

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная

Драпкина О.М., Ким О.Т.

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

Важным условием оказания качественной и безопасной медицинской помощи является понимание различий между мужчинами и женщинами в эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, клинической картине заболеваний, реакции на лечение и обращаемости за медицинской помощью. Первая часть обзора была посвящена эволюционным механизмам разницы в продолжительности жизни и потенциальным стратегиям увеличения продолжительности жизни мужчин. Во второй части обзора рассматриваются половые и гендерные различия на примере 3-х групп заболеваний, которые, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, являются основными причинами смерти в Европейском регионе, в программировании здоровья и болезней, а также причины гендерного парадокса "здоровье-выживаемость".

Ключевые слова: программирование здоровья и болезней, гендерный парадокс, половые и гендерные различия, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, неврологические заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 06/12-2023

Принята к публикации 28/12-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN WJNNUC

Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social

Drapkina O. M., Kim O. T.

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

An important condition for providing quality and safe care is to understand the differences between men and women in epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical performance of diseases, response to treatment and use of medical care. The first part of the review was devoted to the evolutionary mechanisms of differences in life expectancy and potential strategies for increasing life expectancy in men. The second part of the review examines sex and gender differences using the example of 3 groups of diseases, which, according to the World Health Organization, are the main causes of death in the European Region, in the programming of health and disease, as well as the reasons for the male-female health-survival paradox.

Keywords: programming of health and disease, gender paradox, sex and gender differences, cardiovascular diseases, cancer, neurological diseases.

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: 31/10-2023

Revision Received: 06/12-2023

Accepted: 28/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN WJNNUC

АГ — артериальная гипертензия, БА — болезнь Альцгеймера, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПЖ — продолжительность жизни, ФР — фактор(-ы) риска, INOCA — Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (ишемия без обструкции коронарных артерий).

*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].

Сведения о предыдущей публикации: 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

Information about the previous publication: 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. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Существуют гендерные и половые различия в эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, клинической картине заболеваний, реакции на лечение и обращаемости за медицинской помощью. Осведомленность о них необходима для оказания качественной и безопасной медицинской помощи для представителей обоих полов.

Что добавляют результаты исследования?

- Половые и гендерные различия должны учитываться на всех этапах оказания медицинской помощи — от планирования и интерпретации результатов доклинических и клинических исследований до их включения в программу медицинского образования и санитарно-просветительской работы среди населения.

Key messages

What is already known about the subject?

- There are gender and sex differences in epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical performance, response to treatment, and health care utilization. Related awareness is necessary to provide quality and safe care for both sexes.

What might this study add?

- Sex and gender differences must be taken into account at all stages of medical care — from the planning and interpretation of the results of preclinical and clinical studies to their inclusion in the medical education program and public health education.

Введение

Важным условием успеха медицинской помощи является осведомленность клиницистов и исследователей о том, что для заболеваний характерны различия между женщинами и мужчинами в эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, психологических эффектах, прогрессировании заболевания и реакции на лечение [1].

Несмотря на то, что практически во всем мире женщины живут дольше мужчин, продолжительность здоровой жизни в большинстве развитых стран одинакова у обоих полов¹. Иными словами, остаток своей долгой жизни женщины проводят в неудовлетворительном состоянии здоровья. Подобное явление получило название гендерный парадокс (парадокс заболеваемости и смертности), при котором женщины, несмотря на большую продолжительность жизни (ПЖ), имеют большее количество заболеваний. Женщины чаще посещают врачей, принимают больше лекарств, пропускают больше рабочих дней по состоянию здоровья и проводят больше дней в больницах, чем мужчины [2]. Это свидетельствует о недостаточной осведомленности медицинских работников о половых и гендерных различиях, что, в свою очередь, отри-

цательно сказывается на эффективности и безопасности медицинской помощи.

В представленной второй части обзора анализируются половые и гендерные особенности эпидемиологии, факторов риска, патофизиологии, клинической картины и прогноза, а также взаимодействия пола и гендера на примере сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических и неврологических заболеваний — ведущих причин смерти в Европейском регионе, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Наряду с этим рассматриваются вероятные причины гендерного парадокса и механизмы программирования здоровья в зависимости от пола.

Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и E-library по ключевым словам: "Sex/gender differences in cardiovascular diseases", "Sex/gender differences in oncological diseases", "Sex/gender differences in neurological disorder", "Male-female health-survival paradox", "Sex/gender differences in fetal growth", "Половые/гендерные различия в сердечно-сосудистых заболеваниях", "Половые/гендерные различия в онкологических заболеваниях", "Половые/гендерные различия в неврологических заболеваниях" во временном промежутке 2014–2023 гг. Помимо этого, в обзор были включены фун-

¹ <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-hale-healthy-life-expectancy-at-birth>.

даментальные публикации более раннего периода. Всего в обзор вошло 85 публикаций.

Результаты

Гендерный парадокс: причины и последствия

Одной из ключевых причин гендерного парадокса считается исторически сформированный андроцентризм в медицине. Со времен античности и до XIX века женщина считалась несовершенной версией мужчины, а внимание к женскому здоровью было сосредоточено преимущественно на аспектах, связанных с деторождением. Долгое время женщины не допускались в медицинскую науку и практику, за исключением родовспоможения. Из-за этого большая часть информации была получена мужчинами и от мужчин, а многим аспектам женской анатомии и физиологии достаточного внимания не уделялось [3].

Гендерная предвзятость усугубилась после талидомидовой трагедии, когда до 90-х годов XX века участие женщин в клинических исследованиях ограничивалось из-за рисков для здоровья потенциального потомства. Женщины исключались и по причинам потенциальной вариабельности результатов в зависимости от фаз менструального цикла, беременности, лактации, менопаузы, приема контрацептивов и заместительной гормональной терапии [4, 5]. Примечательно, что недостаточное включение представителей женского пола отмечалось не только в клинических исследованиях, но и в экспериментах на модельных организмах [6–8]. Исторически сложившееся меньшее понимание женской биологии и экстраполяция клинических данных, полученных из исследований на мужчинах, на общую популяцию, ведет к менее доказательной диагностике и терапии. В свою очередь, это может увеличивать частоту обращений за медицинской помощью [9]. К примеру, было обнаружено, что во всех регионах мира побочные действия лекарственных средств чаще отмечались у женщин, хотя серьезные и фатальные эффекты в большей степени были характерны для мужчин [10].

Мужчины чаще страдают от жизнеугрожающих ССЗ и онкологических заболеваний, которые становятся основной причиной гендерного разрыва в ПЖ. У женщин же чаще встречаются аутоиммунные, неврологические заболевания и болезни опорно-двигательного аппарата, не приводящие к быстрому летальному исходу, но значительно снижающие качество жизни. Предполагается, что, поскольку мужская смертность выше на протяжении всей жизни, то дожившие до старости мужчины, вероятно, будут обладать лучшим состоянием здоровья, поскольку остальные умрут раньше [11]. Большая ПЖ предрасполагает женщин к коморбидности и подверженности полипрагмазии [12],

что дополнительно заставляет их обращаться за врачебной помощью.

Еще одной причиной парадокса может быть социальное ожидание женской гендерной роли, из-за чего женщины внимательнее относятся к физическому дискомфорту и болезням, чем мужчины, и чаще обращаются к врачам. В то же время, традиционные стереотипы о социальных нормах могут стать причиной неверной оценки мужчинами состояния собственного здоровья, позднего обращения за медицинской помощью и низкой приверженности к лечению [13].

Среди нервно-психических заболеваний тревожные расстройства чаще встречаются у женщин [14], что также может увеличить количество обращений к врачу.

Таким образом, совокупность биопсихосоциальных особенностей, уникальных для каждого пола, привела к тому, что несмотря на большую ПЖ, заболеваемость среди женщин выше, а качество жизни ниже, чем у мужчин.

Пол и программирование здоровья

Формирование специфичных для пола немодифицируемых факторов риска (ФР) начинается уже на ранних стадиях внутриутробного развития. На ранних сроках развития клетки зародышевой линии подвергаются геномному импринтингу — эпигенетическому процессу, обеспечивающему моноаллельную экспрессию генов в зависимости от родительского происхождения [15]. Многие из импринтированных генов оказывают существенное влияние на рост и развитие плода. Обнаружено, что их экспрессия различается в зависимости от пола [16], и, по-видимому, этим объясняется более высокая скорость роста плода мужского пола.

Эмбрионы мужского пола быстрее достигают стадии бластоцисты и состоят из большего количества клеток, чем эмбрионы женского пола. Высокая скорость роста сочетается с повышенной метаболической активностью: эмбрионы мужского пола усваивают большее количество глюкозы и пирувата и продуцируют большее количество лактата. Уже в первом триместре беременности у плодов мужского пола отмечались большие, по сравнению с плодами женского пола, показатели окружности головы, живота и расстояния от макушки до крестца [17]. Установлено, что беременность плодом мужского пола связана с более высоким риском осложнений (гестационной гипертензии, гестационного диабета, преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки плаценты и послеродовых кровотечений) [18], что указывает на более высокую сердечно-сосудистую и метаболическую нагрузку для организма матери. Примечательно, что при анализе транскриптома в плацентах плодов мужского пола отмечалась повышенная экспрессия регуляторов роста плода, тогда как в плацентах

плодов женского пола — генов, связанных с иммунным ответом и цитокин-опосредованной сигнализацией [19]. Эти результаты служат основанием для предположения, что у плодов мужского пола приоритет отдается росту в ущерб другим функциям, а у плодов женского пола — реакции на окружающую среду и иммунной функции.

Приоритетность фетоплацентарного роста над поддержанием энергетического резерва плаценты делает плод мужского пола более зависимым от получения питательных веществ от матери. Недоедание, стресс или заболевания матери подвергают его большому риску неблагоприятных пренатальных и неонатальных исходов [20]. Кроме того, существуют свидетельства того, что иммунный ответ матери также различается в зависимости от пола плода. При беременности плодом мужского пола чаще отмечалась инфильтрация плаценты децидуальными лимфоплазматическими клетками, что потенциально может указывать на аномальный материнский иммунный ответ против мужского (ХУ) интерстициального трофобласта [21]. Соответственно, более "рискованное" нахождение плода мужского пола в утробе матери предрасполагает его к большей вероятности неблагоприятных перинатальных исходов.

Действительно, мужской пол был связан с большим риском задержки внутриутробного развития, преждевременных родов, осложнений в родах, мертворождения и частотой кесарева сечения [22, 23]. Мужской пол также был связан с более высоким риском асфиксии, хотя существенных различий в смертности от нее не отмечено [24]. Недоношенные мальчики в большей степени подвержены риску смерти и неонатальных осложнений по сравнению с девочками того же срока гестации. В многочисленных исследованиях отмечено, что мужской пол связан с худшими респираторными исходами, такими как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, что связывают с подавлением андрогенами продукции сурфактанта, а также внутрижелудочковыми кровотечениями и ретинопатией новорожденных. В дальнейшем у мальчиков отмечались более высокие отдаленные показатели инвалидности, когнитивных нарушений и использования ингаляторов [20, 25–27].

В послеродовом периоде среди близнецов женского пола отмечалась меньшая ранняя неонатальная и младенческая смертность и меньший риск респираторных осложнений по сравнению с близнецами мужского пола на любом сроке гестации. В парах дизиготных близнецов разного пола новорожденные мужского пола имеют меньший риск респираторных осложнений. Напротив, для новорожденных женского пола наличие близнеца мужского пола связано с повышенным риском респираторных и неврологических заболеваний на

уровне, аналогичном наблюдаемому у близнецов мужского пола [28, 29]. В постнатальном периоде защитный эффект грудного вскармливания от респираторных инфекций оказывается сильнее у новорожденных девочек по сравнению с мальчиками [30]. В долгосрочной перспективе мальчики, родившиеся с низкой для гестационного возраста массой тела, были в большей степени предрасположены к ССЗ, ожирению и хронической болезни почек, чем девочки [31, 32]. Это указывает на то, что повышенная уязвимость мужского пола закладывается внутриутробно и сохраняется на протяжении всей жизни.

Появляются данные, что пренатальный материнский стресс может способствовать формированию поведенческих особенностей человека в зависимости от пола. Сообщалось, что у женщин такой стресс связан с депрессией и тревожностью во взрослой жизни, тогда как у мужчин отмечалась связь стресса с повышенным уровнем агрессии и снижением когнитивных способностей [33]. Возможно, что это имеет определенный адаптивный смысл: в неблагоприятных условиях высокий уровень тревожности у самок может привести к большей бдительности и защите потомства, тогда как агрессия у самцов может способствовать большему репродуктивному успеху.

ССЗ

ССЗ являются ведущей причиной смерти в большинстве стран Европейского региона. У мужчин частота ССЗ и связанного с ними уровня смертности выше, чем у женщин, но с увеличением возраста разрыв в этих показателях сокращается [34].

Кардиометаболические ФР в различной степени влияют на сердечно-сосудистую систему в зависимости от пола. Хотя распространенность традиционных ФР (курения, злоупотребления алкоголем, артериальной гипертензии (АГ), нерационального питания, дислипидемии и др.) выше среди мужчин, влияние их различается в зависимости от пола [35]. Исследования показывают, что влияние АГ, ожирения и повышенного уровня холестерина на сердечно-сосудистые исходы у женщин и мужчин в значительной степени схожи, но курение и злоупотребление алкоголем в большей степени отрицательно влияют на женщин [36, 37]. Одним из наиболее очевидных примеров различий в действии ФР является синдром такоубо. Вероятно, разница в восприятии и переживании эмоционального стресса может способствовать большей распространенности синдрома такоубо у женщин [38]. Установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами более высокие исходные уровни циркулирующих маркеров воспаления и более выраженная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на различные повреждения миокарда [39], что подвергает их большему риску развития эндо-

телиальной дисфункции, вызванной психическим стрессом, и ишемии миокарда.

Разнятся и траектории распространенности кардиометаболических ФР. При анализе 51 фенотипа, обычно используемых в качестве ФР или биомаркеров (параметры анализа крови, антропометрические измерения, артериальное давление и факторы образа жизни), обнаружено, что большинство из них быстро изменялись в возрасте менопаузы у женщин в сравнении с постепенными изменениями на протяжении всей жизни у мужчин [40].

Другие нетрадиционные ФР, такие как насилие со стороны партнера, низкий социально-экономический статус, детские браки, стресс, связанный с ведением домашнего хозяйства и уходом за родственниками, в большей степени распространены среди женщин². Связанные с женским полом факторы, влияющие на риск ССЗ, также включают терапию рака молочной железы, аутоиммунные и ревматические заболевания, депрессию [41]. Кроме того, выявлены специфичные для женщин ФР, такие как раннее менархе и менопауза, возраст первых родов, паритет (количество родов), выкидыши и гистерэктомия [41], однако пока им уделяется недостаточное внимание и их только предстоит включить в наиболее часто применяемые калькуляторы риска ССЗ [42].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее изученным примером гендерных различий в эпидемиологии, клинической картине и исходах заболеваний. В крупных исследованиях неоднократно описана более высокая смертность среди женщин с инфарктом миокарда (ИМ). Систематический обзор различий в проявлении симптомов острого ИМ показал, что женщины имели более низкую частоту загрудинных болей по сравнению с мужчинами. У женщин значительно чаще отмечались такие симптомы, как утомляемость, боль в шее, обмороки, тошнота, боль в правой руке, головокружение и боль в челюсти [43]. У женщин чаще развивается необструктивная ИБС (INOCA — Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) и ИМ с необструктивными коронарными артериями (MINOCA), возникший в результате необструктивной ИБС. Патофизиология INOCA по сравнению с обструктивной ИБС изучена недостаточно. Пациенты с INOCA сообщают о низком качестве жизни, нуждаются в частых госпитализациях и диагностических вмешательствах [44–46], что подвергает их повышенному риску неблагоприятного исхода. Гиподиагностика, в свою очередь, предрасполагает женщин к отсроченному или недостаточно доказательному лечению. К примеру, общенациональный анализ 450 тыс. пациентов с ССЗ показал,

что женщины, особенно с ранним началом заболевания, с меньшей вероятностью попадут в отделение интенсивной терапии, чем мужчины того же возраста, независимо от тяжести состояния [47]. У них также чаще отмечались худшие исходы после операции аортокоронарного шунтирования из-за более старшего возраста и коморбидности [48]. Это свидетельствует о том, что женщины в большей степени подвержены неравенству при получении медицинской помощи при ИБС. В зарубежной литературе явление, при котором женщинам вовремя диагностируется ИБС и назначается своевременная терапия, только если она будет иметь "классическую", "мужскую", обструктивную клиническую картину называют "синдромом Йентл" [49].

Риск развития сердечной недостаточности (СН) в течение жизни сопоставим между полами. Однако у женщин отмечается более благоприятное течение из-за лучшей адаптации миокарда к стрессовым условиям и более низкий риск желудочковой тахикардии, мерцательной аритмии и внезапной сердечной смерти по сравнению с мужчинами [50]. В то же время женщины с СН имели более низкое качество жизни, большее количество симптомов и частоту депрессии по сравнению с мужчинами [51].

Использование нейrogормональных модуляторов благоприятствовало лучшему исходу СН у женщин. Исследование PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) продемонстрировало положительное влияние на конечные точки у женщин, получавших сакубитрил-валсартан, но не у мужчин [52]. Кроме того, в некоторых ретроспективных исследованиях, изучавших влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на конечные точки СН, сообщалось о тенденциях к большей эффективности этих препаратов у женщин [53]. Отмечено, что наименьший риск смерти или госпитализации по поводу СН у женщин наблюдался при приеме половины рекомендуемой дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -блокаторов [54]. Сердечная ресинхронизирующая терапия оказалась более эффективной у женщин, но они реже подвергаются операции по установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [55]. Таким же образом женщины с терминальной стадией СН подвергаются трансплантации сердца реже, чем мужчины, несмотря на аналогичные преимущества от операции [55]. Следовательно, стратегии лечения при СН менее адаптированы для женщин, и существует искажение, ограничивающее применение передовых методов лечения СН.

Гендерные факторы в общении между пациентом и врачом также могут влиять на исходы ССЗ. Так, в двух исследованиях было показано, что па-

² <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2019-3645-43404-60944>.

циентки женского пола имели больший риск неблагоприятных исходов, если их лечили врачи-мужчины [56]. Авторы связывают это явление с тем, что гендерное несоответствие ведет к недостаточному взаимопониманию между врачом и пациентом.

Если для мужчины первым сердечно-сосудистым событием скорее всего, будет ИМ, то у женщин таким событием с большей вероятностью станет инсульт. Риск смерти или инвалидизации и низкого качества жизни после инсульта у женщин выше, что связывают со старшим возрастом, большим количеством сопутствующих заболеваний и более высоким уровнем социальной изоляции из-за вдовства [57].

Несмотря на то, что фибрилляция предсердий чаще встречается у мужчин, риск кардиоэмболического инсульта у женщин выше [58]. Ожирение и сахарный диабет являются ФР ССЗ для обоих полов, однако эта связь сильнее выражена у женщин. Некоторые данные показывают, что риск инсульта у женщин становится значительным при более низком пороге систолического артериального давления [59]. Как и для ИБС, для инсульта обнаружены специфичные для пола ФР. Прием оральных контрацептивов был связан с увеличением риска инсульта, особенно у женщин >35 лет, с наличием в анамнезе курения, АГ или синдрома поликистозных яичников. Повышение риска инсульта было связано с неблагоприятными исходами беременности, такими как выкидыши, преждевременные роды, гестационная гипертензия и гестационный диабет, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода. Особенно высокий риск материнского инсульта отмечался в первые две недели после родов [60]. Другие репродуктивные ФР ССЗ включали высокий паритет (большое количество родов в анамнезе) и отсутствие грудного вскармливания. Отмечался повышенный риск инсульта при ≥5 живорождениях, по сравнению с одним или двумя, хотя в некоторых исследованиях поправка на ФР, особенно повышенный ИМТ, устраняла эту связь [61]. Женский пол включен в список ФР ССЗ в широко используемой шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) [60], однако существует необходимость в разработке прогностических шкал риска инсульта с учетом специфичных для женщин сердечно-сосудистых ФР.

Вопрос о том, действительно ли атипичные симптомы инсульта чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, является спорным, поскольку большинство исследований по этой теме не были скорректированы с учетом потенциальных искажающих факторов, таких как возраст и сопутствующие психические и психосоматические расстройства. Однако у женщин отмечалось большее время до начала

проведения визуализирующих исследований, даже с поправкой на возраст [62].

Аспирин снижал риск основных сердечно-сосудистых событий у представителей обоих полов, а у женщин он снижал риск ишемического инсульта без существенного увеличения риска геморрагического инсульта. У мужчин аспирин не влиял на риск ишемического инсульта, но значительно повышал риск геморрагического инсульта по сравнению с плацебо. Аспирин повышал риск крупных кровотечений как у женщин, так и у мужчин, в то время как желудочно-кишечные кровотечения чаще отмечались у женщин [63].

Несмотря на значительные различия в результатах отдельных исследований, объединенные данные показывают, что женщинам с острым инсультом внутривенный тромболизис назначают реже, чем мужчинам [64]. Недавний систематический обзор в целом не выявил половых различий в частоте использования эндоваскулярной терапии или ее исходах, но с разницей между отдельными странами [65]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что женщины имеют больше пользы от вмешательства, чем мужчины, но это преимущество используется не в полной мере.

ССЗ представляют собой пример противоположного взаимодействия пола и гендера. Результаты исследований демонстрируют, что независимо от преимущества биологического женского пола в риске ССЗ, недооценка специфической для женщин патофизиологии увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Онкологические заболевания

Онкологические заболевания являются второй основной причиной смерти в большинстве стран Европейского региона, входящих в ВОЗ. За исключением опухолей репродуктивных органов, заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний выше у мужчин.

Перевес мужского пола в структуре онкологической заболеваемости, поражающей оба пола, отмечен во всем мире, во всех расах и во всех возрастах, и варьируется от 1,26:1 до 4,86:1. Заболеваниями, явно преобладающими у мужчин, являются рак ротоглотки и миндалин, гортани, пищевода и мочевого пузыря. Женщины преобладают в структуре заболеваемости раком аноректальной области, желчного пузыря и щитовидной железы [66].

Более высокий риск развития онкологических заболеваний среди мужчин частично объясним более высоким бременем ФР, таких как курение, злоупотребление алкоголем, менее здоровые пищевые привычки и работа на вредных производствах. Тем не менее, даже после соответствующей поправки на эти ФР и статистической оценки данных, взрослые женщины по-прежнему имеют более высокую защиту от рака [67]. Если исключить рак,

специфичный для пола, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования чаще встречались у мужчин, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки (93,7 и 86,9 на 10^4 человеко-лет, соответственно) по сравнению с женщинами (63,7 и 48,8, соответственно) [68]. Мужчины имеют более высокий риск рака, ассоциированного с ожирением. Установлено, что у мужчин и женщин с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) риск рака выше на 33 и 22%, соответственно, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [69]. Преобладание мужского пола отмечалось и в структуре онкологической заболеваемости детей до года. Обнаружено, что время, необходимое для преодоления критической точки повреждения генома для возникновения рака у мужского пола, короче, чем у женского [70]. Это указывает на фундаментальную роль пола в биологии рака.

Некоторое половое неравенство в заболеваемости также может быть обусловлено преобладанием врожденных дефектов у мальчиков и хромосомными аномалиями, как например, синдром Дауна, которые связаны с повышенным риском рака [71]. Половые различия в иммунной функции, демонстрируемые большей смертностью от инфекционных заболеваний у мужчин и повышенной частотой аутоиммунных заболеваний у женщин, вероятно, играют решающую роль в различиях по заболеваемости раком [72]. Как и при X-сцепленных заболеваниях, наличие двух X-хромосом может служить буфером против мутации аллеля X у индивидуума с более чем одной X-хромосомой [68]. Как отмечено в первой части обзора, на X-хромосоме находится большое количество генов-супрессоров опухолей. Неравновесная X-инактивация приводит к биаллельной экспрессии этих генов у женского пола, что может оказать защитное действие от рака [73]. И напротив, обнаружено, что некоторые сцепленные с Y-хромосомой гены потенциально могут влиять на развитие, прогрессирование и исходы злокачественных опухолей специфическим для мужчин образом [68]. После полового созревания циркулирующие гормоны оказывают дополнительное влияние на возникновение и прогрессирование опухолей путем эпигенетических модификаций. К примеру, прогрессирование рака молочной железы и простаты может стимулироваться эстрогенами и тестостероном, соответственно. Эстрогены оказывают противоопухолевое действие при раке печени и толстой кишки (с преобладанием мужского пола) и проонкогенное — по отношению к менингиомам и раку щитовидной железы [66]. Таким образом, большая предрасположенность мужчин к раку, вероятно, является следствием генетического программирования мужских клеток, влияния половых гормонов и дополнительно усиливается гендерно-специфическим поведением.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами, у женщин отмечается более высокий риск возникновения побочных эффектов при проведении химиотерапии [74]. Различия в иммунном ответе подразумевают влияние на эффективность иммунотерапии у мужчин и женщин. Обнаружено, что пожилые пациенты и мужчины склонны к "горячим", с высокой мутационной нагрузкой, опухолям, которые более уязвимы для распознавания иммунной системой и вызывают более сильный иммунный ответ. Напротив, у молодых пациентов и женщин чаще отмечаются "холодные" опухоли, со скудной инфильтрацией Т-лимфоцитов, хуже реагирующие на терапию ингибиторами контрольных точек [75]. Следовательно, стратегии химио- и иммунотерапии онкологических заболеваний также должны адаптироваться с учетом пола пациента.

Неврологические заболевания

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной смерти от неврологических заболеваний, причем две трети больных составляют женщины. Возраст является наиболее мощным ФР развития этого заболевания [76]. Генотип *APOE* $\epsilon 4$ является основным генетическим ФР развития ранней БА [77]. У гомозиготных носителей БА диагностируется в среднем в 68 лет, у гетерозигот в среднем в 76 лет, а у носителей $\epsilon 4$ — в 84 года. Среди лиц с диагнозом БА до 60% являются как минимум гетерозиготами. У женщин, гетерозиготных по *APOE* $\epsilon 4$ БА манифестирует в среднем на 5 лет раньше по сравнению с гетерозиготами-мужчинами, а у гомозиготных носителей обоих полов БА начинается на 10 лет раньше по сравнению с носителями [78].

У женщин с ИБС и СН вероятность развития БА в 1,6 и 1,3 раза выше, чем у мужчин с тем же заболеванием. Появляются данные, что определенные ФР БА чаще встречаются у женщин (депрессия, аутоиммунные заболевания, низкая физическая активность, нарушения сна, низкий уровень образования) или же в большей степени влияют на женщин (сахарный диабет, черепно-мозговые травмы). В настоящее время отсутствие семьи является единственным ФР БА, который влияет на мужчин больше, чем на женщин [79]. Такие состояния как гестационный диабет, преэклампсия, ранняя или искусственная менопауза, также связаны с повышенным риском БА [80]. Связанное с менопаузой изменение метаболизма в головном мозге, характеризующееся снижением функции митохондрий и сменой источника энергии с глюкозы на липиды, по-видимому, представляет собой специфичный для пола патофизиологический механизм БА [81]. Кроме того, женщины чаще, чем мужчины осуществляют уход за больными с БА. Лица, осуществляющие уход, могут подвергаться более высокому риску когнитивных нарушений или демен-

ции из-за психосоциальных (депрессия, социальная изоляция и нарушения сна), поведенческих (недостаток физической активности и нерациональное питание) и физиологических (метаболический синдром и воспаление) факторов [82]. Таким образом, непропорциональное бремя БА у женщин, по-видимому, является следствием суммарного взаимодействия большей продолжительности жизни, биологической предрасположенности и подверженности влиянию гендер-специфичных ФР.

Течение заболевания также имеет различия: у женщин БА связана с большей тяжестью депрессивных и психотических симптомов и аберрантного двигательного поведения, в то время как у мужчин проявляется более выраженная апатия [83]. После постановки клинического диагноза БА у женщин с умеренными когнитивными нарушениями заболевание прогрессирует в 2 раза быстрее, чем у мужчин. Предполагается, что из-за лучшей вербальной памяти женщины показывают лучшие результаты в нейропсихологических тестах, предназначенных для диагностики БА [79]. Из-за этого диагноз может выставляться на более поздних стадиях.

Данные о безопасности и эффективности препаратов, используемых при фармакотерапии БА, неоднозначны [84], однако имеются сообщения о половых различиях в нежелательных явлениях при применении ривастигмина и мемантина [85], что свидетельствует о необходимости коррекции стратегии фармакотерапии БА.

Заключение

Данные, приведенные в этом обзоре, свидетельствуют о значительном влиянии гендерных и половых различий на течение и исходы заболеваний, яв-

ляющихся основными причинами смерти. Однако гендерное неравенство продолжает оставаться серьезной проблемой в медицине. В настоящее время необходимы исследования, изучающие влияние биопсихосоциальных различий между женщинами и мужчинами во всех аспектах, связанных с оказанием медицинской помощи, а также учитывающие, что пол и гендер могут влиять на исходы в противоположных направлениях. Пол и гендер следует учитывать на протяжении всего процесса исследования, от разработки исследовательских вопросов до интерпретации результатов исследования. При наличии фактических данных необходимо разрабатывать практические рекомендации, протоколы и шкалы с учетом пола. Изучение половых и гендерных различий должно быть включено в образовательные программы медицинских вузов. Репродуктивный и гендерно-специфичный социальный анамнез пациенток должен учитываться при стратификации групп высокого риска. Врачам необходимо знать о половых различиях в фармакокинетике и фармакодинамике для того, чтобы снизить количество побочных эффектов лекарственных препаратов у женщин. Кроме того, необходимы кампании по информированию общественности о различиях в ФР и их распространенности среди мужчин и женщин. В конечном итоге, учет физиологических, психических и социальных различий между мужчинами и женщинами приведет к оказанию более качественной и безопасной медицинской помощи для представителей обоих полов.

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

Литература/References

1. 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.
2. Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex differences in health and mortality in Moscow and Denmark. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(4):243-52. doi:10.1007/s10654-014-9893-4.
3. Lippi D, Bianucci R, Donell S. Gender medicine: its historical roots. *Postgrad Med J*. 2020;96(1138):480-6. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137452.
4. Semochkin SV. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(2): 240-60. (In Russ.) Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):240-60. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260.
5. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):565-72. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
6. Krasniak EV, Bondarev KV. Past, present and future of gender medicine in Russia and worldwide. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(10):84-90. (In Russ.) Красняк Э.В., Бондарев К.В. Прошлое, настоящее и будущее гендерной медицины в России и мире. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(10):84-90. doi:10.17116/profmed20222510184.
7. Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG, et al. Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: Implications for Translational Medicine and Health Equity for Women: A Systematic Assessment of Leading Cardiovascular Journals Over a 10-Year Period. *Circulation*. 2017;135(6):625-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668.
8. Kim JY, Min K, Paik HY, et al. Sex omission and male bias are still widespread in cell experiments. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(5):C742-9. doi:10.1152/ajpcell.00358.2020.
9. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):32. doi:10.1186/s13293-020-00308-5.
10. Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100188. doi:10.1016/j.eclinm.2019.10.001.
11. Doblhammer G, Hoffmann R. Gender differences in trajectories of health limitations and subsequent mortality. A study based on the

- German Socioeconomic Panel 1995-2001 with a mortality follow-up 2002-2005. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010;65(4): 482-91. doi:10.1093/geronb/gbp051.
12. Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, et al. Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(5):e290-300. doi:10.1016/S2666-7568(21)00054-4.
13. Kulagina NV. Masculine Standard Directions of Modern Men of Different Ages. *Psychologist.* 2016;(1):70-9. (In Russ.) Кулагина Н.В. Маскулинные нормативные установки современных мужчин разного возраста. *Психолог.* 2016;(1):70-9. doi:10.7256/2409-8701.2016.118046.
14. Bryun EA, Polunina AG. Depression, anxiety disorders and antisocial personality disorder as risk factors or consequences of alcoholism and drug addiction: gender aspects. *Narkologia [Narcology].* 2018;17(11):74-85. (In Russ.) Брюн Е.А. Депрессия, тревожные расстройства и антисоциальное расстройство личности как факторы риска или следствие алкоголизма и наркомании: гендерные аспекты. *Наркология.* 2018;17(11):74-85. doi:10.25557/1682-8313.2018.1174-85.
15. Sazhenova EA. Evolutionary Aspects of Genomic Imprinting. *Molecular Biology.* 2021;55(1):3-19. (In Russ.) Саженова Е.А. Эволюционные аспекты геномного импринтинга. *Молекулярная биология.* 2021;55(1):3-19. doi:10.31857/S0026898420060105.
16. Moore GE, Ishida M, Demetriou C, et al. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140074. doi:10.1098/rstb.2014.0074.
17. Alur P. Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2019;7:22. doi:10.3389/fped.2019.00022.
18. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):26. doi:10.1186/s13293-020-00299-3.
19. Sun T, Gonzalez TL, Deng N, et al. Sexually Dimorphic Crosstalk at the Maternal-Fetal Interface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12): e4831-47. doi:10.1210/clinem/dgaa503.
20. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, et al. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1533-7. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.023.
21. Baines KJ, West RC. Sex differences in innate and adaptive immunity impact fetal, placental, and maternal health. *Biol Reprod.* 2023;ioad072. doi:10.1093/biolre/ioad072.
22. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002; 17(10):2762-8. doi:10.1093/humrep/17.10.2762.
23. Mondal D, Galloway TS, Bailey TC, et al. Elevated risk of stillbirth in males: systematic review and meta-analysis of more than 30 million births. *BMC Med.* 2014;12:220. doi:10.1186/s12916-014-0220-4.
24. Mohamed MA, Aly H. Impact of race on male predisposition to birth asphyxia. *J Perinatol.* 2014;34(6):449-52. doi:10.1038/jp.2014.27.
25. Peacock JL, Marston L, Marlow N, et al. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res.* 2012; 71(3):305-10. doi:10.1038/pr.2011.50.
26. O'Driscoll DN, McGovern M, Greene CM, et al. Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatr.* 2018;107(9):1494-9. doi:10.1111/apa.14390.
27. Khvorostukhina NF, Kolesnikova EA, Stepanova NN, et al. Effect of fetal sex on the course of pregnancy and perinatal outcomes in preterm birth. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(6):44-50. (In Russ.) Хворостухина Н.Ф., Колесникова Е.А., Степанова Н.Н. и др. Влияние пола плода на течение беременности и перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(6):44-50. doi:10.20953/1726-1678-2021-6-44-50.
28. Steen EE, Källén K, Maršál K, et al. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins. *J Perinat Med.* 2014;42(2):225-31. doi:10.1515/jpm-2013-0147.
29. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(5):1085-92. doi:10.1097/AOG.0b013e3181bd8874.
30. Sinha A, Madden J, Ross-Degnan D, et al. Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys. *Pediatrics.* 2003;112(4):e303. doi:10.1542/peds.112.4.e303.
31. Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):163-8. (In Russ.) Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):163-8. doi:10.14341/omet12756.
32. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, et al. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ.* 2013;4(1):5. doi:10.1186/2042-6410-4-5.
33. Herba CM, Glover V. The Developmental Effects of Prenatal Maternal Stress: Evolutionary Explanations. In: Wazana, A., Székely, E., Oberlander, T.F. (eds) *Prenatal Stress and Child Development.* Springer, Cham. 2021. doi:10.1007/978-3-030-60159-1_3. ISBN: 978-3-030-60158-4.
34. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2018). The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. World Health Organization. Regional Office for Europe. (In Russ.) Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. (2020). Здоровье и благополучие мужчин в Европейском регионе ВОЗ: улучшение здоровья в рамках гендерного подхода. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332322>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN: 978 92 890 5661 8.
35. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
36. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):211-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027.
37. Shapovalova EB, Maksimov SA, Artamonova GV. Gender differences of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):99-104. (In Russ.) Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(4):99-104. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-99-104.
38. Fiechter M, Haider A, Bengs S, et al. Sex-dependent association between inflammation, neural stress responses, and impaired myocardial function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8): 2010-5. doi:10.1007/s00259-019-04537-8.
39. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm,

- treatment, prognosis. Part II. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3S):4994. (In Russ.) Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4994. doi:10.15829/1560-4071-2022-4994.
40. Zhernakova DV, Sinha T, Andreu-Sánchez S, et al. Age-dependent sex differences in cardiometabolic risk factors. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1:844-54. doi:10.1038/s44161-022-00131-8.
 41. Peters SA, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018;104(13):1069-75. doi:10.1136/heartjnl-2017-312289.
 42. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006.
 43. Kharisova Ek, Baleeva LV, Galeeva ZM, et al. Gender differences in the course of myocardial infarction. *Emergency Cardiology*. 2018;(4):35-40. (In Russ.) Харисова Э. Х., Балеева Л. В., Галеева З. М. и др. Гендерные различия в течении инфаркта миокарда. *Неотложная кардиология* 2018;(4):35-40. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.92.81.004.
 44. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2011;40(6):477-91. doi:10.1016/j.hrtlung.2011.05.001.
 45. Trisvetova EL. Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):186-96. (In Russ.) Трисветова Е. Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2): 186-96. doi:10.20996/1819-6446-2023-04-02.
 46. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
 47. Podzolkov VI, Bragina AE, Podzolkova NM. Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):94-106. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Подзолкова Н. М. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):94-106. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-94-106.
 48. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157-81. doi:10.36628/ijhf.2020.0004.
 49. Alam M, Bandevali SJ, Kayani WT, et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):309-17. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
 50. White-Williams C, Rossi LP, Bittner VA, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Epidemiology and Prevention. Addressing Social Determinants of Health in the Care of Patients With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(22):e841-63. doi:10.1161/CIR.0000000000000767.
 51. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
 52. Vicent L, Ayesta A, Esteban-Fernández A, et al. Sex Influence on the Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan. *Cardiology*. 2019;142(2):73-8. doi:10.1159/000498984.
 53. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019;394(10205):1254-63. doi:10.1016/S0140-6736(19)31792-1.
 54. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Women: US Food and Drug Administration Meta-analysis of Patient-Level Data. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340-8. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2717.
 55. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group; Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv598.
 56. Greenwood BN, Carnahan S, Huang L. Patient-physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(34):8569-74. doi:10.1073/pnas.1800097115.
 57. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2179-91. doi:10.1177/0271678X18793324.
 58. Bockeria OL, Khubulova LN. Women with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2019;16(1):15-21. (In Russ.) Бокерия О. Л., Хубулова Л. Н. Женщины с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2019;16(1):15-21. doi:10.15275/annaritm.2019.1.2.
 59. Maksimova MYu, Airapetova AS. Gender differences in stroke risk factors. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2019;119(12 2):58-64. (In Russ.) Максимова М. Ю., Айрапетова А. С. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(12 2):58-64.
 60. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY, et al. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-28. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319915.
 61. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020;371:m3502. doi:10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020;371:m3963.
 62. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641-50. doi:10.1016/S1474-4422(18)30201-1.
 63. Gdovinova Z, Kremer C, Lorenzano S, et al. Aspirin for Primary Stroke Prevention; Evidence for a Differential Effect in Men and Women. *Front Neurol*. 2022;13:856239. doi:10.3389/fneur.2022.856239.
 64. Strong B, Lisabeth LD, Reeves M. Sex differences in IV thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;95(1):e11-e22. doi:10.1212/WNL.0000000000009733.
 65. Ouyang M, Shajahan S, Liu X, et al. Sex differences in the utilization and outcomes of endovascular treatment after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Glob Womens Health*. 2023;3:1032592. doi:10.3389/fgwh.2022.1032592.
 66. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):17. doi:10.1186/s13293-020-00291-x.

67. Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, et al. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):330-9. doi:10.1038/nrc.2016.30.
68. Rubin JB. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(4):303-15. doi:10.1016/j.trecan.2022.01.013.
69. Barberio AM, Alareeki A, Viner B, et al. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size. *Nat Commun*. 2019;10(1):383. doi:10.1038/s41467-018-08159-w.
70. Podolskiy DI, Lobanov AV, Kryukov GV, et al. Analysis of cancer genomes reveals basic features of human aging and its role in cancer development. *Nat Commun*. 2016;7:12157. doi:10.1038/ncomms12157.
71. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, et al. Sex ratio among childhood cancers by single year of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27620. doi:10.1002/pbc.27620.
72. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. doi:10.1038/nri.2016.90.
73. 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.
74. Özdemir BC, Gerard CL, Espinosa da Silva C. Sex and Gender Differences in Anticancer Treatment Toxicity: A Call for Revisiting Drug Dosing in Oncology. *Endocrinology*. 2022;163(6):bqac058. doi:10.1210/endocr/bqac058.
75. Ye Y, Jing Y, Li L, et al. Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):1779. doi:10.1038/s41467-020-15679-x.
76. Li X, Feng X, Sun X, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:937486. doi:10.3389/fnagi.2022.937486.
77. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Mamoshina MV, et al. APOE gene polymorphism: the impact of APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(3):303-12. (In Russ.) Малашенкова И. К., Крынский С. А., Мамошина М. В. и др. Полиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология*. 2018;20(3):303-12. doi:10.15789/1563-0625-2018-3-303-312.
78. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134-47. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.
79. Rahman A, Jackson H, Hristov H, et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:315. doi:10.3389/fnagi.2019.00315.
80. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*. 2018;14(9):1171-83. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008.
81. Brinton RD, Yao J, Yin F, et al. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):393-405. doi:10.1038/nrendo.2015.82.
82. Ma M, Dorstyn D, Ward L, et al. Alzheimers' disease and caregiving: a meta-analytic review comparing the mental health of primary carers to controls. *Aging Ment Health*. 2018;22(11):1395-405. doi:10.1080/13607863.2017.1370689.
83. Eikelboom WS, Pan M, Ossenkoppele R, et al. Sex differences in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease dementia: a meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):48. doi:10.1186/s13195-022-00991-z.
84. Canevelli M, Quarata F, Remiddi F, et al. Sex and gender differences in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;115:218-23. doi:10.1016/j.phrs.2016.11.035.
85. Martinkova J, Quevenco FC, Karcher H, et al. Proportion of Women and Reporting of Outcomes by Sex in Clinical Trials for Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124124. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24124.