пациентами БА (n-145)

| Препарат                         | Количество больных (%) |
|----------------------------------|------------------------|
| Омализумаб                       | 24 (16,5)              |
| Цитеризин                        | 110 (75,8)             |
| Теофиллин 100/200                | 75/25 (51,7/48,3)      |
| Аминофиллин 0,15                 | 35 (24,1)              |
| Монтелукаст 4/10                 | 45/90 (31/69)          |
| Сальбутамол                      | 90 (62)                |
| Формотерол                       | 38 (26,2)              |
| Беролуал                         | 67 (46,2)              |
| Фенотерол                        | 34 (23,4)              |
| Бекламетазона дипропионат        | 96 (66,2)              |
| Флутиказона пропионат            | 12 (8,3)               |
| Будесонид                        | 20 (13,8)              |
| Триамцинолона ацетонид           | 7 (4,8)                |
| Мометазона фураат                | 16 (11)                |
| Циклесонид                       | 5 (3,4)                |
| Серетид (сальматерол+флутиказон) | 12 (8,3)               |
| Преднизолон                      | 45 (31)                |
| Дексаметазон                     | 14 (9,6)               |
| Метилпреднизолон                 | 6 (4,1)                |

Примечание: в скобках приведены данные в процентном отношении.

Из данных таблицы 2 видно, пациенты наряду с ИГКС и симпатомиметиками и бронходилататорами, принимали и системные ГК, использование омализумаба было небольшим ввиду его высокой стоимости.

У всех пациентов отмечалось обострение заболевания. Перед началом лечения все пациенты проходили рутинное клинико-инструментальное обследование, включая определение чувствительности к ГК в образцах крови. Показанием к определению чувствительности к ГК в периферической крови (и, соответственно, включению в исследование) явилась малая эффективность использованных ранее глюкокортикоидных препаратов (как системных, так и ингаляционных), а также отсутствие эффекта от бронхолитиков. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов БА отмечались гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет 2 типа, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

**Выделение лимфоцитов и тест чувствительности к глюкокортикоидам.** Периферическую кровь (5 мл) собирали в стерильные пробирки с гепарином утром натощак. Лимфоциты выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности гледола (76%) (Институт химии растительных веществ АН РУз) и ресуспендировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки по классическому методу A. Boum (1974) и Дж. Клауса (1990). Подсчёт клеток и оценка жизнеспособности лимфоцитов проводились с использованием гемоцитометра (камера Горяева) и окраски трипановым синим при световой микроскопии (увеличение  $\times 250$ ). Этот краситель не проникает через мембраны живых клеток,

но при их повреждении способен окрашивать клеточное ядро. Перед постановкой тестов для определения чувствительности к ГК в камере Горяева производится подсчет лимфоцитов в контрольной пробе (N лимфоцитов контроль) по общепринятой формуле для камеры Горяева.

Для каждого теста 500 мкл суспензии лимфоцитов инкубировали с 100 мкл раствора каждого ГК (гидрокортизон («Гедеон Рихтер», Венгрия), преднизолон («Гедеон Рихтер», Венгрия), метилпреднизолон («Орион», Финляндия), дексаметазон (KRKA, Словения), триамцинолон (KRKA, Словения), бетаметазон (ПАО «Фармако», Украина) при 37 °C в течение 1 часа в увлажнённом инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. С учетом сравнительной силы действия ГК, стандартные ампулированные растворы глюкокортикоидов разводят: дексаметазон (4 мг) разводят физиологическим раствором в количестве 26,6 мл стерильного физиологического раствора (0,9% раствор хлорида натрия), триамцинолон (4 мг), метилпреднизолон (250 мг) в 4 мл стерильного физиологического раствора, преднизолон (30 мг) в 5 мл, а бетаметазон (4 мг) в 22 мл раствора соответственно. Эти растворы стабильны в течении месяца при хранении в стерильных условиях в темноте в холодильнике при температуре 8C. Каждый препарат тестировали в двух повторях. После инкубации клетки фиксировали 0,5% раствором глутаральдегида, окрашивали трипановым синим и подсчитывали количество зафиксированных лимфоцитов (N лимфоцитов пробы) с помощью счетчика. Расчет степени чувствительности к ГК осуществляли по формуле:

$$Ч = (N_{\text{лимфоцит.пробы}} / N_{\text{лимфоцит.контроль}}) \times 100$$

где Ч - значения чувствительности, выраженная в процентах;

N-количество зафиксированных лимфоцитов в исследуемой пробе;

N –количество лимфоцитов в пробе до исследования.

Если количество лимфоцитов, не связавшихся с ГК, составляет более 90%, то чувствительность к ГК оценивают как очень низкую, если количество лимфоцитов, не связавшихся с ГК, составляет 70-90%, то чувствительность к ГК оценивают как низкую, если количество лимфоцитов, не связавшихся с ГК, составляет 50-70%, то чувствительность к ГК оценивают как среднюю, если количество лимфоцитов, не связавшихся с ГК, составляет 25-50%, то чувствительность к ГК оценивают как высокую, если количество лимфоцитов, не связавшихся с ГК, составляет менее 25%, то чувствительность к ГК оценивают как очень высокую. Разработанная авторами градация

чувствительности к ГК является оригинальной.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.1; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Novo Forecast Lite. Распределение нормальности проводилось по Колмогорову-Смирнову. Достоверность полученных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Основные клинические характеристики (табл. 1) и специфические для каждого стероида профили *in vitro* чувствительности (табл. 3) описывали с использованием пакета описательной статистики с использованием частот и процентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 3 приведено распределение гендерных различий чувствительности к ГК в крови БА.

Таблица 3

Гендерные различия характера чувствительности к глюкокортикоидам у больных атопической БА (M±m)

| Препарат<br>Степень чувствительности | очень высоко чувствительные |                 | высоко чувствительные |                 | средне чувствительные |               | низко чувствительные |                 | очень низко чувствительные |                 |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|                                      | жен (n=67)                  | муж (n=78)      | жен                   | муж             | жен                   | муж           | жен                  | муж             | жен                        | муж             |
| бетаметазон                          | 34<br>50,7±4,15             | 44<br>56,4±4,12 | 18<br>26,8±3,68       | 13<br>16,6±3,09 | 2<br>3,0±1,41         | 1<br>1,3±0,94 | 9<br>13,4±2,83       | 13<br>16,6±3,09 | 4<br>6,0±1,97              | 8<br>10,2±2,51  |
| метилпреднизолон                     | 21<br>32,8±3,9              | 27<br>34,6±4,15 | 17<br>25,4±3,61       | 7<br>9,0±2,37   | 2<br>3,0±1,41         | 1<br>1,3±0,94 | 10<br>14,9±2,96      | 15<br>19,2±3,27 | 17<br>25,4±3,61            | 27<br>34,6±3,95 |
| дексаметазон                         | 27<br>40,3±4,07             | 38<br>48,7±4,15 | 14<br>20,9±3,37       | 10<br>12,8±2,77 | 4<br>6,0±1,97         | 1<br>1,3±0,94 | 14<br>20,9±3,37      | 17<br>21,8±3,43 | 8<br>11,9±2,69             | 11<br>14,1±2,89 |
| преднизолон                          | 30<br>46,9±4,14             | 38<br>48,7±4,15 | 11<br>16,4±3,07       | 9<br>11,5±2,65  | 3<br>4,5±1,72         | 2<br>2,5±1,29 | 10<br>14,9±2,96      | 10<br>12,8±2,77 | 12<br>17,9±3,18            | 7<br>9,0±2,37   |
| триамцинолон                         | 37<br>55,2±4,13             | 52<br>66,7±3,9  | 19<br>28,3±3,74       | 13<br>16,7±3,1  | 2<br>3,0±1,41         | 0             | 6<br>8,9±2,36        | 7<br>9,0±2,37   | 3<br>4,5±1,72              | 6<br>7,7±2,21   |
| гидрокортизон                        | 34<br>50,7±4,15             | 42<br>53,8±4,14 | 17<br>25,4±3,61       | 14<br>17,9±3,18 | 1<br>1,5±0,95         | 0             | 8<br>11,9±2,69       | 16<br>20,5±3,35 | 7<br>10,4±2,53             | 6<br>7,7±2,21   |

Примечание: в знаменателе приведены данные в процентном отношении.

В таблице 4 приведены показатели значимости достоверности полученных данных.

Таблица 4

Показатели уровня надежности полученных данных (t)

| Наименование ГКС | Количество пациентов (n=145) |       |         |      |         |      |        |      |              |      |
|------------------|------------------------------|-------|---------|------|---------|------|--------|------|--------------|------|
|                  | Уровни чувствительности к ГК |       |         |      |         |      |        |      |              |      |
|                  | Очень высокая                |       | Высокая |      | Средняя |      | Низкая |      | Очень низкая |      |
|                  | жен                          | муж   | жен     | муж  | жен     | муж  | жен    | муж  | жен          | муж  |
| Бетаметазон      | 12,1                         | 13,68 | 7,28    | 5,37 | 2,12    | 1,38 | 4,73   | 5,37 | 3,04         | 4,06 |
| Метилпреднизолон | 8,41                         | 8,34  | 7,03    | 3,8  | 2,13    | 1,38 | 5,03   | 5,87 | 7,03         | 8,76 |
| Дексаметазон     | 9,9                          | 11,73 | 6,2     | 4,62 | 3,04    | 1,38 | 6,2    | 6,35 | 4,42         | 4,88 |
| Преднизолон      | 11,3                         | 11,73 | 5,34    | 4,34 | 2,61    | 1,94 | 5,03   | 4,62 | 5,63         | 3,8  |
| Триамцинолон     | 13,3                         | 17,1  | 7,56    | 5,39 | 2,13    | 0    | 3,77   | 3,8  | 2,61         | 3,48 |
| Гидрокортизон    | 12,2                         | 13,99 | 7,04    | 5,63 | 1,58    | 0    | 4,42   | 6,12 | 4,11         | 3,48 |

Полученные данные свидетельствуют о высокой степени надежности (надежность >95,5%) получен-

ных данных (за исключением пациентов со средней степенью чувствительности, обусловленной незначительностью выборки).

Из данных таблицы видно, что очень высокая чувствительность к бетаметазону у женщин встречается в 1,6 раза больше по сравнению с мужчинами, и наоборот, очень низкая чувствительность выявляется среди мужчин в 1,7 раза чаще по сравнению с женщинами.

Для метилпреднизолона очень высокая чувствительность среди женщин выявляется в 2,82 раза чаще по сравнению с мужчинами, и наоборот, очень низкая чувствительность обнаруживается у мужчин в 1,36 раза больше, чем у женщин.

У дексаметазона очень высокая чувствительность среди мужчин выявляется в 1,2 раза чаще, чем у женщин, и наоборот, у женщин высокая чувствительность встречается в 1,63 раза чаще в сравнении с мужчинами.

Для преднизолона очень низкая чувствительность среди женщин обнаруживается почти в 2 раза больше, чем у мужчин.

Для триамцинолона очень высокая чувствительность обнаруживается в 1,2 раза, и очень низкая чувствительность развивается в 1,7 раза чаще у мужчин, а высокая чувствительность, наоборот, выявляется чаще среди женщин в 1,7 раза по сравнению с мужчинами.

Для гидрокортизона высокая чувствительность встречается в 1,42 раза, и очень низкая чувствительность в 1,35 раза чаще у женщин, и наоборот, низкая чувствительность в 1,72 раза обнаруживается у мужчин по сравнению с женщинами.

Важно отметить, что при изучении чувствительности к ГКС обнаружено, что во многих случаях у одного и того же больного отмечалась неодинаковая степень чувствительности одновременно к нескольким ГКС.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени частота резистентности и наличие гендерных различий к конкретному ГКС при БА неизвестна. С помощью оригинальной методики получены данные о характере гендерных различий характера чувствительности к системным ГКС при БА. На весьма большой выборке пациентов получены данные о характере чувствительности к конкретному ГКС при БА, что позволяет получить представления о характере гендерных различий чувствительности к конкретному ГКС.

Одной из причин, обуславливающих такие различия, является особенность гендерного метаболизма. Известно, что активность некоторых ферментов печени, например, CYP3A4, у женщин в среднем на 40% выше, чем у мужчин, что обусловлено влиянием эстрогенов и различием гормонального зеркала мужского и женского организмов [11].

Распределение препарата в организме также оказывает влияние на характер чувствительности к

препаратам. У женщин обычно меньше объем воды в организме и выше процент жировой ткани, что влияет на распределение липофильных и гидрофильных препаратов [13]. Кроме того, выведение препарата также имеет некоторые гендерные различия, т.к. скорость клубочковой фильтрации у женщин часто ниже в сравнении с мужчинами.

До настоящего времени изучены гендерные различия чувствительности к психотропным препаратам и анагетикам. Мужчины и женщины по-разному воспринимают боль, что обуславливает различия в эффективности обезболивающих препаратов [17], [20]. Помимо гормональных факторов (эстрогены, прогестерон, андрогены), существенную роль играют масса тела, состав организма (жир/вода), скорость кровотока и активность ферментов печени. Однако эти различия выявляются с помощью различных опросников, что вносит субъективный фактор в результаты исследований.

Гендерные различия в чувствительности к ГКС при БА проявляются в том, что женщины чаще демонстрируют сниженный ответ на терапию и склонность к развитию стероидорезистентности по сравнению с мужчинами [10].

Основные особенности и механизмы такого различия обусловлены целым рядом факторов [18]:

1. Женщины чаще попадают в кластеры пациентов с тяжелой, трудноконтролируемой БА, которая плохо поддается лечению ингаляционными ГКС (ИГКС), что обусловлено наличием стероидорезистентного фенотипа.

Известно, что статистически женщины в несколько раз чаще нуждаются в приеме системных ГКС для купирования симптомов, что косвенно указывает на недостаточную эффективность стандартных доз ИГКС. Согласно клиническим данным, стандартная противовоспалительная терапия ГКС в среднем более эффективна у мужчин, чем у женщин.

2. Чувствительность к ГКС у женщин тесно связана с колебаниями гормонального фона. Уровень эстрадиола напрямую влияет на работу рецепторов ГКС. Циклические изменения гормонов (менструальный цикл, беременность, менопауза) могут изменять экспрессию и активность глюкокортикоидных рецепторов. Эстрогены склонны усиливать иммунные реакции и провоцировать воспаление, в то время как андрогены чаще обладают противовоспалительным действием и подавляют гиперреактивность бронхов.

3. Молекулярные и клеточные механизмы являются одной из причин резистентности к ГКС: у женщин чаще обнаруживается повышенная экспрессия  $\beta$ -изоформы глюкокортикоидного рецептора GR- $\beta$ , которая блокирует действие основной активной формы GR- $\alpha$ .

У женщин чаще с тяжелыми формами астмы отмечается повышенный уровень воспалительного белка CXCL10, что коррелирует с невосприимчивостью к стероидам [13].

В условиях стресса, чувствительность к ГК у мужчин может временно повышаться, в то время как у женщин (особенно в лютеиновой фазе), она достоверно снижается.

Генетические факторы обуславливают различное течение и ответ на лечение астмы у мужчин и женщин за счет полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме и чувствительности к ГК (таких как NR3C1, GLCC11) [14].

Женский пол ассоциирован более выраженным типом воспаления, который менее чувствителен к ГК, что обуславливает устойчивость к проводимой терапии [12].

В литературе не найдено данных о характере гендерных различий к ГК и различии чувствительности в зависимости от препарата. Это, вероятно, обусловлено, различием в химическом строении, а также наличием атома фтора у некоторых ГК (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон) и продолжительностью действия.

Важно отметить, что ГК подразделяются на липофильные (гидрокортизон, метилпреднизолон, бетаметазон, триамцинолон) и гидрофильные (преднизолон, дексаметазон). Однако системные ГК не являются абсолютно липофильными или абсолютно гидрофильными, а проявляют смешанные свойства в той иной степени, причем соли препаратов усиливают явления гидрофильности, в связи с чем они легче проникают через гематоэнцефалический барьер и более эффективны для системного применения. Липофильность позволяет гормонам легко проникать в клетку и связываться с рецепторами в цитозоле. Липофильность часто коррелирует с более высокой силой действия препаратов, но также может усиливать побочные эффекты из-за широкого распределения в организме [4]. Фторирование может усиливать липофильность, и это зависит от молекулярного строения исходной молекулы [6]. Метилирование усиливает липофильность делая молекулу гидрофобной [7]. Высокая липофильность облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны, тем самым определяя скорость наступления эффекта, его силу и способность воздействовать на внутриклеточные мишени. Это обычно коррелирует с более быстрым началом действия, высокой активностью, лучшим проникновением в ткани и, для топических форм, меньшим системным воздействием. Гидрофильность влияет на скорость распределения препарата в тканях, а липофильность – на способность проникать внутрь клеток к рецепторам. Чувствительность тканей к ГК зависит от способности молекулы достичь внутриклеточного рецептора. Тем самым, по мере нарастания гидрофильности снижается чувствительность к ГК ввиду более трудного проникновения в клетку [14,15].

В настоящее время установлено, что чувствительность к ГК препаратам зависит от сродства препарата к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР) внутри клетки и генетических особенностей пациента

[18].

Таким образом, женщины с астмой чаще демонстрируют клинически значимую сниженную чувствительность к глюкокортикоидной терапии, требуя более тщательного подбора доз и препаратов по сравнению с мужчинами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление гендерных различий чувствительности к ГК имеет важное значение, так как это позволяет оптимизировать лечение с назначением наиболее чувствительных ГК, уменьшить количество побочных осложнений ГК-терапии, и как следствие – сократить сроки обострения БА и расходы на лечение. Понимание механизмов позволяет точнее подбирать дозировки и предотвращать осложнения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов, А. С. Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции / А. С. Белоусов, О. В. Фесенко, Е. А. Леонова // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 20. – С. 6–11.
2. Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В. Эпидемиология бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди людей молодого возраста Москвы Профилактическая медицина 2021; 24 (6): 66-74. <https://doi.org/10.17116/profmed20212406166>
3. Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов и уровня метилирования генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов. // Медицинская генетика. 2020;19(8):95-97.
4. Духанин А.С. Что определяет эффективность и безопасность местных препаратов для лечения геморроидальной болезни. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(10):113119.
5. Солибаева Н.О., Юлдашов И.Р., Неъматова Х.Г. Распространенность бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита у детей, проживающих в Наманганской области // “Allergic diseases in children: interdisciplinary issues and comprehensive solutions” III international scientific and practical conference November 22-23, 2024 С.422-431
6. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. Гены & клетки Том XII, 2017 № 1, С.27-33 DOI: 10.23868/201703003
7. Atkovska K, Klingler J, Oberwinkler J, Keller S, Hub JS. Rationalizing Steroid Interactions with Lipid Membranes: Conformations, Partitioning, and Kinetics. // ACS Cent Sci. 2018 Sep 26;4(9):1155-1165. doi: 10.1021/acscentsci.8b00332. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30276248; PMCID: PMC6161064.
8. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC,

- Wechsler ME. Sex and gender in asthma. // *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 17;30(162):210067. doi: 10.1183/16000617.0067-2021. PMID: 34789462; PMCID: PMC8783601.
9. Douwes, J., Brooks, C., Pearce, N. Epidemiology of Respiratory Allergies and Asthma. In: Ahrens, W., Pigeot, I. (eds) // *Handbook of Epidemiology*. Springer, 2024 New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6625-3\\_50-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6625-3_50-1)
  10. Farkouh A., Baumgärtel C., Gottardi R., et al. Sex-related differences in drugs with anti-inflammatory properties. // *J. Clin. Med*. 2021; 10 (7): 1441
  11. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Mar;17(3):19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1. PMID: 28332107; PMCID: PMC5629917.
  12. C. Jenkins, L-P. Boulet, K. Lala, L. Chantal Raherison Personalized Treatment of Asthma: The Importance of Sex and Gender Differences // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice* February 202210(4) DOI:10.1016/j.jaip.2022.02.002
  13. M. De Martinis, M. Maddalena Sirufo, M. Suppa , D. Di Silvestre, L. Ginald Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment // *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 1535; doi:10.3390/ijms21041535 P.1-17
  14. Lee I., Kaminski H.J., McPherson T., et al. Gender differences in prednisone adverse effects: survey result from the MG registry. // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2018; 5 (6): e507
  15. Lew K.H., Ludwig E.A., Milad M.A., et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1993; 54 (4): 402–414
  16. Merhej T, Zein JG. Epidemiology of Asthma: Prevalence and Burden of Disease. // *Adv Exp Med Biol*. 2023;1426:3-23. doi: 10.1007/978-3-031-32259-4\_1. PMID: 37464114.
  17. S. Pujante-Gil, C. Manzanedo, M. Carmen Arenas Sex differences in behavioral traits related with high sensitivity to the reinforcing effects of cocaine // *Behavioural Brain Research* Volume 414, 24 September 2021, 113505
  18. Radzikowska, U. and Golebski, K. (2023), Sex hormones and asthma: The role of estrogen in asthma development and severity. // *Allergy*, 78: 620-622. <https://doi.org/10.1111/all.15548>
  19. A. Sinha, M. Fajt, P. Ray, S. E. Wenzel, A. Ray Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias // *JCI Insight*. 2017;2(13):e94580. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94580>.
  20. Wu XH, Wang JM, Qin LY, Zhang TZ, Li YM, Zhang YY, Long BY, He QW, Ji LJ, Song LL. Gender differences in antidepressant effect of raw *Rehmanniae Radix*. // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2023 Oct;48(19):5326-5336. Chinese. doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20220710.701. PMID: 38114122.
-