



GENDER DIFFERENCES IN PHARMACOKINETICS

Muhammadieva Mashhura Mustafaqulovna

Karshi State University

Senior teacher of the Faculty of Medicine

Salimova Gulixayo Shavkatovna

Karshi State University

Assistant teacher of the Faculty of Medicine

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10893282>

ARTICLE INFO

Received: 23th March 2024

Accepted: 28th March 2024

Online: 29th March 2024

KEYWORDS

Pharmacokinetics, cytochrome 450, metabolism, testosterone, Glucuronosyltransferase, estrogens, androgens, glucuronidation, sulfate-conjugation, N-acetylation, methylation, P-glycoprotein.

ABSTRACT

Women are underrepresented in many clinical trials and gender-specific analyzes are rare. Gender differences in metabolism (phases I and II) are thought to be the main reason for the different pharmacokinetics between men and women. Many CYP450 enzymes (phase I metabolism) show gender differences in activity. Most of the phase II enzymes have higher activity in men than in women. The activity of these enzymes can also change during pregnancy and with the use of oral contraceptives. Gender differences are also found in other pharmacokinetic parameters, such as drug absorption, distribution, and excretion. Despite these differences between men and women, there are no gender-specific dosing recommendations for most drugs. Therefore, if a woman constantly experiences less therapeutic effect or more side effects from the drug, it may be necessary to change her dosage regimen.

FARMAKOKINETIKADA GENDER FARQLAR

Muhammadieva Mashhura Mustafaqulovna

Qarshi davlat universiteti

Tibbiyot fakulteti Katta o'qituvchisi

Salimova Gulixayo Shavkatovna

Qarshi davlat universiteti

Tibbiyot fakulteti Asistent o'qituvchisi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10893282>

ARTICLE INFO

Received: 23th March 2024

Accepted: 28th March 2024

Online: 29th March 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

Ko'pgina klinik tadqiqotlarda ayollardan kam vakil olinadi va jinsga xos tahlillar kam uchraydi. Metabolizmdagi jinsiy farqlar (I va II fazalar) erkaklar va



Farmakokinetika, sitoxrom450, metabolizm, testosterone, Glyukuronosiltransferaza, estrogenlar, androgenlar, glyukuronidlanish, sulfat-konjugatsiya, N –asetillanish, metillanish, P-glikoprotein.

ayollar o'rtasidagi farqli farmakokinetikaning asosiy sababi deb hisoblanadi. Ko'pgina CYP450 fermentlari (metabolizmning I bosqichi) faollikda jinsga bog'liq farqni ko'rsatadi. II faza fermentlarining aksariyati erkaklarda ayollarga qaraganda yuqori faollikka ega. Ushbu fermentlarning faolligi homiladorlik paytida va og'iz kontratseptivlarini qo'llash bilan ham o'zgarishi mumkin. Jinsiy farqlar boshqa farmakokinetik ko'rsatkichlarda ham uchraydi, masalan, preparatning so'rilishi, tarqalishi va chiqarilishi. Erkaklar va ayollar o'rtasidagi bu farqlarga qaramay, ko'pchilik dorilar uchun jinsga xos dozalash bo'yicha tavsiyalar mavjud emas. Shuning uchun, agar ayol doimiy ravishda dori vositasidan kamroq terapevtik ta'sir yoki ko'proq nojo'ya ta'sirlarni boshdan kechirsa, uning dozalash rejimini o'zgartirish kerak bo'lishi mumkin.

Tadqiqot maqsadi: Farmakokinetikada gender farqlari o'rganilgan masalalarini qamrab oluvchi zamonaviy ilmiy adabiyot manbalarini tahliliy ko'rib chiqish.

Materiallar va uslublar. Ushbu mavzu bo'yicha 20 ta xorijiy adabiyot manbalari tahlili o'tkazildi.

Kirish: So'nggi yillarda erkaklar va ayollar o'rtasidagi farmakokinetikadagi farqlar va keyinchalik dori vositalarining salbiy ta'siriga sezgirlik haqidagi ma'lumotlarga ega bo'linmoqda. Masalan, ayollarda ertalabdan keyin faollik buzilishi xavfini kamaytirish uchun ayollar uchun zolpidem mahsulotlari (Ambien, Edluar, Zolpimist) dozalarini 50% ga kamaytirishni tavsiya qildi. 14 ta tadqiqotning tizimli bahosi shuni ko'rsatdiki, ayollar kechasi zolpidem (10 mg) qabul qilgandan keyin erkaklarga qaraganda ko'proq ta'sir ko'rsatadi. Ushbu jinsga xos salbiy ta'sir ayollarda zolpidemning sekinroq parchalanishi bilan bog'liq bo'lib, ular erkaklarnikiga qaraganda zolpidemning zardobdagi kontsentratsiyasi sezilarli darajada yuqori ekanligini ko'rsatdi [1].

Klinik sinovlarda ayollarning kam namoyon bo'lishi

Izlanishlar jihatdan ayollar klinik tadqiqotlarda kamroq qatnashgan, chunki preparatning farmakokinetikasi va farmakodinamikasi hayz davrining fazalari, gormonal tebranishlar, og'iz kontratseptivlaridan foydalanish va gormonal terapiya, shuningdek, homiladorlik va laktatsiya kabi hayotiy jarayonlarga ta'sir qilishi mumkin. Tadqiqotlar so'rovidan so'ng ayollarni ro'yxatga olish bo'yicha sinovlar soni ko'paydi, ammo har ikkala jins vakillarining adolatli ishtirokchilar sifatida kiritilmoqda, ammo umuman olganda, ayollar hali ham kamlik qilmoqda. Bundan tashqari, ko'pchilik sinov natijalarini baholashda odatda jinsga xos tahlillari kiritilmaydi[2]. Jinsiy tahlilni o'z ichiga olgan Cheklangan miqdordagi (~7%) Yangi Dori Ilovalari orasida erkaklar va ayollar o'rtasida farmakokinetikada kamida 40% farq bor, ammo bu dorilar uchun farqli dozalash bo'yicha tavsiyalar berilmagan[3].

Metabolizmdagi jinsiy farqlar



Jinsga asoslangan farqlar to'rtta farmakokinetik sohada aniqlangan: so'rilish, tarqatish, metabolizm va yo'q qilish. Ushbu parametrlar orasida metabolizmdagi jinsiy farqlar erkaklar va ayollar o'rtasidagi farqli farmakokinetikaning asosiy sababi deb hisoblanadi[4].

Dorilar almashinuvi I va II faza reaksiyalaridan iborat. Asosan jigarda sitoxrom450(CYP450) vositachiligida bo'lgan I faza metabolizmi gidroliz, oksidlanish yoki dorilarning qaytarilishidan iborat. Metabolizmning II bosqichi buyraklar orqali chiqarilishini osonlashtirish uchun asosiy dori yoki 1-faza metabolitiga qutbli guruhni (masalan, glyukuron kislotasi, sulfat, atsetil) biriktiradi. Uridin difosfat (UDP)-glyukuronosiltransferaza (UGT), sulfotransferaza, *N*-asetiltransferaza yoki metiltransferaza kabi fermentlar vositachilik qiladi [5].

I bosqich fermentlari: CYP450 fermentlarining superoilasi barcha buyurilgan dorilarning 70% dan 80% gacha metabolizatsiya qilish uchun javobgardir. Jami 18 ta CYP gen oilasi aniqlangan va dori almashinuvining aksariyat qismi CYP1, CYP2 va CYP3 tomonidan vositachilik qiladi. 1-jadvalda ushbu CYP fermentlarining misollari va ularning jinsga xos faolligi ko'rsatilgan, bu erkaklar va ayollar o'rtasidagi umumiy terapevtik ta'sir va keyinchalik dori vositalarining salbiy ta'sirlarda farqga olib kelishi mumkin[2].

CYP1A2, antipsixotik dorilar - olanzapin va klozapinni metabolizatsiya qiluvchi asosiy ferment erkaklarda yuqori faollikni ko'rsatadi. Shuning uchun, bu antipsixotik dorilar erkaklarda ayollarga qaraganda tezroq tozalanadi. Boshqa tomondan, ayollar ushbu dorilarning metabolizmi sekinroq bo'lganligi sababli psixotik alomatlarining yaxshilanishini ko'rsatadilar, ammo dorilar bilan bog'liq bo'lgan keyinchalik dori vositalarining salbiy ta'sirlaridan (masalan, vazn ortishi, metabolik sindrom) ko'proq aziyat ko'radilar. Jinsiy gormonlar homiladorlik davrida va og'iz kontratseptivlarini qo'llanganda CYP1A2 faolligini pasaytiradi. Shuning uchun, o'ziga xos dori va bemorning ahvoriga qarab, og'iz kontratseptivlarini bir vaqtda qo'llash yoki homiladorlik paytida olanzapin yoki klozapin buyurilganda dozani to'g'irlash kerak bo'lishi mumkin[6].

Ayollarda **CYP2B6** ifodasi va faolligi erkaklarnikiga qaraganda yuqori. Uning faoliyati turli etnik guruhlar orasida ham farq qiladi. Oldingi tadqiqotda ispaniyalik erkaklarda CYP2B6 faolligi kavkaz yoki afro-amerikalik erkaklarnikiga qaraganda pastroq. Bundan farqli o'laroq, ispaniyalik ayollarda kavkaz yoki afro-amerikalik ayollarga qaraganda yuqori CYP2B6 faolligini ko'rsatdilar. Shuning uchun, asosan, CYP2B6 tomonidan metabolizatsiya qilinadigan dorilar ayollarda (ayniqsa, ispaniyalik ayollarda) erkaklarnikiga qaraganda kamroq samarali bo'lishi mumkin[7].

Analgetiklar (masalan, kodein), antidepressantlar (masalan, selektiv serotoninni qaytarish ingibitorlari [SSRIlar]) va galoperidol kabi buyurilgan dorilarning >20% ni metabolizatsiya qiluvchi CYP2D6 keng genetik polimorfizmni namoyon qiladi. Etnik kelib chiqishi irsiy o'zgaruvchanlikning asosiy omilidir, va keng metabolizatorlar va yomon metabolizmning tarqalishi turli etnik guruhlar orasida farq qiladi. Keng metabolizatorlar orasida CYP2D6 faolligi ayollarda erkaklarnikiga qaraganda yuqori, va homiladorlik davrida faollik oshishi kuzatiladi[8].

CYP3A4 jigarda eng ko'p uchraydigan CYP bo'lib, I faza metabolizmining asosiy fermenti hisoblanadi. Uning ifodalanishi (oqsil va mRNK) va faolligi ayollarda erkaklarnikiga



qaraganda yuqori. Siklosporin, eritromitsin, nimodipin va kortizol kabi dorilar CYP3A4 ning substratlari bo'lib, ayollarda tezroq tozalanadi. CYP3A4 shuningdek, zolpidemning CYP vositachiligidagi metabolizmining taxminan 60% uchun javobgar bo'lsada, uning umumiy jadalligi ayollarda erkaklarnikiga qaraganda sekinroqdir[9].

Testosteron ba'zi dorilarni metabolizatsiya qilishda CYP3A faolligini rag'batlantirishi mumkin va erkaklarda zolpidem metabolizmini kuchaytirish uchun taxmin qilingan. Aksincha, ayollarda testosteron darajasining pastligi zolpidemning CYP3A4 vositachiligida sekinroq metabolizmiga olib kelishi mumkin, bu esa sekinroq parchalanishiga olib keladi va ertalabki faollik buzilishi xavfini oshiradi[10].

II faza fermentlari: II fazaning asosiy fermentlari keltirilgan. *Bu maxsus fermentlar mos ravishda glyukuronidlanish, sulfat-konjugatsiya, N-asetillanish va metillanish uchun javobgardir.* Ko'pgina II faza fermentlari erkaklarda ayollarga qaraganda yuqori faollikka ega. Glyukuronosiltransferaza (UGT), jigar, buyrak va ichakdagi eng ustun bo'lgan II faza fermentlari, ikkita asosiy kichik oilaga ega superoila fermentlari - UGT1 va UGT2. Ham estrogenlar, ham androgenlar fermentlarning UGT2B suboilasining ifodasini tartibga soladi va homiladorlik davrida UGTlarning faolligi ortadi[11].

Erkaklar, birinchi navbatda, glyukuronidlanish yo'li bilan chiqariladigan dorilarning tezroq tozalanishini ko'rsatadi. Shunday qilib, asosan UGT2B15 tomonidan metabollangan oksazepam ayollarda erkaklarnikiga qaraganda uzoqroq yarimparchalanish davriga ega[12].

Glyukuronidlanish ham antiretrovirus dorilar uchun asosiy metabolik yo'ldir. OIV bilan kasallangan bemorlarda antiretrovirus dorilarni buyurgan ayollarda **ADE** ning yuqori chastotasi va ehtimol yuqori samaradorlik kuzatilgan va bunday hodisa erkaklarnikiga qaraganda ayollarda glyukuronidlanish darajasining pastligi va ushbu dorilarning sekinroq pachalanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin[13].

Glyukuronidlanish ham, sulfat konjugatsiyasi ham asetaminofenni yo'q qilishning asosiy yo'lidir. Ayollarda atsetaminofenning pachalanishi erkaklarnikiga qaraganda sekinroq, ammo jinsiy farq UGT faolligini oshiradigan estrogen-progesteron kombinatsiyalangan og'iz kontratseptivlarini qo'llash bilan qoplanadi[14].

Boshqa farmakokinetik parametrlardagi jinsiy farqlar

Jinsiy farqlar boshqa farmakokinetik ko'rsatkichlarda ham uchraydi, masalan, preparatning so'rilishi, tarqalishi va chiqarilishi.

Giyohvand moddalarning so'rilishi: Ayollarda spirtli ichimliklarni erkaklarnikiga qaraganda tezroq so'rilishi keng o'rganilgan misoldir.²⁷ Spirtli dehidrogenaza, spirtli oksidlanish uchun mas'ul bo'lgan oshqozon shilliq qavatining fermenti ayollarda erkaklarnikiga qaraganda kamroq faoldir. Shuning uchun ayollarda qonda yuqori konsentratsiyali spirtli ichimliklarni iste'mol qilishdan keyin tezroq so'rilish kuzatiladi. Shuningdek, ular erkaklarnikiga qaraganda alkogolning o'tkir va surunkali ta'siriga ko'proq moyil[15].

Oshqozon-ichak trakti (OIT) tranzit tezligi plazma konsentratsiyasiga va og'iz orqali qabul qilingan dorilarning so'rilishiga ta'sir qilishi mumkin. Ayollar erkaklarnikiga qaraganda oshqozon harakati va ichak tranziti sekinroq bo'lganligi sababli, agar dori och qoringa qabul qilinsa, oziq-ovqat iste'mol qilish va dori-darmonlarni qabul qilish o'rtasida uzoqroq kutish



kerak bo'lishi mumkin. Kaptopril, felodipin, ampitsillin, demeklotsiklin va loratadin ba'zi dorilarga misoldir[5].

P-glikoprotein (Pgp), shuningdek, *ko'p dori qarshilik oqsili* sifatida ham tanilgan, ichak, jigar va buyrakda joylashgan membrana ATFaza tashuvchi oqsil bo'lib, dori oqimiga vositachilik qiladi va oshqozon-ichak traktidan dori so'rilishini kamaytiradi. Pgp ning jigarda ifodalanishi erkaklarda yuqori bo'lib, bu tashuvchining substratlari bo'lgan xinidin va digoksinni o'z ichiga olgan dorilarning tezroq tashish va yarimparchalanish davrining qisqarishiga olib keladi. Pgp ning past darajada ifodalanishi va keyinchalik digoksinning plazma kontsentratsiyasining oshishi yurak etishmovchiligi bo'lgan ayollarda digoksin bilan davolashdan o'lim darajasi yuqoriligini tushuntirishi mumkin. Ayollarda gormonal almashtirish terapiyasi ham yuqori xavfga olib kelishi mumkin, chunki progesteron Pgp ni inhibe qilishi va shu bilan digoksinning chiqarilishini kamaytirishi mumkin. Retrospektiv tahlil digoksinning past zardobdagi kontsentratsiyasini saqlab qolganda ayollar o'limining o'sishini ko'rsatmaganligi sababli, ayollarga digoksinning past dozalarini qo'llash va uning qon zardobidagi kontsentratsiyasini kuzatish tavsiya etilgan[16].

Giyohvand moddalarning tarqalishi: erkaklarnikiga qaraganda, ayollarda tanadagi yog miqdori ko'proq, ammo tanadagi suv miqdori past, bu ba'zi dorilarning tarqalish hajmiga ta'sir qilishi mumkin. Opioidlar va benzodiazepinlar kabi lipofil preparatlar uchun tarqalish hajmiga odatda ayollarda yuqori bo'ladi. Organizmda rezervuar vazifasini bajaradigan yog to'planganda, ayollarda ushbu lipofil dorilarning yarim umri uzaytiriladi. Surunkali dozalash toksik ta'sirning potentsial oqibati bilan yog'li to'qimalarda yukni yanada oshirishi mumkin. erkaklarga qaraganda ayollarga benzodiazepinlarning past dozalarini qo'llash mantiqan to'g'ri keladi Tana yog'i ayollarning yoshi bilan nomutanosib ravishda ko'payishi mumkinligi sababli, lipofil dori taqsimotidagi jinsga bog'liq nomutanosibliklar ham yosh bilan ortishi mumkin[8].

Aksincha, mushakka yuboriluvchi suvda eruvchan dorilar uchun tarqalish hajmiga ayollarda pastroq bo'lib, yuqori boshlang'ich plazma kontsentratsiyasiga olib keladi. Ayollar, shuningdek, vekuronium, rokuronium va pankuroniumning mushaklarni bo'shashtiruvchi ta'siriga nisbatan 20% dan 30% gacha ko'proq sezgirlik ko'rsatadi. Shuning uchun, agar maqsad qisqaroq dori muddati bo'lsa (ya'ni, behushlik paytida) ayollar uchun mushak yuboriluvchi suvda eruvchan dorilar dozasi kamaytirish kerak[17].

Chiqarilishi: Buyrak qon oqimi va glomerulyar filtratsiya tezligi (GFR) erkaklarda ayollarga qaraganda yuqori.¹⁶ Shu sababli, ayollar buyraklar orqali faol ravishda chiqariladigan dorilarning sekinroq tozalanishini ko'rsatadilar. Ushbu dorilarga misollar: digoksin, metotreksat, gabapentin va pregabalin[3].

Boshqa omillar: erkaklar va ayollar o'rtasidagi tana vazni, yurak chiqishi, plazma hajmi va mintaqaviy qon oqimidagi farqlar ham giyohvand moddalarni iste'mol qilishda jinsiy farqlarga olib kelishi mumkin. Masalan, antigipertenziv renin ingibitori bo'lgan aliskirenning plazma kontsentratsiyasi erkaklarda odatda ayollarga qaraganda pastroq bo'ladi, ammo oldingi tadqiqot shuni ko'rsatdiki, plazma kontsentratsiyasi umumiy tana vazniga moslashtirilganda gender farqini yo'q qilish mumkin. Shuning uchun ba'zi dorilarning klinik dozalari tana vazniga tuzatish kiritishni talab qilishi mumkin[18].



Dorilarning farmakokinetikasi homiladorlik davrida preparatning tarqalishi (plazma hajmining oshishi va tanadagi umumiy suv), so'rilishi (oshqozondan uzoq muddat bo'shatilishi), metabolizm (CYP va UGT faolligining o'zgarishi) va chiqarilishi (GFR ortishi) tufayli sezilarli darajada o'zgarishi mumkin. Oldindan mavjud bo'lgan holatlar (masalan, epilepsiya, gipertoniya) yoki homiladorlik bilan bog'liq asoratlar (masalan, homiladorlik qandli diabet, og'ir ko'ngil aynishi) natijasida homilador ayollarning aksariyati kamida bitta dori-darmonlarni qabul qilishadi. Misol tariqasida, epilepsiya uchun lamotriginni qabul qilgan homilador ayollarda tutqanoqlarning kuchayishi kuzatilgan, chunki UGT bilan metabolizmning kuchayishi va homiladorlik davrida lamotriginning keyingi tezroq parchalanishi subterapevtik dori kontsentratsiyasiga olib keldi[19].

Bundan tashqari, estrogen-progesteron kombinatsiyalangan og'iz kontratseptivlarini qo'llash plazma albumin darajasini pasaytirish, ²⁷ CYP fermentlarining faolligini oshirish yoki ingibir qilishi va UGT faolligini oshirish orqali farmakokinetikaga chuqur ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shuning uchun shifokorlar homiladorlik paytida yoki og'iz kontratseptivlarini qo'llash paytida dori vositalarining farmakokinetik o'zgarishlarini tushunishlari va kerak bo'lganda ayol bemorlarning dozasini oshirib yuborish yoki kam qabul qilishning oldini olish uchun dozani to'g'ri o'zgartirishlari muhimdir.

Xuddi shunday, menopauza va postmenopozal ayollarda sezilarli gormonal o'zgarishlar va gormonal almashtirish terapiyasi ham ayollarda giyohvand moddalarni iste'mol qilishning o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli, ushbu kichik guruhlarda dori samaradorligi va xavfsizligini saqlab qolish uchun dozani optimallashtirish ham kerak bo'lishi mumkin. Bundan farqli o'laroq, kattalar erkaklaridagi androgenlarning barqaror plazma darajasi dori farmakokinetikasiga minimal ta'sir ko'rsatadi.

Umuman olganda, erkaklar va ayollar o'rtasidagi fiziologik farqlar farmakokinetikadan tashqari jins bilan bog'liq o'ziga xosliklarga olib keladi. Antikoagulyantlar terapiyasi bo'yicha yaqinda o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ayollar o'zlarining noyob gormonal mexanizmi va trombotsitlar biologiyasi tufayli turli xil foyda ko'rsatishi mumkin[20].

Xulosa

Erkaklar va ayollar o'rtasidagi dori farmakokinetikasidagi farqlarga qaramay, ko'pchilik dorilar uchun dozalash bo'yicha jinsga xos tavsiyalar mavjud emas. Farmatsevtlar klinik tadqiqotlarda ayollarning kam namoyon bo'lishini tan olishlari va iste'molchilarni xabardor qilishlari va shifokorlarga ayollarning dorilarning metabolizmi, so'rilishi, tarqalishi va chiqarilishi bo'yicha erkaklarnikidan sezilarli darajada farq qilishi mumkinligini ta'kidlashlari kerak. Farmatsevtlar, shuningdek, homiladorlik, og'iz kontratseptivlaridan foydalanish va gormonal almashtirish terapiyasi dori metabolizmini va dori parchalanishini sezilarli darajada o'zgartirishi mumkinligini bilishlari kerak. Agar ayol doimiy ravishda ko'proq dori vositalarining salbiy ta'sirilarini boshdan kechirsa yoki ma'lum bir dori vositasidan kamroq terapevtik ta'sir ko'rsatsa, uning shifokori bilan dozalash rejimini o'zgartirish yoki boshqa doriga o'tish imkoniyatini muhokama qilish kerak bo'lishi mumkin.



References:

1. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB va boshqalar. Yarim tunda uyg'onish uchun tez ta'sir qiluvchi sublingual zolpidem. *Uyqu buzilishi*. 2014; 2014: 527109.
2. Franconi F, Campesi I. Farmakogenomika, farmakokinetika va farmakodinamika: erkaklar va ayollar o'rtasidagi biologik farqlar bilan o'zaro ta'sir. *Br J Pharmacol*. 2014;171:580-594.
3. Anderson GD. Farmakologik javobdagi jins va irqiy farqlar: dalil qayerda? Farmakogenetika, farmakokinetika va farmakodinamikasi. *J Ayollar salomatligi (Larchmt)*. 2005;14:19-29.
4. Waxman DJ, Holloway MG. Jigarda dori almashinuvi fermentlarini ifodalashda jinsiy farqlar. *MolFarmakol*. 2009;76:215-228.
5. Whitley H, Lindsey W. Giyohvand moddalar faoliyatidagi jinsga asoslangan farqlar. *Men Famshifokoriman*. 2009;80:1254-1258.
6. Zaigler M, Rietbrock S, Szymanski J va boshqalar. Sog'lom ayollarda hayz davrida CYP1A2 ga bog'liq kofein metabolizmining o'zgarishi. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38:235
7. Lamba V, Lamba J, Yasuda K va boshqalar. Jigar CYP2B6 ifodasi: jins va etnik farqlar va CYP2B6 genotipi va CAR (konstitutsiyaviy androstan retseptorlari) ifodasi bilan aloqasi. *J PharmacolExpTher*. 2003;307:906-922.
8. Rubinow DR, Mur M. Davolash javobining jinsga bog'liq modulyatsiyasi. *Dialoglar Clin Neurosci*. 2004;6:39-51.
9. Wolbold R, Klein K, Burk O va boshqalar. Jinslar inson jigarida CYP3A4 ekspressiyasining asosiy hal qiluvchi omilidir. *Gepatologiya*. 2003;38:978-988.
10. Olubodun JO, Ochs HR, Moltke LL va boshqalar. Keksa va yosh kattalardagi zolpidemning farmakokinetik xususiyatlari: erkaklarda testosteron bilan mumkin bo'lgan modulyatsiya. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:297-304.
11. Guillemette C, Lévesque E, Beaulieu M va boshqalar. Inson prostata LNCaP hujayralarida ikkita uridin difosfo-glyukuronosiltransferaza, UGT2B15 va UGT2B17 ning differentsial regulyatsiyasi. *Endokrinologiya*. 1997;138: 2998-3005 yillar.
12. Sud MH, Hao Q, Krishnasvami S va boshqalar. UDP-glyukuronosiltransferaza (UGT) 2B15 farmakogenetikasi: UGT2B15 genotipi va jinsi inson jigari tomonidan oksazepam glyukuronidlanishining asosiy determinantlari hisoblanadi. . 2004;310:656-665.
13. Ofotokun I. Anti-retrovirus dorilarning farmakologik ta'sirida jinsiy farqlar: dori tashuvchilarning potentsial rollari va 1 va 2-faza metabolizatsiya qiluvchi fermentlar. *Top OIV Med*. 2005;13:79-83.
14. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B. Semirib ketish, jinsiy aloqa va asetaminofenga moyillik. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;31:783-790.
15. Frezza M, di Padova C, Pozzato G va boshqalar. Ayollarda yuqori qondagi alkogol darajasi. Oshqozon alkogol dehidrogenaza faolligining pasayishi va birinchi o'tish metabolizmining roli. *N Engl J Med*. 1990;322:95-99.
16. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA va boshqalar. Digitalis tergov guruhining sinovida ayollarda qon zardobidagi digoksin kontsentratsiyasining o'lim va kasallanish darajasi bilan bog'liqligi: retrospektiv tahlil. *J Am Coll Kardiol*. 2005;46:497-504.



17. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED va boshqalar. Dori ta'sirida gender farqlari: anesteziologlar uchun ta'sir. *Acta anesteziol skaneri* . 2003;47:241-259.
18. Jarugula V, Yeh CM, Howard D va boshqalar. Tana vazni va jinsning aliskirenning farmakokinetikasi, farmakodinamikasi va antihipertenziv samaradorligiga ta'siri. *J Clin Pharmacol* . 2010;50(12):1358-1366.
19. Kostantin MM. Homiladorlikdagi fiziologik va farmakokinetik o'zgarishlar. *Old Pharmacol* . 2014;5:65.
20. Patti G, De Katerina R, Abbate R va boshqalar. Ayollarda trombositlar funksiyasi va uzoq muddatli antiplatelet terapiyasi: jinsga xoslik bormi? "Zamonaviy" qog'oz. *Eur Heart J*. 2014 yil 14 iyul; Epub chop etishdan oldin.