

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ХАРАКТЕРА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Очиллов С.И.\*  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,  
Ташкентский государственный медицинский университет\*

### ХУЛОСА

**Тадқиқотнинг мақсади:** бронхиал астма билан оғриган беморларда глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанлик даражасига қараб гендер фарқларини ўрганиш.

**Материаллар ва усуллар.** Бронхиал астма III-IV поғонаси билан қа-салланган 98 нафар беморлар тегишрили, улардан 50 нафарини эркеклар ва 48 нафарини аёллар ташкил этди. Глюкокортикоидларга сезувчанликни аниқлаш лимфоцитларнинг глюкокортикоидларга сезувчанлигига асосланган оригинал патентланган усул ёрдамида амалга оширилди.

**Натижалар.** Эркекларда аёлларга нисбатан метилпреднизолон учун ўта юқори сезувчанлик 1,17 марта, дексаметазон учун 1,2 марта, гидрокортизон учун 1,23 марта ва небифлюзон учун 2,1 марта кўпроқ учраши аниқланди. Метилпреднизолонга нисбатан паст сезувчанлик аёлларда эркекларга нисбатан 1,2 барабар, бетаметазонга 1,32 барабар, триамсинолонга 1,8 барабар ва нифлузонга 4 барабар кўп намоён бўлди. Аёлларда метилпреднизолонга нисбатан юқори сезувчанлик эркекларникига қараганда 1,93 марта ва дексаметазонга - 1,93 марта кўпроқ эканлиги аниқланади.

**Калит сўзлар:** бронхиал астма, стероидорезистентлик, глюкокортикоидлар, сезувчанлик, гендер фарқлари.

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространенных заболеваний в мире, которой болеют примерно 330 млн. человек во всем мире. Несмотря на все достижения фармакологии, включая генно-инженерные препараты, глюкокортикоиды (ГК) продолжают занимать прочное место в её лечении. Однако за прошедшие 70 лет применения ГК в лечении БА накоплено достаточно много фактов, свидетельствующих о развитии резистентности к ним. В настоящее время, по данным различных авторов, частота развития резистентности при БА может достигать 30% [9]. В настоящее время не известна частота резистентности к конкретным глюкокортикоидным препаратам. Это обусловлено как отсутствием надежных методик определения чувствительности к ГК при БА, так и отсутствием градации степени чувствительности/резистентности к ГК. Созданные до настоящего времени методики оказались трудоемкими, требовали большого числа реагентов и сложного лабораторного оборудования, не имели степени

### SUMMARY

**The aim of the study:** to study the gender differences of patients with asthma to glucocorticoids, depending on the degree of sensitivity.

**Materials and methods.** 98 patients with asthma of grades III-IV were examined, including 50 men and 48 women. The determination of sensitivity to glucocorticoids was carried out using an original patented method for determining sensitivity to glucocorticoids based on the sensitivity of lymphocytes to glucocorticoids.

**Results.** It was found that in men, a very high degree of sensitivity is detected for methylprednisolone 1.17 times more often, for dexamethasone 1.2 times more often, for hydrocortisone 1.23 times more often, and for nebifluzone 2.1 times more often than in women. The low degree of sensitivity to methylprednisolone in men is found to be 1.2 times higher, to betamethasone 1.32 times more, to triamcinolone 1.8 times and to nebifluzone 4 times more in men than in women. It was found that in women, a high degree of sensitivity to methylprednisolone is detected 1.93 times more often and to dexamethasone 1.93 times more often than in men.

**Keywords:** bronchial asthma, steroid resistance, glucocorticoids, sensitivity, gender differences.

градации чувствительности/резистентности, и были привязаны лишь к одному ГК, чаще всего к дексаметазону (преднизолону). Разработанная и запатентованная авторами методика отличается простотой исполнения, позволяет проводить одномоментное определение чувствительности к 7 ГК (6 системных: преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон, дексаметазон и один ингаляционный – небифлюзон), имеет степени градации чувствительности к ГК. Принцип методики основан на чувствительности лимфоцитов крови ГК. С начала 80-х годов прошлого века известен феномен кортизол-резистентных лимфоцитов при БА; при этом у больных БА, лимфоциты которых были резистентными к кортизолу, при введении кортизона (гидрокортизона) не происходило ответа на препарат и не отмечалось лечебного эффекта. Общеизвестно, что на поверхности лимфоцитов имеются рецепторы чувствительности к ГК. При их блокировании не происходит «усвоения» ГК, и не развивается апоптоз

лимфоцитов. На основе этого факта базируется наша методика.

Другим фактом, представляющим научно-практический интерес, является изучение гендерных различий характера чувствительности при БА, тем более, что гендерная заболеваемость примерно одинакова. В настоящее время достаточно интенсивно изучаются гендерные различия к психотропным препаратам, НПВС, но для астмы эти различия изучены очень незначительно [1,2,3,4,5].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гендерных различий больных БА к ГК в зависимости от степени чувствительности.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 98 больных БА III-IV ступеней, из них мужчин - 50, женщин - 48. Средний возраст мужчин -  $47,4 \pm 2,4$  лет, средняя продолжительность заболевания -  $5,8 \pm 0,54$  лет, средний возраст женщин -  $48,29 \pm 1,94$  лет, средняя продолжительность заболевания -  $5,44 \pm 0,52$  лет (т.е. возрастные характеристики и продолжительность заболевания в обеих группах сопоставимы). Диагноз БА устанавливается согласно классификации GINA (2019). Ранее пациенты получали лечение, включавшее бронходилататоры, системные ГКС, ингаляторы (как с симпатомиметиками, так и ИГКС), муколитики, антибиотики. У всех пациентов отмечалось обострение заболевания. Перед началом лечения все пациенты проходили рутинное клиничко-рентгенологическое обследование, включая определение чувствительности к ГК в крови.

Принцип метода: определение чувствительности к глюкокортикоидам осуществлялось с помощью оригинальной запатентованной методики определения чувствительности к глюкокортикоидам (гидрокортизону, преднизолону, метилпреднизолону, дексаметазону, триамцинолону, бетаметазону). У пациента забирают 1 мл венозной крови независимо от приема пищи в стерильную гепаринизированную центрифужную пробирку. После центрифугирования в течении 10 мин при 1500 об/мин выделяют лимфоциты по методу Boum на 76% фиколле и подсчитывают количество лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом при увеличении 250 (ок.5, об.50). Затем в пробирку добавляют при помощи мерной пипетки 500 мкл взвеси лимфоцитов и добавляют, с использованием отдельной мерной пипетки, по 100 мкл раствора глюкокортикоидов. С учетом биоэквивалентности глюкокортикоидов, стандартные ампулированные растворы глюкокортикоидов разводят: дексаметазон (1 мл) разводят физиологическим раствором в количестве 26,6 мл стерильного физиологического раствора (0,9% раствор хлорида натрия), триамцинолон (кеналог), урбазон (солю-медрол, метилпреднизолон) в 4 мл стерильного физиологического раствора, преднизолон в 5 мл, а бетаметазон в 22 мл раствора соответственно. Эти растворы стабильны в течении месяца при хранении в стерильных условиях в темноте в холодильнике при температуре 8 С. Полученную

смесь инкубируют в термостате при температуре 37 С в течении 1 часа, затем окрашивают трипановым синим и фиксируют глутаральдегидом, после чего проводят подсчет оставшихся лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом. Если количество лимфоцитов уменьшалось на 1 -20% -то результат чувствительности оценивают, как очень низкочувствительный, 21- 40% низкочувствительный, 41-60% - чувствительный, 61- 80% высокочувствительный, свыше 80% очень высокочувствительный [6]

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ «STATISTICA 12.0». Достоверность полученных величин определялась при помощи t-критерия Стьюдента. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты приведены в таблице. Из данных таблицы видно, что высокая степень чувствительности к бетаметазону встречается в 1,32 раза больше у женщин в сравнении с мужчинами, а низкая чувствительность, наоборот, у мужчин в 1,32 раза больше, чем у женщин.

Для метилпреднизолона очень высокая степень чувствительности выявляется в 1,17 раза больше у мужчин, а высокая степень чувствительности, наоборот в 1,93 раза выявляется у женщин в сравнении с мужчинами. Низкая степень чувствительности обнаруживается в 1,2 раза, а очень низкая в 1,12 раза чаще у мужчин в сравнении с женщинами.

Сопоставление степени чувствительности к дексаметазону показало, что очень высокая чувствительность к препарату обнаруживается в 1,2 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами. И наоборот, высокая степень чувствительности выявляется в 1,93 раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами. Схожая картина наблюдается при средней степени чувствительности, которая выявляется в 2 раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами.

Для преднизолона было выявлено, что средняя степень чувствительности выявляется в 3 раза чаще у женщин в сравнении с мужчинами.

Сравнение степени чувствительности к триамцинолону показало, что очень низко чувствительные встречаются в 1,8 раза чаще у мужчин в сравнении с женщинами.

Для гидрокортизона оказалось, что высокая степень чувствительности отмечается у мужчин в 1,23 раза чаще в сравнении с женщинами. Изучение степени чувствительности к небифлюзону показало, что очень высокая степень чувствительности встречается в 2,1 раза, высокая - в 3 раза и низкая в 4 раза выше у мужчин чем у женщин.

Следует также отметить, что не выявлено различий в характере чувствительности в зависимости от продолжительности действия препарата, химической структуры (наличие атома фтора).

**Гендерные различия характера чувствительности к ГКС в крови больных БА.**

Препарат Степень чувствительности	Очень высоко чувствительные		Высоко чувствительные		Средне чувствительные		Низко чувствительные		Очень низко чувствительные	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Бетаметазон	23 (46%)	22 (45,83%)	11 (22%)	14 (29,16%)	1 (2%)	0	11 (22%)	8 (16,67%)	4 (8%)	4 (8,33%)
Метилпреднизолон	11 (22%)	9 (18,75%)	7 (14%)	13 (27,08%)	1 (2%)	0	10 (20%)	8 (16,67%)	21 (42%)	18 (37,5%)
Дексаметазон	20 (40%)	16 (33,33%)	7 (14%)	13 (27,08%)	1 (2%)	2 (4,16%)	14 (28%)	11 (22,92%)	8 (16%)	6 (12,5%)
Преднизолон	23 (46%)	21 (43,75%)	8 (16%)	8 (16,66%)	1 (2%)	3 (6,25%)	9 (18%)	7 (14,58%)	9 (18%)	9 (18,75%)
Триамцинолон	25 (50%)	24 (50%)	14 (29,17%)	14 (29,16%)	0	2 (4,16%)	6 (12%)	5 (10,42%)	5 (10%)	3 (6,25%)
Гидрокортизон	19 (38%)	20 (41,66%)	16 (32%)	13 (27,08%)	0	1 (2%)	9 (18%)	8 (16,67%)	6 (12%)	6 (12,5%)
Небифлузон	11 (22%)	5 (10,42%)	3 (6%)	1 (2,08%)	1 (2%)	0	4 (8%)	1 (2,08%)	31 (62%)	31 (64,58%)

Примечание: в скобках приведены данные в процентном отношении.

Существуют гендерные различия в чувствительности к лекарственным препаратам оказывающие влияние на эффективность и безопасность лечения. Эти различия обусловлены как физиологическими, так и фармакокинетическими особенностями организма, связанными с полом [7]. Различия в характере чувствительности вероятно, обусловлены различием уровня половых гормонов, массой и составом тела, различием функции почек и печени, различием в рецепторах (ряд лекарств может взаимодействовать с разными рецепторами у мужчин и женщин, что приводит к изменению эффекта препарата) и даже характером иммунного ответа [1,5,8,10].

Таким образом, у больных БА обнаруживаются гендерные различия характера чувствительности к ГКС. Эти данные следует учитывать при назначении ГКС при БА.

#### ВЫВОДЫ

1. У больных БА обнаруживаются гендерные различия характера очень высокочувствительных к метилпреднизолону больше в 1,17 раза у мужчин, а при высокой чувствительности у женщин в 1,93 раза чем мужчин.

2. Обнаруживаются гендерные различия очень высокочувствительных к дексаметазону в 1,2 раза чаще у мужчин, а при высокой чувствительности у женщин в 1,93 раза больше чем мужчин.

3. Выявляются гендерные различия к гидрокортизону очень высокочувствительных в 1,23 раза чаще у мужчин.

4. К небифлузону очень высокочувствительных в 2,1 раза и низкая чувствительность в 4 раза больше у мужчин по сравнению с женщинами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.С., Фесенко О.В., Леонова Е.А. и др. Гендерные различия механизмов воспаления

и современные возможности их коррекции. // Эффективная фармакотерапия. - 2023. - 19 (20): 6–11.

2. Курушина О.В., Барулин А.Е. Гендерные особенности лекарственной терапии у пациентов с болью в спине. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - 112(11): 2731

3. Максименя Г. Г., Будько В. А. Гендерные особенности использования препаратов анальгезирующего действия. // Медицинский журнал. - 2017. - № 4. - С. 25-29.

4. Решетько О.В., Луцевич К.А. Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин. // Фармакогенетика и Фармакогеномика. - 2015.- №1.- С.4-11.

5. Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., Мирошников А.Е. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов. // Acta Biomedica Scientifica. - 2018;3(5):94-105.

6. Aripova T. U., Kireyev V. V., Suyarov A. A., Xatamov X. M., Usmanbekova X. T. In vitro glyukokortikoidlarga sezuvchanligini aniqlash usuli патент на полезную модель № FAP 02182.

7. Berg M.J. Гендерная специфичность лекарств: фармакологические различия между мужчинами и женщинами. //Фарматека 2000 №5.

8. Liu S., Verma M., Michalec L., Liu W., Sripada A., et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. // J. Allergy Clin. Immunol. January 2018 P.258-268.

9. Luhadia S.K. Steroid resistant asthma. // J. Assoc. Physicians India. 2014; 62 (3): 38–40

10. Masi A. T., Azeem A. Rehman, Laura C. Jorgenson, Jennifer M. Smith, Jean C. Aldag. Sexual dimor-

UDC: 616.36-002.2-085.281.9:612.017.1

## IMMUNE REACTIVITY WHEN USING SAFFLOWER AND COTTONSEED OIL IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ACUTE TOXIC HEPATITIS IN RATS

Fayzullaeva N.Ya<sup>1</sup>., Kayumov A.A<sup>1</sup>., Raufov A.A<sup>1</sup>. Askarov T.A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,

<sup>2</sup> Tashkent state medical university

### XULOSA

Immun mexanizmlar toksik gepatit patogenezida asosiy rol o'ynaydi, samarali gepatoprotektorlarni izlash esa eksperimental tibbiyotning muhim vazifasi bo'lib qolmoqda.

**Maqsad.** Kalamushlarda eksperimental o'tkir toksik gepatit sharoitida immunologic markerlar dinamikasini baholash va saflor hamda paxta moyining immunomodulyator ta'sirlarini taqqoslash.

**Materiallar va usullar.** Tajriba paratsetamol yordamida o'tkir toksik gepatit chaqirilgan 20 ta oq erkak kalamushda o'tkazildi; so'ngra ularning bir qismida saflor, ikkinchisida esa paxta moyi bilan tuzatish ishlari olib borildi.

**Natijalar.** Nazorat guruhida IL-1 $\beta$  darajasi intact hayvonlarga nisbatan 1,73 marta oshdi ( $13,3 \pm 1,59$  ga qarshi  $7,7 \pm 0,08$  pg/ml,  $p < 0,05$ ), saflor moyi esa bu ko'rsatkichni 18% ga kamaytirdi ( $11,3 \pm 0,98$  pg/ml). TNF- $\alpha$  konsentratsiyasi nazorat guruhida normal qiymatdan 3,47 marta yuqori bo'ldi ( $38,6 \pm 5,42$  ga qarshi  $11,1 \pm 1,29$  pg/ml,  $p < 0,05$ ), biroq saflor moyi bilan davolashda 36% ga kamaydi ( $23,5 \pm 2,72$  pg/ml). VEGF-A darajasi nazorat guruhida  $125,6 \pm 39,2$  pg/ml gacha oshdi (normadan 8,6 marta yuqori), saflor moyi esa un iikki martadan ortiq pasaytirdi –  $53,0 \pm 12,3$  pg/ml gacha ( $p < 0,05$ ).

**Xulosa.** Saflor moyi paxta moyiga nisbatan kuchliroq immunomodulyator va yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatdi, sitokin muvozanatini normallashtirdi va jigar regeneratsiyasini qo'llab-quvvatladi.

**Kalit so'zlar:** o'tkir toksik gepatit, saflor moyi, paxta moyi, immunmarkerlar, sitokinlar.

The immune system plays a key role in the pathogenesis of toxic hepatitis, determining the degree of inflammatory response and the rate of liver recovery. Damage to hepatocytes leads to activation of both innate

### РЕЗЮМЕ

Иммунные механизмы играют ключевую роль в патогенезе токсического гепатита, а поиск эффективных гепатопротекторов является важной задачей экспериментальной медицины.

**Цель исследования.** Изучить динамику иммунологических показателей и сопоставить иммуномодулирующее действие сафлорового и хлопкового масел при остром токсическом гепатите у крыс.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 20 белых крысах-самцах, у которых модель острого токсического гепатита вызывали парацетамолом, с последующей коррекцией сафлоровым или хлопковым маслом.

**Результаты.** У животных контрольной группы уровень IL-1 $\beta$  увеличился в 1,73 раза по сравнению с нормой ( $13,3 \pm 1,59$  против  $7,7 \pm 0,08$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), тогда как при применении сафлорового масла показатель был на 18% ниже контроля ( $11,3 \pm 0,98$  пг/мл). Концентрация TNF- $\alpha$  в контроле превышала норму в 3,47 раза ( $38,6 \pm 5,42$  против  $11,1 \pm 1,29$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), но на фоне сафлорового масла снижалась на 36% по сравнению с контролем ( $23,5 \pm 2,72$  пг/мл). Уровень VEGF-A в контроле вырос до  $125,6 \pm 39,2$  пг/мл (в 8,6 раз выше нормы), тогда как при коррекции сафлоровым маслом он снижался более чем в 2 раза – до  $53,0 \pm 12,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Сафлоровое масло оказывает более выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект по сравнению с хлопковым маслом, способствуя нормализации цитокинового профиля и регенерации печени.

**Ключевые слова:** острый токсический гепатит, сафлоровое масло, хлопковое масло, иммунные маркеры, цитокины.

and adaptive immunity, which is accompanied by changes in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines. Studying these processes in experimental models allows for a deeper understanding of the mechanisms of the im-