



Половые различия в онкологии: от молекулярных механизмов к персонализированной терапии

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Эпидемиологические исследования показывают существование половых различий в онкологической заболеваемости и смертности. Накоплен большой объем наблюдений, свидетельствующих о различиях в реакции на противоопухолевую химиотерапию в зависимости от пола – у женщин токсичность более выражена, чем у мужчин. При этом выживаемость женщин, т. е. эффективность химиотерапии у них также выше. Однако половые различия в онкологии остаются недооцененным фактором, связанным с биологией опухоли, эффективностью терапии и выживаемостью пациентов.

Цель исследования. Систематизировать современные данные о влиянии пола на биологию злокачественных опухолей, эффективность и токсичность терапии, обосновать необходимость интеграции пола как ключевого фактора в исследования и клиническую практику для повышения персонализации терапии.

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск публикаций в международных базах данных: PubMed, Web of Science, Scopus и Elibrary.ru за период 2010–2025 гг. Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Результаты. В опубликованных исследованиях продемонстрировано существование значимых половых различий в эпидемиологии злокачественных заболеваний, эффективности противоопухолевой терапии, влиянии коморбидных состояний. Проведенный анализ этих работ убедительно свидетельствует о том, что половые различия играют фундаментальную роль во всех аспектах онкологии – от молекулярных механизмов канцерогенеза до клинических исходов. Однако, несмотря на накопленные доказательства, половой фактор недостаточно учитывается в клинической практике.

Заключение. Учет половых особенностей в онкологии позволит оптимизировать схемы лечения, улучшить выживаемость и снизить побочные эффекты терапии, усовершенствовать прогностические модели, что обеспечит истинно персонализированную терапию с учетом биологических особенностей мужчин и женщин.

Ключевые слова: половые различия, онкология, биология рака, персонифицированная терапия, коморбидные заболевания, метаболизм, токсичность химиотерапии

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д. Половые различия в онкологии: от молекулярных механизмов к персонализированной терапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 77-94. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-6> EDN: SBFEQO

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 05.07.2025; одобрена после рецензирования 16.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., 2026

Sex differences in oncology: from molecular mechanisms to personalized therapy

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina[✉], A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Epidemiological studies demonstrate the existence of sex differences in cancer incidence and mortality. A substantial body of evidence indicates sex-related differences in responses to anticancer chemotherapy: women experience higher treatment-related toxicity than men, while at the same time exhibiting better survival, i.e., greater therapeutic efficacy. However, sex differences in oncology remain an underappreciated factor related to tumor biology, treatment efficacy, and patient survival.

Purpose of the study. This review aims to systematically consolidate current evidence on the influence of sex on malignant tumor biology, therapeutic efficacy, and toxicity, and to support the integration of sex as a fundamental variable in oncological research and clinical practice to advance personalized treatment approaches.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the PubMed, Web of Science, Scopus, and eLibrary.ru databases for publications from 2010 to 2025. Studies were selected based on scientific relevance, topical relevance, and compliance with contemporary standards of evidence-based medicine.

Results. The analysis identified numerous studies demonstrating significant sex-based differences in cancer epidemiology, the efficacy of anti-cancer therapy, and the impact of comorbid conditions. The synthesized evidence indicates that sex differences play a fundamental biological role across all aspects of oncology, from molecular mechanisms of carcinogenesis to clinical outcomes. However, despite the accumulated evidence, sex as a biological variable remains insufficiently considered in routine clinical practice.

Conclusion. Consideration of sexual characteristics in oncology would optimize treatment regimens, improve survival rates, reduce therapy side effects, and enhance prognostic models. This would ensure personalized therapy that considers the biological characteristics of men and women.

Keywords: sex differences, oncology, cancer biology, personalized therapy, comorbid diseases, metabolism, chemotherapy toxicity

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Shikhlyarova A. I., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D. Sex differences in oncology: from molecular mechanisms to personalized therapy. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 77-94. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-6> EDN: SBFEQO

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 05.07.2025; approved after reviewing 16.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важность пола и гендера во влиянии на биологические особенности заболеваний и эффективность терапии, известное в других областях медицины, таких как кардиология, остается недооцененной в онкологии. Учитывая современные тенденции к персонализации терапии в лечении злокачественных новообразований (ЗНО), исследование биологии половых различий в онкологии представляет значительную научную и клиническую актуальность. Формирование половых различий при ЗНО характеризуется неоднородностью механизмов и может быть обусловлено воздействием циркулирующих половых гормонов, или не зависеть от уровня эстрогена, тестостерона или прогестерона и быть результатом половой дифференциации, процесса, который включает генетические и эпигенетические механизмы в дополнение к острому действию половых гормонов. Важно учитывать потенциал половых различий, чтобы существенно повлиять на клеточную и системную биологию злокачественных опухолей [1].

Цель исследования: систематизировать современные данные о влиянии пола на биологию злокачественных опухолей, эффективность и токсичность терапии, обосновать необходимость интеграции пола как ключевого фактора в исследовании и клиническую практику для повышения персонализации терапии.

Был проведен систематический поиск публикаций за период 2010–2025 гг. в следующих базах данных: PubMed, Web of Science, Scopus и E-library.ru, с использованием ключевых терминов «половые различия и рак», «реакция на иммунотерапию», «токсичность химиотерапии и специфичность для пола», «метаболизм рака и половой диморфизм», «доклинические модели рака и половые различия». Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Эпидемиология и клинические проявления

Признание половых различий в онкологической заболеваемости произошло относительно недавно. Так, в 2011 г. Cook M. B. и соавт. обнаружили, что для подавляющего большинства видов опухолей стандартизованные по возрасту показатели смертности были выше у мужчин, чем у женщин.

При этом самый высокий показатель смертности у мужчин по сравнению с женщинами наблюдался при раке губы (5,51), гортани (5,37), глотки (4,47), пищевода (4,08) и мочевого пузыря (3,36) [2]. При большинстве видов рака выживаемость у мужчин была ниже, чем у женщин, но эти различия были значительно меньше, чем соответствующие показатели смертности: при раке губы (HR = 0,93), гортани (HR = 1,09), гортаноглотки (HR = 0,98), пищевода (HR = 1,05) и мочевого пузыря (HR = 0,83). Эти наблюдения говорят о том, что различия в заболеваемости, связанные с полом, в большей степени обусловлены этиологией, чем прогнозом. В последние годы значительные половые различия в заболеваемости и смертности от ЗНО признаны нормой, соотношение заболеваемости у мужчин и женщин колеблется от 1,26:1 до 4,86:1 [1]. Анализ более 14 млн случаев заболевания из Реестра рака, представляющих 99,9 % онкологической популяции Соединенных Штатов, подтвердил общее преобладание случаев рака у мужчин [3].

В 2014 г. Национальный институт здравоохранения США (NIH) объявил об обязательности учета пола как биологической переменной (SABV) в доклинических исследованиях, финансируемых NIH. Т.е. изучение обоих полов является руководящим принципом в биомедицинских исследованиях, который расширяет знания о здоровье. Учет SABV в доклинических исследованиях поможет создать базу знаний, которая будет лучше информировать о планировании клинических исследований и испытаний у человека. Включение в доклинические исследования обязательного изучения обоих полов со временем расширит неполную на данный момент базу знаний, которая играет решающую роль в разработке медицинской помощи с учетом пола [4].

Значимость этой инициативы стала очевидной после того, как увеличилось количество публикаций, в которых указывалось, что пол пациента является основным фактором, определяющим состояние здоровья, реакцию на лечение и продолжительность жизни [5].

Современные исследования выявили существенные половые различия в трех ключевых аспектах онкологии: заболеваемости различными типами ЗНО, ответе на иммунотерапию, частоте и выраженности побочных эффектов лечения [6]. Общие факторы, такие как образ жизни, канцерогенное воздействие, доступность медицинской

помощи, не могут полностью объяснить наблюдаемые половые различия в противоопухолевом иммунном ответе. В основе этих различий лежат фундаментальные биологические механизмы.

Понимание половых различий в эффективности лечения важно по следующим причинам: во-первых, баланс между эффективностью и токсичностью может быть улучшен за счет разработки рационально спроектированных доз химиопрепаратов, учитывающих пол; во-вторых, из-за потенциальных различий в биологии опухолей эффективность лечения мужчин и женщин может быть разной; в-третьих, понимание биологической основы половых различий в биологии опухолей позволит разработать более эффективные препараты с учетом пола [7].

Знания в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний основаны на данных научных исследований, которые в основном проводились на мужских клетках, мышцах-самцах и мужчинах. Исторически сложилось так, что по нескольким причинам, в том числе из-за предполагаемой безопасности для женщин и их потомства, женщины детородного возраста не участвовали в клинических испытаниях. В результате медицинские исследования и лечение были сосредоточены на мужской физиологии. Предполагалось, что мужские и женские клетки и животные биологически идентичны, а доказательная медицина определялась клиническими испытаниями, которые проводились преимущественно на мужчинах [8].

Пол и гендер по-разному влияют на различные уровни исследований. Хотя пол – это биологический признак, связанный с генетикой, физиологией или анатомией, который определяет клетки и организмы как «мужские» или «женские», гендер, хотя и относится к поведенческим, социальным и культурным сферам, имеющим отношение к людям, но может опосредованно, нелинейно воздействовать на метаболизм. Поскольку гендер менее поддается исследованию в доклинических работах, следует остановиться на оценке такого признака, как пол. От фундаментальных исследований до клинической помощи – изучение обоих полов можно рассматривать как руководящий принцип, помогающий в разработке экспериментальных планов, выдвижении и проверке гипотез, а также в количественной оценке и расширении знаний, направленных на то, чтобы превратить открытия в пользу для здоровья как женщин, так и мужчин.

Биологические основы половых различий Генетика и опухоль

Область биологии и медицины, основанная на половых различиях, часто рассматривается как специализированная область интересов, а не как центральное направление медицинских исследований. Для успеха клинической помощи и трансляционной науки важно, чтобы врачи и исследователи осознавали, что заболевания, характеризуются различиями между женщинами и мужчинами в эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, психологических эффектах, прогрессировании заболевания и реакции на лечение [5]. Фундаментальные половые различия, напрямую связанные с генетической неоднородностью между X- и Y-хромосомами и наследованием от родителей, существуют на молекулярном уровне во всех клетках человека. Эти половые различия сохраняются на протяжении всей жизни и не зависят от половых гормонов [9].

Oliva M. и соавт. составили каталог половых различий в экспрессии генов и ее генетической регуляции в 44 тканях человека, изученных в рамках проекта «Генотип-экспрессия в тканях» (GTEx, версия 8) [10]. Авторы продемонстрировали, что пол влияет на уровни экспрессии генов и клеточный состав образцов тканей разных органов. В общей сложности 37 % всех генов демонстрируют половозависимую экспрессию по крайней мере в одной ткани. Были выявлены локусы количественных признаков экспрессии (eQTL) с дифференцированным по половому признаку эффектом и охарактеризовано их клеточное происхождение. Объединив eQTL с половым диморфизмом и данными полногеномного исследования, выявили 58 ассоциаций генов с признаками, обусловленными генетической регуляцией экспрессии генов у одного из полов. Эти результаты дают обширную характеристику половых различий в транскриптом человека и его генетической регуляции.

Проведенные исследования у больных с глиомами показали половые особенности экспрессии генетических локусов в тканях злокачественных опухолей. Было установлено, что изменения в уровнях экспрессии генетических локусов EGFR, SMO, NOCH1 и KDM1B при малигнизации клеток мозга у пациентов мужского и женского пола имеют разнонаправленный (увеличивающийся у пациентов мужского пола и уменьшающийся у пациентов женского пола) характер и должны учитываться при формировании групп риска при проведении плановой химиотерапии [11].

Генетически предопределенный пол влияет на результаты иммунотерапии

Усиление иммунитета против опухоли является основой разработки разных вариантов иммунотерапии, и повышение их эффективности в зависимости от пола представляет особый интерес. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) предназначены для усиления иммунного ответа в опухолях, которые избегают эффективного иммунного надзора, опосредованного Т-клетками. На основе крупномасштабного метаанализа ведутся споры о том, отличается ли эффективность иммунотерапии опухолей у пациентов мужского и женского пола [12–14].

Несмотря на преимущественную экспрессию рецепторов половых гормонов в иммунных клетках, X-хромосома содержит многочисленные гены, участвующие в иммунной функции, и ее неполная инактивация может усиливать противоопухолевые иммунные реакции у женщин. Напротив, потеря или подавление Y-сцепленных генов у мужчин была связана с повышенным риском развития ЗНО. Эстрогенные, прогестероновые и андрогенные сигнальные пути влияют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции, способствуя специфическим для пола исходам в прогрессировании опухоли и терапии. Половые различия также очевидны в эпигенетической регуляции экспрессии генов, клеточного старения, состава микробиоты, метаболизма и реакции на повреждение ДНК, что влияет на противоопухолевый иммунитет и эффективность иммунотерапии. В целом, комбинация половых хромосом, половых гормонов и гормональных рецепторов управляет фенотипом и функцией различных иммунных клеток, участвующих в опухолевом иммунитете. Однако половое неравенство в каждой конкретной иммунной клетке зависит от контекста и окружающей среды, учитывая, что предпочтительная экспрессия гормонального рецептора в иммунной клетке и уровни половых гормонов значительно колеблются на разных этапах жизни [6].

Botticelli A. и соавт. провели метаанализ клинических испытаний II–III фазы, в которых изучались препараты против CTLA-4, PD-1 и PD-L1. Были проанализированы данные о выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с поправкой на пол в подгруппах в каждом испытании [12]. Три класса препаратов проанализированы отдельно. В двух клинических исследованиях применения

анти-CTLA-4 антител авторы обнаружили преимущество для мужчин по сравнению с женщинами по общей выживаемости (ОР 0,65, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77 против ОР 0,79, 95 % ДИ 0,65–0,96, $p = 0,078$). Статистически значимых различий при применении анти-PD-1 антител не наблюдалось ни по общей выживаемости (мужчины против женщин: ОР 0,72, 95 % ДИ 0,64–0,83 против ОР 0,81, 95 % ДИ 0,70–0,94, $p = 0,285$), ни по выживаемости без прогрессирования (мужчины против женщин: ОР 0,66, 95 % ДИ 0,52–0,82 против ОР 0,85, 95 % ДИ 0,66–1,09, $p = 0,158$). Различия в выживаемости при анти-PD-L1-терапии не были оценены из-за недостатка данных. Авторы делают заключение, что в основе половых различий в отношении иммунотерапии могут лежать разные механизмы. Эти различия могут быть важны для определения иммунологических мишеней с целью проведения исследований по изучению новых комбинаций иммунотерапевтических препаратов.

Conforti F. и соавт. проанализировали 7133 исследований, 20 из них соответствовали критериям рандомизированных контролируемых испытаний ингибиторов ИКТ (ипилимумаб, тремелимумаб, ниволумаб или пембролизумаб), в которых сообщалось об общей выживаемости в зависимости от пола пациентов [13]. Авторы заключили, что ингибиторы ИКТ могут улучшить общую выживаемость пациентов с прогрессирующими опухолями, такими как меланома и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), но выраженность этого эффекта зависит от пола. Кроме этого отмечалось, что будущие исследования должны гарантировать более широкое участие женщин в испытаниях и быть направлены на повышение эффективности иммунотерапии у женщин, возможно, с изучением различных иммунотерапевтических подходов у мужчин и женщин.

Wallis C. J.D. и соавт. провели рандомизированные клинические испытания, в которых иммунотерапия сравнивалась со стандартным лечением при прогрессирующих ЗНО солидных органов, если в качестве результата указывалась общая выживаемость и были доступны данные по полу пациентов [14]. Были исключены наблюдательные исследования, редакционные статьи, комментарии, обзорные статьи, публикации, не прошедшие рецензирование, исследования, в которых сравнивались различные схемы иммунотерапии, исследования, в которых использовались другие показатели онкологического ответа, а также исследования,

в которых были представлены данные только для одного пола. Стратифицированный анализ не выявил статистически значимой связи между полом пациента и эффективностью иммунотерапии при лечении прогрессирующего ЗНО с использованием общей выживаемости в качестве критерия.

Значительные половые различия в реакции на ингибиторы ИКТ (например, ингибиторы белка 1-PD1, лиганда 1-PDL1 и цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 – CTLA4) очевидны при анализе отдельных типов опухолей. Лечение анти-PD1 или анти-PDL1 антителами привело к тенденции к увеличению общей выживаемости и улучшению показателей ответа у отдельных женщин с НМРЛ по сравнению с мужчинами, однако, при колоректальном раке наблюдалась противоположная картина – улучшение показателей ответа у отдельных мужчин. При меланоме кожи общая выживаемость в ответ на лечение ингибиторами ИКТ (анти-PD1 или анти-CTLA4 по отдельности или в комбинации) была выше у мужчин, чем у женщин, в шести из семи клинических испытаний. Различия в реакции на меланому в зависимости от пола, вероятно, отражают значительно более редкое представление пептидов, полученных из опухолевых клеток, на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II у молодых пациенток. Это не связано с презентационной способностью МНС, поскольку она оказалась сопоставимой у обоих полов. Объяснение заключается в том, что сильный иммунный надзор у молодых женщин отбирает мутации опухолевых клеток, которые лучше уклоняются от иммунного обнаружения [15].

Объединение данных по разным типам опухолей и методам лечения в исследованиях не позволило сделать однозначные выводы. Недостаточная представленность женщин, вероятно, является проблемой во многих исследованиях прежде всего в связи с тем, что в общей популяции женщин с нерепродуктивными видами ЗНО меньше, а также женщины, как правило, реже участвуют в клинических испытаниях. Нельзя исключить токсичность, связанную с воздействием многочисленных стандартных химиотерапевтических препаратов [16].

Метаболизм и опухоль. Половые различия в обмене веществ

Половые различия в метаболизме широко исследовались при половом созревании, во взрослом возрасте и при некоторых заболеваниях, таких как

ожирение, сахарный диабет (СД), дисфункция щитовидной железы, в основе которых лежит нарушение гормональной регуляции метаболических процессов, или хроническая нейрогенная боль (ХНБ), затрагивающая нейрорегуляторные механизмы.

Существуют данные о том, что СД 2-го типа (СД2) у мужчин обычно диагностируется в более молодом возрасте, но они имеют меньшую жировую массу тела, чем женщины. В то время как у женщин на момент постановки диагноза СД2 выявляется более высокая нагрузка факторов риска, чем у мужчин, включая более высокое артериальное давление и большую избыточную массу тела. Связывают такие особенности с половыми гормонами, которые в значительной степени способствуют предрасположенности к диморфному диабету. У женщин в пременопаузе эстрогены защищают от СД2, повышая чувствительность к инсулину и стимулированную глюкозой секрецию инсулина, а также смягчая апоптоз бета-клеток [17]. Кроме того, показано, что у женщин гиперандрогенные состояния, такие как синдром поликистозных яичников, были связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью глюкозы и повышенным риском СД2, в то время как гипоандрогения у мужчин была связана с ожирением и повышением уровня глюкозы и инсулина [18].

Дисфункция щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) – распространенная патология, которая в 2–9 раз чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [19, 20]. Исследования показывают, что дисфункция щитовидной железы по типу гипо- или гипертиреоза в зависимости от пола влияет на посттрансляционную модификацию белков, играя роль в возраст-зависимых сердечных заболеваниях [21].

В обзоре Франциянц Е. М. и соавт. представлены научные данные о клинических и экспериментальных исследованиях половых и гендерных отличий восприятия ХНБ, частого коморбидного заболевания, на фоне которого развивается и/или протекает рост злокачественных опухолей [22]. Авторы отмечают не только физиологические половые различия восприятия боли, реализующиеся в том числе и на уровне центральных регуляторных структур мозга, но и различия в фармакологической чувствительности к препаратам, снимающим болевой эффект. Из обзора следует, что значительная часть научных исследований подтверждает способность половых гормонов влиять на болевую чувствительность, а также, что женщины имеют более высокий риск возникновения ХНБ.

Половые различия, описанные в клеточной биологии, включая реакцию на генотоксический стресс [23], репарацию ДНК [24], мутационную нагрузку и онкогенные механизмы [25], метаболизм [26] и регуляцию клеточного цикла [27], а также в системной биологии, включая: иммунитет, метаболизм [28], восстановление тканей [29] и долголетие [30], оказываются клинически значимыми. Это говорит о необходимости их учета при разработке и усовершенствовании методов лечения всех онкологических пациентов.

Важнейшей адаптацией ЗНО, обеспечивающей быструю пролиферацию опухолевых клеток и их выживание в условиях сильного давления окружающей среды, является метаболическое перепрограммирование, т. е. изменение путей метаболизма глюкозы, липидов и аминокислот в опухолевых клетках. Однако половые различия в метаболизме опухолей мало изучены. Опухолевые клетки подвергаются метаболическому перепрограммированию, чтобы оптимизировать свою биомассу и выработку энергии, что позволяет им быстро размножаться. Метаболическое перепрограммирование включает в себя повышенное усвоение питательных веществ, усиление катаболического метаболизма для выработки АТФ и усиление анаболического метаболизма для выработки биомассы. Последнее также требует, чтобы опухолевые клетки перепрограммировали митохондриальный метаболизм, поскольку многие анаболические процессы происходят в митохондриях. Кроме того, опухолевые клетки должны быть способны адаптироваться к уникальным метаболическим стрессовым факторам, сопровождающим их рост, включая нехватку питательных веществ, недостаточное снабжение кислородом и усиление окислительного стресса [1]. Поскольку мужчины и женщины по-разному используют питательные вещества для метаболизма, вполне вероятно, что механизмы метаболического перепрограммирования опухолей у мужчин и женщин различаются. Например, для трансформации мужских клеток может потребоваться перепрограммирование метаболизма аминокислот и углеводов, в то время как для трансформации женских клеток может потребоваться перепрограммирование метаболизма жирных кислот. Важные половые различия в метаболизме опухолей подтверждаются двумя публикациями. В первой из них показано, что сверхэкспрессия гликолитических генов в глиоме низкой степени злокачественности коррелирует со

снижением выживаемости у мужчин, но не у женщин [31]. Используя ретроспективно полученные данные о транскриптом глиомы низкой степени злокачественности (LGG) из Атласа генома рака (TCGA), авторы обнаружили снижение выживаемости у мужчин, вызванное сверхэкспрессией гликолитических генов. У пациентов из этой группы с высоким уровнем гликолиза наблюдались значительные различия в наличии ключевых геномных изменений (например, делеция 1p/19q, CIC, EGFR, NF1, PTEN, FUBP1 и мутации IDH) по сравнению с группой с низким уровнем гликолиза. Хотя гликолитическая стратификация определяла неблагоприятный прогноз для мужчин независимо от степени тяжести, гистологии, статуса мутации TP53 и ATRX, неожиданно было обнаружено, что женщины с высокой экспрессией гликолитических генов и диким типом IDH прожили дольше, чем все остальные пациенты с диким типом. Проверка с использованием независимого набора данных по метаболомному анализу глиом 2-й степени показала, что гликолитические метаболиты избирательно распределяются у мужчин, а также выявил потенциальный половой диморфизм в метаболизме пирувата. Эти результаты указывают на потенциальную взаимосвязь между полом пациента, метаболизмом опухоли и геномными изменениями в определении исхода для пациентов с глиомой [31].

В другом исследовании была показана связь между большим количеством висцерального жира и снижением выживаемости у женщин с почечно-клеточной карциномой, но не у мужчин [28]. Для выявления влияния подкожной и висцеральной жировой ткани на выживаемость в зависимости от пола были использованы многовариантные модели пропорциональной регрессии Кокса. Профили экспрессии 39 гликолитических генов в опухолях этих пациентов были получены из Атласа генома рака для определения половых различий в метаболизме. Результаты: у женщин с подкожной и висцеральной жировой тканью более 30,9 % был повышен риск смерти (отношение шансов 3,66 [95 % ДИ 1,64–8,19]) по сравнению с 1,13 ([95 % ДИ 0,58–2,18] у мужчин, $p = 0,028$). Экспрессия генов, связанных с гликолизом, различалась у мужчин и женщин, а сочетание низкого уровня подкожной и висцеральной жировой ткани и низкого уровня гликолиза позволило выявить 19 женщин с лучшей общей выживаемостью ($p < 0,001$). Мутации SETD2 и VAP1 были наиболее распространены в опухолях

у женщин с высоким уровнем гликолиза ($p = 0,036$ и $0,001$ соответственно). Значимых различий в мутациях опухолей у пациентов с высоким и низким уровнем подкожной и висцеральной жировой ткани не выявлено. Авторами сделан вывод, что половые различия в метаболизме висцерального жира и глюкозы в опухоли могут стать основой для новой системы стратификации риска для пациентов с почечно-клеточным раком.

Метаболизм целого организма и отдельных его органов – динамичное состояние внутренней среды, очень чувствительное к различным факторам как в физиологических условиях, так и в условиях патологии. В частности, известно о преобладании мужчин среди больных раком легкого, что объясняют различными факторами, связанными с полом, в том числе более высокими показателями курения и потребления алкоголя среди мужчин, а также специфическими для пола биологическими факторами, такими как особенности иммунитета и обмена веществ, регулируемые половыми хромосомами и гормонами [32]. Однако, после пандемии COVID-19 различия в заболеваемости раком легких у мужчин и у женщин стали нивелироваться [33]. Были проведены исследования половых стероидов и эндотелина в крови и ткани легкого у мужчин и женщин с НМРЛ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Установлено, что у женщин обнаруживаются особо выраженные изменения половых гормонов и эндотелина-1 в ткани легкого, которые связаны с тяжестью перенесенного вирусного заболевания [34, 35]. Кроме того, выявлены половые различия в содержании некоторых факторов системы инсулиноподобных факторов роста (IGF) в линии резекции легкого больных НМРЛ: у мужчин был выше уровень IGF-I и IGFBP-1, тогда как у женщин превалировал IGF-II. В то же время у пациентов с НМРЛ, тяжело перенесших ранее COVID-19, нарушались сигнальные пути инсулиноподобного фактора роста, а ткани легкого вне зависимости от половой принадлежности содержали значимо более высокие концентрации IGF-I и IGF-II, но меньшие уровни связывающего белка IGFBP-1 [36].

В обзоре научных исследований по половым различиям при раке пищевода продемонстрировано явное преобладание мужчин среди пациентов со злокачественными опухолями пищевода [37]. Авторы полагают, что эстрогены оказывают существенное влияние на каждую стадию канцерогенеза, связанного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [37].

Среди заболеваний, вызванных аномальным увеличением количества активных форм кислорода (АФК), ЗНО являются типичным заболеванием, которое демонстрирует половую специфику в развитии и злокачественности. У женщин продолжительность жизни выше, чем у мужчин, благодаря генетическим преимуществам, связанным с X-хромосомами, антиоксидантной защитной функции эстрогена и снижению воздействия внешних факторов риска, таких как алкоголь и курение. В исследовании Kim S. Y. и соавт. рассматриваются обычные биологические реакции на окислительный стресс и влияние АФК на развитие опухолей, а также описываются различия в заболеваемости и смертности в зависимости от пола и различия в окислительном стрессе [38]. Обобщается информация о том, как несколько важных факторов транскрипции регулируют вызванный АФК стресс и реакции *in vivo*, а также о том, как их экспрессия меняется под воздействием половых гормонов. Эстрогены связаны с устойчивостью к заболеваниям и лучшей работой митохондрий, а также снижают повреждение митохондрий и выработку АФК у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, эстрогены влияют на активацию ядерного фактора-эритроидного 2 р45-родственного фактора 2 (NRF2) и регуляцию других факторов транскрипции, связанных с антиоксидантами, через NRF2, что приводит к положительным эффектам у женщин. Поскольку АФК воздействуют на различные молекулярные мишени в клетках, эффективное противоопухолевое лечение требует понимания потенциала АФК и учета характеристик исследуемой цели, таких как пол пациента. Данный обзор призван подчеркнуть необходимость рассмотрения половых особенностей как нового терапевтического подхода для эффективного регулирования АФК с учетом индивидуальных особенностей.

Воздействие химиотерапии в зависимости от пола пациента

Половые различия в реакции на токсичность при противоопухолевой химиотерапии имеют важное значение для оптимизации лечения. По инициативе Европейского общества медицинской онкологии в 2018 г. состоялся междисциплинарный семинар, посвященный теме различий в реакции на токсичность при противоопухолевой химиотерапии в зависимости от пола. Выводы, к которым пришли ученые, заключались в следующем: половые раз-

личия в биологии опухолей и в реакциях на противоопухолевые воздействия заслуживают большего внимания и систематического изучения [39].

При использовании некоторых схем химиотерапии токсичность, очевидно, выше у женщин, чем у мужчин [39]. Более высокая токсичность у женщин часто приводит к тому, что им редуцируют дозы препаратов по сравнению с мужчинами. В работе Davidson M. и соавт. были объединены данные о пациентах с прогрессирующим раком пищевода и желудка, рандомизированных для получения сопоставимых схем химиотерапии первой линии в рамках четырех проспективных исследований [40]. Установлено, что у женщин чаще наблюдался ряд побочных эффектов, включая тошноту и рвоту, диарею, стоматит и алопецию. При корректировке на потенциальные искажающие факторы риск возникновения желудочно-кишечной токсичности \geq III степени у пациенток был выше (скорректированное отношение шансов = 1,50; 95 % ДИ 1,07–2,12). У пациенток также наблюдалась значительно более высокая частота серьезных побочных эффектов при лечении, и в целом они получали сравнительно меньше циклов химиотерапии, чем мужчины.

Большая токсичность химиотерапии для женщин объясняется более медленным выведением токсинов из организма по сравнению с мужчинами. Schmuck R. и соавт. в своем исследовании смогли выявить несколько переменных, которые значительно различались у мужчин и женщин с колоректальным раком в отношении клинических, гистопатологических, терапевтических факторов и факторов исхода заболевания [41]. Отмечено, что при диагностике и лечении рака толстой кишки крайне важно учитывать пол пациента, что может способствовать более ранней диагностике заболевания у женщин. Кроме этого, следует оценивать способы повышения эффективности химиотерапии у женщин. Также авторы отмечают необходимость проведения рандомизированных исследований с учетом пола пациента.

Известно, что химиотерапия вызывает снижение массы скелетной мускулатуры и жировой ткани (кахексия), а пациенты в зависимости от пола по-разному реагируют на противоопухолевые препараты. Научные исследования характеризуются диспропорцией в количестве мужчин и женщин, гетерогенностью типов опухолей и схем химиотерапии, что создает проблемы при анализе влияния конкретных схем химиотерапии на изменения мускулатуры и жировой ткани в зависимости от пола [42].

Растет количество исследований, подтверждающих увеличение продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами при терапии всеми основными классами химиопрепаратов. Преимущество в общей выживаемости наблюдается у пациенток с раком пищевода и желудка, получавших лечение комбинацией алкилирующего препарата платины, пиримидинового антиметаболита и антрациклинового антибиотика, несмотря на установленную токсичность [40]. В ретроспективном анализе Whitley-Price P. и соавт. описано влияние пола на эффективность, побочные эффекты, интенсивность дозы и качество жизни [43]. Существенных различий в частоте ответа на химиотерапию (27 % против 31 %, $p = 0,44$), побочных эффектах 3-й или 4-й степени, дисфагии или качестве жизни между полами не наблюдалось, хотя женщины чаще сообщали о тошноте и рвоте любой степени (77 % против 66 %, $p = 0,0004$). При многофакторном анализе у женщин выживаемость без прогрессирования была выше, чем у мужчин (отношение рисков 0,83, 95 % ДИ 0,71–0,97, $p = 0,02$), но не общая выживаемость (отношение рисков 0,89, 95 % ДИ 0,75–1,05, $p = 0,17$). Авторы сделали вывод, что у женщин, получающих химиотерапию при НМРЛ, наблюдается более длительная выживаемость без прогрессирования заболевания, чем у мужчин, при этом не наблюдается различий в частоте ответа, серьезных побочных эффектах или качестве жизни.

Yang W. и соавт., используя количественную оценку реакции на основе визуализации, обнаружили, что стандартная терапия при глиобластоме более эффективна у женщин, чем у мужчин [44]. После применения вычислительного алгоритма к связанным данным о транскриптом глиобластомы и результатам лечения были выявлены молекулярные подтипы глиобластомы, различающиеся в зависимости от пола, в которых клеточный цикл и передача сигналов интегрин являются критическими факторами, определяющими выживаемость пациентов мужского и женского пола. Клиническая значимость сигнальных путей клеточного цикла и интегрин была дополнительно подтверждена корреляцией между экспрессией генов и чувствительностью к химиотерапии *in vitro* в панели клеточных линий глиобластомы, полученных от пациентов мужского и женского пола. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что более точное молекулярное типирование глиобластомы должно проводиться с учетом пола пациента, для повышения эффективности терапии всех пациентов

необходимо адаптировать схемы лечения к половым различиям в молекулярных механизмах.

Химиотерапевтические препараты из семейства таксанов обычно используются для лечения гормонорезистентного рака молочной железы, простаты и яичников, а также рака легких и других видов рака у женщин и мужчин. Несмотря на то, что таксаны являются предметом научных публикаций на протяжении более 50 лет и одними из наиболее широко используемых противоопухолевых препаратов на сегодняшний день, существует ограниченное количество исследований, характеризующих механизмы действия и токсичность таксанов в зависимости от пола [45]. Такие исследования важны для понимания наблюдаемых в клинической практике половых различий в эффективности химиотерапии при неблагоприятных фенотипах [46].

Несмотря на малочисленность доклинических исследований половых особенностей эффективности таксанов, опыт их длительного клинического применения свидетельствует о фармакологических различиях в зависимости от пола. В онкологии это особенно важно, поскольку расчет дозы химиопрепаратов назначается с учетом площади поверхности тела, а не фармакологии, и это приводит к различиям в токсичности терапии в зависимости от пола, что часто требует корректировки доз препаратов [7].

Таким образом, наблюдения клиницистов за реакциями на проводимую терапию пациентов разного пола, а также результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о необходимости проведения более многочисленных интервенционных клинических исследований оценки режимов дозирования химиопрепаратов с учетом пола. Результаты таких исследований помогут найти баланс между эффективностью терапии и токсичностью препаратов со значительными фармакологическими различиями в зависимости от пола пациентов, что особенно важно при заболеваниях со значительными различиями в эпидемиологии и/или исходах у мужчин и женщин. Следовательно, онкологические болезни разного пола должны рассматриваться как биологически различные группы, нуждающиеся в разработке особых подходов к лечению.

Экспериментальные исследования половых особенностей при различных злокачественных опухолях

Экспериментальные исследования злокачественных опухолей важны для изучения влияния

половой принадлежности на прогнозирование течения процесса, реакции на коморбидные заболевания и специальное противоопухолевое лечение [47]. Так, в экспериментальном исследовании было установлено, что рост и развитие перевивной меланомы B16/F10 у мышей линии C57Bl/6 имеет половую специфику – у самцов мышей опухолевый процесс протекает более агрессивно, чем у самок, что обусловлено физиологическими различиями нейрогуморальной системы, факторов неоангиогенеза и фибринолиза, а также антиоксидантной защиты [48].

Также в эксперименте было показано, что хроническая нейрогенная боль как коморбидное заболевание, на фоне которого растет меланома B16/F10 у мышей линии C57Bl/6, стимулирует опухолевый процесс, особенно увеличивая агрессивность меланомы у самок мышей, приводя к раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни, а также специфично для пола влияет на каскад протеолитических ферментов, неоангиогенез и локальный гормоногенез [49].

В исследовании Франциянц Е. М. и соавт. была создана модель роста карциномы Герена на фоне СД, индуцированного аллоксаном, у крыс обоего пола. В ходе эксперимента было установлено, что СД стимулирует злокачественный процесс в организме экспериментальных животных, изменяя биологическую агрессивность опухоли, приводя у самцов к увеличению объема первичной опухоли, а у самок – к раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни животных обоего пола. В ходе исследования влияния СД на рост злокачественных опухолей отмечена половая специфичность изменения различных регуляторных систем. Так, установлена половая специфичность реагирования тиреоидной регуляторной оси в ответ на рост карциномы Герена на фоне СД у крыс: на фоне снижения изменений уровня регуляторных пептидов в гипоталамусе и гипофизе у самцов в щитовидной железе повышались показатели свободных форм тиреоидных гормонов, а у самок снижались [50]. Позже авторами было проведено экспериментальное исследование влияния индуцированного гипотиреоза у крыс на рост злокачественных опухолей различных гистологических структур. Установлено, что гипотиреоз изменяет динамику роста перевивных карциномы Герена и саркомы С45: у самок уменьшает средние объемы опухолей и повышает продолжительность

жизни животных, тогда как у самцов оказывает тормозящее влияние на рост опухолей только на начальных этапах эксперимента, не влияя на продолжительность жизни [51]. При этом было показано, что гипотиреоз, на фоне которого росла карцинома Герена, оказывает специфическое для пола влияние на функциональную активность центральных и периферических звеньев основных регуляторных осей организма, а также на локальное содержание гормонов и факторов роста в опухоли [52].

Половая специфичность функциональной активности митохондрий при ЗНО

Учитывая половую специфичность риска заболеваемости и ответа на лечение практически всех злокачественных опухолей, нельзя не обратить внимание на митохондрии. Полагают, что эти органеллы являются местом выраженного полового диморфизма, включающего различия в интенсивности окислительных процессов, выработки АФК и устойчивости к окислительному стрессу, а также особенности энергетического обмена, синтеза гормонов, ионной регуляции и апоптоза [53].

Были проведены исследования, в которых показано, что митохондрии мозга обладают специфическими для пола различиями в морфологии, путях биогенеза, аутофагии, гибели клеток, уровне кальция и окислительно-восстановительном гомеостазе. При изучении функций митохондрий в условиях злокачественного роста как в самостоятельном варианте, так и на фоне коморбидной патологии, были показаны половые различия содержания нейростероидов в митохондриях клеток коры головного мозга животных [54]. Кроме того, авторы указывают на существование физиологического полового диморфизма нейростероидного статуса в митохондриях клеток коры головного мозга мышей линии C57BL/6.

В другом исследовании при изучении митохондрий клеток сердца у животных с перевивной меланомой были определены половые различия в стероидном статусе, как в норме, так и при патологических процессах у животных. Наибольшие изменения в стероидном статусе митохондрий выявлены у самок с меланомой B16/F10, тогда как у самцов со злокачественной опухолью изменения в митохондриях сердца были минимальные. Однако при сочетании ХНБ и меланомы B16/F10 отмечали сниженный гормональный фон именно у самцов. Несмотря на выявленные межполовые

различия, были определены и объединяющие особенности функционирования митохондрий сердца самок и самцов не зависимо от патологии – факт снижения уровня половых гормонов, что свидетельствует об ослаблении гормональной защиты митохондрий [55].

Кроме того, были установлены межполовые особенности митохондриального содержания цитохрома С в различных отделах кишечника у больных колоректальным раком. Практически при всех локализациях опухоли (кроме опухоли прямой кишки) митохондрии мужчин содержали больше цитохрома С, чем митохондрии женщин. При этом общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что возможно связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста [56].

Таким образом, различия в течении ЗНО у мужчин и женщин неоспоримы и обусловлены сложными взаимосвязанными факторами. В основе лежат врожденные генетические различия, последующие эпигенетические изменения и влияние половых гормонов. Хромосомы X и Y кодируют фундаментальные половые детерминанты регуляторов метаболизма, иммунитета и подавления опухолей. Выявление связанной с полом специфической регуляции генов в злокачественных опухолях позволяет прогнозировать новые подходы к индивидуальному лечению мужчин и женщин. Бóльшая уязвимость мужчин к повреждениям генома указывает на приоритетность у них скрининга, диагностики и терапевтического вмешательства в более раннем возрасте, чем у женщин [57]. Изучение и анализ половых особенностей метаболизма химиопрепаратов и его генной регуляции, показанное на примере рака толстой кишки [58], поможет усовершенствовать химиотерапию онкологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных данных убедительно демонстрирует, что половые различия играют фундаментальную роль во всех аспектах онкологии – от молекулярных механизмов канцерогенеза до клинических исходов. Многочисленные исследования подтверждают существование значимых различий в эпидемиологии злокачественных заболеваний, эффективности противоопухолевой

терапии, влиянии коморбидных состояний в зависимости от пола пациента. В дальнейших исследованиях необходимо учитывать пол пациента при анализе полученных результатов и формулировке выводов с целью совершенствования прогности-

ческих моделей, оптимизации схем противоопухолевого лечения. Интеграция в онкологию подхода с учетом биологических особенностей мужчин и женщин позволит усилить персонализацию терапии онкологических больных.

Список источников

1. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020 Apr 15;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
2. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Friedman ND, Anderson WF. Gender differences in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiology & Prevention Biomarkers*. 2011 Aug;20(8):1629–1637. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0246>
3. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1389–1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0036>
4. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH should consider gender in cell and animal research. *Nature*. 2014 May 15;509(7500):282–283. <https://doi.org/10.1038/509282a>
5. Move-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31561-0)
6. Tao X, Wang Y, Xiang B, Hu D, Xiong W, Liao W, et al. Sex bias in tumor immunity: insights from immune cells. *Theranostics*. 2025 Mar 31;15(11):5045–5072. <https://doi.org/10.7150/thno.106465>
7. Wagner AD. Sex differences in the effects of chemotherapy in cancer and why we need to reconsider the dosing of BSA-based chemotherapy. *ESMO Open*. 2020 Sep;5(5):e000770. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000770>
8. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J*. 2016 Feb;30(2):519–524. <https://doi.org/10.1096/fj.15-279554>
9. Baran Y, Subramaniam M, Beaton A, Tukiainen T, Tsang EK, Rivas MA, et al.; GTEx Consortium; Lee JB, Rodriguez-Santana JR, Burchard EG, Seybold MA, MacArthur DG, Montgomery SB, Zeitlen NA, Lappalainen T. The landscape of genomic imprinting in diverse adult human tissues. *Genome Res*. 2015 Jul;25(7):927–936. <https://doi.org/10.1101/gr.192278.115>
10. Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz ADH, Cotter DJ, et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science*. 2020 Sep 11;369(6509):eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>
11. Кит О. И., Пушкин А. А., Росторгуев Э. Е., Поркшеян Д. Х., Франциянц Е. М., Кузнецова Н. С., и др. Гендерные особенности экспрессии генетических локусов в тканях глиом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5):57. <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
12. Botticelli A, Onesti CE, Zizzari I, Cerbelli B, Sciattella P, Occhipinti M, et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? *Oncotarget*. 2017 Nov 1;8(59):99336–99346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22242>
13. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Paz T, Martinelli M, Viale G, et al. Efficacy of cancer immunotherapy and patient gender: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):737–746. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30261-4)
14. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasingam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
15. Castro A, Pike RM, Zhang S, Thompson WK, Day KP, Alexandrov LB, et al. The strength of immune selection in tumors varies with sex and age. *Nat Commun*. 2020 Aug 17;11(1):4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17981-0>
16. Okyar A, Kumar SA, Filipinski E, Piccolo E, Ozturk N, Xandri-Monje H, et al. Sex-, feeding-, and circadian time-dependency of P-glycoprotein expression and activity - implications for mechanistic pharmacokinetics modeling. *Sci Rep*. 2019 Jul 19;9(1):10505. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46977-0>
17. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Jun;66(6):986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
18. Raeisi-Dehkordi H, Thorand B, Beigrezaei S, Peters A, Rathman W, Adamski J, et al. The mediatory role of androgens on sex differences in glucose homeostasis and incidence of type 2 diabetes: the KORA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Nov 15;23(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02494-7>
19. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1347–1364. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01614-3)

20. Li Q, Tang Y, Yu X, Qin G, Tian L, Cheng L, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2025 Jul;178(7):921–929. <https://doi.org/10.7326/annals-24-01559>
21. Olson AK, Zhu WZ, Ledee D. Sex alters thyroid hormone's effect on protein O-GlcNAcylation in the aged mouse heart. *BMC Mol Cell Biol.* 2025 Jun 10;26(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12860-025-00543-x>
22. Франциянц Е. М., Котиева И. М., Шейко Е. А., Сидоренко Ю. С. Есть ли гендерные отличия в восприятии боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии. *Вопросы онкологии.* 2021;67(6):755–760. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-755-760>
23. Broestl L, Warrington NM, Grandison L, Abou-Antoun T, Tung O, Shenoy S, et al. Gonadal sex patterns p21-induced cellular senescence in mouse and human glioblastoma. *Commun Biol.* 2022;5:781. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03743-9>
24. Opattova A, Langie SAS, Milic M, Collins A, Brevik A, Coskun E, et al.; Working Group 5 of hCOMET (Cost action CA15132). A pooled analysis of molecular epidemiological studies on modulation of DNA repair by host factors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022 Apr-May;876-877:503447. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503447>
25. Yang W, Rubin JB. Treating sex and gender differences as a continuous variable can improve precision cancer treatments. *Biol Sex Differ.* 2024 Apr 15;15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00607-1>
26. Sponagel J, Jones JK, Frankfater C, Zhang S, Tung O, Cho K, et al. Sex differences in brain tumor glutamine metabolism reveal sex-specific vulnerabilities to treatment. *Med.* 2022 Nov 11;3(11):792-811.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.005>
27. Cox-Flaherty K, Baird GL, Braza J, Guarino BD, Princiotto A, Ventetuolo CE, Harrington EO. Commercial human pulmonary artery endothelial cells have in-vitro behavior that varies by sex. *Pulm Circ.* 2022;12:e12165. <https://doi.org/10.1002/pul2.12165>
28. Nguyen GK, Mellnick VM, Yim AK, Salter A, Ippolito JE. Synergy of Sex Differences in Visceral Fat Measured with CT and Tumor Metabolism Helps Predict Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Radiology.* 2018 Jun;287(3):884–892. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171504>
29. Andrew TW, Koepke LS, Wang Y, Lopez M, Steininger H, Struck D, et al. Sexually dimorphic estrogen sensing in skeletal stem cells controls skeletal regeneration. *Nat Commun.* 2022 Oct 30;13(1):6491. Erratum in: *Nat Commun.* 2024 Sep 13;15(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51829-1>
30. Bronikowski AM, Meisel RP, Biga PR, Walters JR, Mank JE, Larschan E, et al. Sex-specific aging in animals: perspective and future directions. *Aging Cell.* 2022;21:e13542. <https://doi.org/10.1111/accel.13542>
31. Ippolito JE, Yim AK, Luo J, Chinnaiyan P, Rubin JB. Sexual dimorphism in glioma glycolysis underlies sex differences in survival. *JCI Insight.* 2017 Aug 3;2(15):e92142. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92142>
32. Zheng Q, Zhou J, Zhang Y, Wang T, Wu D, Pu Q, Mei J, Liao H, Liu L. Insights into sex differences in perioperative outcomes of non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2024 Oct 31;13(10):2549–2560. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-336>
33. Klotz LV, Deissner H, Eichhorn F. Gendermedizin bei Lungenerkrankungen [Gender medicine in lung diseases]. *Chirurgie (Heidelb).* 2024 Sep;95(9):730–735. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02141-7>
34. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., и др. Уровень половых стероидов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(2):10–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>
35. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Сурикова Е. И., Горошинская И. А., Бандовкина В. А., и др. Уровень эндотелина-1 в крови и ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023;(1):74–90. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-74-90>
36. Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., и др. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(1):23–33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>
37. Кит О. И., Франциянц Е. М., Колесников Е. Н., Снежко А. В., Мягков Р. Е. Факторы риска и гендерные различия при раке пищевода. *Поволжский онкологический вестник.* 2018;9(5):62–69.
38. Kim SY. Oxidative stress and gender disparity in cancer. *Free Radic Res.* 2022 Jan;56(1):90–105. <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2038789>
39. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1914–1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>

40. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, Nanji H, Starling N, Chau I, et al. Effect of gender on the efficacy and toxicity of chemotherapy in oesophageal and gastric cancer: a pooled analysis of four randomized trials. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
41. Schmuck R, Gerken M, Tiegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71–80. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01850-6>
42. Kaur R, Klassen PN, Mazurak VC. Improving analysis of sexual dimorphism in body composition dynamics in the oncology setting: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Jun;67:673–684. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.169>
43. Whitley-Price P, Le Maitre A, Ding K, Lail N, Hirsch V, Seymour L, et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Impact of gender on efficacy, adverse events, quality of life, and treatment delivery in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group's non-small cell lung cancer chemotherapy trials. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):640–648. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181d40a1b>
44. Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, Whitmire P, Carrasco E, Singleton KW, et al. Sex differences in glioblastoma revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med*. 2019 Jan 2;11(473):eaao5253. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5253>
45. Khmlevski NN, Limoli KL. Sex differences in taxane toxicity. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 8; 14(14):3325. <https://doi.org/10.3390/cancers14143325>
46. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):335–342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>
47. Rubin JB. Gender and sex interactions are intrinsic components of cancer phenotypes. *Nat Rev Cancer*. 2025 Aug;25(8):634–648. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00829-4>
48. Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Кит О. И. Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы: экспериментально-клиническое исследование. М., 2023, 328 с.
49. Котиева И. М. Хроническая нейрогенная боль как модификатор злокачественного процесса. М., 2024, 341 с.
50. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., и др. Влияние сахарного диабета как коморбидной патологии при росте карциномы Герена на функцию щитовидной железы у крыс обоего пола. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;(1):105–116. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-105-116>
51. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
52. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Аракелова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы Герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):134. <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
53. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/cs20160485>
54. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., и др. Содержание нейростероидов в митохондриях клеток коры головного мозга при развитии меланомы В16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(4):54–61.
55. Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Бандовкина В. А., и др. Половые различия в содержании стероидных гормонов в митохондриях клеток сердца на этапах развития меланомы В16/F10, сопряженной с хронической нейрогенной болью. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(3):40–47.
56. Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Петрова Ю. А. Особенности распределения митохондриального цитохрома С у больных колоректальным раком. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024;(4):112–121. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
57. Haupt S, Karamia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Gender differences matter in cancer development and treatment. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jun;21(6):393–407. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>

58. Lopez-Ramos SM, Kuijter ML, Ogino S, Fuchs SC, DeMeo DL, Glass K, Quackenbush J. Gene regulatory network analysis reveals sex-associated differences in drug metabolism in colon cancer. *Cancer Res.* 2018 Oct 1;78(19):5538–5547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0454>

References

- Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2020 Apr 15;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
- Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Friedman ND, Anderson WF. Gender differences in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiology & Prevention Biomarkers.* 2011 Aug;20(8):1629–1637. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0246>
- Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1389–1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0036>
- Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH should consider gender in cell and animal research. *Nature.* 2014 May 15;509(7500):282–283. <https://doi.org/10.1038/509282a>
- Move-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31561-0)
- Tao X, Wang Y, Xiang B, Hu D, Xiong W, Liao W, et al. Sex bias in tumor immunity: insights from immune cells. *Theranostics.* 2025 Mar 31;15(11):5045–5072. <https://doi.org/10.7150/thno.106465>
- Wagner AD. Sex differences in the effects of chemotherapy in cancer and why we need to reconsider the dosing of BSA-based chemotherapy. *ESMO Open.* 2020 Sep;5(5):e000770. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000770>
- Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J.* 2016 Feb;30(2):519–524. <https://doi.org/10.1096/fj.15-279554>
- Baran Y, Subramaniam M, Beaton A, Tukiainen T, Tsang EK, Rivas MA, et al.; GTEx Consortium; Lee JB, Rodriguez-Santana JR, Burchard EG, Seybold MA, MacArthur DG, Montgomery SB, Zeitlen NA, Lappalainen T. The landscape of genomic imprinting in diverse adult human tissues. *Genome Res.* 2015 Jul;25(7):927–936. <https://doi.org/10.1101/gr.192278.115>
- Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz ADH, Cotter DJ, et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science.* 2020 Sep 11;369(6509):eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>
- Kit OI, Pushkin AA, Rostorguev EE, Porksheyan DK, Frantsiyants EM, Kuznetsova NS, et al. Gender features expression of genetic loci in glioma tissues. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(5):57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
- Botticelli A, Onesti CE, Zizzari I, Cerbelli B, Sciattella P, Occhipinti M, et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? *Oncotarget.* 2017 Nov 1;8(59):99336–99346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22242>
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Paz T, Martinelli M, Viale G, et al. Efficacy of cancer immunotherapy and patient gender: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):737–746. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30261-4)
- Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
- Castro A, Pike RM, Zhang S, Thompson WK, Day KP, Alexandrov LB, et al. The strength of immune selection in tumors varies with sex and age. *Nat Commun.* 2020 Aug 17;11(1):4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17981-0>
- Okyar A, Kumar SA, Filipski E, Piccolo E, Ozturk N, Xandri-Monje H, et al. Sex-, feeding-, and circadian time-dependency of P-glycoprotein expression and activity - implications for mechanistic pharmacokinetics modeling. *Sci Rep.* 2019 Jul 19;9(1):10505. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46977-0>
- Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023 Jun;66(6):986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
- Raeisi-Dehkordi H, Thorand B, Beigrezaei S, Peters A, Rathman W, Adamski J, et al. The mediatory role of androgens on sex differences in glucose homeostasis and incidence of type 2 diabetes: the KORA study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Nov 15;23(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02494-7>
- Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* 2024 Oct 5;404(10460):1347–1364. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01614-3)
- Li Q, Tang Y, Yu X, Qin G, Tian L, Cheng L, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2025 Jul;178(7):921–929. <https://doi.org/10.7326/annals-24-01559>
- Olson AK, Zhu WZ, Ledee D. Sex alters thyroid hormone's effect on protein O-GlcNAcylation in the aged mouse heart. *BMC Mol Cell Biol.* 2025 Jun 10;26(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12860-025-00543-x>

22. Frantsiyants EM, Kotieva IM, Sheiko EA, Sidorenko YuS. Are there any gender differences in pain perception? Clinical and experimental studies in oncology. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(6):755–760. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-755-760>
23. Broestl L, Warrington NM, Grandison L, Abou-Antoun T, Tung O, Shenoy S, et al. Gonadal sex patterns p21-induced cellular senescence in mouse and human glioblastoma. *Commun Biol*. 2022;5:781. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03743-9>
24. Opattova A, Langie SAS, Milic M, Collins A, Brevik A, Coskun E, et al.; Working Group 5 of hCOMET (Cost action CA15132). A pooled analysis of molecular epidemiological studies on modulation of DNA repair by host factors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022 Apr-May;876-877:503447. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503447>
25. Yang W, Rubin JB. Treating sex and gender differences as a continuous variable can improve precision cancer treatments. *Biol Sex Differ*. 2024 Apr 15;15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00607-1>
26. Sponagel J, Jones JK, Frankfater C, Zhang S, Tung O, Cho K, et al. Sex differences in brain tumor glutamine metabolism reveal sex-specific vulnerabilities to treatment. *Med*. 2022 Nov 11;3(11):792-811.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.005>
27. Cox-Flaherty K, Baird GL, Braza J, Guarino BD, Princiotto A, Ventetuolo CE, Harrington EO. Commercial human pulmonary artery endothelial cells have in-vitro behavior that varies by sex. *Pulm Circ*. 2022;12:e12165. <https://doi.org/10.1002/pul2.12165>
28. Nguyen GK, Mellnick VM, Yim AK, Salter A, Ippolito JE. Synergy of Sex Differences in Visceral Fat Measured with CT and Tumor Metabolism Helps Predict Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Radiology*. 2018 Jun;287(3):884–892. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171504>
29. Andrew TW, Koepke LS, Wang Y, Lopez M, Steininger H, Struck D, et al. Sexually dimorphic estrogen sensing in skeletal stem cells controls skeletal regeneration. *Nat Commun*. 2022 Oct 30;13(1):6491. Erratum in: *Nat Commun*. 2024 Sep 13;15(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51829-1>
30. Bronikowski AM, Meisel RP, Biga PR, Walters JR, Mank JE, Larschan E, et al. Sex-specific aging in animals: perspective and future directions. *Aging Cell*. 2022;21:e13542. <https://doi.org/10.1111/ace1.13542>
31. Ippolito JE, Yim AK, Luo J, Chinnaiyan P, Rubin JB. Sexual dimorphism in glioma glycolysis underlies sex differences in survival. *JCI Insight*. 2017 Aug 3;2(15):e92142. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92142>
32. Zheng Q, Zhou J, Zhang Y, Wang T, Wu D, Pu Q, Mei J, Liao H, Liu L. Insights into sex differences in perioperative outcomes of non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Oct 31;13(10):2549–2560. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-336>
33. Klotz LV, Deissner H, Eichhorn F. Gendermedizin bei Lungenerkrankungen [Gender medicine in lung diseases]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2024 Sep;95(9):730–735. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02141-7>
34. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bandovkina VA, Shikhlyarova AI, Cheryarina ND, et al. Levels of sex steroids in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of different severity. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023;10(2):10–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>
35. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Surikova EI, Goroshinskaya IA, Bandovkina VA, et al. Endothelin-1 level in blood and lung tissue in post-COVID-19 patients with non-small cell lung cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2023;(1):74–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-74-90>
36. Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Pogorelova YuA, et al. Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(1):23–33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>
37. Kit OI, Frantsiyants EM, Kolesnikov EN, Snezhko AV, Myagkov RE. Risk factors and gender differences in esophageal cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2018;9(5):62–69. (In Russ.).
38. Kim SY. Oxidative stress and gender disparity in cancer. *Free Radic Res*. 2022 Jan;56(1):90–105.
<https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2038789>
39. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1914–1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>
40. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, Nanji H, Starling N, Chau I, et al. Effect of gender on the efficacy and toxicity of chemotherapy in oesophageal and gastric cancer: a pooled analysis of four randomized trials. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:40–47.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
41. Schmuck R, Gerken M, Tiegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71–80. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01850-6>
42. Kaur R, Klassen PN, Mazurak VC. Improving analysis of sexual dimorphism in body composition dynamics in the oncology setting: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Jun;67:673–684. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.169>

43. Whitley-Price P, Le Maitre A, Ding K, Lail N, Hirsch V, Seymour L, et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Impact of gender on efficacy, adverse events, quality of life, and treatment delivery in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group's non-small cell lung cancer chemotherapy trials. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):640–648. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181d40a1b>
44. Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, Whitmire P, Carrasco E, Singleton KW, et al. Sex differences in glioblastoma revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med*. 2019 Jan 2;11(473):eaa05253. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5253>
45. Khmylevski NN, Limoli KL. Sex differences in taxane toxicity. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 8; 14(14):3325. <https://doi.org/10.3390/cancers14143325>
46. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):335–342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>
47. Rubin JB. Gender and sex interactions are intrinsic components of cancer phenotypes. *Nat Rev Cancer*. 2025 Aug;25(8):634–648. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00829-4>
48. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Kit OI. Neuroendocrine and metabolic aspects of melanoma pathogenesis: an experimental and clinical study. Moscow, 2023, 328 p. (In Russ.).
49. Kotieva IM. Chronic neurogenic pain as a modifier of the malignant process. Moscow, 2024, 341 p. (In Russ.).
50. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Cheryarina ND, et al. Impact of diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma growth on thyroid function in male and female rats. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2022;(1):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-105-116>
51. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
52. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AYU. The effect of the growth of Heren's transferable carcinoma in rats on the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(2):134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
53. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/cs20160485>
54. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Shikhlyarova AI, Surikova EI, Cheryarina ND, et al. Levels of neurosteroids in mitochondria of the brain cortex cells during the development of B16/F10 melanoma in presence of chronic neurogenic pain. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(4):54–61. (In Russ.).
55. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Kaplieva IV, Surikova EI, Cheryarina ND, Bandovkina VA, et al. Gender differences in levels of steroid hormones in heart cell mitochondria at the stages of B16/F10 melanoma development combined with chronic neurogenic pain. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(3):40–47. (In Russ.).
56. Kit OI, Frantsiyants EM, Ilchenko SA, Bandovkina VA, Neskubina IV, Petrova YuA. Characteristics of mitochondrial cytochrome c distribution in patients with colorectal cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2024;(4):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-112-121>
57. Haupt S, Karamia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Gender differences matter in cancer development and treatment. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jun;21(6):393–407. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>
58. Lopez-Ramos SM, Kuijjer ML, Ogino S, Fuchs SC, DeMeo DL, Glass K, Quackenbush J. Gene regulatory network analysis reveals sex-associated differences in drug metabolism in colon cancer. *Cancer Res*. 2018 Oct 1;78(19):5538–5547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0454>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina [✉] – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, WoS ResearcherID: AAG-8731-2019

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание исходного текста; Бандовкина В. А. – доработка текста, итоговые выводы; Шихлярова А. И. – концепция исследования, доработка текста; Сурикова Е. И. – концепция исследования, доработка текста; Нескубина И. В. – концепция исследования, доработка текста; Черярина Н. Д. – концепция исследования, доработка текста. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific management, writing the draft; Bandovkina V. A. – follow on revision of the text, final conclusion; Shikhlyarova A. I. – research concept, follow on revision of the text; Surikova E. I. – research concept, follow on revision of the text; Neskubina I. V. – research concept, follow on revision of the text; Cheryarina N. D. – research concept, follow on revision of the text. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.