

Женский пол как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Д. А. Сычев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, *А. П. Переверзев¹, А. И. Кочетков¹, Т. М. Остроумова²,
М. В. Клепикова¹, Е. Ю. Эбзева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Половая принадлежность пациента является одним из значимых факторов, влияющих на риск развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов. По данным научной литературы, риск развития лекарственно-индуцированных симптомов, синдромов и заболеваний у женщин в 1,5–1,7 раза выше, чем у мужчин. Цель работы: анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний у лиц женского пола. Показано, что более высокий риск развития осложнений фармакотерапии при применении некоторых групп лекарственных препаратов у женщин обусловлен совокупностью факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику, таких как анатомо-физиологические особенности организма, особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков. Более высокое процентное содержание жировой ткани и более низкое содержание воды в женском организме по сравнению с мужским влияет на объем распределения липофильных препаратов, например опиоидов и бензодиазепинов, вызывая их накопление в организме. У женщин более низкая, чем у мужчин, скорость экскреции и элиминации лекарственных средств почками, что может способствовать развитию нежелательных реакций при применении препаратов, которые выводятся из организма преимущественно с мочой. Изменения гормонального фона при приеме женщинами препаратов половых стероидов с целью заместительной терапии или контрацепции, а также колебания уровня эндогенных половых стероидных гормонов во время менструального цикла, беременности и в перименопаузе за счет связанных с ними изменений объема распределения препарата, активности ферментов цитохрома P450 и скорости клубочковой фильтрации также могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику других лекарственных препаратов, что, в свою очередь, отражается на безопасности фармакотерапии. Для повышения безопасности фармакотерапии у лиц женского пола при выборе схемы лечения, в том числе режима дозирования и пути введения лекарственного препарата, необходимо учитывать выявленные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: лекарственные средства; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; женский пол

Для цитирования: Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзева ЕЮ. Женский пол как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):85–94. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Female Gender as a Risk Factor for Drug-Induced Diseases

D. A. Sychev¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, *A. P. Pereverzev¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², M. V. Klepikova¹,
E. Yu. Ebzeeva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 BARRIKADNAYA ST., MOSCOW 125993, RUSSIAN FEDERATION

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 TRUBETSKAYA ST., MOSCOW 119991, RUSSIAN FEDERATION

Abstract. Gender is an important factor affecting the risk of drug-induced adverse reactions in patients. According to scientific literature, the risk of drug-induced symptoms, syndromes, and diseases is 1.5–1.7 times higher in women than in men. The aim of the study was to analyse and systematise data on the factors responsible for increased risk of drug-induced diseases in women. It was demonstrated that the increased risk of complications in women following the use of certain pharmacological classes of drugs is associated with a combination of factors that affect pharmacokinetics and pharmacodynamics. These factors include anatomical and physiological characteristics, specificity of enzyme and transport protein activity/expression. Women, compared to men, have higher percentage of adipose tissue and lower percentage of water in the body, which affects the volume of distribution of lipophilic agents, such as opioids and benzodiazepines, resulting in their accumulation in the body. Women have a lower rate of renal excretion and elimination, as compared to men, which may lead to adverse reactions following the use of medicines with predominantly urinary excretion. Changes in the endocrine profile in women taking sex steroids as replacement therapy or a contraceptive measure, as well as fluctuations in endogenous sex steroids during the menstrual cycle, pregnancy, perimenopause, influence the volume of distribution, the activity of cytochrome P450 enzymes,

and the glomerular filtration rate, and, thus, may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of other medicinal products, which, in turn, affect the safety of pharmacotherapy. In order to increase the safety of pharmacotherapy in women, it is necessary to consider the revealed specific pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of the medicine in a given group of patients when selecting the treatment regimen, including the dosage regimen and routes of administration.

Key words: medicines; safety; adverse reactions; drug-induced diseases; female gender

For citation: Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Female gender as a risk factor for drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):85–94. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>

***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Лекарственные средства (ЛС) стали неотъемлемой составляющей нашей жизни, что привело к увеличению количества случаев полипрагмазии. Так, с 2006 по 2014 г. частота одновременно назначенных ≥ 5 ЛС увеличилась с 16,9 до 19,0% (в среднем на 1,3% в год), а частота применения ≥ 10 ЛС за тот же период времени — с 3,8 до 5,1% (в среднем на 3,4% в год) [1]. Особенно велика распространенность полипрагмазии у пациентов старших возрастных групп: ≥ 5 ЛС и ≥ 10 ЛС принимали, соответственно, 35,9 и 9,2% лиц в возрасте 60 лет и старше, 79,6 и 36,4% лиц в возрасте 90 лет и старше, и только 8,5 и 1,4% пациентов моложе 60 лет. Полипрагмазия значительно повышает риск развития нежелательных реакций (НР) при применении ЛС, при этом распространенность полипрагмазии статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин (частота применения ≥ 5 ЛС у женщин выше на 20,7%, ≥ 10 ЛС — на 5,7%) [1].

Вопрос безопасности фармакотерапии становится все более актуальным во всем мире. В мировой медицинской практике используется специальный термин: лекарственно-индуцированные заболевания (drug-induced diseases), который применяется в отношении НР, увеличивающих риск смерти и/или заболеваемости и/или риск развития клинических проявлений либо требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [2]. Одним из значимых факторов, увеличивающих риск развития НР при применении ЛС, является пол пациента: по некоторым данным, риск развития НР у женщин в 1,5–1,7 раза выше, чем у мужчин [3].

Различия, касающиеся степени риска развития НР у пациентов женского и мужского пола, были продемонстрированы в ряде исследований. Так, в наблюдательном исследовании S. T. de Vries и соавт. [3] были проанализированы сообщения о НР, поступившие в Национальный центр фармаконадзора Нидерландов Lareb в период с 01.01.2003 по 31.12.2016. Анализ данных показал, что в 80 118 сообщениях содержались сведения о 268 584 комбинациях ЛС–НР, из которых 42 855 были включены в данное исследование. В 2/3 случаев (67%) сообщалось об осложнениях фармакотерапии у женщин, средний возраст которых составил 51 ± 18 лет (для мужчин — $56 \pm$

18 лет). Релевантные различия риска развития НР в зависимости от пола были показаны для 363 комбинаций (15%) 74 препаратов и для 124 НР. В подавляющем большинстве случаев (89%) у женщин было выявлено более высокое отношение шансов развития осложнений фармакотерапии, чем у мужчин. Наиболее распространенными ЛС, применение которых было ассоциировано с развитием многих НР, вероятность которых у женщин была выше, явились препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики центрального действия, антидепрессанты и ингибиторы фактора некроза опухоли- α . Наиболее часто встречающимися (с более высокими шансами развития у женщин) проявлениями НР были тошнота, алопеция, головная боль, головокружение и сердцебиение. Для мужчин наиболее распространенными НР были агрессия, гипертермия, сексуальная дисфункция, разрыв сухожилия, тиннитус, летальный исход. Препаратами, которые имели наиболее высокое отношение шансов развития НР у лиц обоего пола, оказались ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [3].

Yu. Yue и соавт. [4] проанализировали информацию базы данных о НР Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) и показали, что для 307 препаратов из 668, используемых в 20 наиболее часто назначаемых схемах лечения в США, частота развития НР различалась в зависимости от пола пациента. Кроме того, авторы исследования выявили 266 комбинаций ЛС, при применении которых развитие НР также было различным для пациентов мужского и женского пола (после поправки на другие факторы риска развития НР).

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании с использованием базы данных Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) института Korea Institute of Drug Safety and Risk Management за период 2014–2018 гг. H. R. Yeon и соавт. [5] обнаружили, что у женщин чаще по сравнению с мужчинами встречались НР со стороны опорно-двигательного аппарата, сосудов, печени и билиарной системы, мочеполовой системы, крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), расстройства зрения,

слуха, вестибулярные нарушения, кровотечения. В исследованиях Y. Zopf и соавт. [6, 7] было выявлено статистически значимое (уровень статистической значимости $p = 0,0004$) увеличение риска развития НР у женщин со стороны опорно-двигательного аппарата (12,6%) и желудочно-кишечного тракта (32,2%) по сравнению с лицами мужского пола (4,6 и 26,6% соответственно). По данным K. I. Joung и соавт. [8] у женщин чаще, чем у мужчин, развивались НР, вызванные приемом сахароснижающих ЛС — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и тиазолидиндионов.

Частота развития серьезных НР у женщин была выше, чем у мужчин [5]. Женщины также оказались более подвержены риску развития НР, вызванных вспомогательными компонентами, входящими в состав ЛС [9, 10].

Цель работы — анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний у лиц женского пола.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках: научных публикациях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, клинических и методических руководствах и рекомендациях по фармакотерапии, опубликованных материалах баз данных НР (VigiBase, FAERS, KAERS, Drug Information System of the National Health Care Institute, ADR database of the Netherlands pharmacovigilance centre Lareb), инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Причины более частого развития НР у женщин окончательно не установлены. По-видимому, на степень риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний оказывают влияние такие факторы, как половые различия в структуре и частоте назначения ЛС, некоторые анатомические и физиологические различия мужского и женского организма, различия уровней половых гормонов [2]. Некоторые анатомо-физиологические особенности мужского и женского организмов, которые могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и риск развития лекарственно-индуцированных симптомов, синдромов и заболеваний, представлены в таблице 1.

Например, у женщин чаще, чем у мужчин, на фоне лекарственно-индуцированного удлинения продолжительности интервала QTc на электрокардиограмме развивается тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes). Повышенный риск развития данного типа аритмии, вероятно, обусловлен различным уровнем половых гормонов, в частности соотношением эстроген/тестостерон, что объясняет исходно большие значения продолжительности

интервала QTc на электрокардиограмме у женщин по сравнению с мужчинами [2].

Особенности фармакокинетики у женщин

У женщин деятельность органов и систем и, следовательно, абсорбция, распределение, метаболизм и выведение ЛС несколько отличаются от таковых у мужчин (табл. 2). Фармакокинетические параметры, кроме того, могут в значительной степени изменяться в зависимости от уровня половых гормонов в течение жизни, в различные фазы менструального цикла, во время беременности.

Абсорбция. Биодоступность, полнота и скорость растворения ЛС при пероральном приеме в значительной степени зависят от pH содержимого желудка и кишечника, а также от перистальтики желудочно-кишечного тракта. У женщин кислотность желудочного сока, скорость опорожнения желудка, время транзита через кишечник зависят от концентрации прогестерона и эстрогенов в различные фазы менструального цикла, а также от наличия беременности [22].

Биодоступность ЛС во многом зависит от пути введения и лекарственной формы. Например, при применении трансдермальных терапевтических систем происходит всасывание вещества в подкожно-жировую ткань, которой у женщин, как правило, больше по сравнению с мужчинами, что теоретически в ряде случаев может способствовать увеличению скорости и полноты всасывания [22].

Распределение. Женский организм характеризуется более высоким содержанием жира, но более низким содержанием воды по сравнению с мужским, что может влиять на объем распределения (Vd) некоторых липофильных ЛС, например опиоидов и бензодиазепинов. Жировая ткань в организме женщин действует как резервуар, увеличивая период полувыведения липофильных ЛС, что в конечном итоге может привести к развитию токсических эффектов. Таким образом, логично назначать женщинам более низкие дозы бензодиазепинов, чем мужчинам. Поскольку жировые отложения у женщин могут непропорционально увеличиваться с возрастом, различия в распределении липофильных препаратов у женщин и мужчин также могут увеличиваться с возрастом. Напротив, Vd для водорастворимых препаратов, например миорелаксантов, ниже у женщин, что приводит к их более высокой начальной концентрации в плазме [20–22].

Метаболизм. После всасывания в желудочно-кишечном тракте ЛС с током крови попадают через систему портальной вены в печень, где подвергаются метаболизму под действием ферментов цитохрома P450. Многие ЛС для приема внутрь обладают эффектом первого прохождения через печень, экспрессия и активность ферментов

Таблица 1. Анатомо-физиологические особенности мужского и женского организмов* [11–19]
Table 1. Anatomical and physiological differences between men and women* [11–19]

| Анатомо-физиологические параметры | Особенности в зависимости от пола |
|---|--|
| <i>Сердечно-сосудистая система</i> | |
| Масса левого желудочка | Больше у мужчин |
| Объем полости левого желудочка | Больше у мужчин |
| Ударный объем | Больше у мужчин |
| Артериальное давление в покое | Выше у мужчин |
| Частота сердечных сокращений в покое | Выше у женщин |
| Толерантность к ортостатическому стрессу и нарушению венозного возврата | Выше у мужчин |
| Длительность интервала QT | Больше у женщин |
| Риск развития жизнеугрожающих аритмий (в т. ч. лекарственно-индуцированных) | Выше у женщин |
| <i>Легкие</i> | |
| Размеры легких | Больше у мужчин |
| Протяженность дыхательных путей | Больше у мужчин |
| Площадь диффузии | Больше у мужчин |
| <i>Костно-мышечная система</i> | |
| Мышечная масса | Больше у мужчин |
| Костная масса | Больше у мужчин |
| Связки и сухожилия | Более прочные у мужчин |
| Масса жировой ткани | Больше у женщин |
| <i>Иммунная система</i> | |
| Размер тимуса | Больше у мужчин |
| Количество CD4 ⁺ -клеток | Больше у женщин |
| Количество CD8 ⁺ -клеток | Больше у мужчин |
| Пролиферация Т-клеток | Активнее у женщин |
| Количество В-клеток | Больше у женщин |
| Количество НК-клеток | Выше у мужчин |
| Продукция антител | Больше у женщин |
| Экспрессия генов TLR сигнального пути (в т. ч. TLR7) | Выше у женщин |
| Продукция интерлейкина-10, стимулированная TLR9-моноцитами | Выше у мужчин |
| Продукция интерлейкина-10 | Выше у женщин |
| Эффективность функционирования антиген-презентирующих клеток | Выше у женщин |
| Активность интерферона 1-го типа | Выше у женщин |
| Экспрессия TLR4 макрофагами | Выше у мужчин |
| Активация макрофагов | Выше у женщин |
| Способность макрофагов к фагоцитозу | Выше у женщин |
| <i>Центральная нервная система</i> | |
| Объем головного мозга | Больше у мужчин |
| Соотношение серого и белого вещества мозговой ткани | Больше у женщин |
| Кровоток в центральной нервной системе | Активнее у женщин |
| Фагоцитарная активность микроглии | Активнее у женщин |
| Экспрессия репаративных и биохимических факторов контроля воспаления | Активнее у женщин |
| Способность микроглии к миграции | Выше у мужчин |
| Экспрессия МНС I, МНС II и рецепторов P2Y12 | Выше у мужчин |
| <i>Желудочно-кишечный тракт</i> | |
| Уровень белков теплового шока 27 (Hsp27, белок, защищающий пищевод от термического повреждения, оксидативного стресса и других повреждающих факторов) | Больше у женщин |
| Базальная и пиковая секреция соляной кислоты в желудке | Больше у мужчин |
| Базальная и стимулированная приемом пищи концентрация гастрина | Больше у мужчин |

| Анатомо-физиологические параметры | Особенности в зависимости от пола |
|--|-----------------------------------|
| Скорость транзита пищи по тонкой кишке | Выше у мужчин |
| Скорость транзита пищи по толстой кишке | Выше у мужчин |
| Количество простаглицлинов (PG-I ₂) в толстом кишечнике | Больше у женщин |
| Скорость опорожнения желчного пузыря | Выше у мужчин |
| Выработка бикарбонатов поджелудочной железой | Больше у мужчин |
| Печень | |
| Масса печени | Больше у мужчин |
| Общий печеночный кровоток | Сопоставим у мужчин и женщин |
| Уровень восстановленного глутатиона, кардиолипина, эффективность окислительного фосфорилирования и функционирования дыхательной цепи | Выше у женщин |
| Количество перекисей, формируемых в процессе клеточного дыхания | Меньше у женщин |
| Чувствительность эндоплазматического ретикулума к стрессу (в том числе лекарственно-индуцированному) | Выше у мужчин |
| Проницаемость клеточных мембран гепатоцитов | Выше у женщин |
| Почки | |
| Экспрессия натрий-глюкозного котранспортера | Больше у женщин |
| Экспрессия аквапорина 1 | Больше у мужчин |
| Экспрессия фосфоенолпируват-карбоксикиназы, глутамин-синтазы, Na-K-Cl котранспортера, изоформ аммонийного транспортера транспортеров аммиака/аммония типа В (RhBG) и типа С (RhCG) | Больше у женщин |
| Активность реабсорбции | Выше у мужчин |

Примечание. МНС — главный комплекс гистосовместимости; NK-клетки — естественные киллеры; PG-I₂ — простаглицлин I₂; TLR — Толл-подобные рецепторы.

*У женщин деятельность органов и систем и риски развития нарушений их функции (в том числе лекарственно-индуцированных) подвержены значительным колебаниям в зависимости от уровня половых гормонов.

Note. MHC—major histocompatibility complex; NK-cells—Natural killer-cells; PG-I₂—prostaglandin I₂, TLR—Toll-like receptor.

*Functions of body organs and systems and risks of disorders (including drug-induced ones) in women are subject to significant fluctuations depending on the level of sex hormones.

Таблица 2. Особенности абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств в женском организме [20–22]

Table 2. Specific characteristics of medicine absorption, distribution, metabolism, and excretion in women [20–22]

| Фармакокинетический параметр | Особенности фармакокинетики |
|------------------------------|---|
| Абсорбция | Увеличение абсорбции жирорастворимых лекарственных средств, особенно при применении трансдермальных лекарственных форм. Увеличение концентрации водорастворимых лекарственных средств. Снижение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (C _{max}), повышение абсорбции слабых кислот, снижение абсорбции слабых оснований |
| Распределение | Объем распределения жирорастворимых лекарственных средств выше у женщин, чем у мужчин. Повышение риска депонирования жирорастворимых лекарственных средств у женщин за счет более высокого процента жира. Увеличение периода полувыведения жирорастворимых лекарственных средств за счет их аккумуляции в жировой ткани. Объем распределения водорастворимых молекул ниже у женщин, чем у мужчин |
| Метаболизм | Изменение активности метаболизма некоторых лекарственных средств за счет особенностей экспрессии и активности изоферментов цитохрома P450 |
| Выведение | Снижение скорости элиминации лекарственных средств. Снижение скорости экскреции лекарственных средств почками (особенно актуально для лекарственных средств с преимущественно почечным выведением, например дигоксина, метотрексата, габапентина, прегабалина). Снижение общего клиренса |

которой отличаются в зависимости от пола. При этом ЛС, вводимые внутривенно, трансдермально или путем всасывания с поверхности слизистых оболочек (например, интраназально, интравагинально) попадают непосредственно в системный кровоток, минуя печень. Из-за половых различий метаболизма разные пути введения теоретически могут быть более предпочтительными для лиц разного пола [22]. Многими учеными отмечаются выраженные различия экспрессии ферментов семейства цитохрома P450 в зависимости от пола [23–25]. Особенности активности/экспрессии ферментов, некоторых транспортных белков и белков множественной лекарственной устойчивости систематизированы в таблице 3.

Клиническое значение различий в экспрессии изоферментов цитохрома P450 и белков-переносчиков у женщин и мужчин требует дальнейшего изучения, однако теоретически эти различия будут оказывать непосредственное влияние на метаболизм и концентрацию ЛС-субстратов в сыворотке крови, тем самым изменяя их эффективность и риски развития осложнений.

Выведение. Почки играют важную роль в процессе элиминации ЛС. ЛС могут выводиться с мочой посредством клубочковой фильтрации, пассивной диффузии и активной секреции. Увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации увеличивает скорость выведения препарата почками. При стандартизации по площади

поверхности тела почечный кровоток, клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция у мужчин больше, чем у небеременных женщин [17, 20]. Таким образом, за счет более низкого почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации у небеременных женщин по сравнению с мужчинами отмечен более медленный клиренс ЛС, которые активно выводятся через почки [17].

Особенности фармакодинамики у женщин

Эффективность некоторых ЛС и риск развития НР при их использовании в стандартных дозах могут быть связаны с половой принадлежностью пациента (табл. 4).

У мужчин и женщин, например, различается эффективность антидепрессантов и антипсихотических препаратов. У женщин для лечения депрессии более эффективно применение СИОЗС, особенно сертралина, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, такими как имипрамин [29–31]. У мужчин же, напротив, отмечается более выраженный регресс депрессивной симптоматики на фоне терапии трициклическими антидепрессантами по сравнению с СИОЗС [29–31]. У женщин отмечена большая эффективность терапии типичными антипсихотиками, такими как галоперидол и перфеназин, по сравнению с лицами мужского пола, которым для достижения сходного эффекта обычно требуются дозы в два раза выше.

Таблица 3. Особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков, участвующих в метаболических реакциях в зависимости от пола пациента [17, 20, 23–26]

Table 3. Gender-specific characteristics of activity/expression of enzymes and transport proteins involved in metabolic pathways [17, 20, 23–26]

| Фермент | Активность/экспрессия в зависимости от пола |
|---|--|
| Ацетилхолинэстераза | Более выражена у мужчин |
| Бутирилхолинэстераза | По данным клинических исследований — более выражена у мужчин, по данным доклинических исследований — у лабораторных животных женского пола |
| Цитохром (CYP) 2A2, 2C11, 3A2 | Экспрессируются только у мужчин |
| CYP1A2 | Более выражена у мужчин |
| CYP2A6 | Более выражена у женщин |
| CYP2 B6 | Более выражена у мужчин |
| CYP2D6 | Более выражена у мужчин |
| CYP2E1 | Более выражена у мужчин |
| CYP3A4 | Более выражена у женщин |
| Дигидропиримидиндегидрогеназа | Более выражена у мужчин |
| Тиопуринметилтрансфераза | Более выражена у мужчин |
| Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза (Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase, UGT) | У мужчин: UGT2b1 (печень), UGT2b5/37/38 (почки), UGT1a6 (легкие) |
| Переносчик урата 1 (Urate transporter 1, URAT1) | Более выражена у мужчин |
| Транспортный полипептид органических анионов-4 (Organic anion transporting polypeptides, OATP4) | Более выражена у женщин |
| Белки множественной лекарственной устойчивости (Multidrug resistance proteins, Mrp) | Mrp2 — более выражена у женщин. Mrp3 — более выражена у женщин |

Таблица 4. Особенности фармакодинамики некоторых лекарственных средств в зависимости от пола пациента [17, 20, 29–41]

Table 4. Gender-specific differences in pharmacodynamics of some medicines [17, 20, 29–41]

| Группа лекарственных средств (лекарственное средство) | Особенности в зависимости от пола |
|---|--|
| <i>Увеличение эффекта (увеличение риска развития дозозависимых нежелательных реакций при использовании в стандартных дозах)</i> | |
| Миорелаксанты (векуроний, рокуроний, панкуроний) | У женщин эффективность выше на 20–30%, чем у мужчин |
| Глюкокортикостероидные средства (метилпреднизолон) | У женщин для подавления секреции кортизола требуется концентрация метилпреднизолона в сыворотке крови на 50% меньшая, чем у мужчин |
| Инсулины | У женщин чувствительность тканей к инсулину выше, чем у мужчин |
| Антиаритмические лекарственные средства (амиодарон, соталол, хинидин, дизопирамид) | У женщин выше риск развития тахикардии типа «пируэт» |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | У женщин эффективность выше, чем у мужчин |
| <i>Уменьшение эффекта (необходимость использования более высоких доз и, следовательно, увеличение риска развития нежелательных реакций)</i> | |
| Трициклические антидепрессанты | У женщин эффективность ниже, чем у мужчин |

По-видимому, это связано с половыми различиями в метаболическом клиренсе ЛС [29, 33, 34].

У женщин более выражено анальгетическое действие опиоидов [29, 35–37]. Чтобы добиться эквивалентного обезболивания, мужчинам требуется доза морфина на 30–40% выше [36]. Такие различия объясняются диморфизмом в метаболизме опиоидов или действием опиоидов на клеточном уровне. У женщин на фоне приема опиоидных анальгетиков также чаще отмечается выраженная седация и угнетение дыхания по сравнению с мужчинами [29, 35–37].

Бета-адреноблокаторы, особенно метопролол, вызывают более выраженный фармакодинамический ответ у женщин [38–40]. Никаких различий в периоде полувыведения у мужчин и женщин не наблюдалось, однако у женщин, принимающих метопролол, выявлено более выраженное снижение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений при физической нагрузке. Эти различия обусловлены более высокой концентрацией ЛС в плазме крови у женщин [29].

Влияние половых гормонов на фармакокинетику и фармакодинамику

Описано несколько механизмов влияния половых гормонов на риск развития НР и межлекарственных взаимодействий, в частности, возможно развитие фармакодинамических взаимодействий между половыми гормонами и ЛС [42]. Например, тестостерон и/или эстрогены могут модулировать фармакодинамику оланзапина на D2-рецепторах [22]. ЛС могут конкурировать с половыми гормонами за транспортные белки, тем самым влияя

на последующий метаболизм или доступность белка-мишени и изменяя внеклеточные концентрации ЛС. Транспортёр органических анионов OATP1B1, кодируемый геном *SLCO1B1*, отвечает за транспорт эстрогенов, включая эстрон-3-сульфат и эстрадиол-17 β -D-глюкуронид, а также является переносчиком статинов. В случае одновременного присутствия нескольких субстратов данного белка-переносчика происходит его конкурентное ингибирование. Влияние пола и генетических вариантов *SLCO1B1* на эффективность и безопасность лечения статинами было продемонстрировано в ряде исследований [43, 44]. У женщин отмечено повышение риска статин-индуцированной миопатии, особенно среди носителей аллеля *SLCO1B1 c.521C*, что позволяет предположить наличие клинически значимой конкуренции между статинами и половыми гормонами за белок-переносчик [43]. Кроме того, по данным E. G. Schuetz и соавт. [45] имеются явные половые различия в экспрессии транспортных белков. Так, например, выявлено, что экспрессия Р-гликопротеина (одного из ключевых транспортных белков, ответственного в том числе за выведение ЛС из клеток) в гепатоцитах происходит в 2 раза более активно у мужчин по сравнению с женщинами. Авторы исследования отмечают, что полученные данные свидетельствуют в пользу возможного повышения рисков фармакотерапии, особенно у пациентов, получающих химиотерапию по поводу новообразований, в том числе печени, и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [45].

Естественные колебания уровней эндогенных половых стероидных гормонов у женщин во время менструального цикла, беременности

и в перименопаузе могут влиять на эффективность фармакотерапии и обуславливать развитие НР. Многие женщины, кроме того, принимают препараты половых гормонов в качестве средств контрацепции, для коррекции вегетативных расстройств, в качестве заместительной гормональной терапии. Применение гормональных препаратов может не только стать причиной развития НР, но и повлиять на эффективность и безопасность других ЛС, изменяя их метаболизм или задействуя другие описанные в данном разделе механизмы [19]. При одновременном применении оральные контрацептивы за счет индукции уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазной системы могут ускорять метаболизм ЛС, которые в значительной степени подвергаются конъюгированию с глюкуроновой кислотой. Например, в ряде исследований было продемонстрировано, что метаболизм ламотриджина существенно (>50%) активизируется на фоне одновременного приема с оральными контрацептивами. В большинстве случаев это было ассоциировано с увеличением частоты возникновения судорог в связи с уменьшением противосудорожного эффекта ламотриджина. Изменения были обусловлены эстрогеновым, но не прогестинным компонентом препарата [46].

Изменения уровней эндогенных половых гормонов на фоне беременности также будут влиять на эффективность фармакотерапии. Под действием эстрогенов происходит увеличение объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, которые влияют на распределение и клиренс ЛС, но в первую очередь — изменяется активность ферментов. Например, активность изофермента CYP1A2 снижается во время беременности, что приводит к изменению метаболизма, например, кофеина и теофиллина. Кроме того, во время беременности может наблюдаться подавление активности изофермента CYP2C19 эндогенными половыми стероидами [22]. Напротив, активность других ферментов повышается, прежде всего во втором и третьем триместрах, включая активность CYP2C9, CYP3A4 и UGT1A4. Наконец, активность ряда ферментов, таких как CYP2D6, изменяется на протяжении всей беременности и может отличаться в зависимости от триместра. Влияние гормональных изменений во время беременности на гены-переносчики ЛС не очень хорошо изучено, но может включать активацию рецепторов эстрогенов и андрогенов [22].

В менопаузальный период наблюдается выраженное снижение концентрации циркулирующих в крови эстрогенов, а также изменение локализации и способа их синтеза (превращение андрогенов в эстрогены под действием ароматазы в жировой ткани и коже). Вследствие снижения количества эстрогенов происходит изменение активности

ферментов, задействованных в метаболизме ЛС. Например, активность изофермента CYP3A4 в кишечнике снижается примерно на 20% [17, 20, 29], следовательно будет снижаться скорость метаболизма ЛС — субстратов данного фермента. У женщин, находящихся в перименопаузе и постменопаузе, клинически это может проявляться повышением эффекта этих препаратов и увеличением риска развития НР при их применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более высокий риск развития осложнений фармакотерапии и лекарственно-индуцированных заболеваний у женщин обусловлен совокупностью факторов, таких как анатомо-физиологические особенности организма, особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков, колебания уровня половых гормонов (в течение месяца, в различные периоды жизни) и связанные с ними особенности абсорбции, распределения, метаболизма и выведения ЛС. Прием женщинами препаратов половых гормонов с целью заместительной гормональной терапии или контрацепции также может приводить к развитию НР, а при совместном применении с другими ЛС — влиять на их фармакокинетику, фармакодинамику и отношение возможной пользы к ожидаемому риску в связи с развитием эффектов, аналогичных эффектам естественных половых гормонов.

Для снижения рисков развития НР у женщин целесообразно рекомендовать:

- использование более низких по сравнению с мужчинами доз липофильных ЛС (бензодиазепины и др.) и ЛС, эффективность которых у женщин выше, чем у мужчин (миорелаксанты, инсулин и др.);
- подбор и коррекцию дозы ЛС, элиминируемых преимущественно через почки, в зависимости от скорости клубочковой фильтрации;
- регулярный контроль жизненно важных показателей (например, длительность интервала QTc) в случае использования ЛС, которые потенциально могут оказывать на них негативное влияние.

При выборе схемы фармакотерапии для лиц женского пола необходимо также принимать во внимание режим дозирования и путь введения лекарственных препаратов, что позволит повысить безопасность лечения.

Вклад авторов. Д. А. Сычев — идея, концепция и дизайн исследования, анализ научной литературы, утверждение окончательной версии статьи; О. Д. Остроумова — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А. П. Перевезев — существенный вклад в дизайн исследования, сбор

и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; **А. И. Кочетков** — сбор, анализ и систематизация данных литературы, работа с табличным материалом; **Т. М. Остроумова** — сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи, критический пересмотр содержания статьи; **М. В. Клепикова** — сбор и анализ данных клинических рекомендаций, методических руководств, баз данных о нежелательных реакциях; **Е. Ю. Эбзеева** — сбор данных литературы, написание отдельных разделов статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. **Dmitry A. Sychev**—elaboration of the study idea, concept, and design, analysis of scientific literature, approval of the final version of the paper for publication; **Olga D. Ostroumova**—writing and revision of the paper, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; **Anton P. Pereverzev**—elaboration of the study design, collection and analysis of scientific literature, summarising of the study results, formulation of conclusions, writing and editing of the paper, carrying responsibility for all

aspects of the study related to data reliability; **Aleksey I. Kochetkov**—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, preparation of tables; **Tatiana M. Ostroumova**—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the data, writing of individual parts of the paper, revision of the text; **Maria V. Klepikova**—collection and analysis of clinical recommendations, guidelines, adverse reaction databases, editing of the text; **Elizaveta Yu. Ebzeeva**—collection of scientific data, writing of individual parts of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An increasing trend in the prevalence of polypharmacy in Sweden: a nationwide register-based study. *Front Pharmacol.* 2020;11:326. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00326>
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- de Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, van Puijenbroek EP. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1507–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.13923>
- Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug events. *Sci Rep.* 2016;6:24955. <https://doi.org/10.1038/srep24955>
- Yeon HR, Kang SO, Min KH, Choi Y, Hwang B, Kim HJ, Lee KE. Sex differences in adverse drug reactions using the Korea institute of drug safety and risk management database. *Yakhak Hojei.* 2020;64(1):79–86 (In Korean). <https://doi.org/10.17480/psk.2020.64.1.79>
- Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EG, Dormann H. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009;84(6):333–9. <https://doi.org/10.1159/000248311>
- Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(10):999–1004. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0494-6>
- Joung KI, Jung GW, Park HH, Lee H, Park SH, Shin JY. Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep.* 2020;10:17545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74000-4>
- Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs.* 1995;50(1):1–6. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550010-00001>
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:187103. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–38. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- Blair ML. Sex-based differences in physiology: what should we teach in the medical curriculum? *Adv Physiol Educ.* 2007;31(1):23–5. <https://doi.org/10.1152/advan.00118.2006>
- Karlstadt RG, Hogan DL, Foxx-Orenstein A. Normal physiology of the gastrointestinal tract and gender differences. In: Legato MJ, ed. *Principles of Gender-Specific Medicine.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2004. P. 377–96. <https://doi.org/10.1016/b978-012440905-7/50304-2>
- Yanguas-Casás N. Physiological sex differences in microglia and their relevance in neurological disorders. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7:13–22. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2019.31>
- Layton AT, Sullivan JC. Recent advances in sex differences in kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(2):F328–F331. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00584.2018>
- Mennecozzi M, Landesmann B, Palosaari T, Harris G, Whelan M. Sex differences in liver toxicity—do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122786>
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:187103. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Pampori NA, Shapiro BH. Gender differences in the responsiveness of the sex-dependent isoforms of hepatic P450 to the feminine plasma growth hormone profile. *Endocrinology.* 1999;140(3):1245–54. <https://doi.org/10.1210/endo.140.3.6545>
- Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, Amann D, Carr LG, Sandrasegaran K, et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1552–7. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70035-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70035-6)
- Chu T. Gender differences in pharmacokinetics. *US Pharm.* 2014;39(9):40–3. <https://www.uspharmacist.com/article/gender-differences-in-pharmacokinetics>
- Tannenbaum C, Day D, Matera Alliance. Age and sex in drug development and testing for adults. *Pharmacol Res.* 2017;121:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.027>
- Moyer AM, Matey ET, Miller VM. Individualized medicine: sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00541. <https://doi.org/10.1002/prp2.541>
- Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol.* 2009;76(2):215–28. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056705>
- Kobayashi K, Abe C, Endo M, Kazuki Y, Oshimura M, Chiba K. Gender difference of hepatic and intestinal CYP3A4 in CYP3A-humanized mice generated by a human chromosome-

- engineering technique. *Drug Metab Lett.* 2017;11(1):60–7. <https://doi.org/10.2174/1872312811666170404153804>
25. Rasmussen MK, Zamaratskaia G, Ekstrand B. Gender-related differences in cytochrome P450 in porcine liver—implication for activity, expression and inhibition by testicular steroids. *Reprod Domest Anim.* 2011;46(4):616–23. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.1714.x>
 26. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):580–94. <https://doi.org/10.1111/bph.12362>
 27. van Assema DM, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):57. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-57>
 28. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int.* 1980;18(2):152–61. <https://doi.org/10.1038/ki.1980.124>
 29. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254–8.
 30. Baca E, Garcia-Garcia M, Porrás-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00177-5](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00177-5)
 31. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1445–52. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1445>
 32. Bano S, Akhter S, Afridi MI. Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14(3):161–5.
 33. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161(8):1324–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1324>
 34. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(4):317–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01352.x>
 35. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997;20(3):371–80; discussion 435–513. <https://doi.org/10.1017/s0140525x97221485>
 36. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(3):241–59. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00036.x>
 37. Craft RM. Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci.* 2003;72(24):2675–88. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00178-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00178-4)
 38. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(6):594–601. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.103400001>
 39. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(3):306–13. <https://doi.org/10.1001/jama.295.3.306>
 40. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):812–7. <https://doi.org/10.1345/aph.1G569>
 41. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(11):529–47. PMID: 10584975
 42. Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(6):417–24. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1314011>
 43. Hubacek JA, Dlouha D, Adámkova V, Lanska V, Ceska R, Vrablik M. Possible gene-gender interaction between the SLCO1B1 polymorphism and statin treatment efficacy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:22–5. PMID: 23183505
 44. Zhou Q, Chen QX, Ruan ZR, Yuan H, Xu HM, Zeng S. CYP2C9*3(1075A>C), ABCB1 and SLCO1B1 genetic polymorphisms and gender are determinants of inter-subject variability in pitavastatin pharmacokinetics. *Pharmazie.* 2013;68(3):187–94. PMID: 23556337
 45. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):1011–8. PMID: 7473127
 46. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure.* 2008;17(2):141–4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.012>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Dmitry A. Sychev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Татьяна Максимовна, канд. мед. наук. *Tatiana M. Ostroumova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Клепикова Мария Викторовна, канд. мед. наук. *Maria V. Klepikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Эбзева Елизавета Юрьевна, канд. мед. наук, доцент. *Elizaveta Yu. Ebzeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила 28.12.2020

После доработки 31.03.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 28 December 2020

Revised 31 March 2021

Accepted for publication 21 June 2021