

Хронические болезни взрослых запрограммированы в детском возрасте?

И.И. Пшеничникова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная, <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ю.В. Коба, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

А.А. Дятлова, <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>, anndiatlova@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Условия развития человека на этапах раннего онтогенеза имеют большое значение для его здоровья на протяжении всей дальнейшей жизни. Период внутриутробного развития и детство представляют собой уязвимые стадии формирования организма, когда метаболические процессы имеют наибольшую пластичность и могут быть подвержены деформации. Воздействие ряда внешних факторов в этот период времени способно оказать существенное влияние на функциональную активность генов, контролирующих нейротрансмиссию, иммунный ответ, эндокринные функции и тем самым запрограммировать спектр метаболических нарушений, которые могут привести впоследствии к формированию хронических заболеваний: ожирения, сахарного диабета второго типа, атеросклероза и болезней сердечно-сосудистой системы. Отрицательное программирующее влияние на метаболический профиль и сердечно-сосудистый риск оказывают такие факторы, как материнское ожирение, осложненное течение беременности и родов, недоношенность, ранняя разлука с матерью, нарушение вскармливания ребенка на 1-м году жизни. Риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета значительно возрастает у лиц, перенесших в детском возрасте травмирующие стрессовые воздействия, связанные с экономическим неблагополучием семьи, разводом родителей, безнадзорностью, жестоким обращением, родительским neglectом, сексуальным насилием, смертью родителей, членов семьи, близких друзей, буллингом в детском коллективе. Глубокое изучение данной проблемы, наряду с разработкой и организацией мероприятий по мониторингу и профилактике, в перспективе может снизить бремя хронических неинфекционных заболеваний, улучшить качество жизни, уменьшить потери трудоспособности, инвалидизацию и смертность во взрослой популяции.

Ключевые слова: программирование, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет второго типа, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, стресс раннего периода жизни

Для цитирования: Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Бережная И.В., Коба Ю.В., Дятлова А.А. Хронические болезни взрослых запрограммированы в детском возрасте? *Медицинский совет*. 2022;16(6):138–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-138-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic diseases of adults programmed in childhood

Irina I. Pshenichnikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Yulia V. Koba, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

Anna A. Dyatlova, <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>, anndiatlova@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The conditions of human development during the stages of early ontogenesis are of great importance for human health throughout the rest of his life. The period of intrauterine development and childhood are vulnerable stages of organism formation, when metabolic processes have the greatest plasticity and can be subject to deformation. Exposure to a number of external factors during this period of time can have a significant impact on the functional activity of genes controlling neurotransmission, immune response, endocrine functions and, thus, program the spectrum of metabolic disorders that can lead later to the formation of chronic diseases: obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis and diseases of cardiovascular system. Negative programming influence on the metabolic profile and cardiovascular risk is caused by such factors as maternal obesity, complicated pregnancy and childbirth, prematurity, early separation from the mother, violation of child feeding in the 1st year of life. The risk of early development of cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity and diabetes mellitus is significantly increased in individuals who have experienced traumatic stressors during childhood associated with economic disadvantage of the family, parental divorce, neglect, abuse, parental

neglect, sexual violence, death of parents, family members, close friends, bullying in the children's community. An in-depth study of this problem, along with the development and organization of measures for monitoring and prevention, in the long term can reduce the burden of chronic non-infectious diseases, improve quality of life, reduce disability, incapacitation and mortality in the adult population..

Keywords: programming, metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular disease, early life stress

For citation: Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Koba Yu.V., Dyatlova A.A. Chronic diseases of adults programmed in childhood. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-138-143>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Условия развития человека на этапах раннего онтогенеза имеют большое значение для его здоровья на протяжении всей жизни. Период внутриутробного развития и детство представляют собой уязвимые стадии формирования организма, когда метаболические процессы имеют наибольшую пластичность и могут быть подвержены деформации. Воздействие ряда внешних факторов в этот период времени способно оказать влияние на функциональную активность генов, контролирующих нейротрансмиссию, иммунный ответ, эндокринные функции и тем самым запрограммировать спектр метаболических и регуляторных нарушений, которые приведут впоследствии к формированию хронических заболеваний. Накоплено немало данных о том, что вероятность развития таких проблем, как ожирение, сахарный диабет второго типа (СД 2-го типа), артериальная гипертензия, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания программируется, начиная с внутриутробного периода.

ПРЕГНАВИДАРНЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОГРАММИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из значимых факторов, определяющих здоровье будущего ребенка, является алиментарный статус матери в прегравидарном периоде и во время беременности. Дети, рожденные от матерей с ожирением, демонстрируют более высокий индекс массы тела, более интенсивные темпы прироста массы в течение первых лет жизни [1, 2]. Исследователями из Финляндии установлено, что молодые люди ($n = 891$, средний возраст – $24,1 \pm 1,4$ лет), рожденные от матерей с ожирением и СД, имеют более высокий индекс массы тела и больший процент содержания жира в организме [3]. Эти данные согласуются с результатами проспективного когортного исследования подростков ($n = 1\,392$, возраст – 17 лет), проведенного в Австралии. Его результаты свидетельствуют о том, что индекс массы тела, окружность талии, отношение талии к бедрам, артериальное давление, уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, инсулина, глюкозы и индекса инсулинорезистентности (НОМА) подростков

тесно связаны с индексом массы тела их матерей до наступления беременности и на ранних ее сроках [4]. Установлено, что материнское ожирение является фактором, программирующим повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний у потомства в детском и взрослом возрасте, включая ожирение, СД 2-го типа, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт [5, 6].

Согласно данным систематического обзора, который был проведен международной группой авторов и включал результаты 20 популяционных исследований ($n = 1\,939\,786$), значительную роль в развитии метаболических нарушений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у потомства играет не только ожирение матери, но также нутритивный дефицит или голодание во время беременности [7]. Наиболее известным является пример исследования когорты нидерландцев, матери которых при вынашивании беременности подверглись голоду в период «голландской голодной» зимы 1944–1945 гг. [8]. Было показано, что дефицит питания на ранних сроках гестации тесно связан с развитием инсулинорезистентности, ожирения и атерогенной дислипидемии во взрослом возрасте [9, 10]. К аналогичным выводам пришли исследователи, изучая последствия голода в Китае (1959–1961 гг.), Украине (1932–1933 гг.) и блокадном Ленинграде (1941–1944 гг.) [11–15].

Неблагоприятное течение беременности даже при условии адекватного нутритивного статуса матери также оказывает отрицательное программирующее влияние на метаболический профиль и сердечно-сосудистый риск потомства, что подтверждается результатами крупного популяционного исследования ($n = 15\,778$, средний возраст – 29 лет), проведенного в Норвегии [16]. При этом значение имеет не только патологическое течение беременности, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода [17], но также курение во время беременности [18] и пережитый матерью психоэмоциональный стресс [19]. Как показал метаанализ, включавший 43 исследования ($n = 312\,358$), аналогичные последствия, в т. ч. ожирение, инсулинорезистентность и повышение артериального давления, наблюдаются у взрослых, родившихся недоношенными [20].

Большое влияние на метаболические процессы оказывает характер вскармливания ребенка на первом году

жизни. Сравнительное исследование, проведенное с участием 1 150 китайских и 976 испанских подростков 10–15 лет, выявило, что компоненты метаболического синдрома гораздо реже встречаются среди китайских подростков, которые в раннем периоде жизни получали более продолжительное естественное вскармливание [21]. Согласно данным систематического обзора, проведенного учеными Мичиганского государственного университета, вскармливание грудью в течение длительного времени значительно снижает риск развития метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы во взрослой жизни [22].

СТРЕСС РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ И ЕГО ПРОГРАММИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

На сегодняшний день внимание исследователей всего мира сосредоточено на негативном программирующем влиянии стресса, перенесенного в самом начале жизни. Наиболее часто используются такие определения, как «стресс раннего периода жизни» (Early Life Stress) и более широкое понятие «неблагоприятный детский опыт» (Adverse Childhood Experience – ACE) [23, 24]. Понятие неблагоприятный детский опыт подразумевает травматические стрессовые воздействия, перенесенные с начала внутриутробного развития до 18 лет. К настоящему времени большим числом исследований доказана его связь со снижением уровня здоровья, качества и продолжительности жизни. Высокий риск отклонений в состоянии здоровья и ранней смертности у людей, переживших в детстве жестокое и/или пренебрежительное обращение, был впервые обнаружен в 1997–1998 гг. в исследовании CDC-Kaiser ACE Study с участием 9 508 испытуемых. У лиц, подвергшихся в детстве насилию, чаще наблюдались ожирение, болезни сердца и сосудов, печени, онкологические заболевания, депрессия, алкоголизм [25].

Первоначально неблагоприятный детский опыт рассматривался исключительно как пережитое ребенком семейное неблагополучие: эмоциональное, физическое, сексуальное насилие, жестокое обращение, эмоциональное отвержение, пренебрежение родительскими обязанностями (неглект) [25]. Дальнейшие исследования, проведенные в этом направлении, расширили понимание проблемы. На современном этапе неблагоприятный детский опыт представляет собой широкое понятие, которое включает травмирующие стрессовые воздействия, перенесенные человеком, начиная с перинатального периода жизни. К ним относятся стрессы и тревожно-депрессивные состояния матери в период беременности, осложненное течение беременности и родов, недоношенность, заболевания и госпитализации в периоде новорожденности, ранняя разлука с матерью [26, 27], острая и хроническая психоэмоциональная травматизация ребенка, связанная с экономически неблагополучными условиями семьи, разводом родителей, безнадзорностью, жестоким обращением, родительским неглектом, сексуальным насилием, смертью родителей, членов семьи, близких друзей, бул-

лингом в детском коллективе [28, 29]. К неблагоприятному детскому опыту относятся также медицинский стресс: серьезные заболевания, травмы, сложные оперативные вмешательства, болезненные медицинские манипуляции, длительные госпитализации, хроническая боль [30, 31].

К настоящему времени опубликовано множество исследований, которые доказывают тесную взаимосвязь между неблагоприятным детским опытом и хроническими заболеваниями сердца и сосудов [32]. Как показали результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США и Канаде, дети, подвергшиеся жестокому обращению или насилию, в дальнейшем демонстрируют высокую концентрацию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии и достоверно чаще страдают от ишемической болезни сердца во взрослом возрасте [33, 34]. К аналогичному заключению пришли финские авторы, изучившие данные 37 699 чел. [35]. В канадском кросс-секционном исследовании, включившем 1 234 ребенка в возрасте 6–8 лет, производилась оценка артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела и окружности талии. Учитывались следующие травматические события: смерть, тяжелые заболевания, травмы членов семьи, родителей, нападение, ограбление или насилие над членами семьи, развод или расставание родителей, тяжелые конфликты между родителями, перенесенные ребенком серьезные заболевания или травмы, госпитализация, разлука с родителями, нападение животного, сильный испуг, свидетельство чьих-либо сильных страданий или внезапной гибели, потеря домашнего питомца. Было установлено, что пережитый неблагоприятный опыт ассоциируется с величиной частоты сердечных сокращений ($b = 1,8$ уд/мин, 95% ДИ: 0,1–3,6, ИМТ – $b = 1,1$ кг/м², 95% ДИ: 0,5–1,8) и окружностью талии ($b = 3,6$ см, 95% ДИ: 1,8–5,3). Было выявлено значительное влияние на данные параметры количества перенесенных травмирующих событий. 4 или более перенесенных травматических эпизода ассоциировались с наличием ожирения [36]. Впоследствии наблюдения подтвердили дозозависимое влияние пережитых травматических воздействий на степень риска метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. Проведенное в Канаде обследование 221 подростка в возрасте 10–14 лет установило: у мальчиков, перенесших 4 и более травмирующих события, наблюдается увеличение индекса жесткости артериальной стенки, что напрямую связано с высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [39]. Аналогичные результаты были получены при исследовании 2 265 взрослых финнов [40].

Выход за рамки редуционистского подхода и анализ совокупности полученных на сегодняшний день данных позволяет предположить, что имеются единые причинно-следственные механизмы, связывающие пре- и постнатальное неблагополучие с развитием хронических заболеваний во взрослом возрасте. Нарушение алиментарного статуса будущей матери, потребление психоактивных веществ (никотин, алкоголь), тяжелые психоэмоциональ-

ные переживания во время беременности, патологическое течение перинатального периода, недоношенность представляют собой стрессовые воздействия на развивающийся организм, равно как нарушения вскармливания и выраженная психоэмоциональная травматизация в постнатальном периоде.

Изучение механизмов, опосредующих возникновение хронических заболеваний спустя десятилетия после прекращения программирующего стрессового воздействия, показало, что изменения затрагивают эпигеном, нейроэндокринную и иммунную функции и микробиом [41–43]. С биологической точки зрения стрессовое воздействие на организм в период высокой восприимчивости активирует цепочку событий, приводящих к формированию устойчивых отклонений на эпигенетическом, молекулярном, клеточном и микробиомном уровнях [44].

Установлено, что стресс раннего периода жизни модулирует функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Может развиваться устойчивая гиперреактивность ГГНС, в т. ч. обусловленная снижением чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и нарушением механизма отрицательной обратной связи, в соответствии с которым глюкокортикостероиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона [45, 46]. Долгосрочная активация ГГНС, оказывая влияние на метаболизм глюкокортикоидов, изменяет иммунные функции. Исследования свидетельствуют о том, что лица, перенесшие стресс раннего периода жизни, предрасположены к хроническому воспалению и эндотелиальной дисфункции [47] с повышением концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухолей α , С-реактивного белка, фибриногена, Е-селектина, молекул межклеточной адгезии [48].

Согласно некоторым данным в основе изменений стресс-реактивности у лиц, переживших стресс раннего периода жизни, могут находиться эпигенетические изменения генов, участвующих в реакции на стресс [49–51]. Обнаружено, что стресс, начиная с пренатального периода жизни, изменяет метилирование промоторных участков отдельных генов, контролирующих нейротрансмиссию, эндокринные функции, метаболизм [52]. Например, установлено, что пренатальный стресс вызывает эпигенетические изменения в промоторах гена внутриклеточного глюкокортикоидного рецептора (ГР), оказывая устойчивое влияние на уровень его экспрессии в тканях. Этот механизм лежит в основе нарушенной стресс-реактивности, наблюдаемой в катамнезе у детей с неблагоприятным течением раннего онтогенеза [53]. Недавние исследования показали, что стресс раннего периода

жизни влияет на размеры теломеров и на число копий митохондриальной ДНК, которые предлагается использовать в качестве биологических маркеров кумулятивного детского стресса [54]. В свою очередь, исследователи Университета Джонса Хопкинса в США пришли к выводу, что подсчет копий митохондриальной ДНК является эффективным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и прогностическим критерием для риска внезапной смерти от остановки сердца [55].

Роль изменений микробиоты в программировании хронических заболеваний в настоящее время изучается. В экспериментах на животных удалось установить, что нормализация кишечного микробиома способна нивелировать негативные программирующие эффекты стресса, перенесенного в раннем периоде жизни [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные условия, влияющие на организм в уязвимые периоды его развития, способны вызвать перенастройку метаболических, иммунных и нейроэндокринных механизмов, спровоцировать устойчивые нарушения микробиома, изменить функцию стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Спектр функциональных изменений, которые развиваются на этом фоне, делает организм подверженным развитию ожирения, СД 2-го типа, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эти заболевания занимают первые места среди наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения XXI в. От болезней сердечно-сосудистой системы в нашей стране ежегодно умирает около 1 млн чел., около 40 млн чел. страдает ожирением и примерно 9 млн чел. болеют СД 2-го типа. Наиболее эффективной стратегией борьбы с бременем перечисленных хронических заболеваний является их ранняя профилактика. Несмотря на то, что реализуются они преимущественно во взрослом возрасте, профилактика этих заболеваний актуальна именно для педиатрии. Учитывая то влияние, которое программирующий детский стресс оказывает на состояние здоровья, его предотвращение, своевременная адекватная курация, мониторинг факторов риска хронических заболеваний среди уязвимых групп населения будет способствовать улучшению качества жизни, увеличению ее продолжительности и значительной экономической пользе.



Поступила / Received 07.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.02.2022

Список литературы / References

1. Montazeri P., Vrijheid M., Martinez D., Basterrechea M., Fernandez-Somoano A., Guxens M. et al. Maternal metabolic health parameters during pregnancy in relation to early childhood BMI trajectories. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):588–596. <https://doi.org/10.1002/oby.22095>.
2. Chang R., Mei H., Zhang Y., Xu K., Yang S., Zhang J. Early childhood body mass index trajectory and overweight/obesity risk differed by maternal weight status. *Eur J Clin Nutr*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00975-6>.
3. Kaseva N., Väärasmäki M., Matinoli H.-M., Sipola-Leppänen M., Tikanmäki M., Heinonen K. et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):872–879. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.277>.
4. Gaillard R., Welten M., Oddy W.H., Beilin L.J., Mori T.A., Jaddoe V.W.V., Huang R.-C. Associations of maternal prepregnancy body mass index

- and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(2):207–216. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13700>.
5. Johns E.C., Denison F.C., Reynolds R.M. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Molecular Basis Dis*. 2020;1866(2):165374. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.12.025>.
 6. Shrestha A., Prowak M., Berlandi-Short V.-M., Garay J., Ramalingam L. Maternal Obesity: A Focus on Maternal Interventions to Improve Health of Offspring. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:696812. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.696812>.
 7. Pullar J., Wickramasinghe K., Demaio A.R., Roberts N., Perez-Blanco K.-M., Noonan K., Townsend N. The impact of maternal nutrition on offspring's risk of non-communicable diseases in adulthood: a systematic review. *J Glob Health*. 2019;9(2):020405. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020405>.
 8. Lumey L.H., Stein A.D., Kahn H.S., van der Pal-de Bruin K.M., Blauw G.J., Zybert P.A., Susser E.S. Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(6):1196–1204. <https://doi.org/10.1093/ije/dym126>.
 9. Lumey L.H., van Poppel F.W.A. The Dutch famine of 1944–1945 as a human laboratory: Changes in the early life environment and adult health. In: *Early life nutrition and adult health and development*. New-York: Nova Science Publishers; 2013. 59–76 p. Available at: <https://research.rug.nl/en/publications/the-dutch-famine-of-1944-45-as-a-human-laboratory-changes-in-the->
 10. Lumey L.H., Ekamper P., Bijwaard G., Conti G., van Poppel F. Overweight and obesity at age 19 after pre-natal famine exposure. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(8):1668–1676. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00824-3>.
 11. Li C., Lumey L.H. Exposure to the Chinese famine of 1959–1961 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46(4):1157–1170. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx013>.
 12. Lumey L.H., Khalangot M.D., Vaiserman A.M. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932–1933: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):787–794. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00279-X).
 13. Stanner S.A., Do Bulmer K., Andrés C., Lantseva O.E., Borodina V., Poteen V.V., Yudkin J.S. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997;315(7119):1342–1348. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7119.1342>.
 14. Могучая Е.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Внутритрубно́е голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):299–304. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213>.
Moguchaya E.V., Rotar O.P., Konradi A.O. Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2013;19(4):299–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213>.
 15. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):67–73. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12008>.
Kvitkova L.V., Smakotina S.A., Sotnikova Yu.M. The origins of obesity in adults: the role of antenatal and early postnatal periods. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12008>.
 16. Alsnes I.V., Vatten L.J., Fraser A., Bjørngaard J.H., Rich-Edwards J., Romundstad P.R., Åsvold B.O. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension*. 2017;69(4):591–598. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414>.
 17. Crispi F., Miranda J., Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S869–S879. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.012>.
 18. Rogers J.M. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*. 2019;111(17):1259–1269. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1550>.
 19. Lamichhane N., Olsen N.J., Mortensen E.L., Obel C., Heitmann B.L., Händle M.N. Associations between maternal stress during pregnancy and offspring obesity risk later in life – A systematic literature review. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12951. <https://doi.org/10.1111/obr.12951>.
 20. Markopoulou P., Papanikolaou E., Analytis A., Zoumakis E., Siahaidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;210:69–80.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>.
 21. Wang J., Perona J.S., Schmidt-RioValle J., Chen Y., Jing J., González-Jiménez E. Metabolic syndrome and its associated early-life factors among Chinese and Spanish adolescents: A pilot study. *Nutrients*. 2019;11(7):1568. <https://doi.org/10.3390/nu11071568>.
 22. Wisniewski L., Kerwer J., Holzman C., Todem D., Margerison-Zilko C. Breastfeeding and risk of metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review. *J Hum Lact*. 2018;34(3):515–525. <https://doi.org/10.1177/0890334417737038>.
 23. Karatekin C., Hill M. Expanding the original definition of adverse childhood experiences (ACEs). *J Child Adolesc Trauma*. 2018;12(3):289–306. <https://doi.org/10.1007/s40653-018-0237-5>.
 24. Noll J.G., Shalev I. (eds.) *The biology of early life stress: understanding child maltreatment and trauma*. Springer; 2018. 162 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72589-5>.
 25. Felitti V.J., Anda R.F., Nordenberg D., Williamson D.F., Spitz A.M., Edwards V. et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8).
 26. Bush N.R., Savitz J., Coccia M., Jones-Mason K., Adler N., Boyce W.T. et al. Maternal stress during pregnancy predicts infant infectious and noninfectious illness. *J Pediatr*. 2021;228:117–125.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.041>.
 27. Gonzalez A., Catherine N., Boyle M., Jack S.M., Atkinson L., Kobor M. et al. Healthy Foundations Study: a randomised controlled trial to evaluate biological embedding of early-life experiences. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018915. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018915>.
 28. Leeb R.T., Paulozzi L., Melanson C., Simon T., Arias I. *Child maltreatment surveillance: Uniform definitions for public health and recommended data elements*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2008. 148 p. Available at: https://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/cm_surveillance-a.pdf.
 29. Jakubowski K.P., Cundiff J.M., Matthews K.A. Cumulative childhood adversity and adult cardiometabolic disease: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(8):701–715. <https://doi.org/10.1037/hea0000637>.
 30. Price J., Kassam-Adams N., Alderfer M.A., Christofferson J., Kazak A.E. Systematic review: A reevaluation and update of the integrative (trajectory) model of pediatric medical traumatic stress. *J Pediatr Psychol*. 2016;41(1):86–97. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv074>.
 31. Lioffi C., Howard R.F. Pediatric chronic pain: biopsychosocial assessment and formulation. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160331. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0331>.
 32. McCrae J.S., Bender K., Brown S.M., Phillips J.D., Rienks S. Adverse childhood experiences and complex health concerns among child welfare-involved children. *Children's Health Care*. 2019;48(1):38–58. <https://doi.org/10.1080/02739615.2018.1446140>.
 33. Afifi T.O., MacMillan H.L., Boyle M., Cheung K., Taillieu T., Turner S., Sareen J. Child abuse and physical health in adulthood. 2016;27(3):10–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983007/>.
 34. Suglia S.F., Koenen K.C., Boynton-Jarrett R., Chan P.S., Clark C.J., Danese A. et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(5):e15–e28. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000536>.
 35. Halonen J.I., Stenholm S., Pentti J., Kawachi I., Subramanian S.V., Kivimäki M., Vahtera J. Childhood psychosocial adversity and adult neighborhood disadvantage as predictors of cardiovascular disease: a cohort study. *Circulation*. 2015;132(5):371–379. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015392>.
 36. Pretty C., O'Leary D.D., Cairney J., Wade T.J. Adverse childhood experiences and the cardiovascular health of children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2013;13:208. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-208>.
 37. Hughes K., Bellis M.A., Hardcastle K.A., Sethi D., Butchart A., Mikton C. et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4).
 38. Lin L., Wang H.H., Lu C., Chen W., Guo Y.Y. Adverse childhood experiences and subsequent chronic diseases among middle-aged or older adults in china and associations with demographic and socioeconomic characteristics. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130143. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30143>.
 39. Klassen S.A., Chirico D., O'Leary D.D., Cairney J., Wade T.J. Linking systemic arterial stiffness among adolescents to adverse childhood experiences. *Child Abuse Negl*. 2016;56:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2016.04.002>.
 40. Hakulinen C., Pulkki-Råback L., Elovainio M., Kubzansky L.D., Jokela M., Hintsanen M. et al. Childhood psychosocial cumulative risks and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med*. 2016;78(2):171–181. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000246>.
 41. Renna M.E., Peng J., Shrout M.R., Madison A.A., Andridge R., Alfano C.M. et al. Childhood abuse histories predict steeper inflammatory trajectories across time. *Brain Behav Immun*. 2021;91:541–545. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.012>.
 42. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(6):17–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770121/>.

43. Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G.P., Baker D.G. Developmental trajectories of early life stress and trauma: a narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. *Front Psychiatry*. 2019;10:118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>.
44. Mariani N., Borsini A., Cecil C.A.M., Felix J.F., Sebert S., Cattaneo A. et al. Identifying causative mechanisms linking early-life stress to psycho-cardio-metabolic multi-morbidity: The Early Cause project. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245475>.
45. van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>.
46. Maniam J., Antoniadis C., Morris M.J. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:73. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00073>.
47. Baumeister D., Akhtar R., Ciufofini S., Pariante C.M., Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>.
48. Hostinar C.E., Lachman M.E., Mroczek D.K., Seeman T.E., Miller G.E. Additive contributions of childhood adversity and recent stressors to inflammation at midlife: Findings from the MIDUS study. *Dev Psychol*. 2015;51(11):1630–1644. <https://doi.org/10.1037/dev0000049>.
49. Sharp G.C., Salas L.A., Monnereau C., Allard C., Yousefi P., Everson T.M. et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Gen*. 2017;26(20):4067–2085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx290>.
50. Alexander N., Kirschbaum C., Wankerl M., Stauch B.J., Stalder T., Steudte-Schmiedgen S. et al. Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.020>.
51. Parmar P., Lowry E., Cugliari G., Suderman M., Wilson R., Karhunen V. et al. Association of maternal prenatal smoking GFI₁-locus and cardio-metabolic phenotypes in 18,212 adults. *EBioMedicine*. 2018;38:206–216. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.066>.
52. Kundakovic M., Gudsnuik K., Herbstan J.B., Tang D., Perera F.P., Champagne F.A. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(22):6807–6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>.
53. Eberle C., Fasig T., Brüseke F., Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245386>.
54. Ridout K.K., Khan M., Ridout S.J. Adverse childhood experiences run deep: toxic early life stress, telomeres, and mitochondrial DNA copy number, the biological markers of cumulative stress. *Bioessays*. 2018;40(9):e1800077. <https://doi.org/10.1002/bies.201800126>.
55. Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J., Lane J., Moes A., Grove M.L. et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(11):1247–1255. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3683>.
56. Cowan C.S.M., Stylianakis A.A., Richardson R. Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats. *Dev Cogn Neurosci*. 2019;37:100627. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100627>.
57. Pusceddu M.M., Aidy S.E., Crispie F., O'Sullivan O., Cotter P., Stanton C. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) reverse the impact of early-life stress on the gut microbiota. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139721>.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; yuliakoba777@gmail.com

Дятлова Анна Александровна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; anndiatlova@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Yulia V. Koba, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; yuliakoba777@gmail.com

Anna A. Dyatlova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; anndiatlova@mail.ru