

БОЛЕЗНИ И СТАРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ ПОЛА

Обзор

© 2015 В.А. Попков¹, Е.Ю. Плотников^{1*}, Д.Н. Силадчев¹,
Л.Д. Зорова², И.Б. Певзнер¹, С.С. Янкаускас¹, С.Д. Зоров³,
В.А. Бабенко³, Д.Б. Зоров^{1*}

¹ НИИ им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва; факс: +7(495)939-0338,
электронная почта: plotnikov@genebee.msu.ru, zorov@genebee.msu.ru

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Международный лазерный научный центр, 119991 Москва

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991 Москва

Поступила в редакцию 21.07.15

После доработки 01.09.15

Биологические различия между мужским и женским полом, которые кажутся на первый взгляд очевидными, затрагивают большое количество более глубоких уровней, помимо репродуктивных функций и ассоциированных с ними физиологических особенностей. Эти различия затрагивают все уровни организации, включая особенности клеточной физиологии и даже функционирование отдельных органелл, и обуславливают в том числе такие глобальные процессы, как устойчивость к болезням и старению. Понимание механизмов, определяющих устойчивость одного из полов к патологическим процессам и старению, позволит учитывать особенности полов при разработке лекарств и терапевтических подходов, и дает возможность воспроизвести и усилить эту устойчивость у более уязвимого пола. В данном обзоре рассмотрены физиологические и клеточно-биологические особенности протекания заболеваний, включая старение, на которые влияет половая принадлежность, и обсуждаются возможные механизмы этих процессов, а также особенности окислительного метаболизма и функционирования митохондрий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: смертность, старение, самки, самцы, инфаркт миокарда, инсульт, гормоны, эстроген, митохондрии.

Общеизвестно, что женщины живут дольше мужчин: ожидаемая продолжительность жизни женщин в развитых странах, в среднем, на 5 лет больше, чем у мужчин. Частично это зависит от социальных ролей и стиля жизни мужчин и женщин. Тем не менее в развитых странах, где отличий между мужчинами и женщинами в социальной сфере меньше, различие в продолжительности жизни больше, а не меньше, чем у людей разного пола в развивающихся странах, за исключением стран, длительное время ведущих военные действия. Продолжительность жизни действительно немало зависит от стиля жизни, склонности к риску и специфических профессий: смертность от ранений у мужчин даже в Европе в 5–8 раз выше, чем у женщин.

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения по Европейской популя-

ции за 2012 г. среди самых частых причин смерти в любом возрасте смертность у женщин ниже, чем у мужчин (в мировой популяции наблюдается сходная картина, но европейская популяция более однородна по социальным ролям мужчин и женщин). Безусловно, социальные факторы, по-прежнему, могут влиять на приведенную статистику, однако такая разница в смертности представляется слишком весомой только для социальных различий. К тому же статистика по смертности детей до 5 лет, где социальные различия между полами исчезающе малы, не выбивается из общей картины [1].

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА ТЯЖЕСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В данном разделе мы будем намеренно избегать гормональных и связанных с репродукцией заболеваний как слишком зависимых от пола и

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода.

* Адресат для корреспонденции.

заслуживающих отдельного рассмотрения и обратим внимание на более общие для обоих полов патологии. Кроме того, в обзоре будут рассмотрены данные, полученные не только на человеке, но и на животных, у которых гормональные изменения могут влиять на организм совершенно иным образом.

Смертность от болезней сердечно-сосудистой системы в совокупности значительно опережает смертность от всех остальных заболеваний. В этой же группе заболеваний наблюдаются самые большие различия между мужчинами и женщинами. Во-первых, многие заболевания этой группы у женщин начинают развиваться на 10 лет позже, это – инфаркт миокарда [2–4], ишемическая болезнь сердца [3], сердечная недостаточность [5], кардиомиопатии [6], аритмии [7]. У многих заболеваний есть тенденция к снятию «защитающего эффекта» женского пола после менопаузы [8–12]. Смертность женщин от инфаркта миокарда выше в молодом возрасте [13], а у мужчин в старом [14]. Смерть от разрыва миокарда чаще встречается у мужчин [15]. При этом нарушения, связанные с гормональной регуляцией, такие как диабет или ожирение, являются более серьезными факторами риска у женщин при инфаркте миокарда [2], заболеваниях коронарных артерий [16] и гипертонии [17, 18] (рис. 1).

Аутоиммунные заболевания, наоборот, встречаются гораздо чаще у женщин (при отдельных заболеваниях до 10 раз чаще [19]). При этом у мужчин может быть худший прогноз, если заболевание все-таки появилось [20, 21].

Почечная недостаточность у мужчин развивается вдвое быстрее [22, 23], и мужской пол в клинике считается серьезным отягчающим фактором при этих патологиях: так, терминальная почечная недостаточность у мужчин встречается на 10% чаще [24]. Однако у мужчин снижены признаки анемии при этой патологии, а у женщин повышены. Если же почечная недостаточность отягощена диабетом, то уже женский пол будет являться отягчающим фактором [25].

Значительные различия у мужчин и женщин обнаруживаются и в ряде неврологических заболеваний. Так, рассеянный склероз чаще встречается у женщин [26], но прогноз хуже у мужчин [27]. Инсульты в 2–3 раза чаще случаются у женщин и имеют худший прогноз [28–30]. У мужчин чаще встречается фокальная эпилепсия, а у женщин – идиопатическая эпилепсия [31].

Выше приведены только некоторые примеры очень заметной разницы, небольшие же различия в патогенезе и клинических проявлениях заболеваний, статистике смертности и выживании, реакции на лекарства наблюдаются фактически во всех группах заболеваний (подробнее см. [32]).

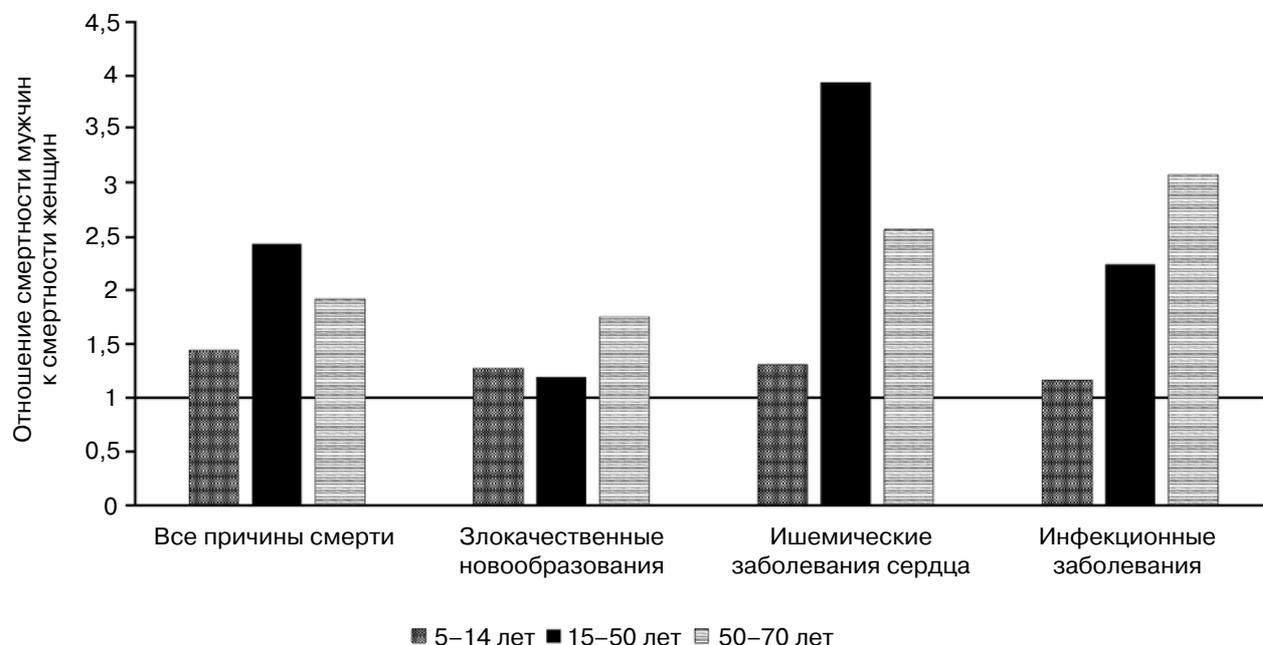


Рис. 1. Отношение суммарной смертности мужчин к суммарной смертности женщин в Европе за 2012 г. по данным Всемирной организации здравоохранения от всех причин смерти, от злокачественных новообразований, ишемических заболеваний сердца и инфекционных заболеваний в возрастных группах от 5 до 14 лет, от 15 до 50 лет и от 50 до 70 лет

Тем не менее изложенных выше примеров достаточно, чтобы понять: многие заболевания, уже возникнув, развиваются у мужчин и женщин по-разному, что частично снимает вопрос о социальных факторах. Вплоть до случаев, когда определенное вещество действует на один пол и не действует на другой: например, здоровые мужчины отвечают на инъекцию ангиотензина II повышением скорости клубочковой фильтрации, а женщины — нет [33], что свидетельствует о большей возможности повышать кровяное давление в клубочках, и может вносить существенный вклад в реакцию на повреждающие воздействия у мужчин.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ И СМЕРТНОСТЬ

Кроме социально-поведенческих факторов, таких как склонность к риску и вредным привычкам, особенности протекания заболеваний и смертности у мужчин и женщин, очевидно, вызываются биологическими различиями. Наличие этих расхождений на уровне целого организма неоспоримо, чуть менее известны несоответствия на уровне отдельных органов, и совсем редко можно встретить исследования несхожести отдельных клеток, органелл и молекул. Различия на всех этих уровнях организации и будут рассмотрены ниже. К сожалению, многие экспериментальные работы выполнены не на человеке или культурах клеток человека, а на животных или их клетках. Это накладывает ограничения на интерпретацию подобных данных. Тем не менее в рамках этого обзора мы будем предполагать, что допустимо использовать данные, полученные на животных, для обсуждения общих закономерностей, в том числе и у человека.

Физиологические различия. Вес мужчин, в среднем, на 15% больше, чем у женщин [34]. У них крепче кости, прочнее сухожилия и связки [35], больше отношение мышечной массы к массе тела [36]. У женщин выше процент жировой ткани. Мышечная сила мужчин в среднем превосходит на 40–60% силу женщин [37]. Объем легких мужчин больше на 56% даже с поправкой на массу тела [38].

Сердце у мужчин больше по массе и размеру, в частности, левый желудочек больше на 30% [39]. У женщин ниже кровяное давление, а сердце бьется чаще, даже во сне. В крови мужчин больше концентрация красных кровяных телец и гемоглобина, выше емкость насыщения кислородом. У женщин больше концентрация бе-

лых кровяных телец, в том числе гранулоцитов, В- и Т-лимфоцитов. У мужчин быстрее заживают раны, а также выше болевой порог. В результате вазоконстрикции у женщин холоднее наружные слои кожи, но теплее внутренние, благодаря этому у женщин ниже теплопотери.

Почки у женщин также меньше [40] и в них на 15% меньше клубочков [41], подобные различия наиболее ярко наблюдаются после достижения половой зрелости [42], что обуславливается гипертрофией у мужчин клеток проксимальных и, в меньшей степени, дистальных канальцев под действием андрогенов [43]. Как следствие, ток крови через почки выше у самцов, а у самок тонус почечных сосудов выше, что также обуславливается эффектом половых гормонов [44].

Есть данные о том, что мозг у мужчин имеет больший объем и массу с поправкой на вес тела [45]. Опорные ядра терминального тяжа и интерстициальные ядра переднего гипоталамуса вдвое больше у мужчин и имеют вдвое больше нейронов (что интересно, транссексуалы имеют характеристику «выбранного» пола, а не того, с которым они рождены). Показано, что тела миелинизированных аксонов у мужчин длиннее [46], а количество синапсов на миллиметр коры на 33% больше [47]. Следует отметить, что исследования различий мозга мужчин и женщин самые многочисленные, но при этом и самые противоречивые, поэтому в данной области любые заявления как о наличии разницы, так и ее отсутствии стоит принимать с некоторым скепсисом.

Различия на клеточном уровне. Физиолого-анатомические различия между мужчинами и женщинами как в норме, так и при патологиях, предполагают наличие несхожести в энергетическом обмене. Различия в строении мышц, мозга, работе сердца, температурном режиме, емкости насыщения крови кислородом однозначно требуют от мужчин большего потребления кислорода. Более того, среди заболеваний самые заметные различия наблюдаются в группе сердечно-сосудистых патологий и воспалительных реакций, значительный, если не лидирующий, вклад митохондрий в которые общеизвестен [48]. В связи с этим возникает закономерное предположение о возможном различии функции митохондрий, редокс гомеостаза и реакции на окислительный стресс между мужчинами и женщинами.

Показано, что основной обмен у женщин ниже, чем у мужчин, с учетом поправки на клеточную массу тела [49–52]. Система транспорта кислорода также оказывается зависимой от пола: парциальное давление кислорода, при котором происходит 50%-ное насыщение гемогло-

бина, у женщин значительно выше, чем у мужчин [53], что накладывается на уже упомянутое более низкое содержание эритроцитов и гемоглобина в целом. В ряде работ показано, что у «мужских», т.е. полученных от особи мужского пола, клеток наблюдается сдвиг редокс-статуса в сторону более окисленного состояния [54] по сравнению с «женскими» клетками.

В частности, в гладкомышечных клетках сосудов самцов крыс выявлена бóльшая концентрация перекиси водорода, а в клетках самок была показана повышенная концентрация восстановленного глутатиона, выше активность супероксиддисмутазы и каталазы в норме [54–56]. Кроме того, у самцов крыс было найдено увеличенное количество карбонилированных белков в печени [57] и мозге [58].

Гладкомышечные клетки сосудов, полученные от самцов крыс, были менее устойчивы к окислительному стрессу, индуцированному ультрафиолетом, чем женские клетки: в клетках самцов отмечалась увеличенная продукция 4-гидроксиноненаля (4-HNE) (продукта окисления липидов мембраны). Больше мужских клеток умирало вследствие аноикиса (вид апоптоза, связанный с потерей контакта с базальной мембраной), тогда как женские клетки демонстрировали устойчивость к аноикису и большую склонность к процессам аутофагии, а не апоптоза. Утверждается, что повышенная концентрация активных форм кислорода (АФК) в мужских клетках может активировать работу некоторых металлопротеаз, вызывая деградацию части необходимых для устойчивости к аноикису белков: было показано, что под воздействием окислительного стресса у мужских клеток уровень этих ферментов падал сильнее, чем у женских [54].

Связь аутофагии, работы митохондрий, окислительного стресса, апоптоза с заболеваниями сердца, печени, диабета и других патологий достаточно хорошо изучена [59, 60]. Она заметна и в различиях между полами: показано, что маркеры аутофагии по-разному экспрессируются в разных тканях в зависимости от пола. В среднем, у самцов их больше, что можно связать с повышенной концентрацией АФК [61]. Однако под действием окислительного стресса или голодания у самок количество маркеров аутофагии возрастает, а у самцов падает, что сочетается с большей склонностью к апоптозу, как было показано на культурах нейронов, фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов [54, 62, 63].

Было обнаружено [55], что у самцов в гладкомышечных клетках сосудов и клетках эндотелия ниже экспрессия RLIP76-переносчика, необходимого для энергозависимого транспорта

из клеток различных веществ, в том числе и GS-HNE, продукта окисления липидов, накопление которого в клетках приводит к апоптозу. При этом мужские клетки были более чувствительны к воздействию перекиси, а концентрация 4-HNE была выше у самцов как в контроле, так и в условиях стресса. Интересно, что эстроген вызывал увеличение экспрессии RLIP76 у самок почти вдвое, но не оказывал эффекта на самцов. Аналогично, добавление антител на этот белок или его сайленсинг с помощью РНК отменяли защитные эффекты у клеток самок, а также снижали количество восстановленного глутатиона, однако не оказывали воздействия на клетки самцов. Этот пример достаточно убедительно показывает: различия между клетками самок и самцов могут быть не только количественные, но и качественные — очевидно, что основные механизмы защиты от окислительного стресса у самцов в отличие от самок почти не включают в себя работу данного белка.

Еще более показателен пример с особями, мутантными по гену деацетилазы гистонов HDAC5, не чувствительной к сигналам: эта модификация, вызывающая, в том числе, нарушение функции и морфологии митохондрий в сердце, была летальна для 100% самцов и только для 25% самок. Введение эстрогена трансгенным самцам понижало смертность до уровня самок [64].

Различия, опосредованные гормональным фоном. Роль половых гормонов в изучаемых различиях не была рассмотрена выше по причине того, что она слишком обширна и велика без «сужения» круга функций. Общепринятым считается то, что именно эстроген (как основной женский гормон) обеспечивает устойчивость к заболеваниям у женщин, а тестостерон (как основной мужской гормон), напротив, обуславливает тяжесть заболеваний у мужчин. Самки мышей переживают инфаркт миокарда лучше, при этом введение им тестостерона ухудшает протекание заболевания, а введение эстрогена самцам оказывает защищающий эффект [15]. Андрогены увеличивают кровяное давление у самцов, а кастрация его уменьшает [65, 66]. Кастрация самцов крыс уменьшает почечные повреждения при ишемии, а удаление яичников у самок усиливает. Введение тестостерона усиливает повреждения у самцов и самок без половых желез, а эстроген ослабляет повреждения у овариэктомированных самок [9]. Лечение эстрогеном постменопаузных женщин облегчает протекание некоторых форм почечной недостаточности [67]. Эти факты не могут быть объяснены антиоксидантными свойствами самого эстрогена, так как его концентрация в крови слишком мала.

Эстрадиол обеспечивал выраженные кардиопротекторные свойства в модели травмы сердца у крыс, опосредуемые, в том числе, его влиянием на митохондриальный фактор транскрипции TFAM, метаболизм АТФ и функции митохондрий [68].

Считается, что эстроген и тестостерон регулируют работу NADPH оксидазы, что приводит к уменьшенной продукции АФК у самок и увеличенной у самцов [69, 70]. В работе Гиордано и соавт. показано, что астроциты у самцов мышей и крыс более чувствительны к окислительному стрессу, чем у самок. Авторы связывают это с экспрессией Paraoxonase 2 (PON2), антиоксидантного белка, ассоциированного с митохондриями, которая была выше в мозгу контрольных самок, но не у самцов или стерилизованных животных. Нокаутные по гену этого белка клетки не имели разницы между полами в чувствительности к прооксидантам: перекиси водорода или 2,3-ди-

метокси-1,4-нафтохинону. Эстрадиол вызывал увеличение экспрессии этого белка у обоих полов и увеличивал устойчивость клеток к стрессу, вызываемому этими веществами, но не оказывал эффекта на нокаутные по этому белку клетки [71].

Регуляторная функция половых гормонов многообразна. На схеме (рис. 2) суммированы те различия, которые представляются наиболее интересными в свете рассматриваемых патологий. В частности, у самок инактивирована путем фосфорилирования киназа гликоген синтазы 3β (GSK3 β) – ключевой фермент сигнальных механизмов ишемического повреждения и антиишемической защиты [72, 73]. Также у самок в большой степени инактивирован MAPK-p38 сигнальный путь, и ниже уровни экспрессии провоспалительных цитокинов TNF α , IL1, IL6 [74, 75]. Эндотелиальная NO синтаза, наоборот, активирована у самок [76, 77]. Все эти измене-

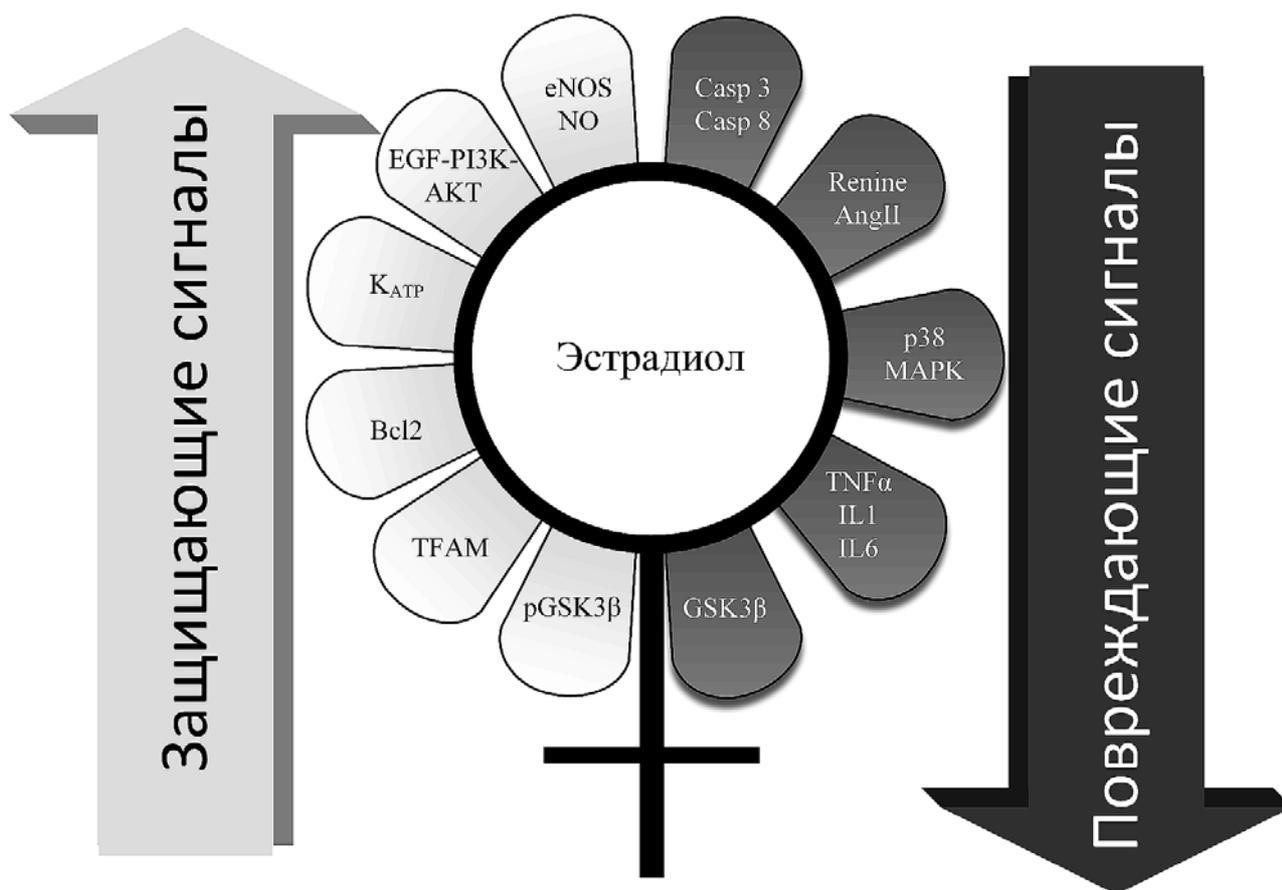


Рис. 2. Круг сигнальных путей, на которые тем или иным образом может влиять эстроген, и которые могут отвечать за более высокую устойчивость к заболеваниям самок по сравнению с самцами. В левой части рисунка изображены механизмы, отвечающие за антиапоптотические сигналы и обеспечивающие большую жизнеспособность клеток; эстроген стимулирует эти пути. В правой части изображены потенциально патологические или даже «смертельные» для клетки сигналы, которые ингибируются эстрогеном

ния связывают с защитой различных органов от ишемических повреждений.

В исследовании экспрессии генов, ассоциированных с работой митохондрий, было показано, что половые различия не постоянны на протяжении всей жизни и меняются с возрастом [78]. Так, молодые самки и самцы отличаются по экспрессии генов, ассоциированным с метаболизмом жирных кислот и апоптозом. В зрелом возрасте добавляются различия в экспрессии генов пируватдегидрогеназного комплекса и усиливаются расхождения в апоптотических генах (у самцов обнаружена повышенная экспрессия про-апоптотических генов). К старости появляются различия по экспрессии генов окислительного фосфорилирования, в частности, комплекса I и 4, с большей экспрессией белков этих комплексов у самок. Эти исследования согласуются как с предположениями о разнице в метаболизме митохондрий, максимально проявляющимися с возрастом, так и многочисленными свидетельствами о большей склонности к апоптозу мужских клеток.

Экспрессия генов, ответственных за метаболизм жирных кислот, при гипертрофическом ответе на упражнения возрастала у самок больше, чем у самцов, что может указывать на роль половых различий в доступности субстратов окисления в сердце [79, 80]. На это же указывает исследование, показавшее, в частности, что с возрастом у мужчин, больше чем у женщин, в митохондриях мозга происходит сдвиг в сторону использования в качестве энергетического субстрата кетоновых тел и жирных кислот, а эстрадиол выступает антагонистом подобных изменений в пользу окисления глюкозы [81]. Стерилизация самок приводила к сильному уменьшению потребления глюкозы и увеличению потребления кетоновых тел и жирных кислот [82].

Есть данные, указывающие на то, что рецепторы эстрогена могут быть активированы различными факторами роста, а не только эстрогеном. Более того, максимальная активность этих рецепторов в разных органах может проявляться в разные фазы овариального цикла у самок, независимо от общей концентрации циркулирующих эстрогенов [83].

Клинические данные о влиянии гормональной терапии на заболевания людей не столь однозначны, как исследования на животных. Мужчины, проходящие андроген-подавляющую или эстрогеновую терапию в связи с раком простаты, среди прочего, имели больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [84–86]. Более того, у мужчин с низким уровнем тестостерона риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше, а не ниже, чем у обыч-

ных мужчин [87]. Интересны исследования транссексуалов: у бывших мужчин, получающих как эстрогены, так и антиандрогены, сердечно-сосудистых заболеваний больше, чем у бывших женщин, получающих тестостерон, и больше, чем у остальной популяции [88].

Смертность женщин от сердечно-сосудистых заболеваний действительно растет после менопаузы, но эти изменения не столь сильные, как, например, уменьшение злокачественности новообразований молочной железы после наступления менопаузы [89]. Это позволяет говорить о том, что изменение смертности может быть просто возрастным и не иметь прямого отношения к падению уровня эстрогенов. К тому же, сердечно-сосудистые заболевания имеют длительный латентный период до клинических проявлений. В качестве альтернативы можно предположить, что большую роль играет не защита женского пола до менопаузы и ее ослабление после, а ускоренное протекание латентной фазы заболеваний у мужчин в раннем возрасте.

Генетические различия. Сказанное выше указывает на важную роль половых гормонов в рассматриваемых различиях между полами. Но важно понимать, что клетки мужчин и женщин также отличаются генетически на уровне половых хромосом. На Y-хромосоме находится всего ~200 генов, среди которых минимум 72 кодируют белки. Такое маленькое количество генов связано с тем, что Y-хромосома имеет очень высокий уровень мутаций из-за большого количества делений, происходящих при созревании сперматозоидов, а также из-за высокого окислительного стресса, вызываемого их активным движением. На это накладывается крайне неэффективный отбор, вызываемый невозможностью рекомбинации с X-хромосомой. Все это приводит к тому, что жизненно важные гены постепенно перемещаются на X-хромосому, тогда как на Y-хромосоме остаются гены, необходимые только самцам и, возможно, вредные для самок. В свете вышеприведенных фактов можно допустить, что эти гены вредны и для самцов, но при этом для чего-то необходимы. Предсказывается, что в достаточно скором по эволюционным меркам времени человеческая Y-хромосома лишится всех генов. Среди млекопитающих присутствуют несколько видов, дошедших до такой стадии, например, слепушонки (*Ellobius tancrei*), у которых все особи имеют генотип XX [90], а слепушонки другого вида (*Ellobius lutescens*) все имеют генотип X0 [91]. У мужчин с возрастом могут появляться клетки, не имеющие Y-хромосомы. Это коррелирует со сниженной продолжительностью жизни, а также с более высокой вероятностью заболеть не-

которыми формами рака. Тем не менее это представляется скорее следствием каких-либо патологий, чем причиной [92]. Более того, на данный момент нет заболеваний, не связанных с репродуктивной функцией, для которых была бы установлена связь с мутациями генов Y-хромосомы. Отсутствие жизненно важных генов на Y-хромосоме вполне логично — женская половина человечества обходится без нее.

Поскольку уровнем гормонов легче манипулировать экспериментально, чем экспрессией генов на половых хромосомах, эффект гормонов изучен и понятен гораздо в большей степени, чем прямой эффект генов половых хромосом. Свидетельством прямого влияния генетической составляющей служит медицинская статистика смертности детей до полового созревания, а также многочисленные примеры физиологических различий, которые часто присутствуют уже после рождения и усиливаются после полового созревания. Однако не стоит забывать, что разделить эти два эффекта во многом невозможно: эффект половых гормонов проявляется уже в эмбриональном развитии — синтез тестостерона начинается в середине первого триместра беременности, а XY особи с нарушенным метаболизмом тестостерона фенотипически могут выглядеть как самки [93]. Даже относительно низкие уровни половых гормонов до полового созревания или во время эмбрионального развития могут оказывать значительное влияние на все системы организма. Другим косвенным свидетельством прямого воздействия генетической составляющей служат эксперименты на выделенных культурах клеток, не подвергающихся прямому воздействию циркулирующих гормонов. Однако и здесь нельзя исключить эпигенетического регуляторного эффекта гормонов до выделения культуры.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Рассматривая вклад митохондрий в половые различия, следует учитывать, что наследование митохондрий максимально поло-специфично: у млекопитающих митохондрии наследуются строго по материнской линии. Эволюционные причины этого подробно рассмотрены в обзоре [94] и, предположительно, во многом обусловлены необходимостью исключить «войну генов» митохондрий отца и матери, что неизбежно привело бы к «эгоистичному» поведению полуавтономных органелл и падению приспособленности организма в целом. Кроме того, это связывают с большим окислительным стрессом,

которому подвергаются митохондрии мужских половых клеток из-за их активного движения [94].

У людей ДНК митохондрий содержит только 37 генов из ~1000 необходимых для функционирования органеллы [95]. Нарушение взаимной «настройки» [96] ядерного и митохондриального геномов связывают с целым рядом патологий, что породило понятие «материнского проклятья» [97, 98], т.е. нарушения функционирования клеток и тканей самцов в результате рассогласования работы геномов «женских» митохондрий матери и «мужского» ядра. У людей обнаружено ~500 мутаций митохондриальной ДНК, как в кодирующих, так и в некодирующих областях, так или иначе ассоциированных с различными заболеваниями [99–103].

Симметричное наследование ядерного генома от отца и матери позволяет отбору учитывать как мужские, так и женские особенности физиологии и метаболизма. Материнское же наследование митохондрий создает асимметрию: эффективный отбор возможен только по женской линии. Это не является проблемой, если признак является *общим* для мужчин и женщин. Но если существуют мутации, вредные только для мужчин, но не для женщин, то они будут во многом избегать отбора, если они не летальны. В первую очередь, безусловно, это будет касаться систем, связанных с мужской репродуктивной функцией [100, 104, 105]. В результате, в митохондриальном геноме будут накапливаться мутации, специфически воздействующие на мужской организм [97, 106–110]. В свете фактов, изложенных в предыдущих разделах, можно предположить, что митохондрии самок и самцов действительно работают не совсем одинаково. В таком случае предположение о наличии мутаций, вредных для самцов, но не для самок, вполне допустимо.

В эксперименте на дрозофилах, идентичных по ядерному геному, но с различными митохондриями, было показано, что митохондрии сильно влияют на продолжительность жизни и старение самцов, но не самок [109]. Более того, при сравнении митохондриальных геномов было показано, что этот фенотипический эффект связан скорее с количеством малых мутаций, распределенных по митохондриальному геному, а не с мутациями в конкретных генах.

Исследование данного эффекта на млекопитающих гораздо сложнее методически. Тем не менее на мышах с увеличенным количеством митохондриальных мутаций (из-за модифицированной митохондриальной ДНК-полимеразы) было показано среди прочих эффектов, что у самцов, но не у самок, значительно повышалось артериальное давление [111].

Это может являться причиной того, что самцы большинства видов с материнским наследованием митохондрий живут меньше, стареют раньше [98, 99, 102, 110, 112–114], а также больше подвержены различным заболеваниям из-за невозможности быстрого и адекватного отбора нейтральных (или даже позитивных) для самок митохондриальных мутаций, но вредных для самцов. На текущий момент предполагается два возможных компенсаторных механизма, снижающих влияние «материнского проклятья». Во-первых, частое близкородственное скрещивание может создать достаточное опосредованное давление на самок для отбора подобных мутаций. Второй возможный механизм включает в себя компенсаторные мутации ядерного генома, отбирающиеся в мужской популяции [110]. Именно поэтому в исследовании на дрозофилах использовали особей, имеющих строго одинаковый ядерный геном, чтобы избежать влияния этого фактора.

Следует отметить существование еще одного варианта материнского наследования — наследование *микробиома*, т.е. совокупности микроорганизмов, прежде всего бактерий, населяющих различные ниши многоклеточного организма. Влияние микробиоты на организм и развитие различных заболеваний сейчас активно исследуется и считается признанным фактом [115]. В то же время существует точка зрения, проводящая параллель между бактериями и митохондриями, а значит и их совокупностью — микробиотой и митобиотой [116]. В таком случае, вышеизложенная логика о «материнском проклятии» на уровне митохондрий может быть применима и к микробиоте, поскольку потомство в силу физиологических причин (прохождение через родовые пути, питание материнским молоком) получает прежде всего микробиоту самки.

ПОЛ И СТАРЕНИЕ

Существует большое количество данных, указывающих на взаимосвязь пола и старения. Как медицинская статистика, так и экспериментальные данные, позволяют предположить следующее: мужчины стареют быстрее. По крайней мере, для немалого количества заболеваний характерен сдвиг начала их развития на 5–10 лет у женщин [2–7]. Кроме того, выше приводились свидетельства того, что мужчины и женщины стареют не только с разной скоростью, но и отличаются по возрастным изменениям некоторых компонентов метаболизма [78].

Митохондриальная теория старения хорошо согласуется с указанными фактами — немалая

доля различий между мужчинами и женщинами, как было показано выше, кроется как раз в митохондриальных функциях. Возникает вопрос: не может ли это быть обусловлено эволюционной необходимостью. С одной стороны, эти различия можно объяснить выше упомянутым «материнским проклятьем» и невозможностью эффективно «настроить» женские митохондрии (а возможно, и женскую микробиоту) на мужские особенности в ходе эволюционного отбора. С другой стороны, можно предположить, что причина кроется в различной скорости метаболизма самцов и самок. В настоящее время известно, что скорость основного обмена часто обратно коррелирует с продолжительностью жизни [117]. Это подтверждается большим пластом работ по влиянию ограничения калорийности питания на продолжительность жизни [118]. В таком случае логично допустить, что самки живут дольше, поскольку потребляют меньше энергии [50–52]. Самцы же по этой причине быстрее «старают».

И наконец, последнее возможное объяснение опирается на предполагаемый эволюционный смысл старения. Считается, что старение необходимо для увеличения давления отбора на новые мутации (как положительные, так и отрицательные), которые практически не оказывают влияние на здоровой и молодой организм, но могут существенно влиять на ослабленный индивид. Следует учесть, что плодовитость у мужчин и женщин может отличаться на порядок. Так, рекорд плодовитости у женщин около 60 детей, а у мужчин — около 800 для одного человека. Считается, что для нормального поддержания популяции достаточно соотношения численности самцов и самок $\sim 1 : 10$. В соответствии с эволюционной теорией пола [119] и некоторыми теориями полового отбора [120] возможно увеличение эволюционного давления на самцов с помощью старения и уменьшенной толерантности к болезням. Допустимо с помощью гипотетической программы старения [121] усилить отбор самцов, которых нужно не так уж и много, тем самым ускоряя адаптацию и эволюцию вида в целом, в то время как самки — слишком ценный ресурс с точки зрения поддержания популяции, и их потери были бы куда чувствительней. Кроме того, у людей (и некоторых других видов) из-за наличия менопаузы (чей эволюционный смысл также обсуждается [122]), женщины фактически выпадают из размножения после 50 лет, тогда как мужчины сохраняют репродуктивную способность в течение всей жизни. Это может приводить к тому, что нет эволюционного «смысла» в старении у постменопаузных женщин, так как они уже перестают

быть субъектами эволюции, в отличие от самцов. В целом явно запрограммированные повышенная толерантность и риск смерти у самцов вполне укладываются в общую идею фенотипа как программы смерти [121].

В данном обзоре не было цели перечислять все известные различия между полами, авторы представили только диапазон фенотипических проявлений этих различий на разных уровнях организации живого, что важно для дальнейшего анализа механизмов влияния пола на течение заболеваний и процесс старения организма. В частности, приведенные сведения дают основания предполагать, что изменения в энергетическом обмене вообще и функциях митохондрий в частности, являются одной из основных причин различий между полами. Это хорошо согласуется с известными данными о механизмах развития многих заболеваний. Асимметрия в проте-

кании заболеваний и старения между полами создает уникальную ситуацию: появляется возможность исследовать особенности здоровых индивидов, не отягощенных патологиями, которые будут определять устойчивость или склонность к заболеваниям в будущем. Таким образом, исследования различий протекания заболеваний между полами необходимы не только для того, чтобы учитывать их при разработке лекарств и назначении лечения в зависимости от пола пациента, но также и при создании новых терапевтических подходов на основании перенесения механизмов природной устойчивости более защищенного пола на представителей более уязвимого.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-15-00147).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization (annual report, 2012).
- Anand, S.S., Islam, S., Rosengren, A., Franzosi, M.G., Steyn, K., Yusufali, A.H., Keltai, M., Diaz, R., Rangarajan, S., and Yusuf, S. (2008) Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study, *Eur. Heart J.*, **29**, 932–940.
- Hochman, J.S., McCabe, C.H., Stone, P.H., Becker, R.C., Cannon, C.P., Defeo-Fraulini, T., Thompson, B., Steingart, R., Knatterud, G., and Braunwald, E. (1997) Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIb, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **30**, 141–148.
- Heer, T., Gitt, A.K., Juenger, C., Schiele, R., Wienbergen, H., Towae, F., Gottwitz, M., Zahn, R., Zeymer, U., and Senges, J. (2006) Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.*, **98**, 160–166.
- Deswal, A., and Bozkurt, B. (2006) Comparison of morbidity in women versus men with heart failure and preserved ejection fraction, *Am. J. Cardiol.*, **97**, 1228–1231.
- Dimitrow, P., Czarnecka, D., Jaszcz, K., and Dubiel, J. (1997) Sex differences in age at onset of symptoms in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *J. Cardiovasc. Risk*, **5**, 33–35.
- Humphries, K.H., Kerr, C.R., Connolly, S.J., Klein, G., Boone, J.A., Green, M., Sheldon, R., Talajic, M., Dorian, P., and Newman, D. (2001) New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome, *Circulation*, **103**, 2365–2370.
- Costenbader, K.H., Feskanich, D., Stampfer, M.J., and Karlson, E.W. (2007) Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum.*, **56**, 1251–1262.
- Sandberg, K. (2008) Mechanisms underlying sex differences in progressive renal disease, *Gend. Med.*, **5**, 10–23.
- Grodstein, F., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Colditz, G.A., Willett, W.C., Rosner, B., Speizer, F.E., and Hennekens, C.H. (1996) Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease, *N. Engl. J. Med.*, **335**, 453–461.
- Harrison-Bernard, L.M., and Raji, L. (2000) Postmenopausal hypertension, *Curr. Hypertens. Rep.*, **2**, 202–207.
- Rosen, C.J. (2005) Postmenopausal osteoporosis, *Bone*, **8**, 595–603.
- Vaccarino, V., Parsons, L., Every, N.R., Barron, H. V., and Krumholz, H.M. (1999) Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants, *N. Engl. J. Med.*, **341**, 217–225.
- Lundblad, D., Holmgren, L., Jansson, J.-H., Naslund, U., and Eliasson, M. (2008) Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: the Northern Sweden MONICA study 1985–2004, *BMC Cardiovasc. Disord.*, **8**, 17.
- Cavasin, M.A., Tao, Z.-Y., Yu, A.-L., and Yang, X.-P. (2006) Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **290**, 2043–2050.
- Pajunen, P., Taskinen, M.R., Nieminen, M.S., and Syvanne, M. (2000) Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus, *Am. J. Cardiol.*, **86**, 1080–1085.
- Donahue, R.P., Rejman, K., Rafalson, L.B., Dmochowski, J., Stranges, S., and Trevisan, M. (2007) Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York study, *Diabetes Care*, **30**, 354–359.
- Carlsson, A.C., Wandell, P.E., De Faire, U., and Hellenius, M.L. (2008) Risk factors associated with newly diagnosed high blood pressure in men and women, *Am. J. Hypertens.*, **21**, 771–777.
- Aharon, A., Zandman-Goddard, G., and Shoenfeld, Y. (1994) Autoimmune multiorgan involvement in elderly men is it SLE? *Clin. Rheumatol.*, **13**, 631–634.
- Prete, P.E., Majlessi, A., Gilman, S., and Hamideh, F. (2001) Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population, *J. Clin. Rheumatol.*, **7**, 142–150.

21. Jimenez-Balderas, F.J., and Mintz, G. (1993) Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men, *J. Rheumatol.*, **20**, 2069–2072.
22. Hannedouche, T., Chauveau, P., Kalou, F., Albouze, G., Lacour, B., and Jungers, P. (1993) Factors affecting progression in advanced chronic renal failure, *Clin. Nephrol.*, **39**, 312–320.
23. Neugarten, J., Acharya, A., and Silbiger, S.R. (2000) Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 319–329.
24. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes & Digestive & Kidney Disease, D. of K.U. & H.D. (2011) USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, 2011.
25. Manigrasso, M.B., and Maric-Bilkan, C. (2013) Peptides, sex, diabetes, and the kidney, in *Handb. Biol. Act. Pept.*, 1487–1493.
26. Sellner, J., Kraus, J., Awad, A., Milo, R., Hemmer, B., and Stuve, O. (2011) The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis-A critical analysis of potential environmental factors, *Autoimmun. Rev.*, **10**, 495–502.
27. Beatty, W.W., and Aupperle, R.L. (2002) Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis, *Clin. Neuropsychol.*, **16**, 472–480.
28. Howard, V.J., Cushman, M., Pulley, L., Gomez, C.R., Go, R.C., Prineas, R.J., Graham, A., Moy, C.S., and Howard, G. (2005) The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design, *Neuroepidemiology*, **25**, 135–143.
29. Niewada, M., Kobayashi, A., Sandercock, P.A.G., Kaminski, B., and Czlonkowska, A. (2005) Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial, *Neuroepidemiology*, **24**, 123–128.
30. Sheikh, K., and Bullock, C.M. (2007) Effect of measurement on sex difference in stroke mortality, *Stroke*, **38**, 1085–1087.
31. McHugh, J.C., and Delanty, N. (2008) Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons, *Int. Rev. Neurobiol.*, **83**, 11–26.
32. Oertelt-Prigione, V., and Regitz-Zagrosek, V. (2012) *Sex and gender aspects in clinical medicine*, Springer-Verlag, London.
33. Miller, J.A., Anacta, L.A., and Cattran, D.C. (1999) Impact of gender on the renal response to angiotensin II, *Kidney Int.*, **55**, 278–285.
34. Ogden, C.L., Fryar, C.D., Carroll, M.D., and Flegal, K.M. (2004) Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002, *Adv. Data*, 1–17.
35. Benjamin, M., Toumi, H., Ralphs, J.R., Bydder, G., Best, T.M., and Milz, S. (2006) Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites («entheses») in relation to exercise and/or mechanical load, *J. Anat.*, **208**, 471–490.
36. Janssen, I., Heymsfield, S.B., Wang, Z.M., and Ross, R. (2000) Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr, *J. Appl. Physiol.*, **89**, 81–88.
37. Miller, A.E.J., MacDougall, J.D., Tarnopolsky, M.A., and Sale, D.G. (1993) Gender differences in strength and muscle fiber characteristics, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, **66**, 254–262.
38. Glucksmann, A. (1981) *Sexual dimorphism in human and mammalian biology and pathology*, Academic Press, London, New York.
39. Salton, C.J., Chuang, M.L., O'Donnell, C.J., Kupka, M.J., Larson, M.G., Kissinger, K.V., Edelman, R.R., Levy, D., and Manning, W.J. (2002) Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **39**, 1055–1060.
40. Neugarten, J., Kasiske, B., Silbiger, S.R., and Nyengaard, J.R. (2002) Effects of sex on renal structure, *Nephron*, **90**, 139–144.
41. Nyengaard, J.R., and Bendtsen, T.F. (1992) Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man, *Anat. Rec.*, **232**, 194–201.
42. Jean-Faucher, C., Berger, M., Gallon, C., De Turckheim, M., Veysié, G., and Jean, C. (1987) Sex-related differences in renal size in mice: Ontogeny and influence of neonatal androgens, *J. Endocrinol.*, **115**, 241–246.
43. Oudar, O., Elger, M., Bankir, L., Ganten, D., Ganten, U., and Kriz, W. (1991) Differences in rat kidney morphology between males, females, and testosterone-treated females, *Ren. Physiol. Biochem.*, **14**, 92–102.
44. Blantz, R.C., Peterson, O.W., Blantz, E.R., and Wilson, C.B. (1988) Sexual differences in glomerular ultrafiltration: effect of androgen administration in ovariectomized rats, *Endocrinology*, **122**, 767–773.
45. Ankney, C.D. (1992) Sex differences in relative brain size: the mismeasure of woman, too? *Intelligence*, **16**, 329–336.
46. Marner, L., Nyengaard, J.R., Tang, Y., and Pakkenberg, B. (2003) Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age, *J. Comp. Neurol.*, **462**, 144–152.
47. Alonso-Nanclares, L., Gonzalez-Soriano, J., Rodriguez, J.R., and De Felipe, J. (2008) Gender differences in human cortical synaptic density, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14615–14619.
48. Dongworth, R.K., Hall, A.R., Burke, N., and Hausenloy, D.J. (2014) Targeting mitochondria for cardioprotection: examining the benefit for patients, *Future Cardiol.*, **10**, 255–272.
49. Garaulet, M., Perez-Llomas, F., Fuente, T., Zamora, S., and Tebar, F.J. (2000) Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: Relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor- α , sex hormone-binding globulin and sex hormones, *Eur. J. Endocrinol.*, **143**, 657–666.
50. Ferraro, R., Lillioja, S., Fontvieille, A.M., Rising, R., Bogardus, C., and Ravussin, E. (1992) Lower sedentary metabolic rate in women compared with men, *J. Clin. Invest.*, **90**, 780–784.
51. Buchholz, A.C., Raffi, M., and Pencharz, P.B. (2001) Is resting metabolic rate different between men and women? *Br. J. Nutr.*, **86**, 641–646.
52. Arciero, P.J., Goran, M.I., and Poehlman, E.T. (1993) Resting metabolic rate is lower in women than in men, *J. Appl. Physiol.*, **75**, 2514–2520.
53. Humpeler, E., Vogel, S., Schobersberger, W., and Mairbaurl, H. (1989) Red cell oxygen transport in man in relation to gender and age, *Mech. Ageing Dev.*, **47**, 229–239.
54. Straface, E., Vona, R., Gambardella, L., Ascione, B., Marino, M., Bulzomi, P., Canu, S., Coinu, R., Rosano, G., Malorni, W., and Franconi, F. (2009) Cell sex determines anoikis resistance in vascular smooth muscle cells, *FEBS Lett.*, **583**, 3448–3454.
55. Matarrese, P., Colasanti, T., Ascione, B., Margutti, P., Franconi, F., Alessandri, C., Conti, F., Riccieri, V., Rosano, G., Ortona, E., and Malorni, W. (2011) Gender disparity in susceptibility to oxidative stress and apoptosis induced by autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells, *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 2825–2836.
56. Malorni, W., Campesi, I., Straface, E., Vella, S., and Franconi, F. (2007) Redox features of the cell: a gender perspective, *Antioxid. Redox Signal.*, **9**, 1779–1801.
57. Valle, A., Guevara, R., Garcia-Palmer, F.J., Roca, P., and Oliver, J. (2007) Sexual dimorphism in liver mitochondrial oxidative capacity is conserved under caloric restriction conditions, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **293**, 1302–1308.

58. Guevara, R., Santandreu, F.M., Valle, A., Gianotti, M., Oliver, J., and Roca, P. (2009) Sex-dependent differences in aged rat brain mitochondrial function and oxidative stress, *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 169–175.
59. Wang, E.Y., Biala, A.K., Gordon, J.W., and Kirshenbaum, L.A. (2012) Autophagy in the heart, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **60**, 110–117.
60. Lee, J., Giordano, S., and Zhang, J. (2011) Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling, *Biochem. J.*, **441**, 523–540.
61. Campesi, I., Straface, E., Occhioni, S., Montella, A., and Franconi, F. (2013) Protein oxidation seems to be linked to constitutive autophagy: a sex study, *Life Sci.*, **93**, 145–152.
62. Cospes, P.F., and Leinwand, L.A. (2011) Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner, *Cancer Res.*, **71**, 1710–1720.
63. Du, L., Hickey, R.W., Bayir, H., Watkins, S.C., Tyurin, V.A., Guo, F., Kochanek, P.M., Jenkins, L.W., Ren, J., Gibson, G., Chu, C.T., Kagan, V.E., and Clark, R.S. (2009) Starving neurons show sex difference in autophagy, *J. Biol. Chem.*, **284**, 2383–2396.
64. Czubryt, M.P., McAnally, J., Fishman, G.I., and Olson, E.N. (2003) Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha) and mitochondrial function by MEF2 and HDAC5, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 1711–1716.
65. Singh, H., Cheng, J., Deng, H., Kemp, R., Ishizuka, T., Nasjletti, A., and Schwartzman, M.L. (2007) Vascular cytochrome P450 4A expression and 20-hydroxyecosate-traenoic acid synthesis contribute to endothelial dysfunction in androgen-induced hypertension, *Hypertension*, **50**, 123–129.
66. Reckelhoff, J.F., Zhang, H., Srivastava, K., and Granger, J.P. (1999) Gender differences in hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of androgens and androgen receptor, *Hypertension*, **34**, 920–923.
67. Szekacs, B., Vajo, Z., Varbiro, S., Kakucs, R., Vaslaki, L., Acs, N., Mucsi, I., and Brinton, E.A. (2000) Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension, *BJOG*, **107**, 1017–1021.
68. Hsieh, Y.-C., Choudhry, M.A., Yu, H.-P., Shimizu, T., Yang, S., Suzuki, T., Chen, J., Bland, K.I., and Chaudry, I.H. (2006) Inhibition of cardiac PGC-1alpha expression abolishes ERbeta agonist-mediated cardioprotection following trauma-hemorrhage, *FASEB J.*, **20**, 1109–1117.
69. Lopez-Ruiz, A., Sartori-Valinotti, J., Yanes, L.L., Iliescu, R., and Reckelhoff, J.F. (2008) Sex differences in control of blood pressure: role of oxidative stress in hypertension in females, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **295**, 466–474.
70. Sullivan, J.C., Sasser, J.M., and Pollock, J.S. (2007) Sexual dimorphism in oxidant status in spontaneously hypertensive rats, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, 764–768.
71. Giordano, G., Tait, L., Furlong, C.E., Cole, T.B., Kavanagh, T.J., and Costa, L.G. (2013) Gender differences in brain susceptibility to oxidative stress are mediated by levels of paraoxonase-2 expression, *Free Radic. Biol. Med.*, **58**, 98–108.
72. Haq, S., Choukroun, G., Kang, Z.B., Ranu, H., Matsui, T., Rosenzweig, A., Molkentin, J.D., Alessandrini, A., Woodgett, J., Hajjar, R., Michael, A., and Force, T. (2000) Glycogen synthase kinase-3 beta is a negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy, *J. Cell Biol.*, **151**, 117–130.
73. Antos, C.L., McKinsey, T.A., Frey, N., Kutschke, W., McAnally, J., Shelton, J.M., Richardson, J.A., Hill, J.A., and Olson, E.N. (2002) Activated glycogen synthase-3 beta suppresses cardiac hypertrophy *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 907–912.
74. Kadokami, T., McTiernan, C.F., Kubota, T., Frye, C.S., and Feldman, A.M. (2000) Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression, *J. Clin. Invest.*, **106**, 589–597.
75. Janczewski, A.M., Kadokami, T., Lemster, B., Frye, C.S., McTiernan, C.F., and Feldman, A.M. (2003) Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF-alpha, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**, 960–969.
76. Wang, C., Chiari, P.C., Weihrauch, D., Krolikowski, J.G., Warltier, D.C., Kersten, J.R., Pratt, P.F., and Pagel, P.S. (2006) Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: potential role of endothelial nitric oxide synthase, *Anesth. Analg.*, **103**, 274–280.
77. Cross, H.R., Kranias, E.G., Murphy, E., and Steenbergen, C. (2003) Ablation of PLB exacerbates ischemic injury to a lesser extent in female than male mice: protective role of NO, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**, 683–690.
78. Vijay, V., Han, T., Moland, C.L., Kwekel, J.C., Fuscoe, J.C., and Desai, V.G. (2015) Sexual dimorphism in the expression of mitochondria-related genes in rat heart at different ages, *PLoS One*, **10**, e0117047.
79. Foryst-Ludwig, A., Kreissl, M.C., Sprang, C., Thalke, B., Bohm, C., Benz, V., Gurgun, D., Dragan, D., Schubert, C., Mai, K., Stawowy, P., Spranger, J., Regitz-Zagrosek, V., Unger, T., and Kintscher, U. (2011) Sex differences in physiological cardiac hypertrophy are associated with exercise-mediated changes in energy substrate availability, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **301**, 115–122.
80. Foryst-Ludwig, A., and Kintscher, U. (2010) Metabolic impact of estrogen signalling through ERalpha and ERbeta, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **122**, 74–81.
81. Yao, J., Hamilton, R.T., Cadenas, E., and Brinton, R.D. (2010) Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence, *Biochim. Biophys. Acta*, **1800**, 1121–1126.
82. Ding, F., Yao, J., Zhao, L., Mao, Z., Chen, S., and Brinton, R.D. (2013) Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial Alzheimer's, *PLoS One*, **8**, 13–15.
83. Ciana, P., Raviscioni, M., Mussi, P., Vegeto, E., Que, I., Parker, M.G., Lowik, C., and Maggi, A. (2003) *In vivo* imaging of transcriptionally active estrogen receptors, *Nat. Med.*, **9**, 82–86.
84. Mikkola, A., Aro, J., Rannikko, S., Oksanen, H., and Ruutu, M. (2005) Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate, *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **39**, 294–300.
85. Hamilton, E.J., Gianatti, E., Strauss, B.J., Wentworth, J., Lim-Joon, D., Bolton, D., Zajac, J.D., and Grossmann, M. (2011) Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy, *Clin. Endocrinol. (Oxford)*, **74**, 377–383.
86. Langley, R.E., Cafferty, F.H., Alhasso, A.A., Rosen, S.D., Sundaram, S.K., Freeman, S.C., Pollock, P., Jinks, R.C., Godsland, I.F., Kockelbergh, R., Clarke, N.W., Kynaston, H.G., Parmar, M.K., and Abel, P.D. (2013) Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09), *Lancet Oncol.*, **14**, 306–316.
87. Haring, R., John, U., Volzke, H., Nauck, M., Dorr, M., Felix, S.B., and Wallaschofski, H. (2012) Low testosterone concentrations in men contribute to the gender gap in cardiovascular morbidity and mortality, *Gend. Med.*, **9**, 557–568.

88. Gooren, L.J., Wierckx, K., and Giltay, E.J. (2014) Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern, *Eur. J. Endocrinol.*, **170**, 809–819.
89. Barrett-Connor, E. (2003) Clinical review 162: cardiovascular endocrinology 3: an epidemiologist looks at hormones and heart disease in women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 4031–4042.
90. Graves, J.A. (2006) Sex chromosome specialization and degeneration in mammals, *Cell*, **124**, 901–914.
91. Arakawa, Y., Nishida-Umehara, C., Matsuda, Y., Sutou, S., and Suzuki, H. (2002) X-chromosomal localization of mammalian Y-linked genes in two XO species of the Ryukyu spiny rat, *Cytogenet. Genome Res.*, **99**, 303–309.
92. Forsberg, L.A., Rasi, C., Malmqvist, N., Davies, H., Pasupulati, S., Pakalapati, G., Sandgren, J., Diaz de Stahl, T., Zaghlool, A., Giedraitis, V., Lannfelt, L., Score, J., Cross, N.C., Absher, D., Janson, E.T., Lindgren, C.M., Morris, A.P., Ingelsson, E., Lind, L., and Dumanski, J.P. (2014) Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer, *Nat. Genet.*, **46**, 624–628.
93. Hughes, I.A., and Deeb, A. (2006) Androgen resistance, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**, 577–598.
94. Greiner, S., Sobanski, J., and Bock, R. (2015) Why are most organelle genomes transmitted maternally? *Bioessays*, **37**, 80–94.
95. Gregersen, N., Hansen, J., and Palmfeldt, J. (2012) Mitochondrial proteomics – a tool for the study of metabolic disorders, *J. Inherit. Metab. Dis.*, **35**, 715–726.
96. Woodson, J.D., and Chory, J. (2008) Coordination of gene expression between organellar and nuclear genomes, *Nat. Rev. Genet.*, **9**, 383–395.
97. Gemmell, N.J., Metcalf, V.J., and Allendorf, F.W. (2004) Mother's curse: the effect of mtDNA on individual fitness and population viability, *Trends Ecol. Evol.*, **19**, 238–244.
98. Wolff, J.N., and Gemmell, N.J. (2013) Mitochondria, maternal inheritance, and asymmetric fitness: why males die younger, *BioEssays*, **35**, 93–99.
99. Wallace, D.C. (2010) Mitochondrial DNA mutations in disease and aging, *Environ. Mol. Mutagen.*, **51**, 440–450.
100. Ruiz-Pesini, E., Lapena, A.C., Diez-Sanchez, C., Perez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., Diaz, M., Urries, A., Montoro, L., Lopez-Perez, M.J., and Enriquez, J.A. (2000) Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility, *Am. J. Hum. Genet.*, **67**, 682–696.
101. Wallace, D.C., Singh, G., Lott, M.T., Hodge, J.A., Schurr, T.G., Lezza, A.M., Elsas, L.J., and Nikoskelainen, E.K. (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy, *Science*, **242**, 1427–1430.
102. Greaves, L.C., Reeve, A.K., Taylor, R.W., and Turnbull, D.M. (2012) Mitochondrial DNA and disease, *J. Pathol.*, **226**, 274–286.
103. Schapira, A.H. (2012) Mitochondrial diseases., *Lancet*, **379**, 1825–1834.
104. Ieremiadou, F., and Rodakis, G.C. (2009) Correlation of the 4977 bp mitochondrial DNA deletion with human sperm dysfunction, *BMC Res. Notes*, **2**, 18.
105. Holyoake, A.J., McHugh, P., Wu, M., O'Carroll, S., Benny, P., Sin, I.L., and Sin, F.Y. (2001) High incidence of single nucleotide substitutions in the mitochondrial genome is associated with poor semen parameters in men, *Int. J. Androl.*, **24**, 175–182.
106. White, D.J., Wolff, J.N., Pierson, M., and Gemmell, N.J. (2008) Revealing the hidden complexities of mtDNA inheritance, *Mol. Ecol.*, **17**, 4925–4942.
107. Zeh, J.A., and Zeh, D.W. (2005) Maternal inheritance, sexual conflict, and the maladapted male, *Trends Genet.*, **21**, 281–286.
108. Gemmell, N.J., and Sin, F.Y. (2002) Mitochondrial mutations may drive Y chromosome evolution, *BioEssays*, **24**, 275–279.
109. Innocenti, P., Morrow, E.H., and Dowling, D.K. (2011) Experimental evidence supports a sex-specific selective sieve in mitochondrial genome evolution, *Science*, **332**, 845–848.
110. Clancy, D.J. (2008) Variation in mitochondrial genotype has substantial lifespan effects which may be modulated by nuclear background, *Aging Cell*, **7**, 795–804.
111. Golob, M.J., Tian, L., Wang, Z., Zimmerman, T., Caneba, C., Hacker, T., Song, G., and Chesler, N.C. (2015) Mitochondria DNA mutations cause sex-dependent development of hypertension and alterations in cardiovascular function, *J. Biomech.*, **48**, 405–412.
112. Camus, M.F., Clancy, D.J., and Dowling, D.K. (2012) Mitochondria, maternal inheritance, and male aging, *Curr. Biol.*, **22**, 1717–1721.
113. Kujoth, G.C., Bradshaw, P.C., Haroon, S., and Prolla, T.A. (2007) The role of mitochondrial DNA mutations in mammalian aging, *PLoS Genet.*, **3**, 161–173.
114. Schapira, A.H. (2012) Mitochondrial diseases, *Lancet*, **379**, 1825–1834.
115. Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., and Finlay, B.B. (2010) Gut microbiota in health and disease, *Physiol. Rev.*, **90**, 859–904.
116. Zorov, D.B., Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Zorov, S.D., Babenko, V.A., Jankauskas, S.S., Popkov, V.A., and Savina, P.S. (2014) Microbiota and mitobiota. Putting an equal sign between mitochondria and bacteria, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1017–1031.
117. Speakman, J.R. (2005) Body size, energy metabolism and lifespan, *J. Exp. Biol.*, **208**, 1717–1730.
118. Fontana, L., Partridge, L., and Longo, V.D. (2010) Extending healthy life span – from yeast to humans, *Science*, **328**, 321–326.
119. Geodakian, V.A. (1991) Evolutionary theory of sex, *Priroda*, **8**, 60–69.
120. Zahavi, A. (1975) Mate selection – a selection for a handicap, *J. Theor. Biol.*, **53**, 205–214.
121. Skulachev, V.P. (2004) *Model systems in aging*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
122. Croft, D.P., Brent, L.J., Franks, D.W., and Cant, M.A. (2015) The evolution of prolonged life after reproduction, *Trends Ecol. Evol.*, **30**, 407–416.

**DISEASES AND AGING: GENDER
AS A FACTOR**

**V. A. Popkov¹, E. Y. Plotnikov^{1*}, D. N. Silachev¹,
L. D. Zorova², I. B. Pevzner¹, S. S. Jankauskas¹,
S. D. Zorov³, V. A. Babenko³, D. B. Zorov^{1*}**

¹ *A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,
M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991,
Russia; fax: +7(495)939-0338, E-mail: plotnikov@genebee.msu.ru,
zorov@genebee.msu.ru*

² *M. V. Lomonosov Moscow State University,
International Laser Center, Moscow 119991, Russia*

³ *M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty
of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119991, Russia*

Received July 21, 2015

Revision received September 1, 2015

Differences between males and females, besides those that are obvious, actually include a great number of deeper levels in addition to reproductive functions and associated physiological peculiarities. These differences are present at all the biological organizational levels with special peculiarities of cell physiology and functions of certain organelles. In particular, they include global processes such as variable resistance to diseases and aging. Understanding of the mechanisms underlying the greater resistance of a specific gender to pathological processes, including aging, allows considering peculiarities of gender in drug design and therapy, as well as providing and amplifying such resistance in the more vulnerable sex. In this review, we consider the whole assembly of physiology and cell biology peculiarities of various diseases, including aging and affected by gender, and propose mechanisms of these distinctions. These mechanisms involve specific features of oxidative metabolism and mitochondrial functioning.

Key words: mortality, aging, females, males, myocardial infarction, stroke, hormones, estrogen, mitochondria