

## От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни

Ким О. Т., Драпкина О. М.

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

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что условия раннего развития человека опосредуют риск раннего развития кардиометаболических заболеваний и факторы их риска во взрослом возрасте. В настоящей публикации рассматриваются потенциальные маркеры так называемой быстрой стратегии жизни — жизненного цикла, характеризующегося высоким риском данных заболеваний, а также условия, ведущие к формированию подобной стратегии. В будущем, возможно, они позволят стратифицировать группы высокого риска преждевременной смерти от сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в рутинной клинической практике и проводить их раннюю профилактику.

**Ключевые слова:** теория истории жизни, быстрая стратегия жизни, низкая масса тела при рождении, догоняющий рост, ранний адипоцитарный рикошет, раннее половое созревание, подростковая беременность, ранняя менопауза.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 16/09-2024

**Рецензия получена** 18/10-2024

**Принята к публикации** 27/10-2024



**Для цитирования:** Ким О. Т., Драпкина О. М. От теории истории жизни к клинической практике: потенциальные маркеры быстрой стратегии жизни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4198. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4198. EDN TKQNOF



### From life history theory to clinical practice: potential markers of fast life strategy

Kim O. T., Drapkina O. M.

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

Currently, there is increasing evidence that early human development mediates the risk of early cardiometabolic diseases and their risk factors in adulthood. This publication considers potential markers of the so-called fast life strategy — a life cycle characterized by a high disease risk, as well as the conditions leading to the formation of such a strategy. In the future, they may allow stratifying groups at high risk of premature death from cardiovascular and metabolic diseases in routine clinical practice and conducting their early prevention.

**Keywords:** life history theory, fast life strategy, low birth weight, catch-up growth, early adipocyte rebound, precocious puberty, teenage pregnancy, early menopause.

**Relationships and Activities:** none.

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

\*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

**Received:** 16/09-2024

**Revision Received:** 18/10-2024

**Accepted:** 27/10-2024

**For citation:** Kim O. T., Drapkina O. M. From life history theory to clinical practice: potential markers of fast life strategy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4198. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4198. EDN TKQNOF

АГ — артериальная гипертензия, ГГН — гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ЖК — жирные кислоты, ЖМ — жировая масса, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НМТ — низкая масса тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор(ы) риска, АР — adiposity rebound (адипоцитарный рикошет), EAR — early adiposity rebound (ранний адипоцитарный рикошет), OR — odds ratio (отношение шансов).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

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

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Стратегия жизненного цикла человека формируется в результате воздействия ряда внешних и внутренних факторов. Предсказуемая и богатая ресурсами среда формирует медленную стратегию, характеризующуюся долгим периодом роста и развития, лучшим состоянием здоровья и большей продолжительностью жизни. Суровая и непредсказуемая среда формирует быструю стратегию жизни с коротким периодом роста и развития, худшим состоянием здоровья и меньшей продолжительностью жизни.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Большое количество данных свидетельствуют о том, что низкая масса тела при рождении ребенка, догоняющий рост, ранний адипоцитарный рикошет, раннее половое созревание и ранняя менопауза являются маркерами повышенного риска кардиометаболических заболеваний во взрослой жизни.
- Эти маркеры могут свидетельствовать о быстрой стратегии жизни ("ускорения темпа жизни"), при котором отдается приоритет раннему воспроизводству в ущерб максимально возможному росту, развитию и поддержанию жизнедеятельности.
- Характеристики быстрой стратегии жизни могут быть использованы в качестве прогностических маркеров в клинической практике для стратификации групп риска по раннему началу кардиометаболических заболеваний и проведению своевременных профилактических мероприятий.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The human life history strategy is shaped by a number of external and internal factors. A predictable and resource-rich environment shapes a slow strategy, characterized by a long period of growth and development, better health, and a longer life expectancy. A harsh and unpredictable environment shapes a fast life strategy with a short period of growth and development, worse health, and a shorter life expectancy.

#### What might this study add?

- A large body of evidence suggests that low birth weight, catch-up growth, early adipocyte rebound, precocious puberty, and early menopause are markers of increased risk of cardiometabolic diseases in adulthood.
- These markers may indicate a fast life strategy, which prioritizes early reproduction at the expense of maximizing growth, development, and maintenance.
- Characteristics of a fast life strategy can be used as prognostic markers in clinical practice for stratification of risk groups for early onset of cardiometabolic diseases and implementation of timely preventive measures.

## Введение

Кардиометаболические заболевания в настоящее время являются ведущей причиной смерти населения во всем мире<sup>1</sup>. Они связаны с рядом таких патологических состояний, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и почечная дисфункция, развивающихся на протяжении жизни. Основными факторами риска (ФР) этих заболеваний являются курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и низкая физическая активность [1]. Появляется все больше данных, что именно условия раннего развития человека опосредуют подверженность ФР сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических за-

болеваний, формируя таким образом траекторию жизненного цикла. Это также свидетельствует о том, что профилактические вмешательства еще до рождения и на протяжении детства будут более эффективными, нежели мероприятия, начавшиеся в среднем и пожилом возрасте [2].

Теория истории жизни — это раздел эволюционной экологии, изучающий формирование стратегий жизненных циклов биологических объектов в результате естественного отбора. Он широко используется во многих областях науки, в т.ч. и эволюционной медицине [3]. В настоящей статье рассматриваются отличительные черты быстрой стратегии жизни — жизненного цикла, характеризующегося высоким риском кардиометаболических заболеваний и смерти от них. Эти признаки позволяют идентифицировать фенотип жизненного цикла в начале жизни и проводить ранние профилактические вмешательства.

<sup>1</sup> World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-009470-3 (electronic version).

## Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и Elibrary, по ключевым словам: "Life history theory", "Fast life strategy", "Low birth weight", "catch-up growth", "Adiposity rebound", "Early/precocious puberty", "Age of menopause", "Низкая масса тела при рождении", "Догоняющий рост", "Адипоцитарный рикошет", "Раннее/преждевременное половое созревание", "Возраст менопаузы", во временном промежутке 2014-2024гг. Также в обзор были включены фундаментальные труды по эволюционной медицине/биологии/этологии более раннего периода.

## Теория истории жизни и эволюционные компромиссы

Жизненный цикл — это последовательность в развитии, начиная с зачатия и заканчивая смертью. События между ними обычно включают рождение, детство, созревание, размножение и старение, и вместе они составляют стратегию жизненного цикла этого организма. Энергия — это основная "валюта" организма, а процессы, регулирующие ее получение и расход, формируют стратегию жизненного цикла организма. Основными функциями, на которые выделяются энергия, являются рост, воспроизводство и поддержание жизнедеятельности.

Теория истории жизни постулирует, что эволюционная цель каждого живого организма — максимизировать свой долгосрочный генетический вклад в будущие поколения — то, что называется (дарвиновской) приспособленностью. Репродукция является наиболее очевидной целью для жизненных инвестиций. У видов с половым размножением она включает поиск партнера, оплодотворение, беременность, роды и родительский вклад, т.е. поддержание выживания и развития потомства. Однако для этого организм предварительно должен развиться физически и умственно. Это подразумевает рост, приобретение силы и навыков, которые помогут объекту превзойти конкурентов в получении доступа к пище, жилью, территории, статусу и партнерам, а также защитить потомство. Кроме того, для максимизации репродуктивного успеха необходимы вложения ресурсов в поддержание жизни и здоровья. Это включает в себя восстановление тканей против воздействия времени, инвестиции в работу иммунной системы и борьбу с биотическими и абиотическими факторами, такими как изменения климата, голод, инфекционные агенты, хищники или конкуренты среди своего вида. Однако организмы имеют ограниченное время и энергию, и не все компоненты приспособленности могут быть максимизированы одновременно. Вместо этого особи, популяции и виды должны отдавать предпочтение одним функциям в ущерб другим, чтобы увеличить свой генетический вклад в следующее поколение. Это создает

эволюционные компромиссы, т.е. отрицательную корреляцию между двумя компонентами приспособленности [4].

Стратегии распределения энергии и лежащие в их основе механизмы основаны на взаимодействии экологических, демографических, морфологических, поведенческих, физиологических и генетических факторов, что формирует быстро-медленный спектр стратегий жизни. Наиболее значимыми факторами, определяющими выбор между медленной и быстрой стратегией жизни, являются непредсказуемость и суровость условий окружающей среды, а также дефицит ресурсов. Под суровостью подразумевается степень, в которой факторы окружающей среды могут привести к заболеваниям или смерти, под непредсказуемостью — пространственная и/или временная изменчивость суровости, дефицит ресурсов характеризует доступность ресурсов и уровень конкуренции за них. При высоких уровнях непредсказуемости и суровости окружающей среды и скудности ресурсов увеличивается риск смерти до наступления репродуктивного периода. Поэтому естественный отбор благоприятствует более быстрым стратегиям жизни, характеризующимся ускоренным развитием и созреванием, а также повышенным риском развития заболеваний и смерти. Напротив, менее суровые и непредсказуемые условия среды и доступ к подходящему количеству ресурсов благоприятствуют более медленным стратегиям жизни, для которых характерно долгое развитие, позднее созревание, лучшее состояние здоровья и большая продолжительность жизни [5]. Человек (*Homo sapiens*) находится на медленном конце континуума, но также демонстрирует значительную вариабельность внутри популяции.

Стоит отметить, что эти различия между стратегиями не классифицируются как хорошие и плохие, а рассматриваются как адаптивные для условий окружающей среды. Однако с точки зрения системы здравоохранения, люди, демонстрирующие быструю стратегию жизни, характеризуются худшим состоянием здоровья, специфическими поведенческими особенностями, ускорением биологического старения и меньшей продолжительностью жизни. Поскольку многие из этапов жизненного цикла отмечены измеримыми характеристиками, как например, весом при рождении, траекторией роста, возрастом полового созревания и первого размножения, паритетом родов и т.д. [6], их можно рассматривать как маркеры стратегии жизни.

### Масса тела (МТ) при рождении

В норме внутриутробный линейный рост, рост органов и прибавка МТ происходят сбалансированно, удовлетворяя потребности плода и сохраняя при этом здоровье матери. Неблагополучие в период внутриутробного развития ведет к рождению

ребенка с низкой МТ (НМТ). НМТ может быть вызвана малым гестационным сроком, задержкой пренатального роста или сочетанием обоих факторов. В эпидемиологических исследованиях и статистических отчетах за НМТ обычно принимается показатель  $\leq 2500$  г при рождении [7, 8].

К ФР НМТ относят множество состояний: юный, или напротив старший возраст матери, белково-энергетическую недостаточность, высокий паритет беременности, хронические заболевания матери, структурные аномалии плаценты, хромосомные аномалии и пороки развития плода, внутриутробное инфицирование, низкий социально-экономический статус семьи, прием некоторых медикаментов, воздействие радиации, вибрации, химических факторов и тератогенов [9].

Согласно глобальной оценке, в 2020г в мире родилось  $>35$  млн уязвимых новорожденных (недоношенных с соответствующей гестационному возрасту МТ, рожденных в срок с низкой для гестационного возраста МТ и недоношенных с низкой для гестационного возраста МТ), что составило  $\sim 26,2\%$  от всех новорожденных. Наиболее неблагоприятные показатели наблюдались в странах Южной Азии и Субсахарской Африки — 52,1 и 19,9% от всего количества новорожденных, соответственно [10]. По данным Росстата, в 2020г в Российской Федерации с МТ  $< 2500$  г родилось 6% от всех живорожденных младенцев<sup>2</sup>.

В условиях ограниченных ресурсов естественный отбор благоприятствует стратегиям развития, которые способствуют выживанию даже в ущерб другим аспектам. При недостатке энергии она будет перенаправляться от поджелудочной железы и почек в пользу таких жизненно важных органов, как мозг и сердце. Дети, рожденные с НМТ, имеют меньшее, по сравнению с детьми с нормальной МТ, количество жировой (ЖТ) и мышечной ткани, более быстрый набор висцеральной жировой массы (ЖМ) в постнатальном периоде, меньшее количество нефронов и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [11]. Это может быть адаптивным для среды с дефицитом ресурсов, т.к. в будущем у человека не будет необходимости перерабатывать и выводить большое количество глюкозы. Приоритетный набор висцеральной ЖМ может обеспечить энергоемкие внутренние органы (сердце, лимфоидную ткань кишечника) жирными кислотами (ЖК) даже в условиях недостаточного питания. Однако если питание улучшится, это может создать повышенную нагрузку на почки, поджелудочную железу, адипоциты висцеральной ЖТ, что увеличит риск метаболических нарушений [12].

Теория истории жизни предсказывает, что потомство, получающее низкие материнские инве-

стиции в течение фетальной жизни, должно развивать быструю стратегию жизненного цикла, отдавая приоритет размножению над ростом и поддержанием гомеостаза. Действительно, дети, рожденные с НМТ, подвержены более высокому риску развития заболеваний и смерти не только в раннем возрасте, но и на протяжении всей жизни. Первые свидетельства влияния внутриутробного действия голода и последующего увеличения риска ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и ишемической болезни сердца (ИБС) были отмечены среди лиц, родившихся во время голландской голодной зимы. Схожие результаты наблюдались и у лиц, переживших пренатальное действие голода в Китае в 1959-1961гг, в Эфиопии в 1983-1985гг и у потомков жертв Холокоста в 1940-1945гг. Примечательно, что роста ожирения не отмечалось среди лиц, пренатально переживших блокаду Ленинграда, возможно, из-за того, что в СССР нехватка пищи отмечалась и в послевоенное время. Однако у них наблюдались меньшие размеры тела во взрослой жизни, большая распространенность АГ и меньшая длина теломер [13]. Примечательно, что в когорте лиц, переживших блокаду, распространенность подтвержденных ССЗ, и доклинических маркеров атеросклеротического поражения сосудов, дисфункции почек и когнитивных нарушений была невысокой даже в пожилом возрасте. Авторы объясняют это, с одной стороны, вероятным протективным действием ограничения калорийности рациона в послевоенное время, а с другой — возможной систематической ошибкой выжившего (когнитивным искажением, при котором выводы делаются только по одной группе исследуемых лиц) [14].

В зонтичном обзоре систематических обзоров и метаанализов, анализирующем долгосрочные последствия НМТ при рождении, помимо высокого риска неонатальной смерти и задержки роста, была обнаружена значимая связь со смертью от всех причин в старшем возрасте, возникновением ИБС, хронической болезнью почек и болезнями органов дыхания [15].

Было обнаружено, что люди, рожденные с НМТ, в большей степени склонны к употреблению высококалорийной пищи, с большим содержанием быстрых углеводов и жиров. Такое пищевое поведение приводит к небольшому, но постоянному избытку питательных веществ на протяжении всей жизни, что увеличивает риск метаболических нарушений во взрослой жизни [16].

Появляются данные, согласно которым НМТ при рождении связана с ускоренным эпигенетическим старением, которое, в свою очередь, связано с более быстрым течением жизни и повышенным риском смерти [17]. Исследования эволюционных причин старения показывают, что естественный

<sup>2</sup> Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.

отбор может благоприятствовать генетическим мутациям, способствующим старению, если они дают преимущество на начальных этапах жизни, в период роста и размножения [18]. Этот компромисс между функциями в раннем и позднем возрасте обусловлен тем, что давление естественного отбора сильнее в репродуктивном периоде, что создает "тень отбора" в позднем возрасте.

Эти результаты свидетельствуют о том, что неблагоприятные условия пренатального периода закладывают траекторию ускоренного биологического старения. Более того, ускоренное старение может быть путем, который связывает низкий вес при рождении и больший риск кардиометаболических заболеваний во взрослом возрасте.

#### Догоняющий рост

НМТ при рождении тесно связана с догоняющим ростом. Догоняющий рост — это процесс компенсаторного ускорения роста/набора МТ после задержки внутриутробного развития выше статистических пределов нормы для возраста. Он определяется как устойчивый темп роста и МТ  $>0,67$  SDS (коэффициент стандартного отклонения) или восходящий центильный переход. В среднем 85% детей с НМТ при рождении имеют догоняющий рост, как правило в первые 2 года, хотя это может продолжаться и до 4 лет [19].

Быть маленьким обычно означает быть уязвимым. Процесс догоняющего роста при более благоприятных обстоятельствах выводит ребенка на генетически детерминированную траекторию роста, увеличивая таким образом шансы на выживание и репродукцию в ближайшей перспективе. Некоторые исследования показывают, что более быстрый рост в течение первых 2 лет жизни может быть связан с лучшими результатами неврологического развития в дальнейшей жизни [20].

Однако размер тела является следствием скорости и продолжительности роста, поэтому больший размер может быть достигнут либо за счет ускорения роста, либо за счет его длительного периода. Накапливаются данные о том, что быстрый рост в начале жизни может иметь свою биологическую цену с долгосрочными неблагоприятными метаболическими эффектами, такими как склонность к ожирению и ССЗ во взрослом возрасте [21]. Так, метаанализ 17 наблюдательных исследований показал, что быстрый набор МТ связан с более высоким индексом МТ (ИМТ) и содержанием ЖТ в организме в возрасте от 2 лет до 21 года [22]. Кроме того, было показано, что задержка роста плода, за которой следовало ускорение роста, была связана с увеличением в школьном возрасте количества висцерального и внутрипеченочного жира — важного фактора риска метаболических нарушений [23]. Это связано с тем, что висцеральные адипоциты меньше подкожных по размеру и более чув-

ствительны к стимулирующему действию гормонов надпочечников. Избыточное количество свободных ЖК ведет к липотоксическому поражению органов и развитию инсулинорезистентности [24].

Разумеется, все исследования, рассматривающие догоняющий рост как предиктор метаболических нарушений у человека были наблюдательными, с присущими им методологическими недостатками. Однако механизм догоняющего роста обнаружен и у других теплокровных животных — млекопитающих и птиц [25] и, по-видимому, является высококонсервативным для организмов, у которых размер тела значимо влияет на приспособленность. К примеру, поросята с задержкой внутриутробного развития демонстрировали догоняющий рост по МТ и окружности живота до достижения половой зрелости ( $<7$  мес.), поглощали больше пищи при питании *ad libitum* и имели больше подкожного жира в возрасте 10 мес., более высокие концентрации триглицеридов и общего холестерина в плазме натошак в возрасте 5-10 мес. по сравнению с поросятами, рожденными с нормальной МТ [26]. Известно также, что компенсаторный рост сокращает максимальную продолжительность жизни особей у ряда видов [27]. Можно предположить, что оптимальный рост максимизирует потенциал приспособленности, а максимальный рост в долгосрочной перспективе может снизить эффективность функционирования клеток и устойчивость к физиологическим стрессорам.

Стоит отметить, что догоняющий рост отмечается у детей, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Однако состав тела детей с очень НМТ, вскармливаемых грудным молоком, был схож с составом тела доношенных детей на момент предполагаемого срока рождения, в то время как у детей, вскармливаемых искусственно, образовалось большее количество ЖТ и меньшее количество безжировой массы [28].

Показано, что грудное вскармливание играет важнейшую роль в профилактике метаболических нарушений у детей. Предполагается, что это обусловлено несколькими факторами: меньшим количеством белка в грудном молоке по сравнению со смесью, возможностью ребенка самостоятельно регулировать объем съеденного, особенностями формирования микробиоты, а также наличием гормонов, регулирующих пищевое поведение, таких как лептин и адипонектин и длинноцепочечных ЖК, влияющих на развитие мозга [29]. Более того, было показано, что грудное вскармливание ассоциировано со снижением смертности в среднем и позднем взрослом возрасте от всех причин, ССЗ и респираторных заболеваний [30]. Отсюда можно сделать вывод, что достаточный срок грудного вскармливания может в определенной степени нивелировать последствия внутриутробного неблагополучия.

**Адипоцитарный рикошет (adiposity rebound, AR)**

В период детства ИМТ демонстрирует своеобразную траекторию роста. Он быстро увеличивается в течение первого года жизни, затем постепенно снижается в диапазоне 3–8 лет, а потом снова повышается. Это второе увеличение ИМТ называется AR. В ряде исследований показано, что ранний AR (EAR, early adiposity rebound) (до 5–5,5 лет) является важным предиктором долгосрочного состава тела, риска детского и подросткового ожирения и тесно связан с развитием метаболического синдрома и ССЗ во взрослой жизни [31–33]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, включившем 28 исследований с общим размером выборки 106 397 человек, показано, что EAR (возраст AR <5,0–5,1 года) был связан со значительно повышенным риском избыточного веса/ожирения (OR — odds ratio (отношение шансов) =5,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,60–7,12) как в дошкольном периоде, так и во взрослой жизни. В этом же исследовании отмечено, что распространенность раннего AR увеличивалась со временем: так, для детей, родившихся в 1934–1973гг, она составляла 29%, в 1991–2000гг — 35%, 2002–2009гг — 52%, что коррелирует с растущей распространенностью ожирения в мире [34]. EAR фигурирует в качестве предиктора высокого кардиометаболического риска в консенсусном документе рабочей группы Итальянского общества кардиологов по врожденным порокам сердца и профилактике ССЗ в детском возрасте [35].

Ранее считалось, что возраст AR отражает увеличение количества ЖМ в организме. Однако наиболее крупное на данный момент исследование (>19 тыс. участников в возрасте от 3 до 11 лет), в котором изучали возрастные изменения состава тела, показало, что траектории ИМТ и ЖМ в процессе развития снижались и восстанавливались, а безжировая масса с возрастом линейно увеличивалась. ЖМ стала нарастать через 1,6–1,8 года после восстановления, о чем свидетельствует ИМТ [36]. Также было отмечено, что EAR был связан с ускорением костного возраста (ранней оссификацией зон роста) [37] и более ранним появлением внешних признаков полового созревания [38]. Таким образом, можно полагать, что EAR указывает на более быстрый рост и половое созревание, знаменуя приоритет воспроизводства над более долгим развитием.

Ассоциация между МТ при рождении и сроками AR остается неоднозначной. Так, в когортном французском исследовании EDEN (Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'ENfant), включившем 1415 детей, НМТ при рождении была одним из предикторов EAR [39]. Это исследование согласуется с результатами Шанхайского исследования Lin D, et al. (2021), которое включило 13 616 участников [31]. Напротив,

в исследовании Baldassarre ME, et al. (2020) EAR был ассоциирован с повышенной МТ при рождении [40].

Обнаружено, что искусственное вскармливание было ассоциировано с EAR как в когорте доношенных детей [41], так и среди детей, родившихся с экстремально НМТ [42], что в очередной раз свидетельствует о протективной роли грудного вскармливания. Также была обнаружена ассоциация между потреблением подслащенных напитков и EAR [43]. Примечательно, что у девочек AR наступал в среднем на 3,38 мес. раньше, а распространенность EAR была на 5% выше, чем у мальчиков [34].

**Сроки полового созревания**

Сроки полового созревания были в центре внимания исследований по калибровке истории жизни, поскольку они представляют собой переход от приоритета роста к воспроизводству. Размножение — энергоемкий, но необходимый процесс для выживания всех видов. Для начала размножения необходимо накопить определенное количество жира в организме [12, 44]. Как говорилось выше, догоняющий рост и EAR были ассоциированы с риском ожирения уже в молодом возрасте. Ассоциация ожирения и раннего полового созревания хорошо задокументирована, причем отмечалась двунаправленная связь. Так, избыточный вес/ожирение в детстве были связаны с повышенным риском преждевременного полового созревания. В систематическом обзоре и метаанализе (суммарно 13338 девочек и 12796 мальчиков), изучавшем ассоциацию избыточного веса и ожирения с преждевременным половым созреванием, OR составило 2,22 и 1,29, соответственно [45]. В свою очередь, у девочек с анамнезом преждевременного полового созревания отмечался в ~2 раза больший риск общего и центрального ожирения (OR =2,03 и 1,96, соответственно) [46]. Связь ожирения и раннего полового созревания опосредована избытком циркулирующих адипокинов, цитокинов и липидов, которые влияют на ось гипоталамус-гипофиз-гонады, стимулируя процесс раннего полового созревания [47].

Наиболее часто изучаемым индикатором начала полового созревания служит возраст менархе (первой менструации), т.к. он является наиболее заметным и запоминающимся признаком полового созревания по сравнению с возрастом телархе (началом роста молочных желёз), пубархе (временем появления оволосения на лобке) или мутацией (ломкой) голоса [48]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах отмечалась нелинейная J-образная связь возраста менархе и общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий, где риск был минимальным при возрасте менархе 12–13 лет, и повышался как раннем (до 11 лет), так и позднем

(≥16 лет) менархе [48-50]. В масштабном исследовании UK Biobank раннее (8-11 лет) менархе было статистически значимо связано с раком молочной железы, ИБС, АГ, ожирением, сахарного диабета (СД) 2 типа, ранней менопаузой, гистерэктомией, овариэктомией, фибромами матки, пищевой аллергией, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, остеоартритом, низким ростом, спондилоартритом, и нарушениями сна. Позднее менархе (15-19 лет) было статистически значимо связано с ожирением, ранней менопаузой, мальабсорбцией и целиакией, задержкой роста, снижением интеллекта, бронхиальной астмой, нарушениями сна. Возможно, что некоторые состояния, такие как расстройства пищевого поведения и метаболические и гормональные расстройства, сами по себе могут стать причиной задержки полового созревания и быть индикатором худшего состояния здоровья. У мужчин ранняя мутация голоса, определяемая как дихотомическая величина "раньше или позже сверстников", была статистически значимо связана с ИБС, инфарктом миокарда, АГ, ожирением, СД 2 типа, депрессией, воспалительными заболеваниями кишечника, нарушениями сна, низким ростом. Поздняя мутация голоса была статистически значимо связана с ожирением, тревожностью, депрессией, бронхиальной астмой, аллергическим дерматитом [51]. Возраст полового созревания, по-видимому, неуклонно снижается по всему миру. Так, систематический обзор и метаанализ 2020г показал, что возраст начала полового созревания, оцененного по возрасту телархе, снижался в среднем почти на 3 мес. за десятилетие с 1977 по 2013гг [52].

Особый интерес представляют исследования, обнаружившие связь между детским психотравмирующим опытом, ожирением и ранним половым созреванием. При этом ассоциации обнаруживались в большей степени для воздействия неблагоприятных факторов, связанных с угрозой (насилием) и семейной дисфункцией (проблемным поведением взрослых), и в меньшей степени для условий депривации (голода и бедности) [45, 53-55]. Также во многих странах был зафиксирован рост частоты случаев преждевременного полового созревания центрального генеза после периода самоизоляции по сравнению с периодом до него. Предполагается, что это связано со снижением уровня физической активности, психологического стресса, а также возможным действием эндокринных дизрапторов (экзогенных веществ, изменяющих функцию(и) эндокринной системы) которые содержатся в мыле и дезинфицирующих средствах для рук [56].

Как ни парадоксально, это показывает, что воздействие стресса в детском возрасте стимулирует репродуктивную ось и приводит к более раннему наступлению половой зрелости. Это согласует-

ся с теорией истории жизни в том, что ускоренное созревание в суровых и непредсказуемых средах является адаптивной реакцией, служащей для максимизации репродуктивного успеха. Раннее наступление полового созревания, с одной стороны, дает эволюционное преимущество, позволяя начинать размножение раньше. С другой стороны, оно имеет издержки, налагаемые компромиссами между скоростью полового созревания и физическим, когнитивным и психосоциальным развитием. К примеру, отмечалось, что чем выше ИМТ в детстве, тем ниже будет прибавка в росте в пубертатном периоде у детей с умеренным и выраженным ожирением [57]. Накопление жира создает энергетические резервы для воспроизводства, иммунной функции, но также имеет издержки в виде воспалительной нагрузки и гемодинамического стресса [44]. К примеру, установлено, что увеличение ИМТ ассоциировано с изменением показателей структурного ремоделирования и систолической функции левого желудочка сердца даже при отсутствии диагностированных хронических неинфекционных заболеваний [58].

Активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГПН) может быть основным нейроэндокринным механизмом, связывающим травмирующий опыт детства и ускоренное наступление пубертата, поскольку она управляет как реакцией на стресс, так и временем наступления адренархе, первой фазой полового созревания. Хронические стрессовые переживания приводят к гиперактивации оси ГПН с последующим снижением чувствительности к кортизолу. Это активирует ось гипоталамус-гипофиз-гонады, инициируя начало полового созревания [59].

С позиции теории истории жизни ожирение, раннее половое созревание и раннее биологическое старение являются составными частями одного и того же эволюционного процесса "ускорения темпа жизни". Ряд исследований подтверждают эту теорию, продемонстрировав ускоренное эпигенетическое старение у людей, подвергшихся неблагоприятному детскому опыту, и у лиц с ранним началом полового созревания и ожирением [60-63].

#### **Возраст первой беременности и паритет родов**

Раннее половое созревание является фактором риска для более раннего начала половой жизни, ранней первой беременности и рискованного сексуального поведения [64]. Юные матери имеют меньший запас ресурсов, что ведет к высокому риску их преждевременного истощения и меньшим инвестициям в потомство. Они имеют больший риск родовых осложнений и смерти, чем взрослые матери, а их потомство подвергается повышенному риску мертворождения, врожденных аномалий, недоношенности и низкого веса при рождении [65]. В свою очередь, меньшие материнские инвестиции способствуют быстрой стратегии жизни

у потомства, формируя таким образом межпоколенческую передачу нездоровья.

Популяционное когортное исследование, включившее 2,2 млн девочек-подростков, показало, что риск преждевременной смерти от всех причин в 31 год был в 1,5 раза выше у имевших 1 подростковую беременность, в 2,1 раза выше — при  $\geq 2$ -х беременностях. Подростковая беременность до 16 лет была ассоциирована с самым высоким риском преждевременной смерти. При анализе причин было обнаружено, что подростковая беременность ассоциировалась с повышением риска смерти от непреднамеренных травм в 2,06 раза, от преднамеренных травм в 2,02 раза, и от причин, не связанных с травматизмом, в 1,25 раза [66]. В проспективном когортном исследовании, включившем 4044 женщины, 40-69 лет и длившемся 18 лет обнаружена U-образная связь между риском смерти от ССЗ и от всех причин и возрастом матери на момент рождения первого ребенка, с минимумом в 24 и 25 лет [67]. Отмечалась U-образная связь между числом родов и риском смерти от всех причин, где риск был повышен как при отсутствии живорождений, так и при  $\geq 7$  живорождений [68]. Минимальное ускорение биологического старения у женщин в постменопаузе (но не в пременопаузе) отмечалось при 3-4 живорождениях, более выраженное отмечалось в любой из крайностей [69]. Такая же нелинейная связь была отмечена для интервала между родами и неблагоприятными исходами для матери и ребенка. Наименьший риск отмечался при интервале в 18-36 мес., укорочение или удлинение интервала было связано с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и ребенка [70].

Раннее деторождение в условиях неблагоприятного положения может увеличить репродуктивный успех за счет снижения вероятности смерти до первого воспроизводства и общую репродуктивную способность популяции за счет уменьшения возраста между поколениями, но имеет издержки в виде снижения продолжительности жизни. Энергетические ограничения, накладываемые внутренними и внешними факторами, склоняют организмы к увеличению репродуктивного успеха путем либо большого количества потомства с худшим состоянием здоровья, либо путем небольшого количества потомков с лучшим состоянием здоровья. Дети, рожденные с небольшим интервалом, с большей вероятностью будут конкурировать за одни и те же ресурсы, такие как родительское время и инвестиции.

В то же время стоит отметить, что компромисс между качеством и количеством потомков в репродуктивной стратегии людей достоверно проявляется при низком социально-экономическом статусе [44]. Высокий социально-экономический уровень в определенной степени позволяет обойти ограничения, накладываемые нехваткой ресурсов.

### Возраст менопаузы

Менопауза знаменует этап в истории жизни женщины, свидетельствующий об окончании репродуктивного периода и вступлении в период "тепни отбора". С физиологической точки зрения она свидетельствует о снижении защитного действия эстрогенов что ведет к повышению риска ССЗ и метаболических заболеваний. Ранняя (до 45 лет) менопауза считается маркером неблагоприятного состояния здоровья в более позднем возрасте. Установлено, что ранняя естественная менопауза ассоциирована с повышенным риском ССЗ, остеопороза, СД 2 типа, преждевременного снижения когнитивных функций, снижения продолжительности жизни и повышения риска смерти от всех причин [71].

К ФР ранней менопаузы относятся семейный анамнез преждевременной или ранней менопаузы, НМТ при рождении, низкий социально-экономический статус, курение матери и самой женщины, многоплодная беременность, небольшой срок грудного вскармливания, раннее менархе [72-74]. Отмечалась ассоциация между НМТ при рождении и преждевременной недостаточностью яичников (OR=1,15) [75].

Связь между количеством живорождений и возрастом наступления менопаузы неоднозначна. Наблюдался значимые обратные ассоциации как паритета, так и грудного вскармливания с риском ранней естественной менопаузы, однако анализ доза-эффект для женщин с  $\geq 3$  живорождениями не проводился [76].

Эти данные показывают, что неблагоприятная среда в раннем возрасте влияет на развитие и скорость потери фолликулов, ускоряя старение яичников. Поскольку низкие материнские инвестиции являются ФР кардиометаболических заболеваний, можно предположить, что факторы, влияющие на рост, могут опосредовать связь между ранней менопаузой и риском хронических неинфекционных заболеваний. Можно предположить, что те же внутриутробные состояния, которые влияют на вес при рождении, также влияют на развитие яичников или количество и качество фолликулов яичников. Также можно предположить, что пренатальный стресс и ограничение питания во внутриутробной жизни связаны и с репродуктивным старением, посредством взаимодействия с осью ГГН.

### Нейрофизиология и поведенческие особенности быстрой стратегии жизни

Человек в детстве растет со скоростью, необычно медленной даже по стандартам человекообразных обезьян. Антропологические исследования показывают, что столь долгий рост и развитие объясняются метаболическими тратами на развитие большого головного мозга. Развитие человеческого мозга включает в себя перепроизводство энергетически

требовательных синаптических связей, пик плотности которых приходится на детский возраст, за которым следует зависимое от опыта сокращение и соответствующее снижение затрат энергии. Базовые структуры, такие как зрительная кора, достигают пикового синаптогенеза в течение первых 8 мес. жизни, а более сложные структуры в префронтальной коре — около 15-го постнатального мес. На заключительной стадии развития мозга определенные аксоны покрываются миелином, что увеличивает нейронную проводимость. Для структур, которые участвуют в сенсорной обработке, миелинизация обычно завершается к дошкольному возрасту. Напротив, префронтальная кора и некоторые области гиппокампа миелинизируются только к подростковому и юношескому возрасту. Эти процессы связаны с изменениями размера мозга, и, что более важно, с когнитивным развитием и требуют большого количества энергии. В детстве развитие мозга обходится организму гораздо дороже, чем во взрослом возрасте, учитывая соотношение размеров мозга и тела. У людей скорость церебрального метаболизма глюкозы, основного субстрата, используемого мозгом, в течение первых нескольких лет жизни быстро возрастает и достигает пика в детстве, когда мозг потребляет вдвое больше глюкозы, чем мозг взрослого человека. Было подсчитано, что в младенчестве, детстве и подростковом возрасте на человеческий мозг приходится от 44 до 87% энергозатрат организма в состоянии покоя, что предполагает сильные компромиссы с другими функциями. Высокая потребность человеческого мозга в энергии в эти периоды может потребовать замедления роста и развития тела [77].

Установлена тесная обратная линейная зависимость между метаболизмом мозга и скоростью набора веса в период между младенчеством и половым созреванием, при этом пиковые энергетические потребности мозга соответствуют возрасту снижения набора МТ (см. AR) [78]. Примечательно, что с помощью крупномасштабного картирования были обнаружены отрицательные и нелинейные ассоциации между антропометрическими показателями и объемом мозжечкового и коркового серого вещества, структурами ствола мозга, с одной стороны, и положительные ассоциации с размером желудочков, с другой [79]. Это может подразумевать энергетический компромисс между развитием мозга и ростом/отложением жира.

По-видимому, медленная скорость роста может оказывать влияние на продолжительность жизни и паттерн старения через развитие мозга. При анализе продолжительности жизни 493 видов млекопитающих было показано, что виды с большим, относительно размера тела, мозгом живут дольше и имеют более длительный репродуктивный период. Однако большой мозг требует значительных

метаболических затрат и длительного периода развития. Поэтому естественный отбор должен благоприятствовать развитию большого мозга только если это несет компенсаторные преимущества. Для человека он может улучшить поведенческую адаптивность в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды, упростить обучение и способствовать формированию стабильных социальных групп. В свою очередь, это обеспечивает совместную защиту, использование ресурсов, общую родительскую заботу и большой репродуктивный успех, что повышает выживаемость особей и потомства [27].

Немногочисленные исследования показали, что вес при рождении, рост при рождении и грудное вскармливание являются предикторами объема серого вещества многочисленных структур мозга, которые участвуют в познании высшего порядка и регуляции эмоций [80, 81].

Однако подавляющее количество исследований посвящено влиянию негативного опыта раннего детства на нейроразвитие. Значительный массив данных указывает на то, что неблагополучие в период детства меняет развитие мозга и приводит к когнитивным, эмоциональным, соматическим и поведенческим проблемам во взрослом возрасте. Воздействие психотравмирующих факторов различается: наиболее выраженные изменения отмечались у лиц, подвергшихся угрозе (физическому, эмоциональному и сексуальному насилию), чем при условиях депривации (бедность и лишения) [82]. Это также согласуется с теорией истории жизни, говорящей, что быстрая стратегия жизни развивается в условиях суровой и непредсказуемой окружающей среды.

Обнаружено, что у детей, подвергавшихся жестокому обращению, отмечалось уменьшение общего объема серого и белого вещества. Ранний возраст начала и более длительная продолжительность жестокого обращения в детстве предсказывали большее уменьшение объема мозга. Отмечались изменения в структуре миндалевидного тела и гиппокампа, играющих ключевую роль в обработке эмоций, обучении, памяти, а также в областях базальных ганглиев, ответственных за планирование сложных двигательных программ, формирование и контроль некоторых аспектов поведения и когнитивных процессов. Префронтальная кора, область ответственная за принятие решений на основе подкрепления и регуляции эмоций, рабочую память, когнитивную регуляцию эмоций и планирование, особенно чувствительна к воздействию хронического стресса, поскольку развивается в течение долгого времени и требует значительных метаболических затрат [83, 84]. По-видимому, именно изменения в развитии префронтальной коры определяют ключевую поведенческую черту быстрой стратегии жизни — нацеленность на кратковременную выгоду/удовольствие.

Совокупность изменений в головном мозге приводит к ухудшению исполнительных функций (внимание, самоконтроль, саморефлексия, рабочая память, когнитивная гибкость, долговременное планирование) и увеличению риска нервно-психических и поведенческих расстройств (большого депрессивного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами), что ведет к увеличению риска смерти как от неинфекционных заболеваний, так и от внешних причин [84].

Как упоминалось выше, была обнаружена связь между детским психотравмирующим опытом, ожирением, ранним половым созреванием и биологическим старением. Это дает основание полагать, что ускоренное развитие головного мозга с характерными структурно-функциональными изменениями является адаптацией к неблагоприятным условиям среды и может обеспечить репродуктивный успех в краткосрочной перспективе. В то же время подобный компромисс накладывает издержки в виде снижения нейропластичности и увеличения риска развития поведенческих ФР.

## Заключение

В настоящей публикации рассмотрены наиболее очевидные индикаторы быстрой стратегии жизни или "ускорения темпа жизни", свидетельствующие о повышенном риске развития кардиометаболических заболеваний, и, как следствие, смерти. Многие из них являются антропометрическими и анамнестическими параметрами, простыми в измерении, не требующими дорогостоящих исследований и обладающими значительной прогностической ценностью. Они могут быть применимыми для стратификации групп риска по ССЗ и метаболическим заболеваниям на ранних этапах жизни и своевременного проведения профилактических мероприятий. Такие меры требуют долгосрочных инвестиций, но с большей вероятностью будут эффективными, нежели выявление и лечение уже начавшейся болезни.

Можно заметить, что женский пол в большей степени чувствителен к изменениям окружающей среды. Это можно объяснить через призму эволюционных процессов. Поскольку женский пол ответственен за большую часть родительского вклада,

а период репродукции ограничен, то давление естественного отбора на механизмы, связанные с репродукцией, должно быть сильнее. При нестабильности окружающей среды именно женскому организму выгодно раньше перейти от этапа роста и развития к запасу жира и размножению. Поскольку родительский вклад мужчин меньше, давление естественного отбора на механизмы, оптимизирующие приспособленность лиц мужского пола, может быть слабее, а признаки жизненного цикла — менее выражены. Однако такие маркеры как НМТ, догоняющий рост, EAR, раннее половое созревание и поведенческие особенности быстрой стратегии жизни применимы и для мужского пола.

С эволюционной точки зрения быстрая стратегия жизни — это результат адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды. Переход к медленной стратегии на глобальном уровне потребует экологических изменений в виде снижения риска смерти, внутривидовой конкуренции и улучшения доступа к ресурсам.

На популяционном уровне профилактические мероприятия могут включать пропаганду здорового образа жизни и повышение уровня медицинской грамотности среди населения.

На уровне системы здравоохранения профилактические подходы могут включать расширение знаний медицинских работников о долговременных последствиях травмирующего опыта детства, а также улучшение преемственности между педиатрическим и терапевтическим звеньями первичной медико-санитарной помощи.

На уровне личностного подхода профилактика подразумевает осознанный подход к созданию семьи и планированию беременности, которое включает оптимизацию рациона питания, отказ от вредных привычек, коррекцию МТ, контроль имеющихся хронических заболеваний родителей и продолжительное грудное вскармливание. Очень важным компонентом в закладке здоровья является поддержание в семье здоровой психологической атмосферы.

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

## Литература/References

1. Sokolova LA, Gorlova IA, Omelchenko MYu, et al. Development of the concept of cardiovascular risk factors from the perspective of translational medicine. *Translational Medicine*. 2023;10(3):173-82. (In Russ.) Соколова Л.А., Горлова И.А., Омельченко М.Ю. и др. Развитие концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с позиций трансляционной медицины. *Трансляционная медицина*. 2023;10(3):173-82. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.
2. Lurbe E, Ingelfinger J. Developmental and Early Life Origins of Cardiometabolic Risk Factors: Novel Findings and Implications. *Hypertension*. 2021;77(2):308-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14592.
3. Kavanagh PS, Kahl BL. Life History Theory. In: Weekes-Shackelford V, Shackelford T, Weekes-Shackelford V. (eds) *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-16999-6\_1914-1. ISBN: 978-3-319-16999-6.

4. Gutiérrez F, Peri JM, Baillès E, et al. A Double-Track Pathway to Fast Strategy in Humans and Its Personality Correlates. *Front Psychol.* 2022;13:889730. doi:10.3389/fpsyg.2022.889730.
5. Csathó Á, Birkás B. Early-Life Stressors, Personality Development, and Fast Life Strategies: An Evolutionary Perspective on Malevolent Personality Features. *Front Psychol.* 2018;9:305. doi:10.3389/fpsyg.2018.00305.
6. Flatt T, Andreas H. Mechanisms of Life History Evolution: The Genetics and Physiology of Life History Traits and Trade-Offs. Oxford University Press. 2013. doi:10.1093/acprof:oso/9780199568765.001.0001. ISBN: 9780191774591.
7. Fatihoglu E, Aydin S. Diagnosing Small for Gestational Age during second trimester routine screening: Early sonographic clues. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(2):287-292. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.019.
8. Shangareeva RKh, Bryukhanova OA, Fatykhova AI, et al. Risk factors for preterm labor. Immediate outcomes in very low and extremely low birth weight babies. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(6):70-9. (In Russ.) Шангареева Р.Х., Брюханова О.А., Фатыхова А.И. и др. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Профилактическая медицина. 2019;22(6):70-9. doi:10.17116/profmed20192206170.
9. Zhelezova ME, Zephirova TP, Kanyukov SS. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. *Practical medicine.* 2019;17(4):8-14. (In Russ.) Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина. 2019;17(4):8-14. doi:10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
10. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet.* 2023;401(10389):1707-19. doi:10.1016/S0140-6736(23)00522-6.
11. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(1):50-62. doi:10.1038/nrendo.2016.127.
12. Wells JC, Yao P, Williams JE, et al. Maternal investment, life-history strategy of the offspring and adult chronic disease risk in South Asian women in the UK. *Evol Med Public Health.* 2016;2016(1):133-45. doi:10.1093/emph/eow011.
13. Rotar O, Moguchaia E, Boyarinova M, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens.* 2015;33(9):1772-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000640.
14. Moguchaia EV, Rotar OP, Boyarinova MA, et al. Long-term cardiovascular damage in Leningrad Siege survivors. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(2):170-9. (In Russ.) Могучая Е.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и др. Распространенность поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни у жителей блокадного Ленинграда. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):170-9. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-170-179.
15. Belbasis L, Savvidou MD, Kanu C, et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med.* 2016;14(1):147. doi:10.1186/s12916-016-0692-5.
16. Dalle Molle R, Bischoff AR, Portella AK, Silveira PP. The fetal programming of food preferences: current clinical and experimental evidence. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(3):222-30. doi:10.1017/S2040174415007187.
17. Quinn EB, Hsiao CJ, Maisha FM, Mulligan CJ. Low birthweight is associated with epigenetic age acceleration in the first 3 years of life. *Evol Med Public Health.* 2023;11(1):251-61. doi:10.1093/emph/eoad019.
18. Bolund E. The challenge of measuring trade-offs in human life history research. *Evol Hum Behav.* 2020;41(6):502-12. doi:10.1016/j.evolhumbehav.2020.09.003.
19. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019;10(1):104-11. doi:10.1093/advances/nmy091.
20. Silva CCV, El Marroun H, Sammallahti S, et al. Patterns of Fetal and Infant Growth and Brain Morphology at Age 10 Years. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2138214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.38214.
21. Kiosov AF. Questions of evaluation of postnatal growth in preterm children Part 2. Catch-up growth in preterm infants. *Current Pediatrics.* 2014;13(1):109-12. (In Russ.) Киосов А.Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей Часть 2. Догоняющий рост недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(1):109-12. doi:10.15690/vsp.v13i1.919.
22. Chen Y, Wang Y, Chen Z, et al. The effects of rapid growth on body mass index and percent body fat: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3262-72. doi:10.1016/j.clnu.2020.02.030.
23. Vogelezang S, Santos S, Toemen L, et al. Associations of Fetal and Infant Weight Change With General, Visceral, and Organ Adiposity at School Age. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e192843. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.284.3.
24. Chumakova GA, Kuznetsova Tyu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
25. Hector KL, Nakagawa S. Quantitative analysis of compensatory and catch-up growth in diverse taxa. *J Anim Ecol.* 2012;81(3):583-93. doi:10.1111/j.1365-2656.2011.01942.x.
26. Myrie SB, McKnight LL, King JC, et al. Intrauterine growth-restricted Yucatan miniature pigs experience early catch-up growth, leading to greater adiposity and impaired lipid metabolism as young adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(12):1322-9. doi:10.1139/apnm-2017-0311.
27. Yuan R, Hascup E, Hascup K, Bartke A. Relationships among Development, Growth, Body Size, Reproduction, Aging, and Longevity — Trade-Offs and Pace-Of-Life. *Biochemistry (Mosc).* 2023;88(11):1692-703. doi:10.1134/S0006297923110020.
28. Mól N, Zasada M, Kwinta P. Does type of feeding affect body composition in very low birth weight infants? — A prospective cohort study. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):135-40. doi:10.1016/j.pedneo.2018.04.010.
29. Dadaeva VA, Aleksandrov AA, Orlova AS, et al. The role of breastfeeding in the prevention of overweight and obesity in children and adolescents. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(5):125-30. (In Russ.) Дадаева В.А., Александров А.А., Орлова А.С. и др. Роль грудного вскармливания в профилактике избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков. Профилактическая медицина. 2019;22(5):125-30. doi:10.17116/profmed201922051125.
30. Wang X, Yan M, Zhang Y, et al. Breastfeeding in infancy and mortality in middle and late adulthood: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Intern Med.* 2023;293(5):624-35. doi:10.1111/joim.13619.
31. Lin D, Chen D, Huang J, et al. Pre-Birth and Early-Life Factors Associated With the Timing of Adiposity Peak and Rebound: A Large Population-Based Longitudinal Study. *Front Pediatr.* 2021;9:742551. doi:10.3389/fped.2021.742551.

32. Péneau S, Giudici KV, Gusto G, et al. Growth Trajectories of Body Mass Index during Childhood: Associated Factors and Health Outcome at Adulthood. *J Pediatr.* 2017;186:64-71.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.02.010.
33. Gritsinskaya VL. Early adiposity rebound as a predictor of adolescent obesity. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition).* 2017;15(3):20-3. (In Russ). Грицинская В.Л. Ранний "скачок массы тела" как предиктор ожирения у подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2017;15(3):20-3. doi:10.20953/1727-5784-2017-3-20-23.
34. Zhou J, Zhang F, Qin X, et al. Age at adiposity rebound and the relevance for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(8):1413-24. doi:10.1038/s41366-022-01120-4.
35. Martino F, Bassareo PP, Martino E, et al. Cardiovascular prevention in childhood: a consensus document of the Italian Society of Cardiology Working Group on Congenital Heart Disease and Cardiovascular Prevention in Paediatric Age. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023;24(8):492-505. doi:10.2459/JCM.0000000000001488.
36. Plachta-Danielzik S, Bösy-Westphal A, Kehden B, et al. Adiposity rebound is misclassified by BMI rebound. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(9):984-9. doi:10.1038/ejcn.2013.131.
37. Marakaki C, Karapanou O, Gryparis A, et al. Early Adiposity Rebound and Premature Adrenarche. *J Pediatr.* 2017;186:72-7. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.058.
38. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(2):335-41. doi:10.1038/oby.2008.547.
39. Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, et al. Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes.* 2021;45:1802-10. doi:10.1038/s41366-021-00847-w.
40. Baldassarre ME, Di Mauro A, Caroli M, et al. Premature Birth is an Independent Risk Factor for Early Adiposity Rebound: Longitudinal Analysis of BMI Data from Birth to 7 Years. *Nutrients.* 2020;12(12):3654. doi:10.3390/nu12123654.
41. Camier A, Cissé AH, Lioret S, et al. Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(4):809-16. doi:10.1038/s41366-021-01059-y.
42. Cerasani J, Consales A, Gangi S, et al. Exclusive human milk feeding and prevalence of early adiposity rebound in ELBW infants: a retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2024;183(3):1295-303. doi:10.1007/s00431-023-05374-6.
43. Goh EK, Kim OY, Yoon SR, et al. Timing of Adiposity Rebound and Determinants of Early Adiposity Rebound in Korean Infants and Children Based on Data from the National Health Insurance Service. *Nutrients.* 2022;14(5):929. doi:10.3390/nu14050929.
44. Hōrak P, Valge M, Fischer K, et al. Parents of early-maturing girls die younger. *Evol Appl.* 2019;12(5):1050-61. doi:10.1111/eva.12780.
45. Zhou X, Hu Y, Yang Z, et al. Overweight/Obesity in Childhood and the Risk of Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:795596. doi:10.3389/fped.2022.795596.
46. Song Y, Kong Y, Xie X, et al. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1226933. doi:10.3389/fped.2023.1226933.
47. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1056871. doi:10.3389/fendo.2022.1056871.
48. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):29-40. doi:10.1093/aje/kwu113.
49. Chen X, Liu Y, Sun X, et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause.* 2018;26(6):670-6. doi:10.1097/GME.0000000000001289.
50. Behboudi-Gandevan S, Moe CF, Skjesol I, et al. The J shaped association of age at menarche and cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):2695. doi:10.1038/s41598-024-53011-5.
51. Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep.* 2015;5:11208. doi:10.1038/srep11208.
52. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):e195881. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
53. Hemmingsson E, Johansson K, Reynisdottir S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014;15(11):882-93. doi:10.1111/obr.12216.
54. Wiss DA, Brewerton TD. Adverse Childhood Experiences and Adult Obesity: A Systematic Review of Plausible Mechanisms and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *Physiol Behav.* 2020;223:112964. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112964.
55. Street ME, Ponzi D, Renati R, et al. Precocious puberty under stressful conditions: new understanding and insights from the lessons learnt from international adoptions and the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1149417. doi:10.3389/fendo.2023.1149417.
56. Goggi G, Moro M, Chilà A, et al. COVID-19 lockdown and the rate of central precocious puberty. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(2):315-23. doi:10.1007/s40618-023-02146-9.
57. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, et al. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatr Res.* 2021;90(1):184-90. doi:10.1038/s41390-020-01234-3.
58. Rogozhkina EA, Dzhiyeva ON, Angarsky RK, et al. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):153-62. (In Russ.) Рогожкина Е.А., Джиоева О.Н., Ангарский Р.К. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):153-62. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162.
59. Zhang L, Zhang D, Sun Y. Adverse Childhood Experiences and Early Pubertal Timing Among Girls: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2887. doi:10.3390/ijerph16162887.
60. Colich NL, Rosen ML, Williams ES, et al. Biological aging in childhood and adolescence following experiences of threat and deprivation: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull.* 2020;146(9):721-64. doi:10.1037/bul0000270.
61. Binder AM, Corvalan C, Mericq V, et al. Faster ticking rate of the epigenetic clock is associated with faster pubertal development in girls. *Epigenetics.* 2018;13(1):85-94. doi:10.1080/15592294.2017.1414127.
62. Hollis B, Day FR, Busch AS, et al. Genomic analysis of male puberty timing highlights shared genetic basis with hair colour

- and lifespan. *Nat Commun.* 2020;11(1):1536. doi:10.1038/s41467-020-14451-5.
63. Jáni M, Zacková L, Piler P, et al. Birth outcomes, puberty onset, and obesity as long-term predictors of biological aging in young adulthood. *Front Nutr.* 2023;9:1100237. doi:10.3389/fnut.2022.1100237.
  64. Ibitoye M, Sandfort TGM, Bingenheimer JB, Sommer M. The sexual and reproductive health covariates of early menarche among adolescent girls. *J Adolesc.* 2024;96(4):789-802. doi:10.1002/jad.12298.
  65. Zhlondziovskaya OE, Putilova NV, Shakirov RT, et al. Pregnancy and childbirth in young women: risk factors and course features. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2021;21(5):84-9. (In Russ.) Жолондзиовская О.Э., Путилова Н.В., Шакиров Р.Т. и др. Беременность и роды у юных женщин: факторы риска и особенности течения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021;21(5):84-9. doi:10.17116/rosakush20212105184.
  66. Ray JG, Fu L, Austin PC, et al. Teen Pregnancy and Risk of Premature Mortality. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3):e241833. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.1833.
  67. Woo D, Jae S, Park S. U-shaped association between age at first childbirth and mortality: A prospective cohort study. *Maturitas.* 2022;161:33-9. doi:10.1016/j.maturitas.2022.01.015.
  68. Zeng Y, Ni ZM, Liu SY, et al. Parity and All-cause Mortality in Women and Men: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Sci Rep.* 2016;6:19351. doi:10.1038/srep19351.
  69. Shirazi TN, Hastings WJ, Rosinger AY, Ryan CP. Parity predicts biological age acceleration in post-menopausal, but not premenopausal, women. *Sci Rep.* 2020;10(1):20522. doi:10.1038/s41598-020-77082-2.
  70. Bauserman M, Nowak K, Nolen TL, et al. The relationship between birth intervals and adverse maternal and neonatal outcomes in six low and lower-middle income countries. *Reprod Health.* 2020;17(Suppl 2):157. doi:10.1186/s12978-020-01008-4.
  71. Huan L, Deng X, He M, et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6636856. doi:10.1155/2021/6636856.
  72. Goldberg M, Tawfik H, Kline J, et al. Body size at birth, early-life growth and the timing of the menopausal transition and natural menopause. *Reprod Toxicol.* 2020;92:91-7. doi:10.1016/j.reprotox.2019.02.013.
  73. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):438. doi:10.1186/s12905-022-02021-4.
  74. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod.* 2017;32(3):679-86. doi:10.1093/humrep/dew350.
  75. Jiang C, Gao T, Wang Y, et al. Birth weight and premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):74. doi:10.1186/s13048-024-01357-9.
  76. Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, et al. Association of Parity and Breastfeeding With Risk of Early Natural Menopause. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919615. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19615.
  77. Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI, et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13010-15. doi:10.1073/pnas.1323099111.
  78. Aronoff JE, Ragin A, Wu C, et al. Why do humans undergo an adiposity rebound? Exploring links with the energetic costs of brain development in childhood using MRI-based 4D measures of total cerebral blood flow. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(5):1044-50. doi:10.1038/s41366-022-01065-8.
  79. Gurholt TP, Kaufmann T, Frei O, et al. Population-based body-brain mapping links brain morphology with anthropometrics and body composition. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):295. doi:10.1038/s41398-021-01414-7.
  80. Solis-Urra P, Esteban-Cornejo I, Cadenas-Sanchez C, et al. Early life factors, gray matter brain volume and academic performance in overweight/obese children: The ActiveBrains project. *Neuroimage.* 2019;202:116130. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116130.
  81. Núñez C, García-Alix A, Arca G, et al. Breastfeeding duration is associated with larger cortical gray matter volumes in children from the ABCD study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2023;64(7):1067-79. doi:10.1111/jcpp.13790.
  82. Bick J, Nelson CA. Early Adverse Experiences and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):177-96. doi:10.1038/npp.2015.252.
  83. Chan SY, Ngoh, ZM, Ong, ZY, et al. The influence of early-life adversity on the coupling of structural and functional brain connectivity across childhood. *Nat Mental Health.* 2024;(2):52-62. doi:10.1038/s44220-023-00162-5.
  84. Duffy KA, McLaughlin KA, Green PA. Early life adversity and health-risk behaviors: proposed psychological and neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1428(1):151-69. doi:10.1111/nyas.13928.