

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная

Драпкина О.М., Ким О.Т.

ФГБУ "Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Пол влияет на многие аспекты существования человека, в т.ч. и на его здоровье. Продолжительность жизни — один из самых показательных примеров различий между полами. Установлено, что практически во всем мире женщины живут дольше мужчин, но разрыв в продолжительности жизни значительно варьирует от страны к стране. В обзоре обсуждаются эволюционные механизмы, обуславливающие эту разницу и потенциальные стратегии увеличения продолжительности жизни мужчин. Также рассматриваются вероятные процессы, приводящие к специфичной для пола заболеваемости.

Ключевые слова: пол, гендер, продолжительность жизни, эволюция, генетика, половые хромосомы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/06-2023

Рецензия получена 25/07-2023

Принята к публикации 23/08-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary

Drapkina O. M., Kim O. T.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Sex affects many aspects of a person's existence, including health. Life expectancy is one of the most telling examples of differences between the sexes. Almost all over the world, women have been found to live longer than men, but the gap in life expectancy varies considerably from country to country. The review discusses the evolutionary mechanisms behind this difference and potential strategies for increasing male life expectancy. Likely processes leading to sex-specific morbidity are also considered.

Keywords: sex, gender, lifespan, evolution, genetics, sex chromosomes.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

*Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 30/06-2023

Revision Received: 25/07-2023

Accepted: 23/08-2023

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ООН — Организация объединённых наций, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПЖ — продолжительность жизни.

Введение

Половые и гендерные различия отмечены как в продолжительности жизни (ПЖ) и заболеваемости, так и в клинической картине болезней, обращении за медицинской помощью и приверженности к лечению. Тем более удивительно, что медицинское сообщество только недавно стало

учитывать пол и гендер как важную переменную на пути к персонализированной медицине [1].

Пол и гендер — неравнозначные понятия. Пол определяется различием набора половых хромосом, специфичной для каждого пола экспрессией генов, локализованных на аутосомах, и особенностями гормонального статуса. Они приводят к очевидным

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: olgakimt06@gmail.com

[Драпкина О.М.* — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О.Т. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гендерный разрыв в продолжительности жизни наблюдается почти по всем мире. Он обусловлен рядом биологических, психологических и социальных факторов, характерных для каждого пола.

Что добавляют результаты исследования?

- Выводы из большинства гипотез согласуются в том, что повышенная мужская смертность — устойчивое биологическое явление. Однако величина гендерного разрыва может быть сокращена путем увеличения социальной поддержки и минимизации стрессовых воздействий.

Key messages

What is already known about the subject?

- There is a gender gap in life expectancy almost everywhere in the world. It is caused by a number of biological, psychological and social factors specific to each sex.

What might this study add?

- The conclusions from most hypotheses are consistent in that increased male mortality is a persistent biological phenomenon. However, the magnitude of the gender gap can be reduced by increasing social support and minimizing stress.

различиям в размере и составе тела, физиологии и патофизиологии заболеваний. Гендер — это совокупность социально-культурных ролей и моделей поведения. Он определяет набор факторов риска, риск заболеваний, связанных с образом жизни, частоту обращения за медицинской помощью и характер приверженности к лечению. В медицине пол и гендер тесно связаны. С одной стороны, в большинстве случаев пол определяет гендерное поведение. С другой, — гендерные роли могут привести к эпигенетическим модификациям, модулирующим биологический фенотип [2].

Разница в ПЖ мужчин и женщин характерна для большинства стран мира. Особенно большой разрыв отмечается в странах Восточной Европы, где он достигает 10-ти и более лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее важной патологией среди других хронических неинфекционных заболеваний, поэтому понимание причин большей/меньшей ПЖ имеет важное значение для профилактики, последующего лечения и улучшения качества жизни для обоих полов.

В первой части этого обзора мы анализируем основные эволюционные гипотезы, объясняющие различия между полами в ПЖ и заболеваемости.

Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и E-library, по ключевым словам: "Sex/gender differences in lifespan", "Sex/gender differences in mortality", "Sex/gender+evolution", "Половые/гендерные различия в ПЖ", "Половые/гендерные различия в смертности", "Пол/гендер+эволюция" во временном промежутке 2010-2023гг. Помимо этого, в обзор были включены фундаментальные публикации более раннего периода. Также анализировались статистические показатели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Организации объединённых наций (ООН), Росстата, данные проектов Global Burden Disease, The

Human Mortality Database и базы генетической информации.

Результаты

Биологические различия

Фундаментальные различия между полами закладываются с момента зачатия, когда яйцеклетка сливается со сперматозоидом, несущим X- или Y-хромосому. Это ведет к различиям на молекулярном уровне, которые сохраняются на протяжении всей жизни. Кариотип XX определяет развитие по женскому типу, а XY — по мужскому [3].

X-хромосома значительно больше по размеру (156 млн нукл. осн.), несет >1000 генов, кодирующих белок, по сравнению с Y-хромосомой (57 млн нукл. осн.), содержащей около 120 из 20000-22000 генов в геноме человека. На X-хромосоме сосредоточено непропорционально большое количество генов, ответственных за врожденный и адаптивный, в том числе и противоопухолевый, иммунитет, а также нервно-психические функции¹. Y-хромосома несет гены, не имеющие гомологов на X-хромосоме (напр., ген *SRY*, определяющий развитие организма по мужскому типу, члены семейства *DAZ* и *TSPY*) или несущие функциональные различия со своими X-сцепленными гомологами (напр., *XKRX* против *XKRY* или *HSFX1* и *HSFX2* против *HSFY1* и *HSFY2*)¹.

X-хромосома человека содержит 10% всех микроРНК, обнаруженных на сегодняшний день в геноме человека. Они представляют собой некодирующую РНК, регулирующую посттранскрипционную экспрессию генов. Учитывая их регуляторную функцию, предполагается, что нарушения в работе микроРНК задействованы в формировании специфичных для пола фенотипов заболеваний [4].

¹ Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. <https://atlasgeneticsoncology.org/chromosome-explorer/X/genes>.

Для Y-хромосомы характерна высокая мутабельность. Она передается исключительно через сперматозоиды, которые подвергаются множественным клеточным делениям во время гаметогенеза. Каждое деление несет дополнительную вероятность для накопления мутаций. Окислительный стресс, вызванный неблагоприятными факторами окружающей среды, также увеличивает вероятность повреждения ДНК [5].

Вероятно, самое большое различие между полами задается расположенным на Y-хромосоме геном *SRY*, запускающим развитие семенников у мужчин. Последующая выработка тестостерона эпигенетически модифицирует развитие тканей и нервных путей, программируя, таким образом, различия в анатомии, физиологии, нервно-психических функциях и восприимчивости к заболеваниям [6].

Сочетание генетических и гормональных различий достигает кульминации в двух разных биологических системах у мужчин и женщин, что выражается в различиях в предрасположенности к заболеваниям, проявлениях и реакции на лечение [2].

Гендерный разрыв в странах мира

Половые различия в ПЖ — одна из самых устойчивых черт человеческой биологии. Практически во всем мире женщины живут дольше мужчин².

При анализе базы данных смертности The Human Mortality Database³, содержащей наиболее полные демографические данные о населении из 41 страны с различными уровнями экономического развития, можно выделить два ключевых момента. Во-первых, женщины имели большую ПЖ на протяжении всех известных периодов в каждой из стран. Во-вторых, со временем гендерный разрыв постепенно увеличивался: если раньше женщины имели небольшое преимущество в ПЖ, то за последнее столетие оно значительно выросло.

Согласно данным ВОЗ, в 2019г, наименьший гендерный разрыв в ожидаемой ПЖ (ОПЖ) наблюдался в Боливии, Брунее, Бахрейне и Пакистане — в среднем, женщины в этих странах живут на 2 года дольше мужчин. Максимальная разница отмечена в Беларуси (9,9 лет), России (9,8 лет), Украине (9,8 лет) и Эсватини (9,8 лет). В первых 10-ти странах с самой высокой ОПЖ гендерный разрыв составляет от 5,4 (Япония) до 3 лет (Норвегия). Исключением, при котором ОПЖ мужчин выше или равна женской, являются Катар (-1,4 года) и Афганистан (-0,1 года)². Однако стоит отметить расхождения, которые наблюдаются в данных из разных источников (ВОЗ³, Всемирный банк⁴, ООН⁵). Вероятно, это объясняется неполной отчетностью в не-

которых регионах и различиях в страновых стандартах сбора статистических данных.

По данным Росстата, в 2019г⁶ средняя ОПЖ для обоих полов в РФ составляла 73,2 года со значительными вариациями между регионами. Минимальный гендерный разрыв в 2019г наблюдался в субъектах с самой высокой ОПЖ — Северокавказском федеральном округе и городах федерального значения (от 4,75 до 6,94 лет). Наибольшая разница отмечалась в Новгородской области (11,91 лет), Республике Марий Эл (11,89 лет), Курганской области (11,82 лет). В целом, бóльший гендерный разрыв был характерен для субъектов с минимальными по стране показателями ОПЖ.

Анализ статистических данных показывает, что гендерный разрыв существует во всех странах, и, по-видимому, во все известные исторические периоды. Однако разница в его величине между разными странами указывает на то, что она не обусловлена исключительно биологическими факторами и значительно модифицируется влиянием политических, экономических и социальных факторов.

Соотношение полов на протяжении жизни

Соотношение мужчин и женщин в популяции давно интересует демографов и эволюционных биологов. В настоящее время в мире на 100 женщин приходится 101,7 мужчин⁷. Пропорция 1:1 является эволюционно стабильной стратегией и характерна для большинства видов с половым размножением [7]. Но количество лиц мужского и женского пола значительно меняется в разных возрастных категориях.

Соотношение полов при зачатии остается малоизученной областью. В научной литературе часто утверждается, что ориентировано на мужчин. Гораздо меньшее количество исследователей утверждает, что оно является нейтральным или смещено в сторону женского пола. Наиболее полное на сегодняшний день исследование траектории соотношения полов во время внутриутробного периода, показало, что количество зачатых мальчиков и девочек является примерно одинаковым. Однако женская смертность во внутриутробном периоде превышает мужскую, что ведет к большему количеству мальчиков при рождении [8].

Согласно отчету ООН "Мировые демографические перспективы" (2019г) в мире соотношение полов при рождении составляет примерно 105-106

² Life expectancy and Healthy life expectancy. Data by country <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>.

³ <https://www.mortality.org/>.

⁴ <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?end=2020>.

⁵ <https://ourworldindata.org/explorers/population-and-demography?tab=table&facet=none&Metric=Life+expectancy&Sex=Both+sexes&Age+group=At+birth&Projection+Scenario=None>.

⁶ rosstat.gov.ru.

⁷ United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1. <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.

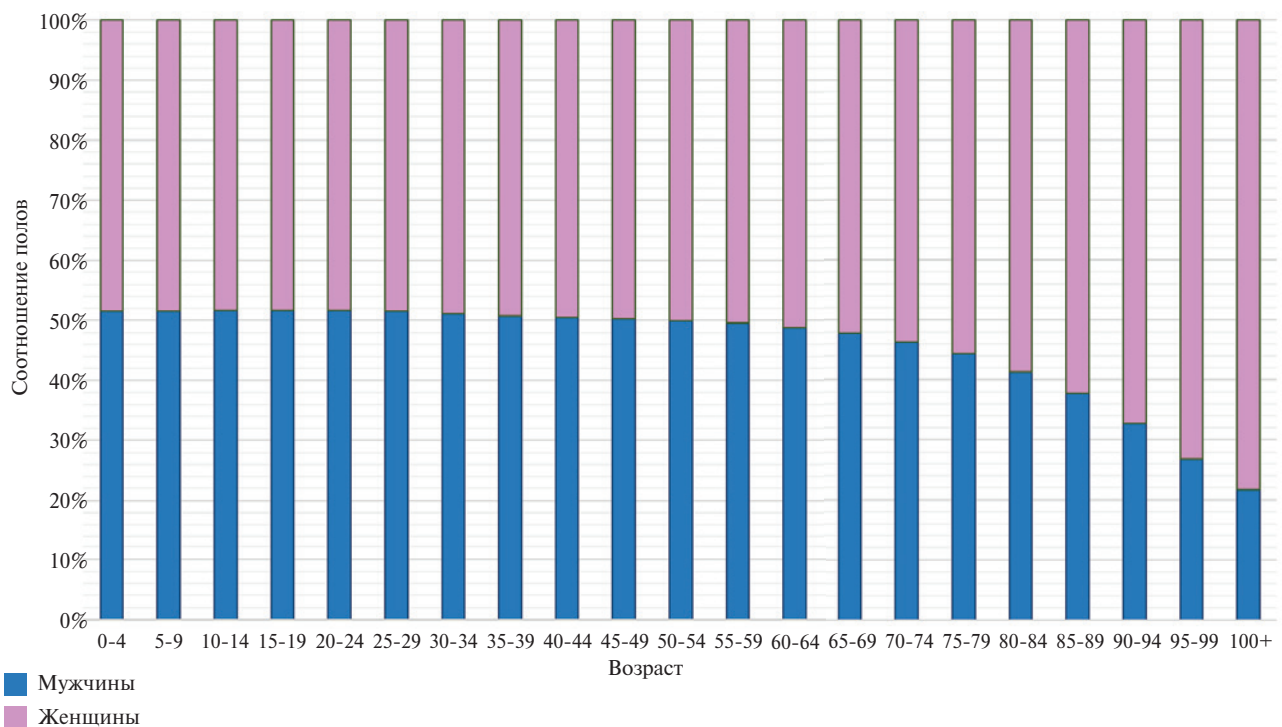


Рис. 1 Соотношение полов в разных возрастных группах (данные World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1.).

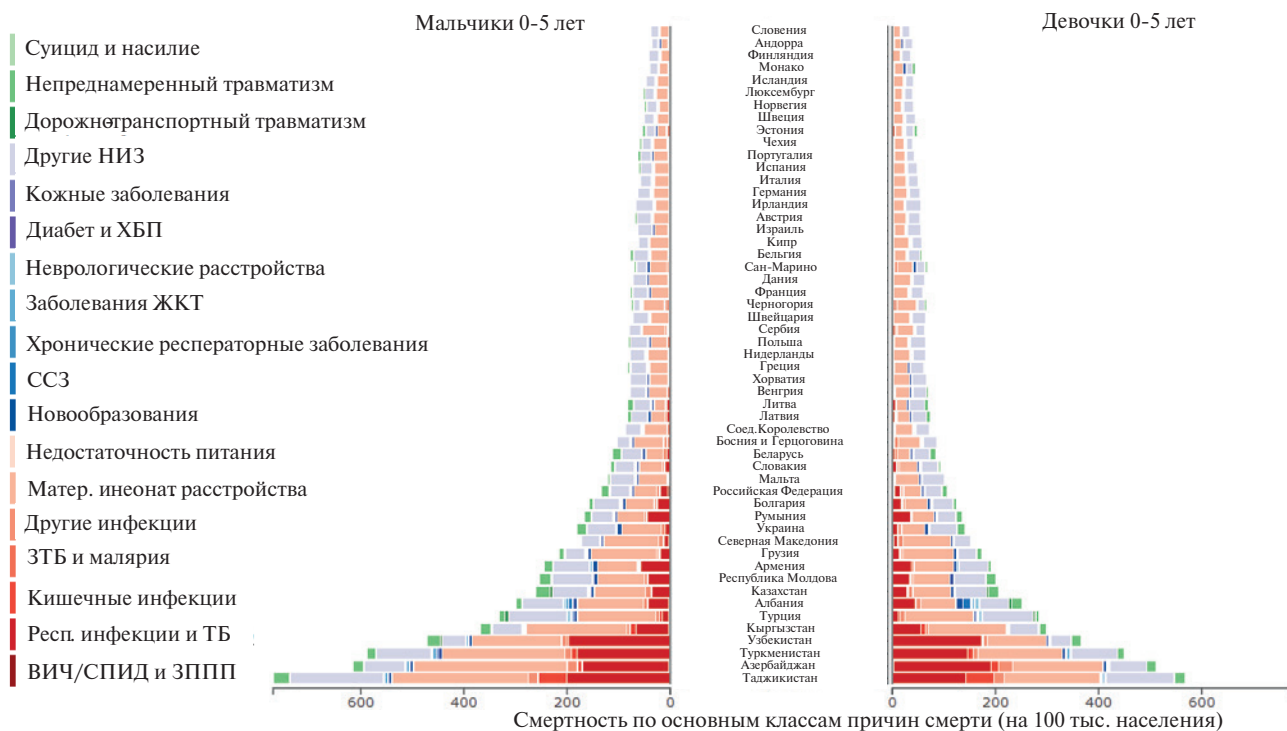


Рис. 2 Причины смерти детского населения в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

мальчиков на 100 девочек⁴. Исключение составляют Индия, Китай, Южная Корея, Вьетнам и некоторые страны Северной Африки и Восточной Европы, где эти показатели более асимметричны, чем могло бы происходить естественным путем. По-

добный перекоп может указывать на селективный аборт и инфантицид по признаку пола [9].

С увеличением возраста соотношение полов становится более сбалансированным и в возрасте 50-54 лет составляет примерно 50:50. После этого

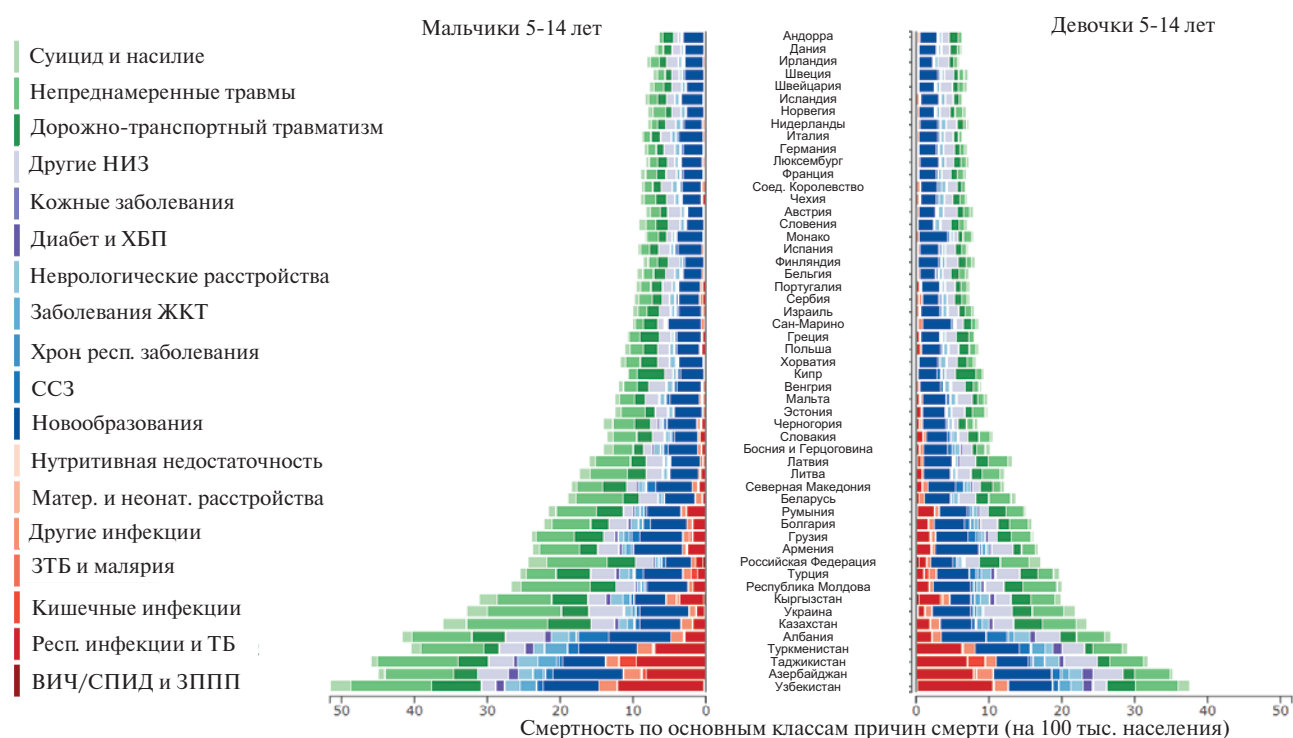


Рис. 3 Причины смерти детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

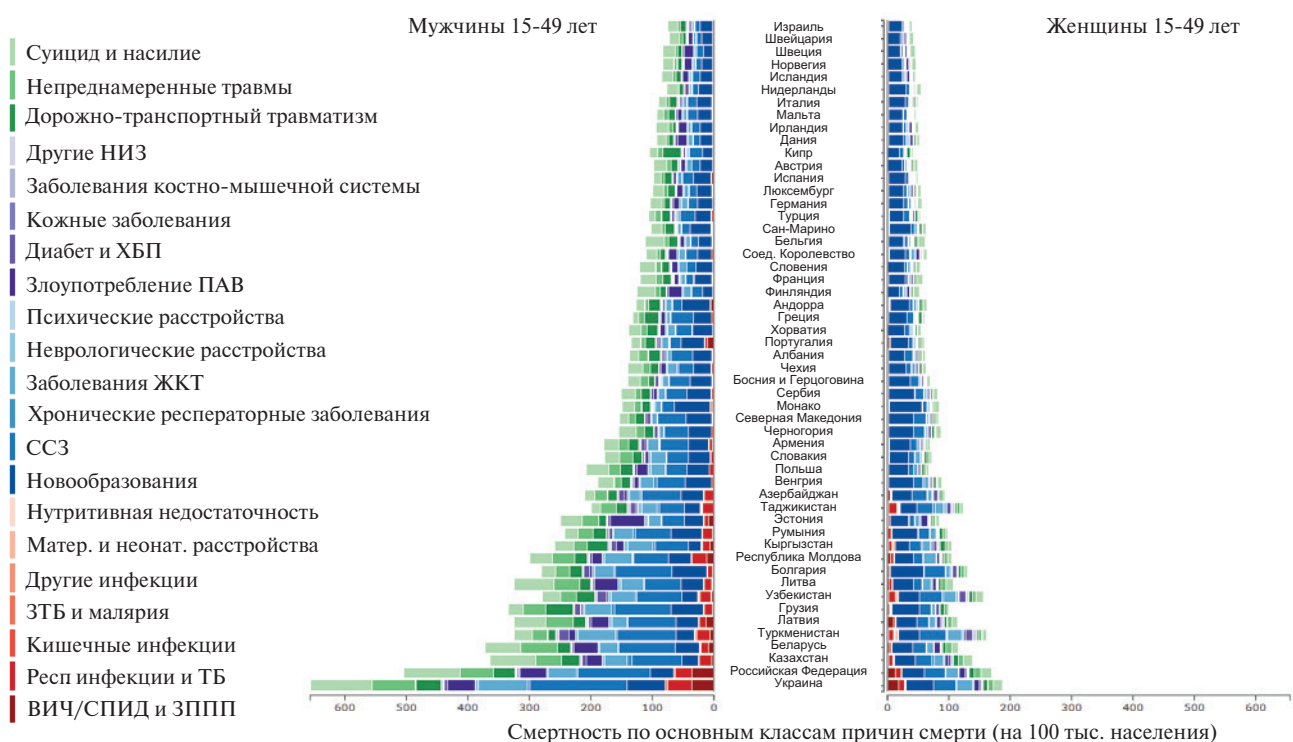


Рис. 4 Причины смерти подросткового и взрослого населения (15-49 лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

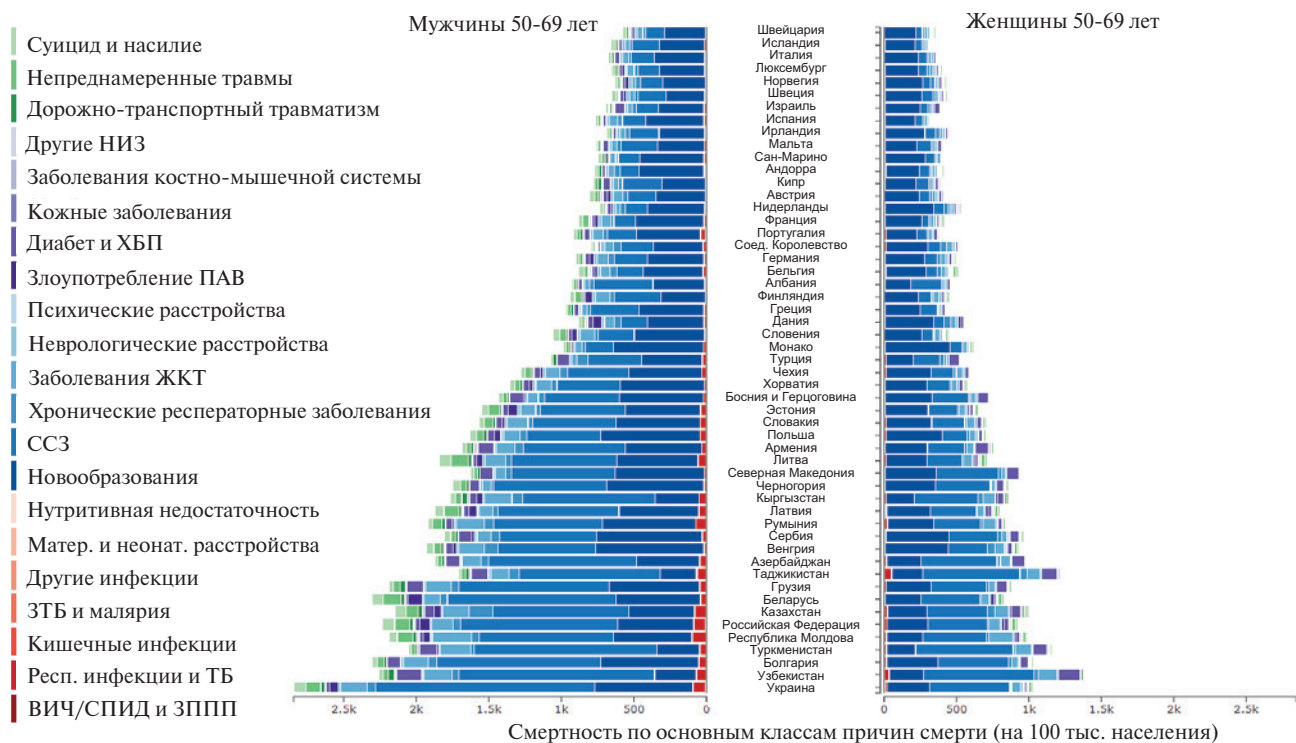


Рис. 5 Причины смерти взрослого населения (50-69 лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

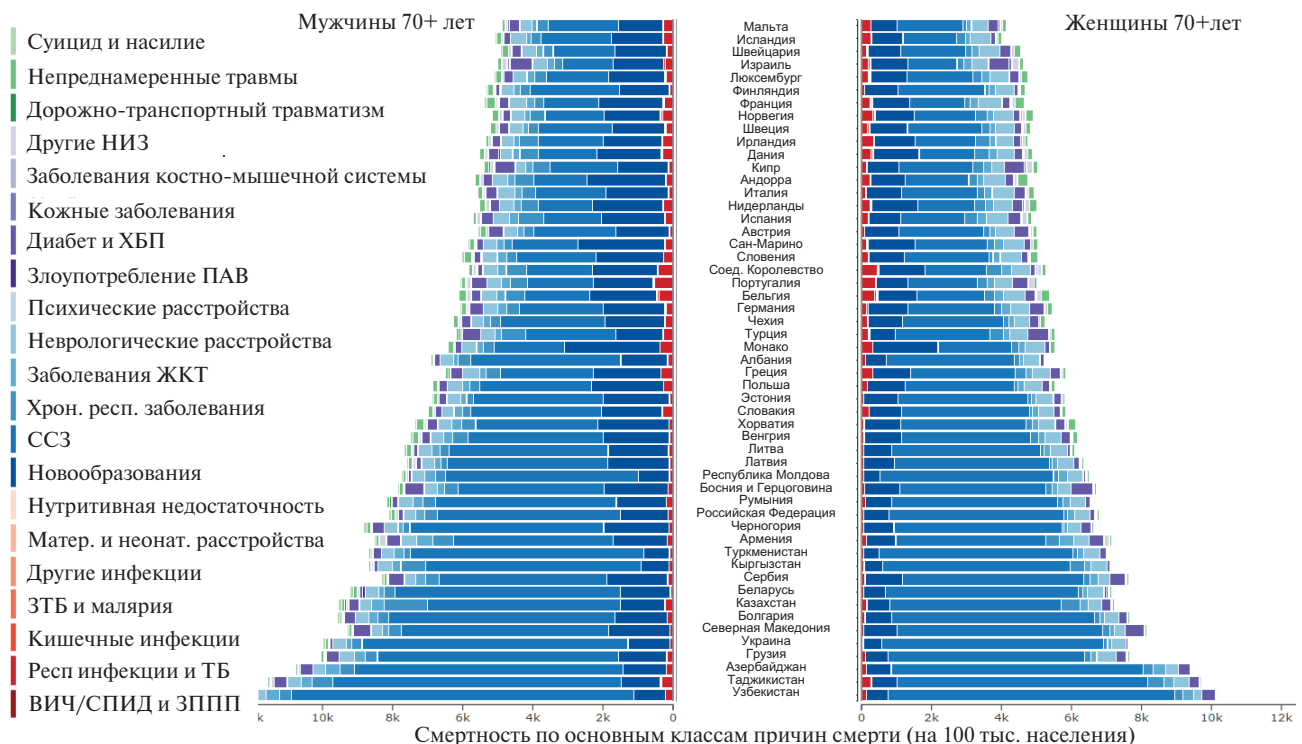


Рис. 6 Причины смерти взрослого населения (70+ лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

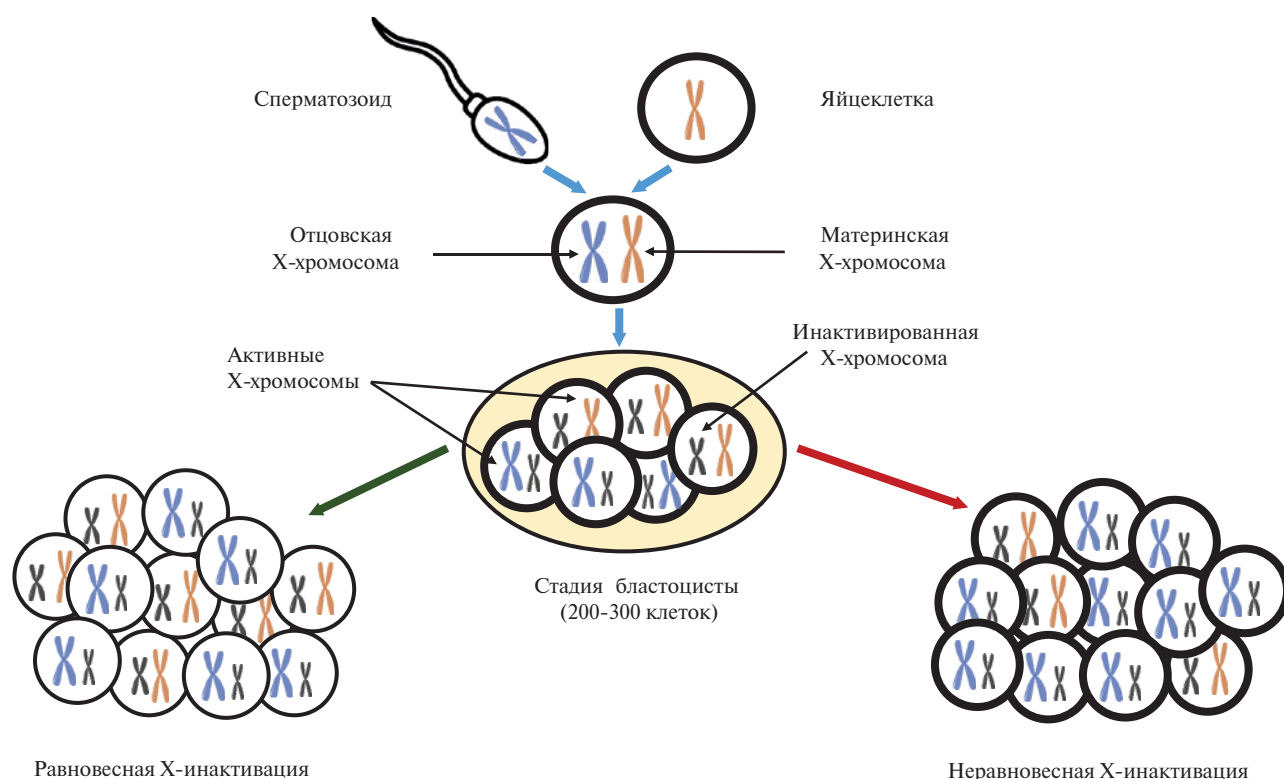


Рис. 7 Схема инактивации X-хромосомы.

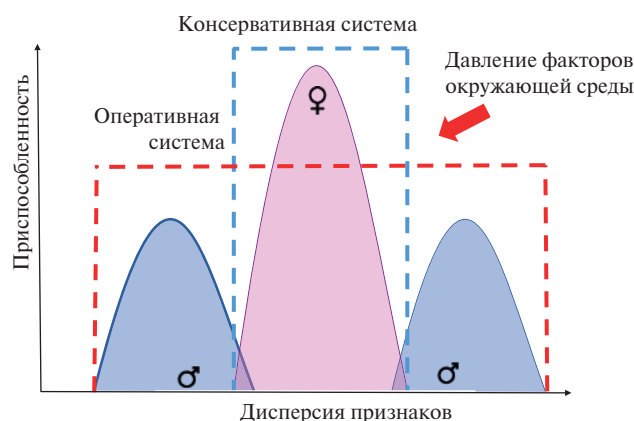


Рис. 8 Схема взаимодействия оперативно-консервативных подсистем.

периода соотношение меняется на противоположное тому, что было в детстве. В возрастной категории 90-94 лет количество женщин превышает мужчин в 2 раза, а после 100 лет — в 4 раза⁴ (рисунок 1).

Подобное изменение соотношения полов происходит из-за повышенной мужской смертности в течение всей жизни. Согласно данным Global Burden Disease (на примере Европейского региона ВОЗ, 2019г) в возрасте до 5-ти лет мужская смертность значительно превышает женскую в категориях "материнские и неонатальные расстройства", "респираторные инфекции и туберкулез", "кишечные инфекции" и "непреднамеренные травмы" (рисунок 2)⁸.

⁸ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.

В период с 5 до 14 лет наблюдается повышенная мужская смертность от инфекционных заболеваний, непреднамеренных травм, неоплазий, насилия и самоубийств (рисунок 3).

В возрасте от 15 до 49 лет существенно возрастает мужская смертность от непреднамеренных травм, самоубийств и насилия, неоплазий, заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем (рисунок 4).

В возрасте 50-69 лет основными причинами смерти у обоих полов становятся заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, злокачественные опухоли и диабет со значительным уклоном в сторону мужского пола (рисунок 5).

В возрасте >70 лет сердечно-сосудистые и онкологические заболевания становятся основной причиной смерти у обоих полов, смертность от неврологических расстройств преобладает у женского пола (рисунок 6).

При анализе имеющейся статистической информации можно сделать вывод, что на количество мужчин и степень их дожития влияют различные факторы, зависящие от возраста. Мужчины чаще погибают от внешних причин, заболевания у них чаще и раньше приводят к смертельному исходу, что и ведет к гендерному разрыву. В настоящее время существует несколько гипотез, призванных дать объяснение меньшей продолжительности жизни мужчин, а также некоторым специфичным для пола особенностям заболеваемости.

Гипотеза незащищенной X-хромосомы

Одной из самых популярных версий, объясняющих, почему мужчины живут меньше женщин, является гипотеза незащищенной X-хромосомы. Она основана на трех постулатах эволюционной генетики: а) случайные мутации скорее вредны, чем полезны; б) большинство вредных мутаций имеют низкую частоту; в) вредные мутации обычно частично рецессивны [10]. В этих условиях вторая X-хромосома у самок позволяет корректировать отклонения в работе первой, чего не может произойти у самцов с карiotипом 46XY. Классическим примером является X-сцепленное рецессивное наследование, характерное для нарушений цветового зрения (дальтонизм), мышечной дистрофии Дюшенна, гемофилии А и В и ряда других, более редких заболеваний. Оно ведет к фенотипическому проявлению болезни у мужчин и у женщин, гомозиготных по мутантному гену [11]. На самом деле, анализ ПЖ самцов и самок 229 видов животных, от *Homo sapiens* до беспозвоночных, показал, что гомогаметный пол (имеющий две одинаковые половые хромосомы) в среднем живет на 17,6% дольше [12]. Защитная роль 2-ой X-хромосомы была также продемонстрирована в опыте с инбредным (близкородственным) скрещиванием *Drosophila melanogaster*. Инбридинг снижает жизнеспособность потомства за счет повышения вероятности перехода патогенных рецессивных мутаций в гомозиготное состояние. В этом опыте ПЖ самок сократилась в большей степени, чем у самцов, что свидетельствует о нейтрализации защитного эффекта 2-ой X-хромосомы [13]. Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что гендерный разрыв существует не только у людей, но и у многих животных, как в живой природе, так и в условиях эксперимента, следовательно, он в определенной степени обусловлен биологическими причинами.

Неравновесная инактивация X-хромосомы

В начале эмбрионального развития женского организма в клетках происходит инактивация одной из копий X-хромосом. Этот эпигенетический процесс необходим для коррекции разницы в дозировке генов, обусловленной разным количеством X-хромосом. Инактивированная X-хромосома упаковывается в гетерохроматин и становится транскрипционно неактивной. Родительские хромосомы имеют одинаковую вероятность случайной инактивации, что приводит к соотношению примерно 50:50 клеток, экспрессирующих либо отцовскую, либо материнскую X-хромосому. Все потомство этих исходных клеток будет поддерживать инактивацию одной и той же хромосомы, что приводит к фенотипической мозаичности клеток [14]. Однако у человека ~15-30% генов инактивируются неравномерно, что может привести к фенотипическому проявлению X-сцепленных мутаций у женщин или напротив, биллельной экспрессии некоторых генов (рисунок 7).

Накапливаются доказательства того, что неравновесная инактивация X-хромосомы обуславливает меньшую заболеваемость женщин инфекционными и онкологическими заболеваниями. Вместе с тем, тот же механизм может формировать большую их предрасположенность к аутоиммунным и нервно-психическим расстройствам [15, 16]. Вероятно, что неравновесная активация X-хромосомы лежит в основе специфической для каждого пола заболеваемости.

Гипотеза "материнского проклятия"

Мутации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) приводят к нарушению энергетических функций в клетках. При половом размножении митохондриальная ДНК наследуется исключительно от матери, поскольку митохондрии сперматозоидов разрушаются яйцеклеткой после оплодотворения. Если митохондриальные мутации затрагивают оба пола, они не повлияют на жизнеспособность популяции, поскольку будут отсеяны путем естественного отбора. Однако, если мутации губительны для самцов, но полезны, нейтральны или менее вредны для самок, (как например, мутации, уменьшающие подвижность сперматозоидов), они не будут отсеиваться отбором, и начнут накапливаться в мужской популяции. Они не приведут к раннему летальному исходу, но могут снижать ПЖ самцов или их способность к размножению. Такой эффект называют "материнским проклятием" [17, 18]. С ним связывают сохранение мутации, вызывающей наследственную оптическую невропатию Лебера у французских канадцев на протяжении почти 300 лет, а также некоторые формы мужского бесплодия [19, 20]. Хотя этот эффект выявлен для небольшого количества заболеваний, вероятно, что он может вносить определенный вклад в меньшую ПЖ мужчин.

"Токсичная" Y-хромосома

Под этим термином объединены гипотезы, предполагающие, что Y-хромосома или отдельные продукты деятельности генов, расположенных на ней (половые гормоны), отрицательно влияют на здоровье мужчин.

Накапливаются свидетельства о том, что половые гормоны, прямо или опосредованно, модулируют ПЖ. Ветеринары и фермеры давно отметили, что кастрация увеличивает ПЖ лабораторных грызунов, овец, собак и кошек. Кроме того, у кастрированных баранов отмечалось замедление эпигенетического возраста, в среднем, на 3,1 месяца по сравнению с интактными самцами (ПЖ овец 10-12 лет) [21].

Схожие результаты были обнаружены у человека. ПЖ стерилизованных мужчин, находящихся в психиатрических учреждениях, была выше, чем у интактных пациентов (70,7 vs 64,7 лет) [21]. Чем раньше было проведено вмешательство, тем сильнее был выражен эффект продления жизни [22]. ПЖ евнухов, живших при императорском дворе

династии Чосон (XIV-XX веков н.э.) на 15-20 лет превышала ПЖ интактных мужчин с аналогичным социально-экономическим статусом [23], хотя этого не отмечалось среди оперных певцов-кастратов XV-XIX веков [21].

Существуют гипотезы, что высокий уровень тестостерона увеличивает репродуктивный успех мужчин за счет повышения внутривидовой агрессивности самцов и конкурентоспособности в борьбе за обладание самкой, но отрицательно влияет на ПЖ за счет иммуносупрессивного эффекта. Негативная роль тестостерона в отношении отдельных иммунных функций может быть связана с его ролью в обеспечении перераспределения пластических и энергетических ресурсов между иммунной и генеративной системами. Таким образом опосредуется дорогостоящий эволюционный компромисс выживание/репродукция [24-26].

В то же время в других исследованиях отмечена противоречивая связь низкого уровня тестостерона и роста смертности от ССЗ и от всех причин [27, 28]. Возможное объяснение этого противоречия состоит в том, что наличие факторов риска ССЗ (ожирение, метаболический синдром, курение и т.д.) само по себе может снижать уровень тестостерона [25, 29, 30].

Появляются данные, что не только продукты отдельных генов (половые гормоны), но и морфология самой Y-хромосомы может отрицательно влиять на ПЖ ее носителей. Y-хромосома почти полностью состоит из транспозонов — мобильных участков ДНК. Они не несут в себе информацию об аминокислотных последовательностях белков, но способны передвигаться и размножаться в пределах генома, вызывая хромосомные aberrации. Установлено, что с возрастом активность транспозонов растет, что увеличивает мутационную нагрузку на геном, и, возможно, способствует более быстрому старению самцов [31].

Вышеперечисленные механистические гипотезы предполагают, что повышенная мужская смертность — явление общебиологическое и неотвратимое. Однако остается вопрос, почему существуют такие значительные различия между странами и даже отдельными регионами.

Гипотеза бабушки

Гипотеза бабушки была выдвинута для объяснения, почему самки человека, в отличие от большинства других видов, живут еще несколько десятилетий после окончания репродуктивного периода. По этой гипотезе, в определенный момент жизни, женщине становится выгоднее не рожать самой, а перенаправить силы на заботу о внуках. Помощь своим детям обеспечивала большую выживаемость внуков, увеличивая шансы на сохранение и дальнейшую передачу генов. Таким образом, естественный отбор благоприятствовал бабушкам, живущим долгой и полноценной жизнью по завершении репродуктивного возраста [32].

В исследовании, включившем почти 6000 детей и >1000 их бабушек, наличие бабушки по материнской линии увеличивало шансы на рождение большего количества и выживание детей от 2 до 7 лет. Этот благотворный эффект был ярко выражен для семей, которые жили вместе или рядом с бабушками. Чем дальше жила бабушка, тем меньше ощущалось ее "жизнеспасающее" влияние. Оптимальным возрастом для становления бабушкой был период от 50 до 75 лет, более старший возраст, напротив, ассоциировался с меньшей выживаемостью внуков, поскольку бабушки с более слабым здоровьем "оттягивали" на себя часть ресурсов семьи. Примечательно, что наличие бабушек по отцовской линии, напротив, снижало шансы на выживание внуков. Авторы связывают это явление с более старшим возрастом бабушек по отцовской линии, поскольку мужчины традиционно женились на женщинах младше себя [33]. В то же время, это может объясняться эффектом неопределенности отцовства и родственного отбора. Иными словами, бабушки со стороны матери больше уверены в родстве со своими внуками, что увеличивало вероятность инвестиций в них [34]. Математическое моделирование жизненного цикла обезьяноподобного предка с поправкой на наличие бабушек показало, что наличие 1% бабушек за 60-80 тыс. лет увеличило бы ПЖ в популяции почти в 2 раза [35].

Экстраполяция гипотезы бабушки на мужчин предполагает, что забота о потомстве — эволюционно выгодная стратегия для продления жизни. При исследовании "Голубых зон" (регионов с самой высокой концентрацией долгожителей) было выявлено несколько общих закономерностей, среди которых семейные узы были одним из самых важных факторов долгой жизни [36]. Отмечено, что между количеством детей и риском смерти родителей от всех причин имеется нелинейная, J-образная кривая связи, где риск был минимальным при наличии 3-4 детей, и повышался как при бездетности, так и при наличии ≥5 детей [37]. Защитный эффект родительства касался не только женщин, но и мужчин, причем как биологических, так и приемных родителей [38].

Это свидетельствует о том, что физиологические процессы, связанные с деторождением, только частично объясняют связь между рождением детей и риском смерти. Наличие семьи и детей может снизить стремление мужчины к рискованному поведению, мотивировать к здоровому образу жизни, повысить физическую и умственную активность, а в более старшем возрасте — обеспечить поддержку, и как следствие — увеличить ПЖ.

Эволюционная теория пола В. А. Геодакяна

Существование полового размножения уже долгое время представляет загадку для ученых. Во-первых, оно обеспечивает меньшее количество потомков по сравнению с бесполом спосо-

Таблица 1

Свойства оперативной и консервативных систем

Оперативная система (эволюционный авангард, мужской пол)	Консервативная система (эволюционный арьергард, женский пол)
Меньший родительский вклад	Большой родительский вклад
Сильная связь с окружающей средой и большая чувствительность к ее изменениям	Меньшая чувствительность к изменениям окружающей среды
Генотипическая адаптация	Фенотипическая адаптация
Большая частота мутаций	Меньшая частота мутаций
Большая изменчивость	Меньшая изменчивость
Активное поисковое (рискованное) поведение	Осторожное поведение
Избыточность, подвижность и малый размер мужских гамет	Стационарность и крупный размер гамет
Сохранение репродуктивной способности на протяжении всей жизни	Репродуктивная способность ограничена
Меньшая ценность для популяции	Большая ценность для популяции

бом. Во-вторых, при половом размножении каждый родитель передает потомку только половину своих генов, а при бесполом — все свои гены. В-третьих, половой способ требует затрат энергии, времени и сил для поиска подходящего партнера. В-четвертых, у многих животных он ограничен наиболее благоприятным временем года. Тем не менее, половое размножение в настоящее время является почти универсальным методом размножения эукариот [39]. Закономерно возникает вопрос — какие эволюционные преимущества он несет?

Отмечено, что половой способ размножения характерен для сред со значительной изменчивостью условий и популяций с большой плотностью, в которых поиск партнера требует меньше затрат. Существующее множество гипотез (Фишера-Мюллера, Красной Королевы и др.) сводится к преимуществам комбинирования генов — обеспечению генетического разнообразия, нейтрализации вредных мутаций и снижению инбредной депрессии [40].

Однако помимо вышеперечисленных двух способов, существует гермафродитное размножение, которое обеспечивает большее генетическое разнообразие и количество потомства даже в условиях низкой плотности популяции. Такой способ характерен для многих видов растений (в этом случае используется термин "двудомность"), среди животных встречается у беспозвоночных и рыб. Горизонтальный перенос генов также может обеспечить рекомбинацию, отбраковывающую вредные мутации и накапливающую полезные признаки [40]. В то же время, по мере повышения уровня организации живого прослеживается тенденция перехода от бесполого к гермафродитному способу размножения, а от гермафродитного — к половому [41]. Важность перехода от бесполого способа к гермафродитному вполне объяснима, от гермафродитного к половому — не совсем.

Эволюционная теория пола была предложена советским физиком и генетиком В.А. Геодакьяном для объяснения, почему при всех его недостатках,

половое размножение так широко распространено в природе. Согласно этой гипотезе, поскольку эволюция происходит методом проб и ошибок, выгоднее отрабатывать ее не на целой системе, а на части. Для этого можно разделить систему на две взаимодействующие, асинхронно функционирующие подсистемы, так, чтобы одна из них, "экспериментальная", начинала и заканчивала процесс адаптации раньше второй, более ценной для популяции. Оперативная (мужская) система первой вступает в контакт с окружающей средой, в ней отрабатываются новые признаки (мутации, навыки, профессии и т.д.). Чем более изменчива окружающая среда, тем больше дисперсия признаков в оперативной среде. Позже, в случае адаптивного преимущества, признак закрепляется в консервативной (женской) популяции. Признаки каждой из систем определяются уровнем ее родительского вклада (затрат времени, энергии и других ресурсов, направленных на рост и развитие потомства) (таблица 1).

Сочетание двух сопряженных подсистем с оперативно-консервативной специализацией повышает общую устойчивость популяции (рисунок 8).

Таким образом, раздельнополость — это не лучший способ размножения, но лучший способ эволюции, в которой мужчинам одновременно отводится роль двигателей и "подопытных кроликов". С этой точки зрения большой гендерный разрыв — результат высокой нестабильности окружающей среды. Повышенная смертность представляет собой цену, которую мужской пол платит за новую экологическую информацию. Половой диморфизм служит вектором эволюции: если какой-либо признак чаще встречается у мужчин, он находится в начале развития, если у женщин — на продвинутой стадии [42].

Теория имеет предсказательный и объяснительный потенциал во многих областях естественных наук. Например, она утверждает, что все новые болезни, связанные с изменением факторов среды, должны чаще встречаться у самцов. Дей-

ствительно, хронические неинфекционные заболевания, называемые также болезнями цивилизации и их основные факторы риска, в настоящее время больше распространены среди мужчин [43]. Более тесная связь с окружающей средой, и, как следствие — большая изменчивость, объясняет более высокую частоту врожденных пороков развития у мальчиков [44], почему большинство мутаций потомство получает от отцов [45], и даже почему мужчины гораздо чаще становятся номинантами премии Дарвина (обратная сторона активного, поискового поведения) [46].

Заключение

В этой части обзора рассмотрены основные эволюционные гипотезы, объясняющие различия в здоровье и ПЖ мужчин и женщин. В большинстве своем они сводятся к тому, что меньшая ПЖ мужчин — характерное и универсальное для многих видов явление. Выводы из гипотез "токсичной" Y-хромосомы

указывают, что снижение уровня тестостерона, особенно до наступления пубертата, может увеличить ПЖ. Однако этот способ вряд ли можно считать приемлемым для большинства мужчин.

Несмотря на то, что меньшая ПЖ мужчин отчасти обусловлена биологическими причинами, вероятно, ее можно увеличить с помощью социальных изменений. Гипотеза бабушки демонстрирует путь к росту ПЖ в виде семьи и заботы о потомстве, поскольку это увеличивает шансы на жизнеспособность вида в будущем. И наконец, эволюционная теория пола говорит, о том, что стабильность окружающей среды (т.е. минимизация социальных, политических, межличностных потрясений) может увеличить ПЖ мужчин, что также сочетается с выводами из предыдущей гипотезы.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, et al. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):713-27. doi:10.1515/ccml-2012-0849.
2. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-82. doi:10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
3. Khalyavkin AV. Sexual dimorphism of karyotype and trigonosome hypothesis of sex determination. *Cell and Tissue Biology*. 2018;60(11):903-5. (In Russ.) Халыякин А. В. Половой диморфизм кариотипа и трехгономная гипотеза детерминации пола. *Цитология*. 2018;60(11):903-5. doi:10.1134/S0041377118110081.
4. Di Palo A, Siniscalchi C, Salerno M, et al. What microRNAs could tell us about the human X chromosome. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(20):4069-80. doi:10.1007/s00018-020-03526-7.
5. Graves JA. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell*. 2006;124(5):901-14. doi:10.1016/j.cell.2006.02.024.
6. Kozhukhar VG. SRY and SOX9: the main genetic factors of mammalian sex determination. *Cell and Tissue Biology*. 2012. 54 (5):390-404. (In Russ.) Кожухарь, В. Г. SRY и SOX9 — главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. *Цитология*. 2012;54(5):390-404. EDN OXQASD.
7. Shyu E, Caswell H. A demographic model for sex ratio evolution and the effects of sex-biased offspring costs. *Ecol Evol*. 2016;6(5):1470-92. doi:10.1002/ece3.1902.
8. Orzack SH, Stubblefield JW, Akmaev VR, et al. The human sex ratio from conception to birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(16):E2102-11. doi:10.1073/pnas.1416546112.
9. Chao F, Gerland P, Cook AR, et al. Systematic assessment of the sex ratio at birth for all countries and estimation of national imbalances and regional reference levels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(19):9303-11. doi:10.1073/pnas.1812593116.
10. Connallon T, Beasley IJ, McDonough Y, et al. How much does the unguarded X contribute to sex differences in life span? *Evol Lett*. 2022;6(4):319-29. doi:10.1002/evl3.292.
11. Migeon BR. X-linked diseases: susceptible females. *Genet Med*. 2020;22(7):1156-74. doi:10.1038/s41436-020-0779-4.
12. Xirocostas ZA, Everingham SE, Moles AT. The sex with the reduced sex chromosome dies earlier: a comparison across the tree of life. *Biol Lett*. 2020;16(3):20190867. doi:10.1098/rsbl.2019.0867.
13. Carazo P, Green J, Sepil I, et al. Inbreeding removes sex differences in lifespan in a population of *Drosophila melanogaster*. *Biol Lett*. 2016;12(6):20160337. doi:10.1098/rsbl.2016.0337.
14. Shevchenko A. The phenomenon of X chromosome inactivation and human diseases. *Genes & Cells*. 2016;11(2):61-9. (In Russ.) Шевченко А. Феномен инактивации X-хромосомы и заболевания человека. *Гены и Клетки*. 2016;11(2):61-9. doi:10.23868/gc120579.
15. Posyneck BJ, Brown CJ. Escape From X-Chromosome Inactivation: An Evolutionary Perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:241. doi:10.3389/fcell.2019.00241.
16. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet*. 2017;49(1):10-6. doi:10.1038/ng.3726.
17. Dowling DK, Adrian RE. Challenges and Prospects for Testing the Mother's Curse Hypothesis. *Integr Comp Biol*. 2019;59(4):875-89. doi:10.1093/icb/icz110.
18. Popkov VA, Plotnikov EY, Silachev DN, et al. Diseases and aging: gender matters. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(12):1560-70. (In Russ.) Попков В. А., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н. и др. Болезни и старение: влияние пола. *Биохимия*. 2015;80(12):1560-70. EDN VBTQIJ.
19. 'The mother's curse' that endured for centuries. *Nature*. 2017;548(7669):502. doi:10.1038/d41586-017-02854-2.
20. Vertika S, Singh KK, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility — An update. *Mitochondrion*. 2020;54:26-40. doi:10.1016/j.mito.2020.06.003.
21. Sugrue VJ, Zoller JA, Narayan P, et al. Castration delays epigenetic aging and feminizes DNA methylation at androgen-regulated loci. *Elife*. 2021;10:e64932. doi:10.7554/eLife.64932.
22. Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population. *J Gerontol*. 1969;24(4):395-411. doi:10.1093/geronj/24.4.395.
23. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol*. 2012;22(18):R792-3. doi:10.1016/j.cub.2012.06.036.

24. Rogovin KA, Vasilieva NYu. Secondary sexual characters, immunity, and female mate choice: immunocompetence handicap hypothesis for today. *Biology Bulletin Reviews* 2021;82(2):83-111. (In Russ.) Роговин К.А., Васильева Н.Ю. Вторичные половые признаки, иммунитет и выбор полового партнера самкой. Гипотеза “иммунного гандикапа” сегодня. Журнал общей биологии. 2021;82(2):83-111. doi:10.31857/S0044459621020056.
25. Schooling CM, Zhao JV. Investigating the association of testosterone with survival in men and women using a Mendelian randomization study in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2021;11(1):14039. doi:10.1038/s41598-021-93360-z.
26. Kulikov AV, Arkhipova LV. Testosterone and life span or why women live longer than men. A hypothesis. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2021;76(3):163-8. (In Russ.) Куликов А.В., Архипова Л.В. Тестостерон и продолжительность жизни, или почему женщины живут дольше мужчин. Гипотеза. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2021;76(3):163-8.
27. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19. doi:10.1210/jc.2011-1137.
28. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701. doi:10.1530/EJE-11-0447.
29. Serezhina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3710. (In Russ.) Серезина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710.
30. Volkova NI, Safronenko AV, Gantsgorn EV, Degtyareva Yu S. Clinical and pharmacological basis of the use of testosterone drugs for hormonal replacement therapy for hypogonadism in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):233-41. (In Russ.) Волкова Н.И., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дегтярева Ю.С. Клинико-фармакологические основы применения лекарственных препаратов тестостерона для заместительной гормональной терапии при гипогонадизме у мужчин. Ожирение и метаболизм. 2022;19(2):233-41. doi:10.14341/omet12850.
31. Wei KH, Gibilisco L, Bachtrog D. Epigenetic conflict on a degenerating Y chromosome increases mutational burden in *Drosophila* males. *Nat Commun*. 2020;11(1):5537. doi:10.1038/s41467-020-19134-9.
32. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Cima M, et al. Grandparental Support and Maternal Postpartum Mental Health: A Review and Meta-Analysis. *Hum Nat*. 2023;34(1):25-45. doi:10.1007/s12110-023-09440-8.
33. Chapman SN, Pettay JE, Lummaa V, Lahdenperä M. Limits to Fitness Benefits of Prolonged Post-reproductive Lifespan in Women. *Curr Biol*. 2019;29(4):645-50.e3. doi:10.1016/j.cub.2018.12.052.
34. Daly M, Perry G. Matrilateral Bias in Human Grandmothering. *Front Sociol*. 2017;2(11). doi:10.3389/fsoc.2017.00011.
35. Kim PS, Coxworth JE, Hawkes K. Increased longevity evolves from grandmothering. *Proc Biol Sci*. 2012;279(1749):4880-4. doi:10.1098/rspb.2012.1751.
36. Buettner D, Skemp S. Blue Zones: Lessons From the World's Longest Lived. *Am J Lifestyle Med*. 2016;10(5):318-21. doi:10.1177/1559827616637066.
37. Barclay K, Kolk M. Parity and Mortality: An Examination of Different Explanatory Mechanisms Using Data on Biological and Adoptive Parents. *Eur J Popul*. 2018;35(1):63-85. doi:10.1007/s10680-018-9469-1.
38. Högnäs RS, Roelfs DJ, Shor E, et al. J-Curve? A Meta-Analysis and Meta-Regression of Parity and Parental Mortality. *Popul Res Policy Rev*. 2017;36:273-308. doi:10.1007/s11113-016-9421-1.
39. Markov AV. Horizontal gene transfer as a possible evolutionary predecessor of sexual reproduction. *Paleontological Journal*. 2014;48(3):219-33. (In Russ.) Марков, А.В. Горизонтальный перенос генов — возможный эволюционный предшественник полового размножения? Палеонтологический журнал. 2014;48(3):219-33. doi:10.7868/S0031031X14030143.
40. Libertini G. Sex and Aging: A Comparison between Two Phenotypic Phenomena. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(12):1435-55. doi:10.1134/S0006297917120045.
41. Sasson DA, Ryan JF. A reconstruction of sexual modes throughout animal evolution. *BMC Evol Biol*. 2017;17(1):242. doi:10.1186/s12862-017-1071-3.
42. Geodakyan SV. Two genders. What for and why? The evolutionary theory of sex by V. A. Geodakyan. Moscow, 2012. p. 250 (In Russ.) Геодакян С.В. Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола В.А. Геодакяна. Москва, 2012. 250 с. ISBN: 978-0-9856620-0-4 (электронное издание).
43. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
44. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology*. 2001;64(5):237-51. doi:10.1002/tera.1070.
45. Francioli LC, Polak PP, Koren A, et al. Genome-wide patterns and properties of de novo mutations in humans. *Nat Genet*. 2015;47(7):822-6. doi:10.1038/ng.3292.
46. Lendrem BA, Lendrem DW, Gray A, et al. The Darwin Awards: sex differences in idiotic behaviour. *BMJ*. 2014;349:g7094. doi:10.1136/bmj.g7094.