

Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции

А.С. Белоусов¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, Е.А. Леонова¹,
М.Н. Агарагимова¹, Е.А. Золотова², Ю.А. Персова²

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Белоусов, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11

Появляется все больше данных о гендерных различиях механизмов действия противовоспалительных препаратов, главными представителями которых являются глюкокортикостероиды (ГКС). Согласно результатам исследований, этот класс лекарственных средств более эффективен у мужчин. Уровень чувствительности к ГКС у женщин во многом зависит от уровня эстрадиола в крови. В совокупности имеющиеся данные позволяют понять механизмы возможной профилактики и лечения заболеваний, в основе которых лежит не только острый, но и хронический воспалительный процесс. Речь, в частности, идет о распространенной патологии органов дыхания – бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Базисная терапия ХОБЛ и бронхиальной астмы основана на применении ингаляционных ГКС, поэтому оценка гендерных различий крайне важна для повышения эффективности лечебных программ. В реальной клинической практике имеет место недостаточная осведомленность врачей о влиянии гендерных различий на дозирование и возможный спектр нежелательных реакций. В статье проанализированы публикации, посвященные оценке гендерных различий в отношении фармакокинетики и фармакодинамики противовоспалительных препаратов, в частности ингаляционных ГКС.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, гендерные различия, мужчины, женщины, воспаление, курение, ХОБЛ, бронхиальная астма

Введение

В условиях, когда персонализированная медицина приобретает все большее значение, учет гендерных особенностей должен стать неотъемлемой частью будущих исследований. За последние пять лет количество работ, посвященных изучению половых различий, в том числе в отношении эффективности и безопасности лекарственных средств, увеличилось, но их результаты весьма противоречивы [1]. Кроме того, отсутствуют систематические отчеты о клинических испытаниях лекарственных средств с разделением популяции по полу.

Давно установлено, что заболеваемость по отдельным нозологиям у мужчин и женщин различна. Например, женщины чаще и тяжелее страдают

остеопорозом [2], бронхиальной астмой (БА) [3], мигренью [4], депрессией [5], синдромом раздраженного кишечника [6] или аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз [7]. Напротив, у мужчин чаще диагностируют различные формы рака, например гепатоцеллюлярную карциному, злокачественные новообразования легких [8], хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). При этом в большинстве проведенных исследований новых лекарственных средств участвовали в основном мужчины [9]. Лечение же большинства заболеваний предусматривает единый фармакологический подход независимо от пола. Женщинам назначают препараты в дозах, установ-

ленных в ходе исследований с участием мужской популяции. Таким образом, у женщин в два раза чаще регистрируются побочные эффекты, обусловленные приемом лекарственных средств [10]. На их фармакокинетику и фармакодинамику влияют такие показатели, как рост и масса тела пациентов. Неправильно подобранная доза препарата ассоциируется с более высокой или, наоборот, низкой плазменной концентрацией действующего вещества. Кроме того, для женского организма характерно более высокое соотношение жира и меньшее соотношение воды, что существенно влияет на концентрацию, распределение и продолжительность действия лекарственных средств [11]. Следовательно, у женщин липофильные агенты имеют более высокий объем распределения по сравнению с гидрофильными. Сказанное означает, что одинаковые дозы липофильного препарата приводят к более низким концентрациям в плазме крови у женщин, чем у мужчин, а гидрофильного – к более высоким концентрациям в плазме крови [11]. Наиболее яркой моделью гендерных различий служит процесс воспаления.

Современный взгляд на процесс воспаления

Воспаление – системная защитная реакция уничтожения и элиминации всего чужеродного, достигающая биологической цели в основном посредством активации системы комплемента, дегрануляции тучных клеток, роста проницаемости микрососудов и адгезивной способности эндотелия, миграции плазмы крови в межклеточное пространство, адгезии к эндотелиальным клеткам нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов циркулирующей крови и их выхода в интерстиций, бактерицидного и цитолитического действия фагоцитов, расширения, спазма и тромбоза микрососудов, замещения дефекта тканей через ангиогенез [12].

Как правило, организм сначала реагирует на повреждение тканей или проникновение патогенов (например, вирусов, бактерий, грибковых инфекций или паразитов) острым воспалением. Воспаление смягчает вредное воздействие и запускает процессы заживления и регенерации. Если этот тонко настроенный каскад выходит из-под контроля, воспаление невозможно остановить, оно неизбежно приведет к хроническому воспалительному заболеванию [13]. При этом хронический воспалительный процесс характеризуется усилением воспалительной реакции за счет нарастания концентрации медиаторов воспаления – цитокинов, хемокинов и простагландинов и усилением миграции лейкоцитов и тромбоцитов к очагу воспаления [12].

Гендерные особенности воспаления

Иммунный ответ, инициирующий процесс воспаления, у женщин и мужчин различен. S.L. Klein и соавт. в систематическом обзоре, обобщившем многочисленные исследования, указали на наличие сложных

половых различий активности как врожденного, так и приобретенного иммунитета, во многом зависящих от возраста [14]. Так, иммунные реакции и соответственно воспалительная активность в большей степени выражены у мальчиков до полового созревания, а затем у девочек [15]. У пожилых женщин реакции иммунитета более активные, чем у мужчин того же возраста [16].

В настоящее время активно изучаются клеточные механизмы, объясняющие гендерные особенности иммунитета. В частности, показано, что фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами, активность дендритных клеток и эффективность антигенпрезентирующих клеток более выражены у лиц женского пола [14]. Напротив, у мужчин выше количество естественных киллеров и экспрессия Толл-подобных рецепторов на макрофагах и нейтрофилах [14].

Имеются особенности и приобретенного иммунитета. Для женщин характерны большее количество В-лимфоцитов и, следовательно, более активная продукция антител, большее количество активных Т-лимфоцитов с более высокой скоростью их пролиферации, CD4+-клеток и выраженная Т-клеточная цитотоксичность. Различные провоспалительные процессы, например высвобождение иммуностимулирующего интерферона гамма и интерлейкина (ИЛ) 17 Т-лимфоцитами или повышение в плазме цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и ИЛ-6, более выражены у женщин [14]. У мужчин отмечаются более высокие концентрации CD8+-клеток и более выражено высвобождение ингибирующих воспаление цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) после стимуляции лейкоцитов [14].

Во многом указанные половые особенности объясняются генетикой [17]. Ряд генов женской X-хромосомы, с одной стороны, активируют реакции иммунитета, с другой, провоцируют аутоиммунные заболевания у женщин [14, 17]. Полиморфизм мужской Y-хромосомы обуславливает более высокую восприимчивость к вирусным инфекциям. Подтверждает гипотезу так называемый синдром Клайнфельтера, который развивается у мужчин с дополнительной X-хромосомой и связан со сниженным уровнем тестостерона и повышенным уровнем эстрогена [18]. У мужчин с синдромом Клайнфельтера чаще развиваются аутоиммунные заболевания, а их иммунный ответ соответствует женскому. Так, концентрация иммуноглобулина, число В-клеток и CD4+-Т-клеток у мужчин с синдромом Клайнфельтера повышены. Однако эти показатели снижаются на фоне терапии тестостероном [19].

Половые гормоны влияют не только на патофизиологию воспаления, но и на фармакологию лекарственных средств [20]. Например, эстрадиол замедляет опорожнение желудка, увеличивает соотношение жира в организме и снижает количество альфа-1-гликопротеина, который неспецифически связывает щелочные препараты [20].

БА и ХОБЛ – примеры хронического воспаления органов дыхания, которое также имеет гендерные особенности. До периода полового созревания БА более распространена и тяжелее протекает у мальчиков, но впоследствии все диаметрально меняется, поскольку эстроген и прогестерон напрямую активируют иммунные пути, усиливающие хронический воспалительный процесс, а тестостерон, наоборот, его подавляет [21]. Согласно данным литературы, БА у женщин характеризуется более высокими показателями заболеваемости и смертности. У женщин отмечается повышенный риск госпитализации по поводу обострений заболевания.

В ряде случаев у женщин с БА симптомы утяжеляются в определенные фазы менструального цикла и во время беременности [21]. Циклическое обострение БА во время лютеиновой фазы можно объяснить повышением уровня женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в крови. По статистике, данная особенность отмечается у 11–45% женщин с БА. Использование гормональных контрацептивов снижает частоту обострений и степень выраженности симптомов БА, а также может уменьшить риск развития заболевания в репродуктивном возрасте благодаря подавлению уровней эстрогена и прогестерона [21].

Период менопаузы ассоциируется с более тяжелым течением БА и повышенным риском дебюта заболевания [21]. Заместительная гормональная терапия также связана с повышенным риском развития астмы. Исследование «случай – контроль», основанное на данных датских регистров ($n = 379\ 649$), показало, что монотерапия эстрогенами и в сочетании с прогестероном увеличивает риск развития новой астмы, в то время как монотерапия прогестероном снижает его [21].

Беременность по-разному влияет на тяжесть и уровень контроля над астмой. В одних случаях не отмечается существенных изменений в течении заболевания во время беременности, в других наблюдается улучшение. Однако у ряда пациенток течение БА на фоне беременности принимает тяжелый характер. Это обусловлено сложными иммунологическими механизмами, активируемыми гормональной перестройкой организма, а иногда отказом женщины от продолжения базисной терапии из-за необоснованных соображений безопасности [21].

Гендерные особенности воспалительного процесса имеют место и при ХОБЛ и преимущественно связаны с курением. Установлена более высокая экспрессия хемокиновых рецепторов (CCR5 и CXCR3) на клетках CD8+ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и крови у курящих женщин. Кроме того, у таких пациенток иммунный клеточный ответ Th1/Tc1 связан с количеством макрофагов в БАЛ и количеством бокаловидных клеток, а степень эмфиземы – с активностью клеток Th2/Tc2 [22]. И наоборот, экспрессия CCR5 на клетках CD4+ и CD8+ ниже в БАЛ у курящих

мужчин [22]. В целом эти данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях выявления связи между клеточными процессами, воспалением и клиническими проявлениями ХОБЛ у женщин и мужчин.

Эффекты глюкокортикостероидов

Механизм действия глюкокортикостероидов (ГКС) основан на регуляции экспрессии широкого спектра генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях после их связывания с внутриклеточными стероидными рецепторами.

ГКС играют важную роль в адаптации организма к негативному воздействию внешней среды, оказывая многостороннее влияние на обмен веществ. ГКС способствуют развитию гипергликемии за счет стимуляции глюконеогенеза в печени, снижения потребления и использования глюкозы жировой тканью, повышения эффективности действия гормонов, стимулирующих глюконеогенез [12].

ГКС усиливают липолитическое действие катехоламинов и соматотропного гормона, повышают содержание свободных жирных кислот в плазме, оказывают анаболическое действие на обмен белков в печени и катаболическое в мышцах, жировой и лимфоидной тканях, коже, костях [12].

ГКС подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, вследствие чего нарушается репаративная фаза воспаления. На фоне избытка ГКС усиливается костная резорбция, подавляется костеобразование, что может привести к развитию остеопороза [23].

ГКС обладают сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, тормозят активность разрушающих ткани ферментов – протеаз и нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы, фосфолипазы А2, экссудацию в очаг воспаления жидкости и белковых молекул, перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов, блокируют синтез простагландинов, кининов, лейкотриенов, снижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, замедляют пролиферацию соединительной ткани и миграцию лейкоцитов в воспалительный очаг, стабилизируют клеточные мембраны [1].

Значение глюкокортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний органов дыхания

Из всех известных противовоспалительных препаратов ГКС обладают самым широким спектром противовоспалительного действия. Они снижают содержание провоспалительных клеток в легких, тормозят их активацию. Кроме того, ГКС уменьшают уровень основных провоспалительных медиаторов в респираторной системе, характеризуются антиоксидантным эффектом. Системные ГКС (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон) применяются только короткими курсами при обострении заболевания, поскольку

вызывают множество побочных эффектов. Наряду с хорошо известными побочными эффектами системных ГКС нередко наблюдается стероидная миопатия, усугубляющая синдром утомления дыхательной мускулатуры и усиливающая дыхательную недостаточность [23].

Регулярное лечение с использованием ингаляционных ГКС (иГКС) улучшает симптомы при ХОБЛ, легочные функциональные показатели, качество жизни и снижает частоту обострений. Эффективность иГКС в качестве средств, уменьшающих выраженность бронхиальной обструкции, у больных ХОБЛ при длительном стаже курения неодинакова. иГКС не влияют на темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и смертность среди больных ХОБЛ. Для лечения больных ХОБЛ иГКС применяются только в сочетании с длительно действующими бронхолитиками. На фоне комбинированной терапии улучшается легочная функция, повышается качество жизни и снижается частота обострений [23].

иГКС являются средствами эффективной базисной терапии БА. Разработаны препараты на основании различных молекул (беклометазон, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, мометазона фуруат). ГКС снижают бронхиальную гиперреактивность и частоту обострений БА благодаря широкому спектру противовоспалительного действия. Это действие проявляется наиболее ярко в подавлении лимфоцитарно-эозинофильного воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей. Системные ГКС используются при среднетяжелых и тяжелых обострениях БА [23].

Гендерные особенности ответа на терапию БА и ХОБЛ

Одним из первых исследований, посвященных изучению этого вопроса, стало исследование К.Н. Lew и соавт., в котором сравнили фармакодинамику и фармакокинетику метилпреднизолона у мужчин и женщин. Согласно полученным данным, женщины более чувствительны к метилпреднизолону: у них отмечают усиленный метаболизм препарата, больший клиренс и более короткий период полувыведения ($p < 0,05$). Однако авторы предположили, что повышенная чувствительность женщин к метилпреднизолону уравнивается более быстрой элиминацией препарата [24].

В исследовании E. Charmandari и соавт. анализировали фармакокинетику гидрокортизона. Половых различий в отношении длительности периода биотрансформации препарата не зафиксировано. Клиренс свободного кортизола существенно не различался между мужчинами и женщинами, однако объем распределения с поправкой на индекс массы тела был выше у мужчин, а период полувыведения был значительно короче у женщин ($p < 0,05$) [25].

К.Н. Lee и соавт. в исследовании с участием 100 женщин и 100 мужчин сравнивали фармакокинетику

и эффекты преднизолона. Согласно данным анализа, значимых различий в фармакокинетике (по распределению в тканях организма и периоду полувыведения) преднизолона между мужчинами и женщинами не выявлено ($p < 0,05$). Побочные эффекты от приема преднизолона регистрировались и у мужчин, и у женщин. Тем не менее чаще о нежелательных лекарственных реакциях сообщали женщины (52%), чем мужчины (31,2%) ($p < 0,05$), что в некоторых случаях требовало снижения дозы препарата. Кроме того, побочные эффекты со стороны психики у женщин наблюдались чаще (3,1%), чем у мужчин (0,05%) [26].

В настоящее время активно проводятся исследования эффективности иГКС при БА и ХОБЛ у мужчин и женщин. В частности, R.P. Convery и соавт. установили, что прерывистая импульсная терапия с двухнедельными интервалами применения флутиказона пропионата 2000 мкг один раз в день в течение шести недель способствует более выраженному снижению реактивности дыхательных путей при легкой БА у мужчин, ранее не получавших базисной терапии ($p < 0,05$) [22].

Во французском перекрестном исследовании у женщин с БА, получавших монотерапию иГКС в предшествовавшем исследованию году, риск неконтролируемого течения заболевания был существенно ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин. У мужчин, получавших иГКС, отмечались значительное снижение риска тяжелых обострений ($p = 0,05$) и меньшая выраженность симптомов (отношение шансов (ОШ) 0,30, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,59; $p < 0,001$) [22].

В исследовании A. Dijkstra и соавт. были включены мужчины и женщины с БА средней и тяжелой степени. У мужчин лечение иГКС в течение нескольких лет приводило к уменьшению темпов падения спирометрического показателя $ОФВ_1$ на 20,6 мл в год по сравнению со временем до начала базисной терапии ($p < 0,05$). У женщин подобного эффекта не наблюдалось [22]. Кроме того, у мужчин, куривших менее пяти пачек сигарет в год, регулярное использование иГКС заметно замедляло темпы снижения $ОФВ_1$ ($p < 0,01$). Различия по полу были статистически значимыми ($p < 0,05$) [22]. Как у мужчин, так и у женщин, куривших более пяти пачек сигарет в год, базисная терапия иГКС не приводила к замедлению темпов снижения $ОФВ_1$ [22].

В двух рандомизированных клинических испытаниях, проведенных параллельно, у пациентов с тяжелой симптоматической БА, получавших комбинированную базисную терапию в виде иГКС, антихолинергического препарата длительного действия и агониста бета-2-адренорецепторов длительного действия, по сравнению с базисной терапией в виде иГКС и длительно действующих агонистов бета-2-адренорецепторов пол не оказывал влияния на улучшение пикового $ОФВ_1$, а также на продолжительность периода до первого тяжелого обострения астмы [22].

На сегодняшний день выполнено несколько исследований, посвященных гендерным различиям в отношении эффективности иГКС при ХОБЛ.

Так, согласно проспективному исследованию [22], проведенному в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, женщины с диагностированной ХОБЛ, прекратившие прием иГКС, подвергались значительно более высокому риску неблагоприятных исходов, чем мужчины (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,31–3,50; $p < 0,01$).

Анализ нескольких исследований, обобщенных Европейским респираторным обществом, показал, что в отличие от плацебо терапия ингаляционным будесонидом 400 мкг два раза в сутки в течение трех лет уменьшает выраженность продуктивного кашля преимущественно у мужчин (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,52–0,83; $p < 0,05$). При этом такая терапия независимо от пола не влияет на площадь распространенности сухих хрипов, выраженность одышки и непродуктивного кашля [22].


Объединенный анализ семи рандомизированных клинических исследований эффективности ингаляционных ГКС при ХОБЛ средней и тяжелой степени продемонстрировал, что в течение первых шести месяцев лечения иГКС показатели ОФВ₁ улучшаются как у мужчин (на 42 мл), так и у женщин (на 29 мл) (по сравнению с плацебо; $p < 0,01$). В группе лиц, ранее зависимых от табакокурения, увеличение ОФВ₁ было более выраженным у женщин. При увеличении сроков терапии иГКС от шести до 36 месяцев наблюдалось одинаковое значимое ($p < 0,05$) замедление темпов снижения ОФВ₁ и у мужчин, и у женщин [22].

Заключение

Пол является важным фактором в аспекте эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, прогрессирования заболевания и ответа на лечение. Область гендерных исследований медленно набирает обороты [27]. В идеале демографические данные, характеристики заболевания, исходы следует представлять по мужчинам и женщинам отдельно [28].

Выполненные на сегодняшний день исследования продемонстрировали биологические различия между мужчинами и женщинами, обусловленные генетикой, регуляцией генома и эндогенными факторами. Очевидно, что данные особенности обуславливают различия в фармакокинетике и фармакодинамике многих лекарственных препаратов у мужчин и женщин.

Эффективность терапии БА и ХОБЛ может зависеть от пола. В частности, терапия иГКС более эффективна у мужчин в отношении улучшения функциональных показателей легких, снижения выраженности симптомов и лучшем контроле над заболеванием, а комбинация иГКС, длительно действующего бета-2-адреномиметика и длительно действующего антихолинергика одинаково эффективна как у мужчин, так и у женщин в улучшении функции легких и уровня контроля над заболеванием. При ХОБЛ терапия, включающая длительное применение иГКС, одинаково эффективна у мужчин и женщин в отношении функции легких.

Осведомленность клиницистов в вопросе принятия решений с учетом гендерного признака должна повышаться за счет соответствующего непрерывного медицинского образования. Пол, который должен стать предметом изучения будущих исследований, необходимо учитывать при назначении пациентам лечения. 

Литература

1. Farkouh A., Baumgärtel C., Gottardi R., et al. Sex-related differences in drugs with anti-inflammatory properties. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (7): 1441.
2. Alswat K.A. Gender disparities in osteoporosis. *J. Clin. Med. Res.* 2017; 9 (5): 382–387.
3. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (3): 19–28.
4. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L., et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008; 28 (11): 1170–1178.
5. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry.* 2017; 4 (2): 146–158.
6. Chang L., Heitkemper M.M. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123 (5): 1686–1701.
7. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35 (3): 347–369.
8. Beutler B.D., Ulanja M.B., Krishan R., et al. Sociodemographic characteristics as predictors of outcomes in hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Control.* 2020; 27 (1): 1–11.
9. Gao Z., Chen Z., Sun A., et al. Gender differences in cardiovascular disease. *Med. Nov. Technol. Devices.* 2019; 4 (100025): 1–6.
10. Martin R.M., Biswas P.N., Freemantle S.N., et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 46 (5): 505–511.
11. Soldin O.P., Mattison D.R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (3): 143–157.

12. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2022; 3: 139–148.
13. Tabas I., Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013; 339 (6116): 166–172.
14. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (10): 626–638.
15. Bupp M.R.G., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The confluence of sex hormones and aging on immunity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1269.
16. Al-Attar A., Presnell S.R., Peterson C.A., et al. The effect of sex on immune cells in healthy aging: elderly women have more robust natural killer lymphocytes than do elderly men. *Mech. Ageing Dev.* 2016; 156: 25–33.
17. Ansar Ahmed S., Penhale W.J., Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am. J. Pathol.* 1985; 121 (3): 531–551.
18. Bizzarro A., Valentini G., Di Martino G., et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64 (1): 32–36.
19. Koçar I.H., Yesilova Z., Özata M., et al. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121 (3): 448–452.
20. Farkouh A., Riedl T., Gottardi R., et al. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: a review of the literature. *Adv. Ther.* 2020; 37 (2): 644–655.
21. Jenkins C.R., Boulet L.P., Lavoie K.L., et al. Personalized treatment of asthma: the importance of sex and gender differences. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (4): 963–971.
22. Rogliani P., Cavalli F., Ritondo B.L., et al. Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 222.
23. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
24. 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.
25. Charmandari E., Hindmarsh P.C., Johnston A., Brook C.G. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (6): 2701–2708.
26. 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.
27. Wainer Z., Carcel C., Hickey M., et al. Sex and gender in health research: updating policy to reflect evidence. *Med. J. Aust.* 2020; 212 (2): 57–62.e1.
28. Clayton J.A., Tannenbaum C. Reporting sex, gender, or both in clinical research? *JAMA.* 2016; 316 (18): 1863–1864.

Gender Differences in the Mechanisms of Inflammation and Modern Possibilities for Their Correction

A.S. Belousov¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, Ye.A. Leonova¹, M.N. Agaragimova¹, Ye.A. Zolotova², Yu.A. Persova²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov

Contact person: Aleksandr S. Belousov, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

There is more and more data on gender differences in the mechanisms of action of anti-inflammatory drugs, the main representatives of which are glucocorticosteroids (GCS). According to research results, this class of drugs is more effective in men. The level of sensitivity to GCS in women largely depends on the level of estradiol in the blood. Taken together, these data make it possible to understand the mechanisms of possible prevention and treatment of diseases based on not only acute, but also chronic inflammatory process. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the common respiratory pathologies. The basic therapy of COPD and bronchial asthma is based on the use of inhaled GCS, therefore, the assessment of gender differences is extremely important to increase the effectiveness of treatment programs. In real clinical practice, there is a lack of awareness among doctors about the impact of gender differences on dosing and the possible range of adverse reactions. The article analyzes publications devoted to the evaluation of sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-inflammatory drugs, in particular inhaled GCS.

Key words: glucocorticosteroids, gender differences, men, women, inflammation, smoking, COPD, bronchial asthma