

УДК 616-006.66

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ РАКЕ**Сарытаева М.О.***Киргизско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Рак является ведущей причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Половые различия при раке очевидны в показателях смертности и ответах на лечение при нескольких видах рака. Азиатские пациенты имеют уникальную эпидемиологию рака, на которую влияют их генетическое происхождение и социокультурные факторы в регионе. В этом обзоре представлены молекулярные ассоциации, которые потенциально опосредуют гендерные различия, наблюдаемые при раке в азиатских популяциях. Различия в половых признаках очевидны на цитогенетическом, генетическом и эпигенетическом уровнях, опосредующих процессы, которые включают клеточный цикл, онкогенез и метастазирование. Более масштабные клинические исследования и исследования *in vitro*, изучающие механизмы, могут подтвердить связь этих молекулярных маркеров. Углубленные исследования этих маркеров могут выявить их важность в качестве диагностических, прогностических и терапевтических маркеров эффективности. Исследования, направленные на выявление половых различий с участием больших когорт пациентов, могут подтвердить связь между молекулярными маркерами и половыми различиями при раке. Более того, исследования, в которых используются соответствующие клеточные модели и модели на животных, могут прояснить механизмы и пути, связывающие половую принадлежность и рак. Эти исследования могут прояснить тонкости взаимосвязи между полом, расой и раком и могут привести к разработке целенаправленных механизмов снижения риска развития рака и улучшения исходов лечения рака.

Ключевые слова: онкология, рак, Азия, популяция, половые различия, биология, молекулярные маркеры**MOLECULAR BASIS OF SEX DIFFERENCES IN CANCER****Sarytaeva M.O.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Cancer is the leading cause of death and morbidity worldwide. Sex differences in cancer are evident in mortality rates and treatment responses for several types of cancer. Asian patients have a unique cancer epidemiology, which is influenced by their genetic origin and socio-cultural factors in the region. This review presents molecular associations that potentially mediate the gender differences observed in cancer in Asian populations. Differences in sexual characteristics are evident at the cytogenetic, genetic and epigenetic levels mediating processes that include the cell cycle, oncogenesis and metastasis. Larger-scale clinical and *in vitro* studies examining the mechanisms may confirm the relationship of these molecular markers. In-depth studies of these markers can reveal their importance as diagnostic, prognostic and therapeutic markers of effectiveness. Studies aimed at identifying sex differences involving large cohorts of patients can confirm the link between molecular markers and sex differences in cancer. Moreover, studies that use appropriate cellular and animal models can clarify the mechanisms and pathways linking gender and cancer. These studies may clarify the intricacies of the relationship between gender, race and cancer and may lead to the development of targeted mechanisms to reduce cancer risk and improve cancer treatment outcomes.

Keywords: oncology, cancer, Asia, population, sex differences, biology, molecular markers

Во всем мире рак является ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. Ожидается, что в ближайшие десятилетия также возрастёт вклад рака в глобальную заболеваемость и смертность, что объясняется старением населения и возрастающей ролью популяции в густонаселённых регионах, многие из которых являются странами с уровнем дохода ниже среднего [2]. Важно отметить, что половые различия при раке могут проявляться на всех уровнях онкологического континуума, от генетической предрасположенности и поведенческих факторов риска до доступа к лечению и ответных мер на лечение.

В целом, онкологические заболевания, происходящие из нерепродуктивных органов, чаще встречаются у мужчин, чем у женщин; уровень смертности среди мужчин также примерно в два раза выше, чем среди женщин [3]. Кроме того, реакция на лечение может

быть различной у разных полов: предыдущие работы предполагают, например, что у женщин наблюдается улучшение общей выживаемости по сравнению с мужчинами после операции по поводу рака лёгких [4].

Этиология этих различий многофакторна. Исследования показали, например, что различия в уровнях распространения курения, ожирения и хронического воспаления способствуют половым различиям в эпидемиологии рака. Например, в Соединённых Штатах Америки на долю курения приходится примерно 30% смертей от рака; но из этих смертей, связанных с курением, около двух третей произошли у мужчин [5]. Ожирение аналогичным образом связано с риском развития рака и в целом более распространено среди мужчин [6]. Наконец, хроническое воспаление, связанное с риском развития рака, чаще встречается у мужчин [7]. Эти факторы тесно переплетены с социальными фактора-

ми риска, такими как бедность, отсутствие доступа к медицинской помощи и неблагоприятный социальный опыт, которые, помимо других факторов, приводят к различному уровню курения, ожирению и хроническому воспалению [8].

Цель исследования – изучить по данным литературы молекулярные основы различий по полу при злокачественных новообразованиях в азиатских странах.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели были использованы литературные данные, касающиеся молекулярно-генетических исследований при онкологических заболеваниях. Были использованы базы данных по системе Pubmed медицинского направления, где ключевыми словами были рак, злокачественные новообразования, онкология, популяция, страны, Азия, молекулярные маркеры, полиморфизм генов, пол, мужчины, женщины, различия. Глубина поиска охватывала 20 лет (с 2003 по 2022 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Важно отметить, что эпидемиология рака в Азии уникальна и зависит от генетического происхождения различных групп населения в регионе и уникальной социокультурной структуры, которая влияет на поведенческие решения, принимаемые отдельными людьми. Например, в Азии наблюдается наибольшая заболеваемость и смертность, связанные с колоректальным раком [9]. Однако глобальный рост заболеваемости более выражен среди мужчин, чем среди женщин в Азии. Аналогичным образом, заболеваемость раком печени является самой высокой в азиатских странах, особенно в Монголии и Китае [10]. Заболеваемость раком лёгких среди некурящих женщин в Азии также растёт, причём в большей степени, чем в других частях мира [11]. Особенно пострадал Китай, учитывая, что рак лёгких стал основной причиной смерти от рака среди женщин в стране [12]. В то время как случаи лейкемии снижаются в Западной Европе, показатели заболеваемости растут в Восточной Азии [13]. Рак желудка является основной причиной смерти от рака среди мужчин в некоторых странах Южной и Центральной Азии, таких как Иран, Афганистан и Туркменистан. Заболеваемость раком губ и полости рта в странах Южной Азии, включая Индию, Шри-Ланку и Пакистан, является одной из самых высоких в мире, особенно среди мужчин. У азиатов также самая высокая заболеваемость и смертность от рака

щитовидной железы [14]. Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы среди женщин выше, чем среди мужчин. Эти различия объясняются смешанной картиной геномной предрасположенности и воздействия окружающей среды, которые заслуживают дальнейшего изучения.

Молекулярные различия. Различия в распространённости, ответах на лечение и исходах рака между мужчинами и женщинами объясняются многими факторами. Все больше исследований показывают, что неравенство полов объясняется не только различиями, вызванными половыми хромосомами и гормональной регуляцией, но и различиями в генетике, эпигенетике, регуляции генов и экспрессии генов [15]. Однако по-прежнему имеется ограниченный объём данных, которые исследуют эти факторы и лежащие в их основе механизмы, особенно среди азиатского населения.

Генные различия. Изменения в генетической последовательности, вызванные мутацией, являются основной причиной изменчивости организмов. Геномная изменчивость может проявляться различными способами, такими как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), переменное число tandemных повторов (VNTRs), варианты числа копий (CNV) и структурные изменения (т.е. делеции, дупликации и инверсии). Эти генетические вариации объясняют нормальную фенотипическую изменчивость каждого индивидуума, делая каждого генетически отличным и уникальным. Кроме того, соматические мутации – это изменения в последовательности ДНК, обнаруживаемые в клетках репродуктивных клеток многоклеточного организма (например, гамет). Некоторые соматические мутации связаны с мутациями, обнаруженными в геноме рака человека, где большинство злокачественных новообразований вызвано точечными мутациями, увеличением или уменьшением числа копий, транслокацией хромосом и потерей аллельной гетерозиготности [16]. Большинство злокачественных новообразований у человека вызваны соматическими мутациями, которые приводят к активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолей. Как обсуждается в следующих разделах, было проведено несколько исследований о генетических различиях и их связи с половыми различиями в распространённости рака в азиатских популяциях. Однако, несмотря на многочисленные исследования этих различий, многие из них показывают только ассоциации соматических мутаций, что является серьёзным ограничением.

Повреждение ДНК лежит в основе рака. В то время как мутагены регулярно поврежда-

дают ДНК, все идет наперекосяк, как только физиологические меры не в состоянии распознать, восстановить и устранить эти повреждения до того, как произойдет репликация. Существует несколько клеточных контрольных точек для предотвращения репликации при наличии генетических ошибок, чтобы поддерживать целостность генома каждый раз, когда клетки реплицируются. В дополнение к этим клеточным контрольным точкам, пути репарации ДНК действуют в зависимости от типа повреждения ДНК. К ним относятся репарация с удалением оснований (BER), репарация с удалением нуклеотидов (NER), репарация несоответствий и пути репарации двухцепочечных разрывов. Поскольку повреждения ДНК накапливаются в клетках, другим способом предотвращения нестабильности генома является клеточное старение, постоянное состояние остановки клеточного цикла. И в качестве последней линии защиты, если ДНК не может быть восстановлена, защитные механизмы сигнализируют клетке прекратить деление и подвергнуться апоптозу. Когда все эти системы выходят из строя, это может привести к нерегулируемому росту клеток и раку [17].

Гены-супрессоры опухолей, которые играют фундаментальную роль в онкогенезе, представляют собой средство, с помощью которого могут быть опосредованы половые различия при раке. TP63 является частью семейства генов-супрессоров опухолей TP53 со значительной идентичностью последовательностей в их ДНК-связывающих, активирующих и тетрамеризирующих доменах. Предполагается, что они работают путем индуцирования p63-чувствительных генов, которые являются частью семейства p53 и, как говорят, играют значительную роль в развитии эпителия, ингибируя пролиферацию клеток и способствуя апоптозу [18]. Другие исследования показали, что TP63 действительно вызывает развитие рака при раке лёгких при перестройке гена, особенно когда TP63 амплифицируется, а p63 экспрессируется при плоскоклеточном раке высокой степени злокачественности. Аналогично, было обнаружено, что p63 играет раннюю роль в онкогенезе лёгких, поскольку было обнаружено, что он усиливается при раке лёгких [19]. В исследовании «случай-контроль», проведенном Tang и коллегами (2016) с генотипированием SNP интрона 9 TP63 rs6790167 (g243059A>G) в некурящей китайской популяции Хань, они обнаружили, что частота генотипа CC rs1535045 была значительно выше у некурящих пациенток с раком лёгких, в то вре-

мя как генотип GG rs6790167 был значительно выше у некурящих пациентов мужского пола с раком лёгких [20]. Рак лёгких занимает второе место по распространённости среди мужчин и женщин, но заболеваемость среди мужчин выше, причём соотношение мужчин и женщин составляет 1,5–2,0. Интересно, что было замечено, что смертность от рака лёгких снижается среди мужчин, в то время как среди женщин она продолжает расти [21]. Это может указывать на то, что наличие разной частоты генотипов может по-разному влиять на роль TP63 у мужчин и женщин.

На протяжении многих лет были выявлены неусекающиеся полиморфизмы в генах репарации ДНК, которые, как предполагается, играют определенную роль в канцерогенезе. Считалось, что эти полиморфизмы изменяют функциональные свойства ферментов репарации ДНК. В эти пути вовлечено несколько факторов, включая апуриново-апиримидиновую эндонуклеазу 1 (апиримидиновая эндонуклеаза 1 [APE1]), входящую в семейство генов BER. В исследовании «случай-контроль», проведенном Lai и коллегами (2016) в тайваньской популяции, они наблюдали специфичный для пола повышенный риск развития колоректального рака у женщин, содержащих аллель APE1 148Glu. Продукт гена APE1 непосредственно взаимодействует с поврежденной ошибкам ДНК-полимеразой и отвечает за расщепление как совпадающего, так и несовпадающего 3'-конца дуплексной ДНК благодаря своей 3'-5' экзонуклеазной активности для корректуры и исправления ошибок во время синтеза ДНК [22]. Таким образом, этот полиморфизм может повышать восприимчивость среди женщин. Насколько нам известно, не существует исследований, специфичных для азиатских популяций, объясняющих половые различия в механизмах репарации ДНК. Однако соматические мутации и экспрессия мРНК у азиатских и неазиатских пациентов с аденокарциномой легкого были оценены на предмет их различий по признаку пола, и результаты показали, что у азиатской популяции была мутация, связанная с мужчинами. Несмотря на это, по сравнению с неазиатами, азиатские коллеги редко демонстрировали какие-либо существенные генетические различия в механизмах репарации ДНК, зависящие от пола. Гены, специфичные для путей, связанных с иммунитетом, были обнаружены более заметными у женщин, в то время как у мужчин было большее участие в путях репарации ДНК [23]. Примеры этого были обнаружены в исследовании, проведенном на гепатоцеллюлярной карциноме, где

у женщин была обнаружена повышенная экспрессия рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), которая в основном фокусируется на активации лигандсвязывающей активности, в то время как у мужчин была повышена экспрессия P13K, P13K/АКТ, FGFR, EGFR, и сигнальный путь IL-2, которые играют роль в пути репарации ДНК и при воздействии вызывают гиперактивацию реакции повреждения ДНК [24]. В отличие от этого, другие исследования показали, что различия в механизмах репарации ДНК (в частности, в отношении разрывов нитей ДНК) между полами не очевидны в исследованиях, проведённых на мононуклеарных клетках периферической крови человека, и в метаанализе повреждений ДНК, подчёркивающим отсутствие доказательств, указывающих на то, что эффективность репарации ДНК различается у разных полов [25]. Другие исследования, проведённые за пределами Азии, фокусировались на данных о репарации ДНК, предоставили доказательства того, что у женщин снижена способность восстанавливать повреждения ДНК, вызванные табаком, с помощью NER, следовательно, увеличивается риск развития рака лёгких и немеланомного рака кожи [26].

Другое исследование, касающееся генов репарации ДНК, было проведено Hellesøy M. и его коллегами (2012) среди пациентов из Китая с диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). На этот раз они исследовали шесть SNP в рамках пути NER, которые, как сообщалось, связаны с развитием рака. Их результаты показали, что генотип CC гена пигментной ксеродермы группы C (XPC) rs2228001 был значительно выше у пациентов мужского пола, чем у пациентов женского пола ($p = 0,03$), и те, у кого был хотя бы один вариантный аллель XPC rs2228001, с большей вероятностью лучше реагировали на цитозинарабинозид (Ага-с) -основанный на химиотерапии, чем у те, у кого не было варианта. Ага-С является одним из краеугольных камней химиотерапии ОМЛ, которая действует путем введения повреждений ДНК. Таким образом, ожидается, что вариабельность путей репарации может повлиять на эффективность химиотерапии при ОМЛ. Интересно, что известны гендерные различия в частоте и прогнозе ОМЛ с более высокой частотой и значительно худшими исходами у мужчин по сравнению с женщинами [27].

Некоторые пути позволяют клеткам реагировать на различные стрессы, вызванные воздействием токсинов. Это включает в себя ген NRF2, который обладает антиоксидантной реакцией против повреждения, опосредованного активными формами кислорода

(АФК), что влияет на выживаемость клеток и способствует индукции онкогенеза [28].

Известно, что выработка АФК и управление ими различаются между мужскими и женскими клетками главным образом вследствие функции митохондрий в мужских и женских клетках [29]. Митохондрии в основном наследуются по материнской линии, что объясняет их сильную половую предрасположенность, в то время как отцовские митохондрии регулируют митохондрии, унаследованные потомством от матери. Regitz-Zagrosek V. и его коллеги предположили, что половые гормоны играют роль в передаче сигналов в динамике митохондрий, а также в клеточной окислительно-восстановительной биологии [30]. Это было подтверждено результатами исследования сердечной недостаточности, в котором женские сердца более эффективно сохраняли энергию во время энергетического метаболизма по сравнению с мужскими; это было связано с наличием генов с пониженной регуляцией, которые способствуют энергетическому метаболизму у мужчин по сравнению с теми, которые присутствуют у женщин. Например, было обнаружено, что эстроген и связанные с ним рецепторы играют роль в окислении жирных кислот, активности дыхательной цепи и динамике митохондрий, где эстроген играет роль в делении и слиянии митохондрий, что свидетельствует о том, что во время митохондриального дыхания у женщин уровень активных форм кислорода ниже, чем у мужчин [31].

Заключение

Этот обзор показал молекулярные характеристики, которые потенциально опосредуют различия между полами, обнаруженные среди пациентов с онкологическими заболеваниями в Азии. Различия в половых признаках очевидны при генетическом секвенировании биологических процессов, включая выживание клеток, иммунную функцию, онкогенез и метастазирование. Также присутствуют эпигенетические различия в метилировании ДНК и хромосом, микроРНК и lncRNA. Кроме того, элементы Y-хромосомы SRY и RBMY могут влиять на мужскую предрасположенность к некоторым видам рака. Исследования, направленные на выявление половых различий с участием больших когорт пациентов, могут подтвердить связь между молекулярными маркерами и половыми различиями при раке. Более того, исследования, в которых используются соответствующие клеточные модели и модели на животных, могут прояснить механизмы и пути, связывающие половую принадлежность и рак. Эти исследе-

дования могут прояснить тонкости взаимосвязи между полом, расой и раком и могут привести к разработке целенаправленных механизмов снижения риска развития рака и улучшению исходов лечения рака.

Список литературы

1. Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F., Aboyans V., Adetokunboh O., Afshin A., Agrawal A., et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1151-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer Journal Clinicians*. 2021. Vol. 71. P. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Haupt S., Caramia F., Klein S.L., Rubin J.B., Haupt Y. Sex disparities matter in cancer development and therapy // *Nature Reviews Cancer*. 2021. Vol. 21. P. 393–407. DOI: 10.1038/s41568-021-00348-y.
4. Wisnivesky J.P., Halm E.A. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? // *Journal Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. P. 1705-1712. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1455.
5. Lortet-Tieulent J., Goding Sauer A., Siegel R.L., Miller K.D., Islami F., Fedewa S.A., Jacobs E.J., Jemal A. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States // *Journal American Medical Association International Medicine*. 2016. Vol. 176. P. 1792-1798. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6530.
6. Barberio A.M., Alareeki A., Viner B., Pader J., Vena J.E., Arora P., Friedenreich C.M., Brenner D.R. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. P. 383. DOI: 10.1038/s41467-018-08159-w.
7. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Ferrucci L., Gilroy D.W., Fasano A., Miller G.W., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // *Natural Medicine*. 2019. Vol. 25. P. 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
8. Dean L.T., Gehlert S., Neuhauser M.L., Oh A., Zanetti K., Goodman M., Thompson B., Visvanathan K., Schmitz K.H. Social factors matter in cancer risk and survivorship // *Cancer Causes Control*. 2018. Vol. 29. P. 611-618. DOI: 10.1007/s10552-018-1043-y.
9. Onyiah E.F., Hsu W.-F., Chang L.-C., Lee Y.-C., Wu M.-S., Chiu H.-M. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management // *Current Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 21. P. 36. DOI: 10.1007/s11894-019-0703-8.
10. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2021. Vol. 73. P. 4–13. DOI: 10.1002/hep.31288.
11. Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer // *Annals Global Health*. 2019. Vol. 85. P. 8. DOI: 10.5334/aogh.2419.
12. Thai A.A., Solomon B.J., Sequist L.V., Gainor J.F., Heist R.S. Lung cancer // *Lancet*. 2021. Vol. 398. P. 35-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
13. Dong Y., Shi O., Zeng Q., Lu X., Wang W., Li Y., Wang Q. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017 // *Experimental Hematology Oncology*. 2020. Vol. 9. P. 14. DOI: 10.1186/s40164-020-00170-6.
14. Khazaei Z., Goodarzi E., Moslem A., Feizhadad H., Jarrahi A., Adineh H., Sohrabivafa M. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: an ecology study in 2018 // *Advances in Human Biology*. 2019. Vol. 9. P. 162-167.
15. Lopes-Ramos C.M., Quackenbush J., DeMeo D.L. Genome-Wide sex and gender differences in cancer // *Frontiers Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 597788.
16. Freeman J.L., Perry G.H., Feuk L., Redon R., McCarroll S.A., Altshuler D.M., Aburatani H., Jones K.W., Tyler-Smith C., Hurles M.E., et al. Copy number variation: new insights in genome diversity // *Genome Research*. 2006. Vol. 16. P. 949-961. DOI: 10.1101/gr.3677206.
17. Yang J., Liu M., Hong D., Zeng M., Zhang X. The paradoxical role of cellular senescence in cancer // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 759761.
18. Helton E.S., Zhang J., Chen X. The proline-rich domain in p63 is necessary for the transcriptional and apoptosis-inducing activities of TAp63 // *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 2843-2850. DOI: 10.1038/sj.onc.1210948.
19. Aubry M.-C., Roden A., Murphy S.J., Vasmatazis G., Johnson S.H., Harris F.R., Halling G., Knudson R.A., Ketterling R.P., Feldman A.L. Chromosomal rearrangements and copy number abnormalities of TP63 correlate with p63 protein expression in lung adenocarcinoma // *Modern Pathology*. 2015. Vol. 28. P. 359-366. DOI: 10.1038/modpathol.2014.118.
20. Tang W., Xue L., Yan Q., Cai S., Bai Y., Lin L., Lin B., Huang M., Yi G., Li H. Association of single nucleotide polymorphisms in the apoptosis-related genes TP63 and CD40 with risk for lung cancer in a Chinese han population // *Tohoku Journal Experimental Medicine*. 2016. Vol. 238. P. 279-286. DOI: 10.1620/tjem.238.279.
21. Zhu Y., Shao X., Wang X., Liu L., Liang H. Sex disparities in cancer // *Cancer Letter*. 2019. Vol. 466. P. 35-38. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.017.
22. Liu T.-C., Lin C.-T., Chang K.-C., Guo K.-W., Wang S., Chu J.-W., Hsiao Y.-Y. APE1 distinguishes DNA substrates in exonucleolytic cleavage by induced space-filling // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. P. 601. DOI: 10.1038/s41467-020-20853-2.
23. Schafer J.M., Xiao T., Kwon H., Collier K., Chang Y., Abdel-Hafiz H., Bolyard C., Chung D., Yang Y., Sundi D., et al. Sex-biased adaptive immune regulation in cancer development and therapy // *Science*. 2022. Vol. 25. P. 104717. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104717.
24. Cardano M., Buscemi G., Zannini L. Sex disparities in DNA damage response pathways: novel determinants in cancer formation and therapy // *Science*. 2022. Vol. 25. P. 103875. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103875.
25. Soares J.P., Cortinhas A., Bento T., Leitão J.C., Collins A.R., Gaivão I., Mota M.P. Aging and DNA damage in humans: a meta-analysis study // *Aging*. 2014. Vol. 6. P. 432-439.
26. Spitz M.R., Wei Q., Dong Q., Amos C.I., Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and Repair12 // *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2003. Vol. 12. P. 689-698.
27. Hellesøy M., Engen C., Grob T., Löwenberg B., Valk P.J.M., Gjertsen B.T. Sex disparity in acute myeloid leukaemia with FLT3 internal tandem duplication mutations: implications for prognosis // *Molecular Oncology*. 2021. Vol. 15. P. 2285-2299. DOI: 10.1002/1878-0261.13035.
28. Wu S., Lu H., Bai Y. Nrf2 in cancers: a double-edged sword // *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 2252-2267. DOI: 10.1002/cam4.2101.
29. Ventura-Clapier R., Moulin M., Piquereau J., Lemaire C., Mericskay M., Veksler V., Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies // *Clinical Science*. 2017. Vol. 131. P. 803-822. DOI: 10.1042/CS20160485.
30. Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Seeland U., Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure // *Circulation Journal*. 2010. Vol. 74. P. 1265-1273. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0196.
31. Khalifa A.R.M., Abdel-Rahman E.A., Mahmoud A.M., Ali M.H., Noureldin M., Saber S.H., Mohsen M., Ali S.S. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain // *Physics Report*. 2017. Vol. 5. DOI: 10.14814/phy2.13125.