

Lytinių hormonų reikšmė moterų bronchinės astmos patogenezėi ir klinikinei išraiškai nuo brandos iki senatvės: literatūros apžvalga

Jogaile Gudaitė¹, Gabija Didžiokaitė¹, Violeta Kvedarienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

² Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

³ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas

Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: jogaille.gudaite@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Bronchinė astma – per gyvenimą kintanti liga, kurios paūmėjimai priklauso nuo alergenų buvimo aplinkoje, virusų, dirgiklių ir, galiausiai, nuo imuninio bei hormoninio ciklo.

Darbo tikslas. Apibendrinti naujausią literatūrą apie lytinių hormonų svarbą astmos patogenezėje, apžvelgti astmos pasireiškimą skirtingais moters gyvenimo etapais bei išanalizuoti laboratorinės diagnostikos galimybes šioje srityje.

Literatūros apžvalga. Mokslinių tyrimų duomenimis, paauglystėje prasidedantis ir reprodukcinio laikotarpio besitęsiantis didesnis sergamumas astma būdingas moterims, senatvėje – vyrams. Lytinių hormonų koncentracijų svyravimai menstruacijų, nėštumo, perimenopauzės ir postmenopauzės metu yra siejami su astmos klinikinės išraiškos pokyčiais. Tyrimai su gyvūnais parodė, jog kiaušidžių gaminami hormonai skatina, o androgenai slopina įgimto ir įgyto imuninio atsako komponentus, tokiu būdu reguliuodami astmos patogenezinius mechanizmus ir lemdami skirtingas pagal lytį kliniškes astmos išraiškas. Moksliniais tyrimais nustatyta sąsaja tarp apsauginio sudėtinės hormo-

ninės kontracepcijos poveikio astmos išsivystymui ir kliniškai eigai, tačiau reikalingi tolesni tyrimai siekiant įvertinti sudėtinės hormoninės kontracepcijos, kaip prevencinės priemonės, naudą reprodukcinio amžiaus moterims. Laboratorinė astmos diagnostika yra reikšminga klinikiams ir epidemiologiniams tyrimams šioje srityje, siekiant gauti tolygesnius ir susistemintus rezultatus, išsiaiškinti tikslius molekulinis mechanizmus bei kurti pažangius, į pacientą orientuotus bronchinės astmos gydymo metodus.

Darbo metodai. Tinkamos literatūros paieška pagal reikšminius žodžius atlikta „Pubmed“ duomenų bazėje bei specializuotoje paieškos sistemoje „Google Scholar“. Tolesnė publikacijų atranka vykdyta pagal PRISMA rekomendacijas.

Išvada. Lytiniai hormonai yra svarbūs astmos patogenezėje, o jų koncentracijų svyravimai gyvenimo eigoje lemia skirtingą sergamumą astma tarp lyčių ir skirtingą astmos klinikinę išraišką moterų populiacijoje skirtingais gyvenimo laikotarpiais.

Reikšminiai žodžiai: astma, lytiniai hormonai, estrogenai, progesteronas, androgenai, menopauzė.

ĮVADAS

Astma – tai lėtinė, heterogeninė liga, kliniškai pasireiškianti įvairaus sunkumo švokštimu, dusulio, krūtinės veržimo, kosulio priepuoliais ir kintamąja, dažniausiai grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2019 metais astma paveikė 262 milijonus žmonių visame pasaulyje ir sukėlė 455 tūkstančius mirčių [1].

Siekiant suprasti šios ligos patogenezinius mechanizmus pastarąjį dešimtmetį atlikta nemažai mokslinių tyrimų, o gauti epidemiologiniai duomenys atskleidžia, jog

esama reikšmingų skirtumų tarp skirtingų lyčių sergamumo astma įvairiais gyvenimo laikotarpiais bei ligos paplitimo ir klinikinių baigčių.

Šie su lytimi susiję skirtumai literatūroje siejami tiek su anatominėmis bei epigenetinėmis, tiek su imuninėmis bei hormoninėmis lyčių ypatybėmis, o pastarosioms tyrinėti skiriama vis daugiau dėmesio. Išsamios literatūros analizės šia tema Lietuvoje dar neatlikta. Šiuo straipsniu siekiame apibendrinti naujausią literatūrą apie lytinių hormonų svarbą astmos patogenezėje, apžvelgti astmos pasireiškimo ypa-

tumus skirtingais moters gyvenimo etapais bei išanalizuoti laboratorinės diagnostikos galimybes šioje srityje.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinių literatūros šaltinių paieška vykdyta „Pubmed“ duomenų bazėje ir specializuotoje paieškos sistemoje „Google Scholar“. Apžvalgai buvo naudoti ne senesni nei dešimtys metų straipsniai (išskyrus istoriškai reikšmingas senesnes publikacijas), publikuoti anglų ir lietuvių kalbomis. Mokslinių straipsnių paieška atlikta 2022 m. liepos 15 – rugpjūčio 15 dienomis. Pasirinkti apžvalgos temą atitinkantys reikšminiai žodžiai anglų kalba: *asthma, estrogen, gender, ovarian hormones, progesterone, sex hormones, testosterone*, jų deriniai ir lietuviški atitikmenys.

Mokslinės literatūros analizei tinkamos publikacijos buvo atrinktos taikant pasirinktus kriterijus:

Pirminiai kriterijai:

- straipsniai, publikuoti per pastaruosius dešimt metų

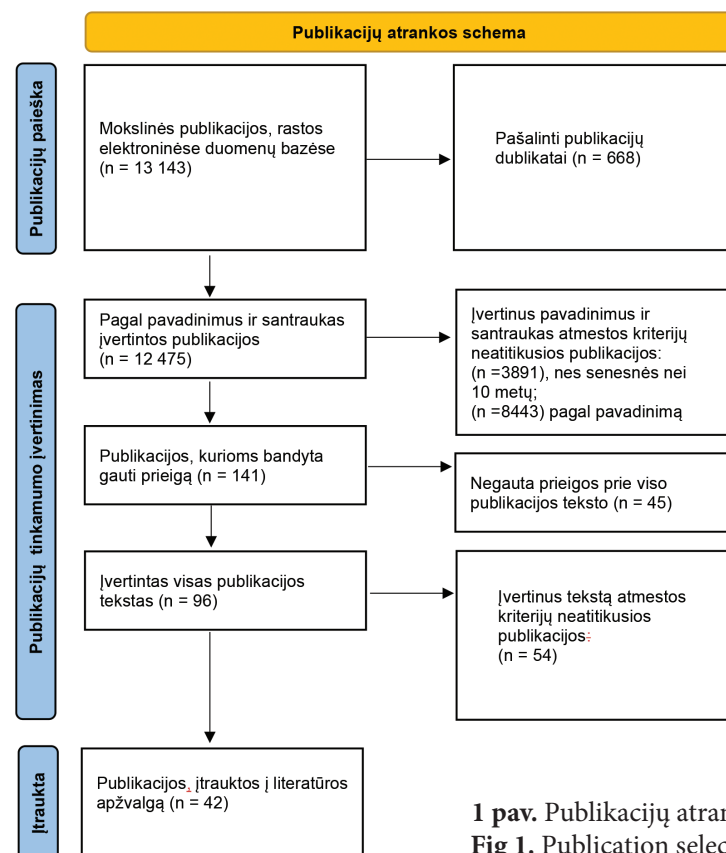
(nuo 2012 m. iki 2022 m.), išskyrus istorinės reikšmės tekstus;

- publikacijos anglų ir lietuvių kalbomis.

Antriniai kriterijai (straipsnių atmetimo kriterijai):

- publikacijos laikytos netinkamomis, jeigu jose nagrinėjamos kitos, su tema nesusijusios ligos, operacijos, procedūros ar gydymo metodai.

Mokslinės literatūros atranka atlikta keliais etapais: pirmajame etape atrinkti visi straipsniai, kurių pavadinimai ar santraukos atitinka nurodytus pirminius kriterijus; antrajame atrankos etape atrinkti straipsniai, kuriems yra suteikta prieiga prie viso straipsnio teksto; trečiajame atrankos etape įvertintas visas publikacijos tekstas ir, atmetus netinkamus straipsnius pagal antrinius kriterijus, likusios publikacijos įtrauktos į literatūros apžvalgą. Straipsnių atmetimas vykdytas tiek rankiniu būdu, tiek pasitelkus „Microsoft Excel“ paieškos ir atmetimo įrankius. Publikacijų atrankos schema vaizduojama 1 paveiksle.



1 pav. Publikacijų atrankos schema
Fig 1. Publication selection scheme

LITERATŪROS APŽVALGA

Trumpa sergamumo astma epidemiologinių duomenų apžvalga

Įvairiose publikacijose pastebimi nuo lyties priklausomi astma sergančių ligonių skirtumai, kintantys per visą gyvenimą. Vaikystėje (iki 15 m. amžiaus) astma yra labiau paplitusi tarp berniukų (11,9 %) nei tarp mergaičių (7,5 %). Dėl astmos paūmėjimų berniukams būdinga dvigubai didesnė hospitalizacijos

tikimybė [2]. Paauglystėje ir suaugusiojo amžiuje pastebimas reikšmingas pokytis: sergamumas astma suaugus gerokai sumažėja tarp vyriškosios lyties individų (6,2 %), tačiau itin išauga tiek ligos paplitimas tarp moterų (10,4 %), tiek tikimybė būti hospitalizuotoms dėl šios ligos paūmėjimų (šansų santykis (ŠS): 3,0, lyginant su tikimybe vyrams) [2, 3]. Didesnis šios patologijos paplitimas moterų populiacijoje pastebimas nuo paauglystės iki menopauzės, o moterims pomenopauzės laikotarpiu jis vėl sumažėja [4]. Ankstyva menarchė bei daugkartiniai nėštumai, lemiantys ilgesnį bendrąjį estrogenų poveikį organizmui, taip pat siejami su daug didesne astmos (kartu ir sunkios) išsivysty-

mo rizika [5]. Visi šie epidemiologiniai astmos paplitimo tarp skirtingų lyčių duomenys siejami su lytinių hormonų pokyčiais žmogaus organizme ir skatina kelti prielaidą, jog lytiniai hormonai atlieka svarbų vaidmenį astmos patogenezėje [2].

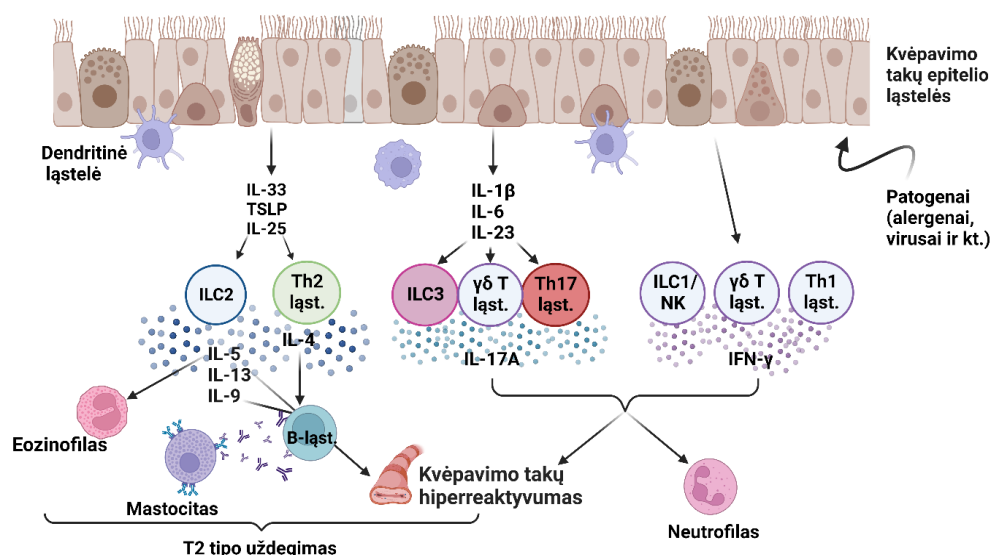
Lytinių hormonų vaidmuo astmos patogenezėje

Astmos ligoniams gali būti skirtingų (antro tipo imuninių ląstelių (angl. *type-2 mediated*, T2), IL-17 išskiriančių arba IFN- γ išskiriančių) ląstelių sąlygotas kvėpavimo takų uždegimas, lemiantis padidėjusį kvėpavimo takų reaktyvumą, uždegimą, gleivių gamybą bei klinikinius su astma siejamus simptomus [2].

Daugumai astma sergančių žmonių būdingas T2 tipo alerginis kvėpavimo takų uždegimas [6]. T2 astma dažnai

pasireiškia antro tipo įgimtų limfoidinių ląstelių (ILC2) ir antro tipo CD4+ T-helperių (Th2) produktojamų citokinų (IL-4, IL-5, IL-13 ir IL-9) sukeltu uždegimu bei alerginėmis reakcijomis. Padidėjusi antro tipo citokinų gamyba lemia didesnę IgE ir mastocitų aktyvaciją, gleivių ir iškvėpto azoto oksido (FENO) gamybą, eozinofilinę infiltraciją ir aktyvaciją bei kvėpavimo takų hiperreaktyvumą (KTH) [7, 8].

Kai kuriems astmos endotipams būdingas ne-T2 imuninių ląstelių nulemtas uždegimas. Šio tipo uždegimą sukelia CD4+ 17 (Th17), $\gamma\delta$ T, neutrofilų ir ILC3 ląstelių išskiriamas IL-17A, dėl kurio poveikio didėja neutrofilinė infiltracija, gleivių gamyba bei kvėpavimo takų reaktyvumas [2, 6, 7]. Kartais ne-T2 kvėpavimo takų uždegimą sukelia ir CD4+ T-helperių 1 (Th1), citotoksinių T ir NK ląstelių išskiriamas IFN- γ [2, 7]. Visi minėtieji uždegimo mechanizmai sutrum-pintai pateikiami 2 paveiksle.



2 pav. Astmos patogenezinis mechanizmas (pagal J. A.Yung et al.):

B-ląst. – B ląstelė; $\gamma\delta$ T ląstelė – gama-delta T ląstelė; IFN- γ – interferonas gama; IL – interleukinas (pvz.: IL-33, IL-25 ir kt.); ILC – įgimta limfoidinė ląstelė (pvz.: ILC1, ILC2 ir kt.); NK – natūralioji žudikė ląstelė; Th ląst. – T helperė ląstelė (pvz.: Th1 ląst. ir kt.); TSLP – užkrūčio stromos limfopoetinas.

Fig 2. Pathogenetic mechanisms of asthma (according to J. A.Yung et al.)

Lytiniai hormonai turi įtakos pagrindinių astmos patogenezės procesų – kvėpavimo takų uždegimo, gleivių gamybos ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumo – reguliavimui. Kvėpavimo takų epitelio ląstelės ir lygiųjų raumenų ląstelės, limfocitai, eozinofilai ir putliosios ląstelės ekspresuoja estrogeno receptorių (ER) ER α ir ER β , kurių raiška būna dar intensyvesnė esant uždegiminėms būklėms [5, 9]. Žinoma, jog trumpalaikis estrogenų prisijungimas prie bronchių epitelio ląstelių skatina azoto oksido ir gleivių gamybą, blokuoja kalcio patekimą į kvėpavimo takų ląsteles, tokiu būdu trikdydamas jonų pernašą ir taurinių ląstelių funkcijas bei atpalaiduodamas kvėpavimo takų lygiuosius raumenis (KTLR). Visgi ilgalaikis estrogenų poveikis per ER dar nėra iki galo žinomas. Atliekant tyrimus su pelėmis pastebėta, jog ilgalaikis (24 val.) ER α agonisto poveikis intensyvina kalcio jonų atsaką į histaminą, didina IL-33, ILC2 gamybą ir eozinofilinę infiltraciją, o poveikis per ER β efektyviai ma-

žina kalcio jonų koncentraciją ląstelėje ir eozinofilinę infiltraciją bei nulemia KTLR kontraktilumo sumažėjimą [7, 9]. Šių tyrimų rezultatai apibendrinami lentelėje.

Pastebėta, jog pacientams, sergantiems sunkia astma, nulemta IL-17 sukulto uždegimo, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystyje būdinga didesnė neutrofilų ir IL-17A koncentracija nei lengvesnių formų astma sergantiems pacientams [6]. J. A. Yung ir kt. atliktų tyrimų duomenimis, sunkia astmos forma sergantiems moterims būdinga didesnė Th17 atminties ląstelių nulemta IL-17A gamyba, palyginti su sunkia astma sergančiais vyrais [6]. Kituose šių mokslininkų tyrimuose pastebėta, jog tiek 17 β -estradiolis, tiek progesteronas yra reikalingi Th17 ląstelių diferenciacijai ir IL-17A gamybai bei IL-17A sukeltam uždegimui vykti [10]. Šių tyrimų rezultatai suteikia daugiau žinių apie galimus mechanizmus, lemiančius didesnę sunkios astmos paplitimą moterų populiacijoje. Apibendrinti *in vivo* tyrimų su pelėmis rezultatai pateikiami lentelėje.

Lentelė. *In vivo* atliktų tyrimų su pelėmis rezultatų apibendrinimas (pagal H. Fuseini et al., N. U. Chowdhury et al., D. C. Newcomb et al. [2, 7, 10])

Table. Summary of *in vivo* mouse model results (according to H. Fuseini et al., N. U. Chowdhury et al., D. C. Newcomb et al. [2, 7, 10])

	2 tipo uždegimas (T2)	IL-17A sukeltas uždegimas (ne-T2)
Impulsų perdavimas per ER-alfa receptorių	Daugėja KTH Didėja IL-33 gamyba ir skatinamas 2 tipo uždegimas Daugėja M2 makrofagų	Didėja IL-17A gamyba Didėja neutrofilinė infiltracija, KTH ir gleivių gamyba
Impulsų perdavimas per ER-beta receptorių	Mažėja KTH, eozinofilinė infiltracija	Skatina Th17 diferenciaciją
Impulsų perdavimas per androgenų receptorių (AR)	Mažėja ILC-2 proliferacija ir citokinų sekrecija Mažėja eozinofilų, KTH, gleivių, IgE, IL-5 ir IL-13 gamyba	Mažėja IL-17A gamyba Mažėja neutrofilinė infiltracija, KTH ir gleivių gamyba

Estrogenai veikia ir imuninės sistemos ląsteles: reguliuoja dendritinių ląstelių diferenciaciją ir citokinų gamybą, skatina IL-4 gamybą CD4+ ląstelėse, padeda eozinofilų adhezijai prie endoteliocitų, jų migracijai į kvėpavimo takus ir eozinofilų bei mastocitų degranuliacijai [5, 11]. Estrogenų poveikis mastocitams šiuo atveju itin svarbus – kintanti estradiolio koncentracija lemia mastocitų degranuliaciją, o šie savo ruožtu sužadina uždegiminį atsaką audiniuose, kuriuose mastocitų aktyvumas itin padidėjęs (pavyzdžiui, astma sergančių moterų plaučiuose, bronchuose ir endometriume), tokiu būdu nulemdami su menstruacijų ciklu susijusius astmos paūmėjimus [12, 13].

Ne mažiau svarbi ir progesterono įtaka: kvėpavimo takų epitelyje randama progesterono receptorių (PR), prie kurių prisijungdamas progesteronas blokuoja virpamųjų plaukelių virpėjimą, lėtindamas mukociliarinį klirensą [14]. P. W. Hellings ir kt. atliktas alerginę astmą modeliuojantis tyrimas su pelėmis taip pat atskleidė, jog egzogeninis progesteronas, tikėtina, sustiprina sisteminę IL-5 gamybą, tokiu būdu sukeldamas eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą [15].

Literatūroje dažnai įvardijamas teigiamas androgenų poveikis astmos patogenezėje. Atliekant tyrimus su pelėmis pastebėta, jog testosteronas ir kiti androgenai veikdami per AR mažina eozinofilinę infiltraciją, IL-33 ir užkrūčio stromos limfopoetino (angl. *thymic stromal lymphopoetin*, TSLP) gamybą. Kartu androgenai susilpnina ILC-2, išskiriančių IL-5 ir IL-13, diferenciaciją, todėl sumažėja tiek šių ląstelių, tiek jų išskiriamų uždegimą skatinančių citokinų gamyba [7, 16]. Tai galėtų paaiškinti reiškinį, kad moterims, sergančioms astma, įprastai būdingas didesnis ILC-2 ląstelių kiekis negu vyrams [5]. Pastebėta ir tai, jog androgenai gali slopinti B ląstelių vystymąsi ir IgE gamybą, o dehidroepiandrosteronas (DHEA) nuo NO priklausomu būdu atpalaiduoja KTLR [11].

Keletas klinikinių tyrimų su žmonėmis taip pat įrodė testosterono svarbą astmos paplitimui bei klinikinei išraiškai. 2020 m. A. B. Bulkhi ir kt. atliktas tyrimas patvirtino testosterono apsauginį poveikį plaučių veiklai. Pastebėta, jog testosterono koncentracija kraujo serume yra atvirkščiai proporcinga astmos paplitimui nepriklausomai nuo lyties ir koreliuoja su geresne plaučių veikla [17]. Šio tyrimo rezultatai leidžia daryti prielaidą apie galimą androgenų terapijos naudą astmos ligoniams. 2020 m. Y. Y. Han ir kt. publikuo-

tas pjūvinis 256 tūkstančių 40–69 metų suaugusiųjų tyrimas atskleidė, kad didesnė laisvo testosterono koncentracija kraujo serume yra susijusi su mažesne astmos ir švokštimo tikimybe abiem lytims, mažesne hospitalizacijos tikimybe moterims bei didesniais forsuoto iškvėpiamojo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 sec*, FEV1) ir forsuotos gyvybinės plaučių talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) rodikliais vyrams [18].

Šio straipsnio nagrinėjama tema labai svarbus ir 2019 m. publikuotas Y. Y. Han ir kt. tyrimas, kuriame pirmą kartą aprašyti didelės tiriamųjų imties rezultatai, nustatę sąsają tarp estradiolio ir laisvo testosterono koncentracijų kraujo serume bei sergamumo astma. Šios pjūvinės 7 615 pacientų (3 953 vyrų ir 3 662 moterų) analizės duomenimis, moterims, kurių kraujo serume yra didesnė testosterono koncentracija, būdinga 30–44 % mažesnė sergamumo astma tikimybė, palyginti su mažą testosterono koncentraciją kraujo serume turinčiomis moterimis [19]. Šio tyrimo rezultatai, priešingai nei kiti epidemiologiniai tyrimai, vertinę lytinių hormonų reikšmę astmos patogenezėje, yra pateikiami remiantis kiekybine analize, tad šiuo metu tai yra vienas svarbiausių objektyvių tyrimų, įrodančių lytinių hormonų reikšmę astmos patogenezėje bei jų skirtumus priklausomai nuo individo biologinės lyties.

Taigi, remiantis naujausių mokslinių publikacijų duomenimis, lytiniai hormonai gali turėti ne mažesnę įtaką skirtingų lyčių sergamumui astma, nei imuniniai ar genetiniai veiksniai. Šių hormonų koncentracijų svyravimai ir su tuo susiję sergamumo astma pokyčiai ypač reikšmingi moterų populiacijoje, tad kituose skirsniuose bus apžvelgiamos astmos sąsajos su skirtingais lytinių hormonų kiekiais moters organizme įvairiais gyvenimo etapais.

Astma, menstruacinis ciklas ir hormoninė kontracepcija

Moters organizme kiaušidžių gaminamų hormonų koncentracijos kinta ne vien skirtingais gyvenimo etapais, tokiomis kaip nėštumas ar pomenopauzė, tačiau ir per kiekvieną menstruacinį ciklą.

Vienais iš pirmųjų mokslinių tyrimų šioje srityje nustatyta, jog premenstruacinėje ar perimenstruacinėje ciklo fazėje (PM) astma sergančioms moterims būdingas astmos

simptomų paūmėjimas, maksimalaus iškvėpimo greičio sumažėjimas ir padidėjęs medikamentų poreikis [20]. Vėlesni tyrimai taip pat atskleidė uždegiminių procesų cikliškumą: pastebėta, kad premenstruacinės fazės metu labai padaugėja FENO ir eozinofilų skrepliuose, palyginti su menstruacinės fazės pabaiga [6, 21]. Tirdami sunkią astmą, K. Rao ir kt. išsiaiškino, kad moterys, kurioms būdingas perimenstruacinis astmos simptomų paūmėjimas, dažniau lankosi skubiosios pagalbos skyriuose, jos dažniau hospitalizuojamos ir intubuojamos, daugiau suvartoja gliukokortikoidų, didesnis jų mirtingumas nei tų moterų, kurioms perimenstruacinis astmos simptomų paūmėjimas nebūdingas [22]. Šis unikalus astmos fenotipas mokslinėje literatūroje įvardijamas kaip perimenstruacinė astma (PMA), o PMA paplitimas, įvairių autorių duomenimis, siekia net 19–40 % iš visų astmos ligonių [12, 23].

PMA skiriasi nuo tradicinio alerginio astmos fenotipo dažnesniu simptomų pasireiškimu, didesniu polinkiu paūmėti bei sąsajomis su padidėjusiu jautrumu aspirinui, mažesnėmis IgE koncentracijomis tiriamųjų kraujyje bei mažesniu FVC rodikliu [22]. Vienu iš didžiausių su PMA susijusių tyrimų laikomas J. Dratva ir kt. vykdytas kohortinis SAPALDIA (angl. *Swiss cohort study on Air Pollution And Lung Disease in Adults*) tyrimas, kuris nagrinėjo perimenstruacinio laikotarpio įtaką bronchų hiperreaktyvumui bei potencialią peroralinių kontracepcijos priemonių reikšmę gydant PMA [24]. Tyrėjai nustatė sisteminius bronchų hiperreaktyvumo pokyčius menstruacijų ciklo metu (KTH padidėjimas menstruacijų fazėje ŠS 2,3; 95 % PI, 1,27–4,29), kurie pagrindžia hormonų įtakos astmos pasireiškimui hipotezę. Kartu pastebėta ir tai, kad moterims, vartojančioms peroralines kontracepcijos priemones, būdingas mažesnis metacholino indukuotas bronchų hiperreaktyvumas nei toms, kurios kontracepcijos priemonių nevartoja [24].

Hormoninės kontracepcijos (HK) sąsajas su astma tyrė ir B. Nwaru su kolegomis, atlikę iki šiol didžiausią ilgalaikį tyrimą, nagrinėjusį hormoninės kontracepcijos įtaką astma sergančių reprodukcinio amžiaus (16–45 m.) moterų klinikinei šios ligos išraiškai. Išanalizavus septyniolikos metų laikotarpiu surinktų 83 tūkstančių astma sergančių reprodukcinio amžiaus moterų duomenis nustatyta, kad ilgiau trukęs sudėtinės hormoninės kontracepcijos (SHK) vartojimas sietinas su sumažėjusia sunkios astmos paūmėjimų rizika, lyginant su jokios HK nevartojimu. Pastebėta, jog 1–2 metus trukęs SHK vartojimas neturėjo įtakos astmos paūmėjimų rizikai (t. y. nei ją didino, nei mažino), tačiau trejų ir daugiau metų trukmės SHK vartojimas sietas su mažesne paūmėjimų rizika. Tiesa, tyrimo metu šios sąsajos nepastebėtos moterims, vartojusioms vien progesteroninę hormoninę kontracepciją, geriau žinomą mini piliulių (angl. *mini-pills*) pavadinimu [25].

Kito tų pačių autorių kohortinio tyrimo duomenys rodo, kad moterims, vartojusioms HK, naujai diagnozuotos astmos rizika yra 30 % (95 % PI, 32–28) mažesnė negu HK nevartojusioms. HK vartojimas siejamas su dar mažesne astmos rizika: 37 % (95 % PI, 39–35) vartojant bet kokios rūšies HK, 41 % (95 % PI, 44–38) vartojant progesteroninę

HK ir 35 % (95 % PI, 38–33) vartojant SHK. Minėto tyrimo autoriai taip pat pastebėjo sąsają tarp HK vartojimo ir rūkymo ryšio su astmos išsivystymo rizika. Nustatyta, kad tiek nerūkusioms, tiek rūkusioms HK vartojusioms moterims astmos išsivystymo rizika buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, nei nevartojusioms HK. Dar mažesnė rizika pastebėta HK vartojančioms rūkusioms moterims [26].

Taigi, visi minėti tyrimai įrodo lytinių hormonų svarbą astmos patogenezėje ir leidžia daryti prielaidą, kad hormoninė kontracepcija galėtų būti labai naudinga siekiant sušvelninti astmos klinikę išraišką šia liga sergančioms moterims.

Astma nėštumo laikotarpiu

Nėštumo metu vykstantys fiziologiniai pokyčiai moters organizme turi reikšmės ir astmos klinikinei išraiškai. Dar praeito amžiaus pabaigoje M. Schatz ir kt. atliko kohortinį astma sergančių 330 nėščiųjų tyrimą, siekiami išsiaiškinti nėštumo poveikį astmai. Astma buvo vertinama viso nėštumo ir pirmų trijų mėnesių po gimdymo laikotarpiu, pasitelkiant kasdienius simptomų ir vaistų vartojimo dienoraščius bei kas mėnesinį spirometrijos tyrimą. Šio tyrimo duomenimis, 35 % nėščiųjų astmos simptomai tapo sunkiai kontroliuojami, 33 % – nepakito, o 28 % – susilpnėjo. Tuo remiantis susiformavo iki šių dienų nepakitusi dogma apie įvairialypę astmos raidą nėštumo laikotarpiu [23, 27].

Tam tikrų tyrimų duomenys rodo, kad astmos paūmėjimai, dėl kurių reikia hospitalizuoti, būdingi net 6 % astma sergančių nėščiųjų [28]. Nekontrliuojama astma siejama su didesne nėštumo komplikacijų, pavyzdžiui, nėščiųjų hipertenzijos, preeklampsijos, gestacinio diabeto, rizika [29]. L. Blais ir kt., atlikę kohortinį tyrimą, nustatė, jog nekontroliuojama nėščiosios astma 26 % padidina savaiminio persileidimo tikimybę [30].

Sunki motinos liga dažnai lemia ir sunkesnę naujagimio būklę. Pavyzdžiui, astma sergančių moterų naujagimiams dažniau būdingas intrauterinis vaisiaus augimo sulėtėjimas, neišnešiotumas, hiperbilirubinemija, įvairios kvėpavimo sistemos patologijos – būklės, dėl kurių dažnai reikalingas gydymas naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje [31]. Įdomu ir tai, jog mažesnis gimimo svoris būdingesnis moteriškosios, bet ne vyriškosios lyties naujagimiams. Tai leidžia kelti prielaidą, jog egzistuoja vaisiaus lyčiai specifinis astma sergančios motinos uždegiminių procesų placentoje poveikis, kurio mechanizmas, deja, dar nėra iki galo aiškus [5].

Taigi, nors nėštumo metu bronchinės astmos eiga gali visai nekisti arba kisti mažai, svarbu atsižvelgti ir į galimus nekontroliuojamus ligos paūmėjimus, kurie, savo ruožtu, didina su nėštumu susijusių komplikacijų riziką motinoms bei nepageidaujamų neonatalinių baigčių skaičių. Siekiant užtikrinti saugią ir sklandžią nėštumo eigą, remiantis 2022 metų Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) parengtomis gairėmis taip, kaip ir anksčiau GINA iniciatyvomis, rekomenduojama nuolatinių individualizuotą astmos gydymą tęsti visą nėštumo laiką, o astma sergančias nėščiąsias supažindinti su tęstinio gydymo svarba ir saugumu [32].

Astma, menopauzė ir pakaitinė hormonų terapija

Menopauzė ir perimenopauzė moterims gali pasireikšti skirtingai. Daugumai moterų perimenopauzė prasideda maždaug nuo 45 metų, prasidėjus nereguliariems menstruaciniams ciklams dėl su amžiumi susijusio kiaušidžių funkcijos išsekimo [33]. Perimenopauzei būdingi hormoniniai pokyčiai lemia karščio bangas, naktinį prakaitavimą, depresiją, miego kokybės suprastėjimą ir kitus klinikinius požymius [34], o hiperestrogeninė būklė gali paaiškinti pradinę astmos simptomų paūmėjimą ir prastesnę plaučių veiklą perimenopauzės laikotarpiu [35]. Taip pat nereguliarūs ovuliaciniai ciklai šiuo moters gyvenimo tarpsniu gali lemti ir atipinius estradiolio sekrecijos pikus, todėl astma sergančios moters šiuo pereinamuoju laikotarpiu gali patirti įvairius hormonų kaitos laikotarpius ir su tuo susijusius astmos klinikinių simptomų pokyčius [34].

Turint omenyje lytinių hormonų sąsają su astmos simptomų paūmėjimu, tikėtina, kad menopauzėje, šių hormonų koncentracijoms sumažėjus, astmos klinikinių simptomų raiška taip pat turėtų sumažėti. Šią teoriją palaiko J. G. Zein įžvalga, kad maždaug 45 metų amžiuje atsiranda reikšmingas sergamumo astma skirtumas tarp lyčių – vyrų sergamumas sunkia astma išauga, palyginti su moterų, ir toks išlieka tolesniame gyvenime [36]. Visgi, mokslinių tyrimų rezultatai dėl menopauzės ir astmos sąsajų yra prieštaringi. Svarbūs moksliniai duomenys apie menopauzės poveikį astmos klinikinei išraiškai publikuoti dar 1995 metais atlikus perspektyvų kohortinį slaugytojų sveikatos tyrimą (angl. *Nurses' Health Study*). Ištyrus 121 tūkst. 34–68 metų amžiaus dalyvių nustatyta, kad mažesnis sergamumas astma (RR 0,65; 95 % PI, 0,46–0,92) buvo pomenopauzinio amžiaus moterų (PAM), nevartojusių pakaitinės hormonų terapijos (PHT), o priešingas rezultatas gautas moterims, vartojusioms PHT estrogeno pagrindu (RR 1,49; 95 % PI, 1,10–2,00) [37]. PHT ir sunkios astmos paūmėjimų sąsaja detalčiau nagrinėjama 2021 metais publikuotame B. Nwaru ir kt. tyrime. Ištyrus 31 tūkst. astma sergančių peri- ir pomenopauzinio amžiaus moterų pastebėta, jog ilgesnis nei dvejus metus trukęs PHT vartojimas yra siejamas su didesne sunkios astmos paūmėjimų rizika (RR: 1,24, 95 % [PI]: 1,22–1,26), o ši rizika yra reikšmingai didesnė normalaus kūno svorio (KMI <25) bei rūkiojusioms moterims, palyginti su nerūkiojusioms antsvorio turinčiomis moterimis [38].

Kita vertus, įdomius rezultatus apie astma nesirgusių moterų sveikatą atskleidė kvėpavimo sistemos sveikatos Šiaurės Europoje (angl. *The Respiratory Health in Northern Europe*, RHINE) tyrimas. Šiame ilgalaikiame kohortiniame tyrime buvo nagrinėta sąsaja tarp menopauzės ir sergamumo astma bei nustatyta, kad perimenopauzės bei pomenopauzės laikotarpiu didėja sergamumas naujai diagnozuota astma [39]. Šiai naujai diagnozuotai astmai būdingas nedidelis eozinofilinis uždegimas, ryškūs klinikiniai simptomai, nutukimas ir prastas gydymo gliukokortikosteroidais efektas. Manoma, kad perimenopauzės tarpsniu diagnozuotos

astmos patogenezėi nebūdinga alergija, atopija ir T2 endotipas, o pagrindinės patogenezės grandys – Th17 ląstelės ir neutrofilinis kvėpavimo takų uždegimas, kurių tikslūs molekuliniai mechanizmai nėra iki galo aiškūs [40].

Perimenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiu gali būti sunku atskirti hormoninius veiksnius nuo psichologinių ir elgesio veiksnių, todėl šių laikotarpių sąsaja su astma gali būti nevienareikšmė. Diskusiniu klausimu išlieka perimenopauzės laikotarpiu paūmėjusių astmos simptomų priežastis – svarstoma, ar juos sukelia estradiolio koncentracijos kraujo serume pokyčiai, ar tai tiesiog klaidingas astmos simptomų siejimas ne su liga, o su natūraliais senatviniiais pokyčiais [23, 41]. Nors lytinių hormonų įtaka astmos eigai perimenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiu yra neabejotina, vis dar išlieka didelis išsamesnių tyrimų poreikis konkretiems patogenezės mechanizmomams išsiaiškinti.

Laboratorinės diagnostikos perspektyvos astmos sąsajos su lytiniais hormonais kontekste

Kasdienėje gydytojų praktikoje astma diagnozuojama remiantis klinikiniais simptomais, spirometrijos tyrimu bei kitais bronchų obstrukcijos kintamumą patvirtinančiais mėginiais, būdinga eozinofilija išsiskyrose. Alerginei bronchinės astmos prigimčiai nustatyti jau ne vieną dešimtmetį taikomi specifinių IgE tyrimai, paskutinius keletą metų visame pasaulyje ir Lietuvoje sparčiai plečiama molekulinė komponentinė diagnostika. Kuriant naujus diagnostikos ir gydymo metodus, laboratorinė diagnostika palaipsniui turėtų tapti vis reikšmingesnė ir apimti ne vien alerginį bronchinės astmos etiologijos komponentą, bet ir atkreipti dėmesį į laboratorines hormoninių tyrimų galimybes.

Tęstiniai tyrimai svarbūs ir nagrinėjant lytinių hormonų impulsų perdavimo bei sąveikos molekulinis mechanizmus, svarbius astmos patogenezėje bei lemiančius skirtingas klinikines astmos išraiškas. Tikslių lytinių hormonų nulemtų astmos endotipų ir naujų terapinių taikinių identifikavimas padėtų sukurti labiau personalizuotus astmos gydymo metodus. Vienas iš tokių pavyzdžių šioje srityje yra neseniai atrasto Metil-CpG sujungimo domeno baltymo 2 (angl. *Methyl-CpG binding domain protein 2*, MBD2) tyrimai. Moksliniais tyrimais įrodžius lytinių hormonų reikšmę astmos klinikinei išraiškai ir patogenezės mechanizms, pradėta ieškoti naujų galimų astmos gydymo metodų, ypač svarbių sunkiai ir gydymui kortikosteroidams atspariai ne-T2 tipo astmai gydyti. Sunkios astmos patogenezėje svarbios Th17 ląstelės, o vienas iš pagrindinių jų diferenciacijos reguliatorių, manoma, yra MBD2. Šis baltymas, prisijungdamas geno promotoriaus regione, sužadina potranskripcinę histonų modifikaciją, tapdamas vienu iš kertinių tarpininkų astmos epigenetiniame mechanizme [42]. B. Wasti ir kt. publikacijoje teigiama, kad aukštesnės MBD2 koncentracijos yra susijusios su didesne Th17 ląstelių gamyba sergant sunkia astma. Taip pat pastebėtas priešingas, apsauginis, vyriškųjų lytinių hormonų mechanizmas astmos patogenezėje. Šie atradimai sudarė

prielaidas naudoti androgenus MBD2 veiklai slopinti [42]. Dabar intensyviai tęsimi tyrimai siekiant įvertinti androgenų terapijos naudą astmos ligoniams.

Šiuo metu laboratorinė diagnostika pacientams, sergantiems astma, yra reikšminga moksliniais tikslais – iki šiol yra atliktas tik vienas didelės imties tyrimas, kuriame buvo išanalizuota lytinių hormonų koncentracijos sąsaja su sergamumu astma [19]. Kadangi didelis perimenstruacinės astmos paplitimas tarp astmos ligonių yra opi problema, reikia atlikti klinikinius atsitiktinių imčių tyrimus siekiant įvertinti potencialų apsauginį arba gydomąjį hormoninės kontracepcijos poveikį. Tolesni ilgalaikiai tyrimai reikalingi ir siekiant gauti tolygesnius pakaitinės hormonų terapijos įtakos astma sergančioms moterims rezultatus.

Apibendrinimas

Per pastarąjį dešimtmetį atlikti klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai suteikė žinių apie lytinių hormonų įtaką astmos paplitimui ir klinikinei išraiškai, o tyrimai su gyvūnais praplėtė supratimą apie patogenezinius mechanizmus. Mokslinių tyrimų duomenimis, kiaušidžių hormonai (estrogenai ir progesteronas) skatina, o androgenai (testosteronas ir 5-alfa DHT) slopina įgimto ir įgyto imuninio atsako komponentus, kurių bendra veikla lemia astmos klinikinę išraišką.

Mokslinių tyrimų duomenimis, lytinių hormonų svyravimai skirtingais moters gyvenimo laikotarpiais, tokiais

kaip menarchė, menstruacijos, nėštumas, perimenopauzė bei pomenopauzė, dažnai yra susiję su astmos simptomų paūmėjimais. Nustatyta sąsaja tarp apsauginio SHK poveikio astmos išsivystymui ir klinikinei eigai, tačiau reikalingi tolesni tyrimai siekiant įvertinti SHK kaip prevencinės priemonės naudojimą reprodukcinio amžiaus moterims.

Nėštumo metu astmos klinikinė išraiška gali nekisti arba kisti mažai, tačiau yra rizika, kad atsiradus daugiau bronchinės astmos paūmėjimų padidės komplikacijų rizika motinoms, o tai gali lemti nepageidaujamas neonatalines baigtis, todėl svarbus tęstinis astmos gydymas visą nėštumą. Kiek prieštaringesni yra menopauzės ir astmos sąsajų tyrimų rezultatai. Visgi premenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiu įvykstantis sergamumo astma pokytis ir jo skirtumas tarp lyčių yra neabejotinas – vyrų sergamumas sunkia astma išauga, palyginti su atitinkamo amžiaus moterų, ir toks išlieka tolesniame gyvenime.

Taigi, nors tikslus lytinių hormonų vaidmuo astmos patogenezės molekuliniame lygmenyje dar nėra iki galo išanalizuotas, jų įtaka šiai patologijai yra neabejotina. Tolesni ir išsamesni tyrimai šioje srityje turėtų sudaryti galimybę kurti pažangius, į pacientą orientuotus gydymo metodus.

Gauta: 2022 10 07 **Priimta spaudai:** 2023 01 04

Summary

FROM PUBERTY TO OLD AGE: THE IMPORTANCE OF SEX HORMONES IN THE PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION OF ASTHMA IN WOMEN. A LITERATURE REVIEW

**Jogailė Gudaitė, Gabija Didžiokaitė,
Violeta Kvedarienė**

Bronchial asthma is a disease which changes over the course of a lifetime and is dependent on viruses, triggers and allergens in the environment as well as immune and hormonal cycle.

Objective. To summarize the latest publications on the significance of sex hormones in the pathogenesis of asthma, to review clinical manifestations of asthma in women during various stages of life as well as to analyze the possibilities of laboratory diagnostics in this field.

Literature review. According to research data, starting from puberty the incidence of bronchial asthma among women is higher than in men. This increase in asthma incidence is maintained until around the time of menopause when an opposite shift occurs. The fluctuations of sex hormones during menstruation, pregnancy, perimenopau-

se and postmenopause are associated with the changes in clinical manifestation of bronchial asthma.

In addition, studies of animal models suggest that ovarian hormones upregulate while androgens downregulate various components of the innate and adaptive immunity thus controlling the pathogenetic mechanisms of asthma and determining differences in symptoms of asthma. Moreover, an association between a protective effect of combined oral contraceptives and the development of asthma has been noticed. However, additional studies are required in order to determine if combined oral contraceptives can be used as a preventative measure among women.

Furthermore, laboratory diagnostics are significant to the future research in this field, with the aim of acquiring more uniform data regarding the molecular mechanisms of asthma as well as pursuing new patient-oriented treatment options.

Methods. The search of relevant literature sources was conducted in the “Pubmed” medical database and in the specialized search engine “Google Scholar”. Further selection of publications was done according to the recommendations of the PRISMA statement.

Conclusion. Sex hormones are significant in the pathogenesis of asthma. The fluctuations of the sex hormones influence differences in the incidence rates of asthma between the sexes and determine the variable clinical manifestations over the adult life course in women.

Keywords: asthma, sex hormones, estrogen, progesterone, androgens, menopause.

LITERATŪRA

1. asthma.pdf [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/asthma.pdf>
2. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 19.
3. Most Recent National Asthma Data | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm
4. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 2997.
5. Asthma over the Adult Life Course - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#/content/playContent/1-s2.0-S0272523118301205?returnurl=https%3F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272523118301205%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
6. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Sex hormones, gender and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 488–94.
7. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* [Internet]. European Respiratory Society; 2021 [cited 2022 Jul 10]; 30. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/30/162/210067>
8. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57–65.
9. Bhallamudi S, Connell J, Pabelick CM, Prakash YS, Sathish V. Estrogen receptors differentially regulate intracellular calcium handling in human nonasthmatic and asthmatic airway smooth muscle cells. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318: L112–24.
10. Newcomb DC, Cephus JY, Boswell MG, Fahrenholz JM, Langley EW, Feldman AS, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1025–1034.e11.
11. Hormonal Effects on Asthma, Rhinitis, and Eczema - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#/content/playContent/1-s2.0-S2213219822003452?returnurl=https%3F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2213219822003452%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
12. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 30.
13. Didžiokaitė G, Biliūtė G, Bagdonaitė L, Kvedarienė V. Nevaisingumo diagnostinės galimybės ir galimas patofiziologinis ryšys su bronchine astma. *Laboratorinė medicina* 2021; 23: 39–43.
14. Jain R, Ray JM, Pan J, Brody SL. Sex Hormone-Dependent Regulation of Cilia Beat Frequency in Airway Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol. American Thoracic Society - AJRCMB* 2012; 46: 446–53.
15. Hellings PW, Vandekerckhove P, Claeys R, Billen J, Kasran A, Ceuppens JL. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(10):1457–63.
16. Blanquart E, Laffont S, Guéry J-C. Sex hormone regulation of innate lymphoid cells. *Biomed J* 2021; 44: 144–56.
17. Bulkhi AB, Shepard KV, Casale TB, Cardet JC. Elevated testosterone is associated with decreased likelihood of current asthma regardless of sex. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3029–35.e4.
18. Han Y-Y, Yan Q, Yang G, Chen W, Forno E, Celedón JC. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalizations, and lung function in British adults. *Thorax* 2020; 75: 849–54.
19. Han Y-Y, Forno E, Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of U.S. Adults. *Am J Respir Crit Care Med. American Thoracic Society - AJRCCM* 2020; 201: 158–66.
20. Thornton J, Lewis J, Lebrun CM, Licskai CJ. Clinical characteristics of women with menstrual-linked asthma. *Respir Med* 2012; 106: 1236–43.
21. Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D. Airway Inflammation in Premenstrual Asthma. *J Asthma. Taylor & Francis*; 2002; 39: 517–22.
22. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, Calhoun W, Castro M, et al. Characteristics of Perimenstrual Asthma and Its Relation to Asthma Severity and Control: Data From the Severe Asthma Research Program. *CHEST. Elsevier*; 2013; 143: 984–92.
23. Unique Aspects of Asthma in Women - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#/content/playContent/1-s2.0-S0272523121004354?returnurl=https%3F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272523121004354%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
24. Dratva J, Schindler C, Curjuric I, Stolz D, Macsali F, Gomez FR, et al. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: Results from the population-based SAPALDIA 2 cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 823–9.
25. Nwaru BI, Tibble H, Shah SA, Pillinger R, McLean S, Ryan DP, et al. Hormonal contraception and the risk of severe asthma exacerbation: 17-year population-based cohort study. *Thorax. BMJ Publishing Group Ltd*; 2021; 76: 109–15.
26. Nwaru BI, Pillinger R, Tibble H, Shah SA, Ryan D, Critchley H, et al. Hormonal contraceptives and onset of asthma in reproductive-age women: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 438–46.
27. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C,

- Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509–17.
28. Ali Z, Ulrik CS. Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 53–60.
29. Baghlaf H, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes among women with asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Taylor & Francis; 2019; 32: 1325–31.
30. Blais L, Kettani F-Z, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013; 28: 908–15.
31. Mendola P, Männistö TI, Leishear K, Reddy UM, Chen Z, Laughon SK. Neonatal health of infants born to mothers with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 85–90.e1–4.
32. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf [Internet]. [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
33. Mishra GD, Dobson AJ. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study. *Menopause* 2012; 19: 549–55.
34. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495–501.
35. Hong YS, Park HY, Chang Y, Jang EH, Zhao D, Kim S, et al. Stages of menopause and abnormal lung function: a cross-sectional study of middle-aged women. *Menopause* 2021; 28: 811–8.
36. Zein JG, Dweik RA, Comhair SA, Bleecker ER, Moore WC, Peters SP, et al. Asthma Is More Severe in Older Adults. *PLOS ONE*. Public Library of Science 2015; 10: e0133490.
37. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society - AJRCCM 1995; 152: 1183–8.
38. Hormone Replacement Therapy and Risk of Severe Asthma Exacerbation in Perimenopausal and Postmenopausal Women: 17-Year National Cohort Study - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S2213219821002956?returnurl=https%3F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2213219821002956%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
39. Triebner K, Johannessen A, Puggini L, Benediktsdóttir B, Bertelsen RJ, Bifulco E, et al. Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 50–57.e6.
40. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society - AJRCCM 2008; 178: 218–24.
41. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 28.
42. Wasti B, Chen Z, He Y, Duan WT, Liu S-K, Xiang X-D. Role of Sex Hormones at Different Physiobiological Conditions and Therapeutic Potential in MBD2 Mediated Severe Asthma. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 7097797.