

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ, РОСТОМ, РАЗМЕРАМИ ТЕЛА, РАЗМНОЖЕНИЕМ, СТАРЕНИЕМ И ДОЛГОЛЕТИЕМ – КОМПРОМИССЫ И ТЕМП ЖИЗНИ

Обзор

© 2023 R. Yuan^{1*}, E. Hascup², K. Hascup^{2,3}, A. Bartke¹

¹ Southern Illinois University School of Medicine,
Department of Internal Medicine, 19628 Springfield, Illinois, USA; e-mail: ryuan@siu.edu

² Southern Illinois University School of Medicine,
Department of Medical, Microbial, Cellular Immunology and Biology, 19628 Springfield, Illinois, USA

³ Department of Neurology, Dale and Deborah Smith Center for Alzheimer's Research and Treatment,
Neuroscience Institute, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois, USA

Поступила в редакцию 26.07.2023

После доработки 18.10.2023

Принята к публикации 19.10.2023

Взаимосвязи между ростом, метаболизмом, воспроизводством потомства, размерами тела и процессом старения живого организма и продолжительностью его жизни изучались на протяжении десятилетий. Для объяснения наблюдаемых ассоциаций были предложены различные объединяющие «теории старения». В целом, быстрое развитие, раннее половое созревание, приводящее к ранним репродуктивным усилиям, а также рождение большого количества потомства ассоциированы с более короткой продолжительностью жизни. Связь размера тела взрослой особи и продолжительности её жизни включает в себя заметный контраст между положительной корреляцией, наблюдаемой при сравнениях между различными видами, и отрицательной корреляцией, наблюдаемой при сравнении особей одного и того же вида. В настоящей работе мы предполагаем, что продолжительность жизни и, вероятно, скорость старения связаны с «темпом жизни». Медленный темп жизни, включающий медленный рост, позднее половое созревание и небольшое количество потомства, предполагает медленное старение и долгую жизнь. Быстрый темп жизни (быстрый рост, раннее половое созревание и значительные репродуктивные усилия) ассоциируется с более быстрым старением и более короткой жизнью, предположительно из-за лежащих в их основе компромиссов. Предлагаемые взаимосвязи между темпом жизни и её продолжительностью применимы как к меж-, так и к внутривидовым сравнениям, а также к диетическим, генетическим и фармакологическим вмешательствам, которые продлевают жизнь, и к доказательствам «программирования» жизненного пути в раннем периоде жизни. Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о существовании причинно-следственной связи для по крайней мере некоторых из этих ассоциаций, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить эти предположения и выявить соответствующие механизмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, долголетие, темп жизни, компромиссы, программы развития, рост, воспроизводство, размер тела.

DOI: 10.31857/S0320972523110039, **EDN:** MOSWOS

ВВЕДЕНИЕ

Старение является частью жизненного пути почти всех живых организмов, в том числе всех людей. Это, несомненно, общеизвестный факт, и он часто служит основанием

для широко распространённого убеждения, что со старением мы ничего не можем поделать. Научные свидетельства в пользу того, что биологический процесс старения можно подвергать изменениям и что эти изменения могут способствовать укреплению здоровья и продлению жизни, были доступны на протяжении десятилетий. Однако лишь недавно эти научные данные стали постепенно включать в рамки теорий и повседневную медицинскую практику, а также в политику общественного

Принятые сокращения: GH – growth hormone, гормон роста; IGF-1 – insulin-like growth factor-1, инсулиноподобный фактор роста 1.

* Адресат для корреспонденции.

здоровоохранения. В таком контексте мы считаем, что настало время рассмотреть компромиссы между развитием и старением, которые связаны с мерами по борьбе со старением, и определить механизмы, лежащие в их основе. Инновационные исследования ограничения калорийности питания на лабораторных грызунах показали, что увеличение продолжительности жизни этих животных связано с уменьшением размеров тела и подавлением фертильности. Когда молодые животные подвергались ограничению калорийности питания, скорость их роста снижалась, а половое созревание задерживалось. Сильное ограничение калорийности питания может приводить к полному подавлению репродуктивной функции, при этом принося заметные преимущества с точки зрения здоровья и долголетия. Эти и другие результаты подводят нас к вопросу о том, связаны ли различия в продолжительности жизни представителей разных биологических видов, а также особей одного и того же вида со сходными компромиссами (а возможно, и существуют благодаря им). В этой статье мы кратко рассмотрим взаимосвязи между половым созреванием и размножением, а также соматическим ростом, размером тела взрослой особи и долголетием. Кроме того, мы обсудим роль гормона роста (GH, growth hormone) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1, insulin-like growth factor 1), ключевых регуляторов роста, созревания и размера тела взрослого организма, в контроле старения млекопитающих и взаимосвязях между «темпом жизни», биологическим процессом старения и программами развития живого организма. Наконец, мы также обсудим некоторые клеточные и молекулярные механизмы, которые могут объяснить наблюдаемые ассоциации и компромиссы.

РАЗМЕР ТЕЛА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ: БОЛЬШИЕ МЫШИ УМИРАЮТ МОЛОДЫМИ. НО БОЛЕЕ КРУПНЫЕ МЛЕКОПИТАЮЩИЕ ЖИВУТ НАМНОГО ДОЛЬШЕ МЫШЕЙ

У млекопитающих взаимосвязи между размером тела взрослой особи и продолжительностью жизни носят очень сложный характер. В целом, более крупные виды живут дольше, а самым долгоживущим млекопитающим является огромный гренландский кит. Положительная корреляция между размером тела взрослой особи и максимальной продолжительностью жизни у всех видов млекопитающих хорошо

документирована, и она поразительна [1]. Однако есть важные исключения. Многие виды летучих мышей живут намного дольше, чем грызуны сходных размеров или землеройки [2]. Ещё одним удивительным примером повышенного долголетия является голый землекоп (*Heterocephalus glaber*). Несмотря на то что голые землекопы по размеру тела схожи с лабораторными мышами, в контролируемых лабораторных условиях они живут примерно в десять раз дольше [3]. Если рассмотреть млекопитающих, то приматы живут дольше, чем можно было бы предположить в соответствии с размерами их тела, и наш собственный вид является наиболее ярким примером. Средняя продолжительность жизни человека намного превышает таковую для гораздо более крупных жвачных и непарнокопытных, а документально подтверждённая максимальная продолжительность жизни человека (122 года) [4] превышает продолжительность жизни слонов.

Долгую жизнь крупных животных связывают со снижением риска их смертности от внешних условий, особенно смертности от хищников. Увеличение продолжительности жизни сопряжено с приобретением в процессе эволюции физиологических характеристик и репродуктивных стратегий, которые благоприятствуют долгому выживанию или совместимы с ним. Мы обсудим эти ассоциации ниже. Механически крайние значения продолжительности жизни связаны с молекулярными и клеточными механизмами защиты от рака (слоны) [5] и способностью восстанавливать повреждённую ДНК (гренландские киты) [6]. Увеличение продолжительности жизни летучих мышей, голых землекопов и приматов в прошлом связывали со снижением риска нападения хищников на животных, способных летать или жить под землёй, а также с защитой от многочисленных внешних причин смертности за счёт социальной организации в сочетании с интеллектом [2, 7]. Кроме того, исключительно долгую продолжительность жизни голых землекопов объясняют не только их специализированным подземным образом жизни, но и сопутствующей замечательной способностью переносить гипоксию и процветать в средах с ограниченным доступом кислорода, что может привести к снижению уровня окислительных повреждений [8].

В отличие от положительной корреляции размера тела и продолжительности жизни, наблюдаемой в ходе сравнения представителей различных видов млекопитающих, также имеются многочисленные примеры того, что более мелкие, а не более крупные особи одного

и того же вида живут дольше [9, 10]. Это особенно ярко и убедительно показано на лабораторных популяциях домовых мышей и домашних собак [11, 12]. Сравнение продолжительности жизни мышей из разных инбредных линий или линий, отобранных по различиям скорости роста и/или размеров тела взрослых особей [13–15], а также сравнения отдельных мышей из генетически гетерогенной популяции [11] последовательно показывают отрицательную корреляцию между размерами тела взрослых особей и их продолжительностью жизни. Более того, было показано, что мутации, вызывающие карликовость, также приводят к значительному увеличению продолжительности жизни. Мыши с гомозиготными аллелями таких мутаций могут жить на 50% дольше, чем генетически нормальные животные (дикого типа), рождённые в том же помёте и содержащиеся в идентичных условиях с точки зрения питания и факторов окружающей среды [16, 17].

Сравнение различных пород домашних собак или отдельных собак, различающихся по размеру, последовательно показывает отрицательную корреляцию между массой тела взрослой особи и продолжительностью жизни [12]. Собаки очень маленьких размеров обычно живут более 15 лет, тогда как собаки самых крупных пород вряд ли доживут до 10-летнего возраста [10, 18]. Подобные отрицательные связи размера тела и продолжительности жизни также были описаны у лабораторных крыс [19] и одомашненных лошадей [20], а также в различных популяциях человека [21]. Кроме того, было показано, что медицинские вмешательства, продлевающие продолжительность жизни, такие как лечение рапамицином в раннем возрасте, сопровождаются уменьшением размеров тела [22, 23]. Однако интерпретация данных о связи роста человека с продолжительностью жизни осложняется ролью социально-экономического статуса, питания в раннем возрасте, наличия доступа к медицинской помощи, прогресса в медицине и множества стратегий общественного здравоохранения. Следовательно, существование отрицательной корреляции между ростом человека и ожидаемой продолжительностью жизни не является общепринятым фактом и часто является предметом дискуссий [24]. Эта тема обсуждалась нами более подробно в предыдущих публикациях [25, 26].

Заслуживает внимания тот факт, что связь скорости роста и развития (ключевого элемента темпа жизни) со старением и продолжительностью жизни существенно отличается от

связи размера тела взрослой особи с теми же особенностями жизненного пути. Так, более медленный рост ассоциирован с более медленным старением и продолжительностью жизни. Это выявляется при проведении как межвидового, так и внутривидового сравнения. В то же время только при сравнении особей одного и того же вида взрослые особи меньших размеров живут дольше, чем более крупные особи. Трудно найти объяснение этому парадоксу противоположных взаимосвязей. В одной работе было показано, что уровни циркулирующего IGF-1, ключевого медиатора стимулирующего действия GH гипофиза на соматический рост, у более крупных по размерам видов неожиданно ниже, чем у мелких видов [27]. Это контрастирует с положительной корреляцией между уровнями IGF-1 и размером тела внутри одного вида [28]. Как будет отмечено далее в этой статье, мы предпочитаем другое объяснение, а именно: роль скорости роста, развития и созревания (в сочетании с продолжительностью роста и другими фенотипическими характеристиками) в программировании процесса старения и долголетия. Естественно, эти объяснения не являются взаимоисключающими, и могут быть задействованы также и другие механизмы. Например, различия в продолжительности жизни особей как одного вида, так и различных видов можно объяснить такими факторами, как динамика деления и роста клеток [29], состав клеточных мембран [30], повреждение и репарация молекул ДНК [31], а также укорочение теломера и теломеразная активность [32]. Эти механизмы, вероятно, взаимодействуют друг с другом. Кроме того, вполне вероятно, что корреляция между размером тела и продолжительностью жизни не подразумевает существование причинно-следственной связи. Вместо этого на оба эти фактора может влиять общий фактор, потенциально являющийся одним из «столпов» или «отличительных признаков» старения, что обсуждается в антагонистической плейотропной теории [33] или теории гиперфункции [34].

Медленные темпы роста могут также влиять на старение и продолжительность жизни, оказывая влияние на развитие мозга [35]. В предыдущей работе были проанализированы 493 вида млекопитающих, от грызунов до китообразных. В результате была выявлена убедительная связь: млекопитающие с более крупным мозгом по сравнению с размером тела, как правило, имеют более длительную продолжительность жизни и репродуктивный период [36]. Это наблюдение вызывает интерес

с учётом того, что более крупный мозг требует метаболических затрат и длительных фаз развития. Следовательно, естественный отбор должен благоприятствовать эволюции более крупного мозга только в том случае, если он предлагает компенсаторные преимущества. Одним из таких преимуществ является облегчение адаптивного ответа на новые или сложные социально-экологические проблемы. Эта концепция была воплощена в гипотезе «когнитивного буфера» (CBH, cognitive buffer hypothesis) [37]. Согласно этой гипотезе, более крупный мозг усиливает поведенческую адаптивность в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды, упрощает процесс обучения и даёт видам возможность эффективно преодолевать экологические препятствия. Кроме того, эта адаптивность способствует формированию стабильных социальных групп, что соответствует гипотезе социального интеллекта (SIH, social intelligence hypothesis), которая предполагает, что виды, живущие в таких группах, сталкиваются с повышенными когнитивными потребностями, и это требует наличия более крупного мозга, чтобы справиться с тонкостями групповой жизни [38]. Действительно, стабильные социальные группы дают преимущества, включая совместную защиту, разделение ресурсов, совместную родительскую заботу и повышение репродуктивного успеха за счёт повышения выживаемости отдельных особей и потомства. Интересно, что социальная структура может играть решающую роль в формировании взаимосвязи между размером тела, воспроизводством и продолжительностью жизни. Это очевидно у эусоциальных насекомых, таких как муравьи и пчёлы, а также у млекопитающих, таких как голый землекоп. У этих видов самки в репродуктивной фазе жизни часто имеют существенно более крупные размеры тела, но живут значительно дольше, чем другие члены их сообществ. Таким образом, у этих животных увеличение репродуктивных возможностей ассоциировано с увеличением, а не уменьшением продолжительности жизни.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ РОСТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ: РОЛЬ ГОРМОНА РОСТА ГИПОФИЗА В ПРОЦЕССЕ КОНТРОЛЯ СТАРЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Прошло более 25 лет с тех пор, как мы предположили, что ГН играет важную роль в контроле старения млекопитающих. Наше предположение было основано на исследова-

ниях трансгенных по ГН мышей и мышей с наследственной карликовостью. Мы показали, что гигантские трансгенные мышцы обладают многочисленными фенотипическими характеристиками, напоминающими старение [39], и подтвердили, что продолжительность жизни этих животных намного короче, чем у их нормальных братьев и сестёр [40]. Мы также показали, что продолжительность жизни мышей *Prop1^{df}* (карликовые мыши Ames), у которых наблюдается дефицит нескольких аденогипофизарных гормонов, включая ГН, значительно увеличивается [17]. Эти результаты подразумевают, что поддержание нормального уровня ГН-зависимой передачи сигналов влечёт за собой «издержки» с точки зрения продолжительности жизни, и что неограниченный доступ к ГН приводит к ускоренному старению. Доказательства роли ГН в контроле старения были значительно подкреплены последующей демонстрацией того, что изолированный дефицит ГН в результате делеции гормона, высвобождающего гормон роста (GHRH, growth hormone releasing hormone), который является ключевым гипоталамическим регулятором биосинтеза и секреции ГН [41], или мутации в гене рецептора GHRH (GHRHR, growth hormone releasing hormone) [42], а также делеция гена рецептора гормона роста (GHR, growth hormone receptor) [43] приводят к заметному увеличению продолжительности жизни мышей. Другими словами, ингибирования синтеза ГН или блокады его действия достаточно для увеличения продолжительности жизни. Эти исследования также показали, что продление жизни в отсутствие ГН-зависимой передачи сигналов является высоковоспроизводимым открытием и не ограничивается конкретной мутацией, генетическим фоном животных или условиями их содержания в конкретной лаборатории. Этот момент заслуживает особого внимания, поскольку в одной более ранней работе было показано сокращение, а не увеличение продолжительности жизни мышей с наследственной карликовостью [44]. В настоящее время считается, что такие результаты были вызваны условиями содержания и проблемами со здоровьем животных в соответствующей лаборатории [45–47].

Следует отметить, что в результате дополнительных исследований карликовых мышей Ames были получены доказательства того, что связь между недостаточностью ГН и большей продолжительностью жизни этих животных является причинно-следственной. Шесть недель заместительной терапии с использованием ГН, начатой в возрасте одной или двух

недель, привели к значительному сокращению продолжительности жизни этих животных [48]. Более того, большинство фенотипических характеристик, которые отличают карликовых мышей Ames от нормальных мышей (дикого типа) и, как полагают, представляют собой механизмы и/или маркеры их более медленного старения и увеличения продолжительности жизни, было полностью или почти полностью нормализовано («спасено») вследствие применения такого режима замещения GH [48–50]. Механизмы, с помощью которых применение GH в раннем возрасте изменяет фенотип и продолжительность жизни взрослых особей, почти наверняка являются эпигенетическими и включают модификации гистонов [51].

Значительное влияние дефицита GH, резистентности к нему и избытка этого гормона на продолжительность жизни лабораторных мышей вызвало множество вопросов о применимости этих результатов к другим видам, особенно к людям [52]. Патологический избыток GH при акромегалии и гигантизме снижает продолжительность жизни человека [53, 54], что повторяет результаты, полученные у гигантских трансгенных по GH мышей [55, 56]. Более того, многие симптомы этих состояний, включая повышенный риск диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака, напоминают симптомы нормального старения. Однако в отличие от результатов, полученных на различных типах карликовых мышей, люди с изолированным дефицитом гормона роста (IGHD, isolated growth hormone deficiency) или резистентностью к GH (синдром Ларона) не живут дольше [57, 58], а в одной человеческой популяции с наследственным IGHD было зарегистрировано снижение продолжительности жизни [59]. Интересно, что хотя продолжительность жизни не увеличивается из-за генетических синдромов, которые блокируют GH-зависимую передачу сигналов, люди с резистентностью к GH или его дефицитом в значительной степени защищены от хронических заболеваний, связанных со старением, включая рак, диабет и атеросклероз. У них также наблюдается улучшение в поддержании различных физиологических функций в пожилом возрасте [60]. По крайней мере, одна популяция людей с IGHD, по-видимому, с большей вероятностью достигает исключительного долголетия [61]. Что касается средних значений продолжительности жизни, то защитное влияние дефицита GH или резистентности к нему, по-видимому, уравнивается повышенным риском ранней смертности, особенно

смертей, связанных с несчастными случаями и злоупотреблением алкоголем [25, 60]. Повышенные шансы дожить до глубокой старости были зарегистрированы также у «маленьких людей с острова Крк», популяции людей с дефицитом GH, вызванным мутацией гена *Prop1*, того же самого гена, который мутировал у долгоживущих карликовых мышей Ames [57].

В ряде недавних работ и текущих исследований рассматривалась возможная роль изменений в пределах нормального диапазона GH- и IGF-1-зависимой передачи сигналов в контроле старения человека. Было показано, что потомки семей долгожителей, выявленных в рамках Лейденского исследования долголетия [62], демонстрируют несколько благоприятных показателей здоровья по сравнению со своими партнёрами. В их числе — снижение частоты возникновения диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии, снижение риска возникновения других распространённых возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (например, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт), нейродегенеративные (например, болезни Альцгеймера и Паркинсона), остеопороз, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), артрит, возрастная макулярная дегенерация, заболевания почек, возрастная потеря слуха и другие состояния, которые обычно ассоциируются со старением [63–68]. Важно отметить, что для потомства таких долгожителей также характерна более низкая смертность по сравнению со своими партнёрами [69]. Кроме того, было показано, что у этих людей снижена скорость секреции GH и осуществляется более «жёсткий» контроль этого процесса [62, 70]. Эти данные свидетельствуют о том, что нормальный уровень GH-зависимой передачи сигналов так же ускоряет старение у людей, как и у лабораторных домашних мышей, и что более низкие уровни GH полезны для здоровья и продолжительности жизни. Конечно, трудно исключить альтернативные интерпретации, такие как существование корегуляторов, влияющих как на секрецию GH, так и на процесс старения.

Во многих работах было рассмотрено возможное участие IGF-1 в IGF/инсулин-зависимой передаче сигналов в процессе старения человека. Была показана как положительная, так и отрицательная связь этого белка с долголетием. Подробный анализ этого сложного набора наблюдений выходит за рамки этой краткой статьи. Тем не менее мы хотели бы отметить, что вероятная причина расхождений результатов различных исследований была недавно изложена Zhang et al. Авторы проанализировали

уровни IGF-1, смертности и заболеваний, связанных со старением, включая деменцию, диабет, рак, сосудистые заболевания и остеопороз, у более 400 000 человек в возрасте от 30 до 80 лет [71]. Результаты свидетельствуют о том, что IGF-1 является нелинейным предиктором риска. Он в сочетании с возрастом изменяет риск развития различных клинических событий. В частности, у молодых людей с высоким уровнем IGF-1 наблюдался защитный эффект против заболеваний, тогда как пожилые люди с повышенным уровнем IGF-1 подвергались повышенному риску развития заболеваний или смертности [71]. Кроме того, связь между уровнем IGF-1 и риском заболевания имеет U-образную форму, указывая на то, что чрезмерно высокие и низкие уровни IGF-1 могут оказывать отрицательное влияние на восприимчивость к заболеваниям [71].

С использованием 32 инбредных линий мышей был проведён комплексный метаанализ сложного влияния IGF-1 на процесс старения, включая различные генетические варианты, половые различия и взаимодействие между IGF-1 и возрастом [72–74]. Эти линии представляют основное разнообразие генома *Mus musculus*, обеспечивая богатый источник генетических вариантов, разнообразие которого на один-два порядка превышает таковое для последовательностей, наблюдаемых в человеческих популяциях [75]. Результаты работы продемонстрировали связь между более низкими уровнями IGF-1 и увеличенной средней продолжительностью жизни у инбредных линий мышей [72]. Однако при сопоставлении уровней IGF-1 и продолжительности жизни была выявлена корреляция, специфичная для пола животного [74]. У самок более низкие уровни IGF-1 были ассоциированы с повышенным риском смерти в молодом возрасте (< 180 дней). При этом наблюдалось повышение максимальной продолжительности жизни, что давало и большие вариации продолжительности жизни. У самцов существенные изменения риска ранней смерти выявлены не были, однако более высокие уровни IGF-1 были ассоциированы с увеличением максимальной продолжительности жизни. Следовательно, у самцов более высокий уровень IGF-1 связан с повышенными вариациями продолжительности жизни [74]. Следует отметить работу, в которой было изучено влияние введения в организм самцов и самок мышей, достигших зрелого возраста (18 месяцев), антител против рецептора IGF-1 (IGF1R). Для самок мышей это воздействие повысило продолжительность жизни в здоровом состоянии и привело

к 9%-ному увеличению средней продолжительности жизни, а также к уменьшению количества новообразований и воспалений. При этом у мышей-самцов существенных изменений не наблюдалось [76]. Эти результаты ещё раз подчёркивают влияние IGF-1 на старение в зависимости от пола и указывают на важность учёта временного окна для оказания воздействия на IGF-1-зависимую передачу сигналов с целью увеличения продолжительности жизни. В частности, это поднимает интригующие вопросы о том, может ли повышение уровня IGF-1 в пожилом возрасте потенциально продлить максимальную продолжительность жизни мужчин.

РЕПРОДУКТИВНОЕ РАЗВИТИЕ, ВОЗРАСТ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ И СТАРЕНИЕ. КОМПРОМИССЫ И РАЗЛИЧНЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ИСТОРИИ

Сравнение репродуктивных усилий короткоживущих и долгоживущих видов млекопитающих выявило серьёзные различия, которые предполагают наличие компромиссов. Для не долгоживущих млекопитающих характерен короткий период полового созревания и беременности, большие помёты и раннее прекращение грудного вскармливания, что связано с короткими интервалами между помётами. Например, мыши и другие мелкие грызуны могут достигать половой зрелости менее чем за два месяца и производить потомство в количестве 10–12 детёнышей с интервалом в один-два месяца. Напротив, крупные долгоживущие виды обычно демонстрируют противоположные репродуктивные характеристики: позднее половое созревание, рождение одного детёныша или очень маленького помёта, а также длительный период вскармливания. Например, жвачные и непарнокопытные (в том числе одомашненные коровы, овцы и лошади) могут не достичь половой зрелости в год своего рождения, иметь продолжительность беременности от нескольких до 11 месяцев, производить одного или, реже, двух потомков один раз в год и выкармливать их в течение нескольких месяцев. Домашние собаки демонстрируют очень большие различия в продолжительности жизни при сравнении мелких и крупных пород, а также между животными смешанных пород, различающимися по размеру тела (подробности и ссылки ранее в этой статье). Bargas-Gallaraga et al. недавно сообщили, что вклад в воспроизводство потомства негативно влияет на продолжительность жизни этого

вида, и что эту взаимосвязь нельзя объяснить корреляцией репродуктивных усилий и продолжительности жизни с размером тела [77]. Замечательное исследование жизненного пути более семи тысяч самок южных морских слонов в их естественной среде обитания выявило корреляцию между возрастом рождения первого детёныша и началом актуарного старения (определяемую как увеличение смертности с возрастом) [78]. Однако с точки зрения выживаемости и чистого репродуктивного результата самки, рано давшие потомство, превзошли в популяции тех, у которых детёныши появились позднее [78]. По-видимому, различия в индивидуальных способностях справляться с трудностями раннего возраста могут перевесить последствия компромисса между репродуктивными показателями и долголетием.

Доказательства компромисса между воспроизводством и долголетием были получены в исследованиях ограничения калорийности питания (CR, *calorie restriction*) [79] и в исследованиях, в которых варьировали состав макро-нутриентов пищевого рациона (в первую очередь относительное содержание белков и углеводов) [80, 81], или же этот состав определялся выбором самих подопытных животных [82, 83]. В целом, более высокое потребление калорий и белка способствовало воспроизводству потомства, но не выживанию [83]. CR может значительно увеличить продолжительность жизни большинства исследованных популяций лабораторных грызунов и может блокировать или задерживать половое созревание и приводить к бесплодию или уменьшению размера помёта и увеличению интервалов между помётами [84]. Однако эти компромиссы были тонкими и зависели от конкретных особенностей исследования. Конкретные результаты зависят от вида (например, крысы или мыши), возраста животного, в котором начинается CR, и процента снижения потребления пищи [84]. Сообщалось, что CR, помимо подавления репродуктивной функции, также вызывает замедление репродуктивного старения и повышение возраста, в котором репродуктивная функция может быть «повторно пробуждена» в результате возобновления нормального питания [85]. Задержка полового созревания, уменьшение размера помёта и увеличение интервалов между помётами, а также различные признаки задержки репродуктивного старения в сочетании со значительным увеличением продолжительности жизни наблюдались также у мышей с наследственной карликовостью [86].

Следует особо подчеркнуть связь возраста полового созревания со старением и долго-

летием. Ассоциация более раннего полового созревания с более короткой продолжительностью жизни видна при проведении сравнения как различных видов, так и особей внутри конкретного вида. Важно отметить, что возраст полового созревания у короткоживущих животных является ранним не только хронологически, но и относительно средней продолжительности жизни. Например, лабораторные мыши достигают половой зрелости в возрасте от трёх до шести недель, что составляет примерно 3–5% от их средней продолжительности жизни, тогда как люди обычно достигают половой зрелости в возрасте 12–15 лет, что соответствует 15–19% от средней продолжительности жизни. Корреляция между возрастом полового созревания и продолжительностью жизни также была обнаружена при сравнении особей или когорт (например, разных линий или пород) внутри одного и того же вида [73].

Учитывая устойчивую корреляцию, наблюдаемую между возрастом полового созревания и продолжительностью жизни, а также сложную связь между размером тела, старением и продолжительностью жизни, возникает интригующий вопрос: может ли замедление репродуктивного развития при сохранении соматического роста привести к задержке старения и увеличению продолжительности жизни? Ответ на этот вопрос является сложной задачей из-за тесно скоординированного контроля между соматическим ростом и репродуктивным развитием. Интересно, что наше недавнее исследование с участием гетерогенных мышей UM-НЕТ3, которым в раннем возрасте (15–56 дней) вводили метформин, показало, что хотя метформин увеличивал уровень циркулирующего IGF-1 и размер тела, он значительно задерживал половое созревание самок [87]. Это означает, что введение метформина потенциально может разделить регуляторные пути, контролирующие соматическое и репродуктивное развитие. Основным механизмом этого эффекта может быть связан с молекулярной функцией метформина, выражающийся в повышении активности АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК, *AMP activated protein kinase*) [88]. Размножение млекопитающих – это энергозатратный процесс, происходящий при адекватном питании [89]. АМРК – это датчик количества питательных веществ, который активируется при уменьшении соотношения АТР/АМР или голодании. Активированная АМРК выключает пути потребления АТР, такие как синтез белка, липогенез и глюконеогенез, и включает пути генерации АТР,

такие как окисление жирных кислот, гликолиз и аутофагия [90]. У млекопитающих активированная АМРК на молекулярном уровне ингибирует протеинкиназу, называемую «мишень рапамицина млекопитающих» (mTOR, mammalian target of rapamycin), путём прямого фосфорилирования опухолевого супрессора комплекса туберозного склероза 2 (tumor suppressor tuberous sclerosis complex 2, TSC2) и белка, ассоциированного с регуляцией mTOR (RAPTOR, regulatory-associated protein of mTOR) [91]. Повышение уровня mTOR-зависимой передачи сигналов может значительно ускорить половое созревание самок и повысить их фертильность [92]. Важно отметить: недавно было показано, что ингибирование рапамицином mTOR-зависимой передачи сигнала подавляет репродуктивную функцию, а также увеличивает период жизни в здоровом состоянии и в целом продолжительность жизни [22, 23]. Сложные взаимосвязи между размножением, размером тела и старением до сих пор остаются не раскрытыми. Понимание роли АМРК- и mTOR-зависимой передачи сигналов в совместной регуляции процессов развития и старения представляет большой интерес. Обсуждение лежащих в основе эволюционных процессов и недавний обзор этой области исследований см. в работах Kozlowski et al., Tatar et al. и White et al. [93–95].

ПРОГРАММИРОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА НА РАННИХ ПЕРИОДАХ ЖИЗНИ. МОЖЕТ ЛИ ЗАМЕДЛЕНИЕ ТЕМПА ЖИЗНИ ПРИВЕСТИ К УВЕЛИЧЕНИЮ ЕЁ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ?

Интерес к роли событий, происходящих в раннем возрасте, в программировании дальнейшей жизни возник по крайней мере 64 года назад с выходом новаторской работы Waddington по «канализации» развития [96]. Эти исследования заложили основу современного понимания эпигенетических явлений и механизмов индукции фенотипов факторами окружающей среды. Исследования влияния голодания во время беременности на риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у потомства во взрослом состоянии привели к появлению прочно обоснованной концепции «Истоки здоровья и болезней в процессе развития» (DOHaD, Developmental Origins of Health and Disease) [97]. Хотя большинство исследований, созвучных этой концепции, затрагивали

пагубные последствия голодания, недоедания, токсических веществ и стресса во время беременности, также были получены убедительные доказательства того, что воздействие окружающей среды, имевшее место в детском и подростковом возрасте, может иметь долгосрочные последствия для здоровья человека, включая и риск возникновения хронических заболеваний [98, 99]. Основываясь на этих выводах, можно предположить, что события раннего возраста могут определять темп жизни и ассоциированные с ним компромиссы, такие как распределение доступных ресурсов между воспроизводством потомства и процессами, способствующими долголетию.

Наши исследования влияния заместительной терапии ГН на продолжительность жизни долгоживущих карликовых мышей Ames, для которых характерен дефицит ГН, предоставили дополнительные данные в поддержку идеи программирования старения и долголетия на раннем этапе жизни [48]. В этой работе карликовым животным в возрасте одной или двух недель на протяжении шести недель вводили ГН. Это вызывало ожидаемое ускорение роста животных во время введения гормона и увеличение массы тела взрослой особи до значений, приблизительно промежуточных между массой контрольных (им вводили носитель гормона) карликов и их нормальных братьев и сестёр (мыши дикого типа). Как упоминалось ранее в этой статье, различные фенотипические характеристики, связанные с «отличительными признаками» («столпами») старения, включая маркеры глиоза головного мозга, инсулин плазмы крови, адипонектин, кетоновые тела и липидные профили, измеренные примерно через год или даже позже после завершения терапии ГН, полностью (или почти полностью) приходили в норму. Они больше не отличались от значений, измеренных у контрольных животных дикого типа, получавших физиологический раствор [48–50]. Более того, поразительная продолжительность жизни этих мышей была значительно снижена в результате шести недель введения ГН в раннем возрасте [48]. По-видимому, это эндокринное вмешательство в раннем возрасте привело к долгосрочным, вероятно, необратимым физиологическим изменениям, отражающим глубокие изменения в жизненном пути (и/или способствующим им). Механизмы, лежащие в основе этого явления, почти наверняка связаны с эпигенетикой. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, можно предположить, что они включают модификации гистонов [51].

ТЕМП ЖИЗНИ И СТАРЕНИЕ. СВЯЗЬ РАННЕГО РОСТА И РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ УСИЛИЙ С ДОЛГОЛЕТИЕМ

В предыдущих разделах этой статьи мы обсудили доказательства роли компромиссов роста, созревания и размножения в контроле старения, а также участие GH и IGF-1 в обеспечении этих компромиссов. Также были упомянуты парадоксальные различия между отношением размера тела взрослой особи и продолжительностью жизни при сравнении особей между видами и внутри них. Картина, которая вытекает из имеющихся данных, согласуется с концепцией программирования старения в процессе развития, которая подтверждается многими экспериментальными данными, а также теоретическими соображениями [96, 100–104]. В частности, в исследованиях, проведённых на мышах [105], собаках [106] и с участием людей [107, 108], более быстрый ранний рост и большая масса тела молодых особей были ассоциированы с более высокой заболеваемостью и смертностью. На лабораторных мышах было показано, что фармакологические вмешательства, влияющие на ранний соматический рост, оказывают большое влияние на продолжительность жизни животных. Шиндяпина и коллеги показали, что введение рапамицина генетически разнообразным мышам UMNET3 в течение первых 45 дней постнатальной жизни приводило к снижению скорости их роста и увеличению продолжительности жизни (средней), а также, что важно, продолжительности жизни в здоровом состоянии [22]. Как упоминалось ранее, относительно короткий период введения GH в раннем возрасте ускорял рост и снижал продолжительность жизни у карликовых мышей Ames [48]. Также увеличение продолжительности жизни при действии рапамицина в раннем возрасте было достигнуто у мелкого (планктонного) ракообразного (дафния) и у плодовой мушки дрозофилы [22, 23]. Как и в случае с ранним темпом роста, раннее половое созревание отрицательно связано с продолжительностью жизни в различных исследованиях [73].

Что, по нашему мнению, заслуживает особого внимания, так это то, что взаимная связь между продолжительностью жизни и ключевыми элементами темпа жизни, а именно: ростом, созреванием и репродуктивными усилиями, наблюдается при сравнениях между различными видами млекопитающих, а также между различными линиями, породами и особями внутри одного вида. Это резко контрастирует

со связью между продолжительностью жизни и размером тела взрослой особи, которая в этих сравнениях скорее обратная, чем прямая. Интересно, что различия в темпе жизни коррелируют с различиями в продолжительности жизни и у людей очень низкого роста. Таким образом, низкий рост, обусловленный изолированным дефицитом GH в когорте Itabaianinha (Итабаянинья, Бразилия) или резистентностью к GH, связан с медленным темпом жизни (медленный рост, задержка полового созревания и снижение фертильности), защитой от различных возрастных заболеваний и состояний, приводящих к «здоровому старению», а также с нормальной продолжительностью жизни [25, 109]. В то же время низкий рост в различных популяциях пигмеев ассоциирован с быстрым темпом жизни (быстрое развитие и ранний возраст первой беременности) и очень короткой продолжительностью жизни [110]. Особенно ярким примером взаимной связи между темпом и продолжительностью жизни является африканская рыба нотобранх Фурцера (*Nothobranchius furzeri*), обитающая в эфемерных водоёмах. Икринки этих замечательных животных выживают в почве после высыхания прудов, и мальки рыб вылупляются в тот момент, когда пруд восстанавливается к следующему сезону дождей. Молодые рыбы развиваются со скоростью, которую называют «взрывной», быстро размножаются и стареют, что приводит к тому, что средняя продолжительность их жизни составляет от четырёх до шести месяцев, являясь самой короткой среди всех позвоночных [111]. Важно отметить, что быстрое старение и ранняя гибель наблюдаются и у содержащихся в неволе рыб этого вида, в аквариумах, которые, разумеется, сезонно не пересыхают, а рыбы обеспечены надёжным запасом пищи [112]. Это указывает на генетическую приспособленность вида к его естественной среде обитания.

В определение темпа жизни обычно входит скорость основного обмена, а медленный обмен веществ часто связан с задержкой старения. Однако продолжительность жизни определяется не просто скоростью обмена веществ. Наиболее ярким примером этого являются сравнение показателей млекопитающих и птиц. У птиц скорость метаболизма выше, чем у млекопитающих того же размера, но они живут дольше, а не меньше. Это может быть связано со снижением внешней смертности организмов, которые, летая, могут избегать хищников и других рисков окружающей среды [113, 114]. Интересно, что среднесуточная скорость метаболизма, измеряемая потреблением кислорода на единицу массы тела, у долгоживущих мышей

с генетически обусловленным дефицитом GH или резистентных к нему, увеличивается, а не снижается [115]. Анализ и интерпретация данных энергетического метаболизма осложняются различиями между скоростью основного метаболизма, скоростью метаболизма в состоянии покоя и расходом энергии или скоростью «полевого» метаболизма, а также разными способами представления биоэнергетических данных. Мы рассматривали эти сложные вопросы в более ранних публикациях [116–118].

Чтобы понять компромиссы между размером тела, воспроизводством, старением и долголетием, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят понять основные механизмы и то, что они значат для здоровья человека и старения. Включение этих знаний в медицинскую практику и политику общественного здравоохранения может способствовать укреплению здоровья и увеличению продолжительности жизни в будущем.

Вклад авторов. Rong Yuan и Andrzej Bartke являются авторами идеи рукописи. Rong Yuan

и Andrzej Bartke написали рукопись при участии всех авторов. Erin Hascup и Kevin Hascup отредактировали рукопись и участвовали в её обсуждении.

Благодарности. Приносим извинения тем, чьи работы по обсуждаемым в статье вопросам не были процитированы из-за ограничений формата или их непреднамеренного пропуска. Мы благодарны Лизе Хенсли за редакционную помощь.

Финансирование. Эта работа была поддержана Инициативой исследований гериатрии на медицинском факультете SIU (AB) и Национальными институтами здравоохранения (гранты R01 AG057767, R01 AG061937), Центром исследований и лечения болезни Альцгеймера Дейла и Деборы Смит, а также Фондом Кеннета Старка (ERN и КН).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Данная статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных, выполненных кем-либо из авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Speakman, J. R. (2005) Body size, energy metabolism and lifespan, *J. Exp. Biol.*, **208**, 1717–1730, doi: 10.1242/jeb.015556.
2. Brunet-Rossinni, A. K., and Austad, S. N. (2004) Ageing studies on bats: a review, *Biogerontology*, **5**, 211–222, doi: 10.1023/B:BGEN.0000038022.65024.d8.
3. Ruby, J. G., Smith, M., and Buffenstein, R. (2018) Naked mole-rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age, *Elife*, **7**, e31157, doi: 10.7554/eLife.31157.
4. Santrock, J. (2007) Life Expectancy, in *A topical Approach to: Lifespan Development*, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York. pp 128–132.
5. Abegglen, L. M., Caulin, A. F., Chan, A., Lee, K., Robinson, R., Campbell, M. S., Kiso, W. K., Schmitt, D. L., Waddell, P. J., Bhaskara, S., Jensen, S. T., Maley, C. C., and Schiffman, J. D. (2015) Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans, *JAMA*, **314**, 1850–1860, doi: 10.1001/jama.2015.13134.
6. Keane, M., Semeiks, J., Webb, A. E., Li, Y. I., Quesada, V., Craig, T., Madsen, L. B., van Dam, S., Brawand, D., Marques, P. I., Michalak, P., Kang, L., Bhak, J., Yim, H. S., Grishin, N. V., Nielsen, N. H., Heide-Jorgensen, M. P., Oziolor, E. M., Matson, C. W., Church, G. M., et al. (2015) Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome, *Cell Rep.*, **10**, 112–122, doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.008.
7. Buffenstein, R. (2005) The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 1369–1377, doi: 10.1093/gerona/60.11.1369.
8. Park, T. J., Smith, E. S. J., Reznick, J., Bennett, N. C., Applegate, D. T., Larson, J., and Lewin, G. R. (2021) African naked mole-rats demonstrate extreme tolerance to hypoxia and hypercapnia, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1319**, 255–269, doi: 10.1007/978-3-030-65943-1_9.
9. Bartke, A., Sun, L. Y., and Longo, V. (2013) Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity, *Physiol. Rev.*, **93**, 571–598, doi: 10.1152/physrev.00006.2012.
10. Greer, K. A., Canterberry, S. C., and Murphy, K. E. (2007) Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog, *Res. Vet. Sci.*, **82**, 208–214, doi: 10.1016/j.rvsc.2006.06.005.
11. Miller, R. A., Harper, J. M., Galecki, A., and Burke, D. T. (2002) Big mice die young: early life body weight predicts longevity in genetically heterogeneous mice, *Aging Cell*, **1**, 22–29, doi: 10.1046/j.1474-9728.2002.00006.x.
12. Kraus, C., Pavard, S., and Promislow, D. E. (2013) The size-life span trade-off decomposed: why large dogs die young, *Am. Nat.*, **181**, 492–505, doi: 10.1086/669665.
13. Bartke, A. (2003) Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice, *Neuroendocrinology*, **78**, 210–216, doi: 10.1159/000073704.

14. Roberts, R. C. (1961) The lifetime growth and reproduction of selected strains of mice, *Heredity*, **16**, 369-381, doi: 10.1038/hdy.1961.46.
15. Eklund, J., and Bradford, G. E. (1977) Longevity and lifetime body weight in mice selected for rapid growth, *Nature*, **265**, 48-49, doi: 10.1038/265048b0.
16. Bartke, A., Wright, J. C., Mattison, J. A., Ingram, D. K., Miller, R. A., and Roth, G. S. (2001) Extending the lifespan of long-lived mice, *Nature*, **414**, 412, doi: 10.1038/35106646.
17. Brown-Borg, H. M., Borg, K. E., Meliska, C. J., and Bartke, A. (1996) Dwarf mice and the aging process, *Nature*, **384**, 33, doi: 10.1038/384033a0.
18. Patronek, G. J., Waters, D. J., and Glickman, L. T. (1997) Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **52**, B171-B178, doi: 10.1093/gerona/52a.3.b171.
19. Rollo, C. D. (2002) Growth negatively impacts the life span of mammals, *Evol. Dev.*, **4**, 55-61, doi: 10.1046/j.1525-142x.2002.01053.x.
20. Brosnahan, M. M., and Paradis, M. R. (2003) Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **223**, 93-98, doi: 10.2460/javma.2003.223.93.
21. Samaras, T. T., and Elrick, H. (1999) Height, body size and longevity, *Acta Med. Okayama*, **53**, 149-169.
22. Shindyapina, A. V., Cho, Y., Kaya, A., Tyshkovskiy, A., Castro, J. P., Deik, A., Gordevicius, J., Poganik, J. R., Clish, C. B., Horvath, S., Peshkin, L., and Gladyshev, V. N. (2022) Rapamycin treatment during development extends life span and health span of male mice and *Daphnia magna*, *Sci. Adv.*, **8**, eabo5482, doi: 10.1126/sciadv.abo5482, doi: 10.1126/sciadv.abo5482.
23. Aiello, G., Sabino, C., Pernici, D., Audano, M., Antonica, F., Giancesello, M., Ballabio, C., Quattrone, A., Mitro, N., Romanel, A., Soldano, A., and Tiberi, L. (2022) Transient rapamycin treatment during developmental stage extends lifespan in *Mus musculus* and *Drosophila melanogaster*, *EMBO Rep.*, **23**, e55299, doi: 10.15252/embr.202255299.
24. Vangipurapu, J., Stancáková, A., Jauhiainen, R., Kuusisto, J., and Laakso, M. (2017) Short adult stature predicts impaired β -cell function, insulin resistance, glycemia, and type 2 diabetes in finnish men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **102**, 443-450, doi: 10.1210/jc.2016-2933.
25. Aguiar-Oliveira, M. H., and Bartke, A. (2019) Growth hormone deficiency: health and longevity, *Endocr. Rev.*, **40**, 575-601, doi: 10.1210/er.2018-00216.
26. Bartke, A. (2017) Somatic growth, aging, and longevity, *NPJ Aging Mech. Dis.*, **3**, 14, doi: 10.1038/s41514-017-0014-y.
27. Stuart, J. A., and Page, M. M. (2010) Plasma IGF-1 is negatively correlated with body mass in a comparison of 36 mammalian species, *Mech. Ageing Dev.*, **131**, 591-598, doi: 10.1016/j.mad.2010.08.005.
28. Yakar, S., Wu, Y., Setser, J., and Rosen, C. J. (2002) The role of circulating IGF-I: lessons from human and animal models, *Endocrine*, **19**, 239-248, doi: 10.1385/ENDO:19:3:239.
29. Tomasetti, C., Poling, J., Roberts, N. J., London, N. R., Jr., Pittman, M. E., Haffner, M. C., Rizzo, A., Baras, A., Karim, B., Kim, A., Heaphy, C. M., Meeker, A. K., Hruban, R. H., Iacobuzio-Donahue, C. A., and Vogelstein, B. (2019) Cell division rates decrease with age, providing a potential explanation for the age-dependent deceleration in cancer incidence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 20482-20488, doi: 10.1073/pnas.1905722116.
30. Papsdorf, K., Miklas, J. W., Hosseini, A., Cabruja, M., Morrow, C. S., Savini, M., Yu, Y., Silva-Garcia, C. G., Haseley, N. R., Murphy, L. M., Yao, P., de Launoit, E., Dixon, S. J., Snyder, M. P., Wang, M. C., Mair, W. B., and Brunet, A. (2023) Lipid droplets and peroxisomes are co-regulated to drive lifespan extension in response to mono-unsaturated fatty acids, *Nat. Cell Biol.*, **25**, 672-684, doi: 10.1038/s41556-023-01136-6.
31. MacRae, S. L., Croken, M. M., Calder, R. B., Aliper, A., Milholland, B., White, R. R., Zhavoronkov, A., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., Gorbunova, V., Zhang, Z. D., and Vijg, J. (2015) DNA repair in species with extreme lifespan differences, *Aging (Albany NY)*, **7**, 1171-1184, doi: 10.18632/aging.100866.
32. Adwan Shekhidem, H., Sharvit, L., Leman, E., Manov, I., Roichman, A., Holtze, S., Huffman, D., Cohen, H., Hildebrandt, T., Shams, I., and Atzmon, G. (2019) Telomeres and longevity: a cause or an effect? *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3233, doi: 10.3390/ijms20133233.
33. Mitteldorf, J. (2019) What is antagonistic pleiotropy? *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1458-1468, doi: 10.1134/S0006297919120058.
34. Gems, D. (2022) The hyperfunction theory: an emerging paradigm for the biology of aging, *Ageing Res. Rev.*, **74**, 101557, doi: 10.1016/j.arr.2021.101557.
35. Sakai, T., Matsui, M., Mikami, A., Malkova, L., Hamada, Y., Tomonaga, M., Suzuki, J., Tanaka, M., Miyabe-Nishiwaki, T., Makishima, H., Nakatsukasa, M., and Matsuzawa, T. (2013) Developmental patterns of chimpanzee cerebral tissues provide important clues for understanding the remarkable enlargement of the human brain, *Proc. Biol. Sci.*, **280**, 20122398, doi: 10.1098/rspb.2012.2398.
36. Gonzalez-Lagos, C., Sol, D., and Reader, S. M. (2010) Large-brained mammals live longer, *J. Evol. Biol.*, **23**, 1064-1074, doi: 10.1111/j.1420-9101.2010.01976.x.
37. Allman, J., McLaughlin, T., and Hakeem, A. (1993) Brain weight and life-span in primate species, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 118-122, doi: 10.1073/pnas.90.1.118.
38. Dunbar, R. I. (2009) The social brain hypothesis and its implications for social evolution, *Ann Hum Biol.*, **36**, 562-572, doi: 10.1080/03014460902960289.
39. Bartke, A., Turyn, D., Aguilar, C. C., Sotelo, A. I., Steger, R. W., Chen, X. Z., and Kopchick, J. J. (1994)

- Growth hormone (GH) binding and effects of GH analogs in transgenic mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **206**, 190-194, doi: 10.3181/00379727-206-43740.
40. Bartke, A., Brown-Borg, H. M., Bode, A. M., Carlson, J., Hunter, W. S., and Bronson, R. T. (1998) Does growth hormone prevent or accelerate aging? *Exp. Gerontol.*, **33**, 675-687, doi: 10.1016/s0531-5565(98)00032-1.
 41. Sun, L. Y., Spong, A., Swindell, W. R., Fang, Y., Hill, C., Huber, J. A., Boehm, J. D., Westbrook, R., Salvatori, R., and Bartke, A. (2013) Growth hormone-releasing hormone disruption extends lifespan and regulates response to caloric restriction in mice, *Elife*, **2**, e01098, doi: 10.7554/eLife.01098.
 42. Coschigano, K. T., Holland, A. N., Riders, M. E., List, E. O., Flyvbjerg, A., and Kopchick, J. J. (2003) Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span, *Endocrinology*, **144**, 3799-3810, doi: 10.1210/en.2003-0374.
 43. Coschigano, K. T., Clemmons, D., Bellush, L. L., and Kopchick, J. J. (2000) Assessment of growth parameters and lifespan of GHR/BP gene-disrupted mice, *Endocrinology*, **141**, 2608-2613, doi: 10.1210/endo.141.7.7586.
 44. Fabris, N., Pierpaoli, W., and Sorkin, E. (1972) Lymphocytes, hormones, and ageing, *Nature*, **240**, 557-559, doi: 10.1038/240557a0.
 45. Silberberg, R. (1972) Articular aging and osteoarthritis in dwarf mice, *Pathol. Microbiol.*, **38**, 417-430, doi: 10.1159/000162458.
 46. Schneider, G. B. (1976) Immunological competence in Snell-Bagg pituitary dwarf mice: response to the contact-sensitizing agent oxazolone, *Am. J. Anat.*, **145**, 371-394, doi: 10.1002/aja.1001450306.
 47. Shire, J. G. (1973) Growth hormone and premature ageing, *Nature*, **245**, 215-216, doi: 10.1038/245215a0.
 48. Sun, L. Y., Fang, Y., Patki, A., Koopman, J. J., Allison, D. B., Hill, C. M., Masternak, M. M., Darcy, J., Wang, J., McFadden, S., and Bartke, A. (2017) Longevity is impacted by growth hormone action during early postnatal period, *Elife*, **6**, e24059, doi: 10.7554/eLife.24059.
 49. Sadagurski, M., Landeryou, T., Cady, G., Kopchick, J. J., List, E. O., Berryman, D. E., Bartke, A., and Miller, R. A. (2015) Growth hormone modulates hypothalamic inflammation in long-lived pituitary dwarf mice, *Aging Cell*, **14**, 1045-1054, doi: 10.1111/acer.12382.
 50. Li, X., McPherson, M., Hager, M., Fang, Y., Bartke, A., and Miller, R. A. (2022) Transient early life growth hormone exposure permanently alters brain, muscle, liver, macrophage, and adipocyte status in long-lived Ames dwarf mice, *FASEB J.*, **36**, e22394, doi: 10.1096/fj.202200143R.
 51. Zhang, F., Icyuz, M., Bartke, A., and Sun, L. Y. (2020) The effects of early-life growth hormone intervention on tissue specific histone H3 modifications in long-lived Ames dwarf mice, *Aging (Albany NY)*, **13**, 1633-1648, doi: 10.18632/aging.202451.
 52. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., and Lombardi, G. (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management, *Endocr. Rev.*, **25**, 102-152, doi: 10.1210/er.2002-0022.
 53. Jadresic, A., Banks, L. M., Child, D. F., Diamant, L., Doyle, F. H., Fraser, T. R., and Joplin, G. F. (1982) The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours, *Quart. J. Med.*, **51**, 189-204.
 54. Orme, S. M., McNally, R. J., Cartwright, R. A., and Belchetz, P. E. (1998) Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 2730-2734, doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
 55. Pendergrass, W. R., Li, Y., Jiang, D., and Wolf, N. S. (1993) Decrease in cellular replicative potential in "giant" mice transfected with the bovine growth hormone gene correlates to shortened life span, *J. Cell Physiol.*, **156**, 96-103, doi: 10.1002/jcp.1041560114.
 56. Wolf, E., Kahnt, E., Ehrlein, J., Hermanns, W., Brem, G., and Wanke, R. (1993) Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models, *Mech. Ageing Dev.*, **68**, 71-87, doi: 10.1016/0047-6374(93)90141-d.
 57. Aguiar-Oliveira, M. H., Oliveira, F. T., Pereira, R. M., Oliveira, C. R., Blackford, A., Valenca, E. H., Santos, E. G., Gois-Junior, M. B., Meneguz-Moreno, R. A., Araujo, V. P., Oliveira-Neto, L. A., Almeida, R. P., Santos, M. A., Farias, N. T., Silveira, D. C., Cabral, G. W., Calazans, F. R., Seabra, J. D., Lopes, T. F., Rodrigues, E. O., et al. (2010) Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 714-721, doi: 10.1210/jc.2009-1879.
 58. Laron, Z. (2011) Life span and mortality of patients with Laron Syndrome, in *Laron syndrome – from Man to Mouse : Lessons from Clinical and Experimental Experience* (Laron, Z., and Kopchick, J. J., eds) 1 Edn., Springer, Berlin, Heidelberg, doi: 10.1007/978-3-642-11183-9_41.
 59. Besson, A., Salemi, S., Gallati, S., Jenal, A., Horn, R., Mullis, P. S., and Mullis, P. E. (2003) Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 3664-3667, doi: 10.1210/jc.2002-021938.
 60. Guevara-Aguirre, J., Balasubramanian, P., Guevara-Aguirre, M., Wei, M., Madia, F., Cheng, C. W., Hwang, D., Martin-Montalvo, A., Saavedra, J., Ingles, S., de Cabo, R., Cohen, P., and Longo, V. D. (2011) Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans, *Sci. Transl. Med.*, **3**, 70ra13, doi: 10.1126/scitranslmed.3001845.

61. Krzysnik, C., Grguric, S., Cvijovic, K., and Laron, Z. (2010) Longevity of the hypopituitary patients from the island Krk: a follow-up study, *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, **7**, 357-362.
62. Schoenmaker, M., de Craen, A. J., de Meijer, P. H., Beekman, M., Blauw, G. J., Slagboom, P. E., and Westendorp, R. G. (2006) Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study, *Eur. J. Hum. Genet.*, **14**, 79-84, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201508.
63. Rosing, M. P., Westendorp, R. G., de Craen, A. J., Frolich, M., de Goeij, M. C., Heijmans, B. T., Beekman, M., Wijsman, C. A., Mooijaart, S. P., Blauw, G. J., Slagboom, P. E., and van Heemst, D. (2010) Favorable glucose tolerance and lower prevalence of metabolic syndrome in offspring without diabetes mellitus of nonagenarian siblings: the Leiden longevity study, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58**, 564-569, doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02725.x.
64. De Goeij, M. C., Halbesma, N., Dekker, F. W., Wijsman, C. A., van Heemst, D., Maier, A. B., Mooijaart, S. P., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G., and de Craen, A. J. (2014) Renal function in familial longevity: the Leiden Longevity Study, *Exp. Gerontol.*, **51**, 65-70, doi: 10.1016/j.exger.2013.12.012.
65. Kroft, L. J., van der Bijl, N., van der Grond, J., Altmann-Schneider, I., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G., de Roos, A., and de Craen, A. J. (2014) Low computed tomography coronary artery calcium scores in familial longevity: the Leiden Longevity Study, *Age (Dordr)*, **36**, 9668, doi: 10.1007/s11357-014-9668-6.
66. Altmann-Schneider, I., de Craen, A. J. M., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G. J., van Buchem, M. A., Maier, A. B., and van der Grond, J. (2012) Brain tissue volumes in familial longevity: the Leiden Longevity Study, *Aging Cell*, **11**, 933-939, doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00868.x.
67. Altmann-Schneider, I., van der Grond, J., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G., Maier, A. B., van Buchem, M. A., and de Craen, A. J. (2013) Lower susceptibility to cerebral small vessel disease in human familial longevity: the Leiden Longevity Study, *Stroke*, **44**, 9-14, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671438.
68. Stijntjes, M., de Craen, A. J. M., van Heemst, D., Meskers, C. G. M., van Buchem, M. A., Westendorp, R. G. J., Slagboom, P. E., and Maier, A. B. (2013) Familial longevity is marked by better cognitive performance at middle age: The Leiden Longevity Study, *PLoS One*, **8**, e57962, doi: 10.1371/journal.pone.0057962.
69. Westendorp, R. G., van Heemst, D., Rosing, M. P., Frolich, M., Mooijaart, S. P., Blauw, G. J., Beekman, M., Heijmans, B. T., de Craen, A. J., and Slagboom, P. E. for the Leiden Longevity Study Group (2009) Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **57**, 1634-1637, doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02381.x.
70. Van der Spoel, E., Jansen, S. W., Akintola, A. A., Ballieux, B. E., Cobbaert, C. M., Slagboom, P. E., Blauw, G. J., Westendorp, R. G. J., Pijl, H., Roelfsema, F., and van Heemst, D. (2016) Growth hormone secretion is diminished and tightly controlled in humans enriched for familial longevity, *Aging Cell*, **15**, 1126-1131, doi: 10.1111/accel.12519.
71. Zhang, W. B., Ye, K., Barzilai, N., and Milman, S. (2021) The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1, *Aging Cell*, **20**, e13443, doi: 10.1111/accel.13443.
72. Yuan, R., Tsaih, S. W., Petkova, S. B., Marin de Esvikova, C., Xing, S., Marion, M. A., Bogue, M. A., Mills, K. D., Peters, L. L., Bult, C. J., Rosen, C. J., Sundberg, J. P., Harrison, D. E., Churchill, G. A., and Paigen, B. (2009) Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels, *Aging Cell*, **8**, 277-287, doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00478.x.
73. Yuan, R., Meng, Q., Nautiyal, J., Flurkey, K., Tsaih, S. W., Krier, R., Parker, M. G., Harrison, D. E., and Paigen, B. (2012) Genetic coregulation of age of female sexual maturation and lifespan through circulating IGF1 among inbred mouse strains, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 8224-8229, doi: 10.1073/pnas.1121113109.
74. Yuan, R., Musters, C. J. M., Zhu, Y., Evans, T. R., Sun, Y., Chesler, E. J., Peters, L. L., Harrison, D. E., and Bartke, A. (2020) Genetic differences and longevity-related phenotypes influence lifespan and lifespan variation in a sex-specific manner in mice, *Aging Cell*, **19**, e13263, doi: 10.1111/accel.13263.
75. Ideraabdullah, F. Y., de la Casa-Esperon, E., Bell, T. A., Detwiler, D. A., Magnuson, T., Sapienza, C., and de Villena, F. P. (2004) Genetic and haplotype diversity among wild-derived mouse inbred strains, *Genome Res.*, **14**, 1880-1887, doi: 10.1101/gr.2519704.
76. Mao, K., Quipildor, G. F., Tabrizian, T., Novaj, A., Guan, F., Walters, R. O., Delahaye, F., Hubbard, G. B., Ikeno, Y., Ejima, K., Li, P., Allison, D. B., Salimi-Moosavi, H., Beltran, P. J., Cohen, P., Barzilai, N., and Huffman, D. M. (2018) Late-life targeting of the IGF-1 receptor improves healthspan and lifespan in female mice, *Nat. Commun.*, **9**, 2394, doi: 10.1038/s41467-018-04805-5.
77. Bargas-Galarraga, I., Vila, C., and Gonzalez-Voyer, A. (2023) High investment in reproduction is associated with reduced life span in dogs, *Am. Nat.*, **201**, 163-174, doi: 10.1086/722531.
78. Oosthuizen, W. C., Peron, G., Pradel, R., Bester, M. N., and de Bruyn, P. J. N. (2021) Positive early-late life-history trait correlations in elephant seals, *Ecology*, **102**, e03288, doi: 10.1002/ecy.3288.
79. Shanley, D. P., and Kirkwood, T. B. (2000) Calorie restriction and aging: a life-history analysis, *Evolution*, **54**, 740-750, doi: 10.1111/j.0014-3820.2000.tb00076.x.
80. Solon-Biet, S. M., Walters, K. A., Simanainen, U. K., McMahon, A. C., Ruohonen, K., Ballard, J. W. O.,

- Raubenheimer, D., Handelsman, D. J., Le Couteur, D. G., and Simpson, S. J. (2015) Macronutrient balance, reproductive function, and lifespan in aging mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 3481-3486, doi:10.1073/pnas.1422041112.
81. Senior, A. M., Solon-Biet, S. M., Cogger, V. C., Le Couteur, D. G., Nakagawa, S., Raubenheimer, D., and Simpson, S. J. (2019) Dietary macronutrient content, age-specific mortality and lifespan, *Proc. Biol. Sci.*, **286**, 20190393, doi: 10.1098/rspb.2019.0393.
82. Simpson, S. J., Clissold, F. J., Lihoreau, M., Ponton, F., Wilder, S. M., and Raubenheimer, D. (2015) Recent advances in the integrative nutrition of arthropods, *Annu. Rev. Entomol.*, **60**, 293-311, doi: 10.1146/annurev-ento-010814-020917.
83. Simpson, S. J., Le Couteur, D. G., Raubenheimer, D., Solon-Biet, S. M., Cooney, G. J., Cogger, V. C., and Fontana, L. (2017) Dietary protein, aging and nutritional geometry, *Ageing Res. Rev.*, **39**, 78-86, doi: 10.1016/j.arr.2017.03.001.
84. Weindruch, R., and Walford, R. L. (1988) *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*, Charles C. Thomas, Springfield, IL.
85. Merry, B. J., and Holehan, A. M. (1979) Onset of puberty and duration of fertility in rats fed a restricted diet, *J. Reprod. Fertil.*, **57**, 253-259, doi: 10.1530/jrf.0.0570253.
86. Bartke, A., Brown-Borg, H., Mattison, J., Kinney, B., Hauck, S., and Wright, C. (2001) Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice, *Exp. Gerontol.*, **36**, 21-28, doi: 10.1016/S0531-5565(00)00205-9.
87. Zhu, Y., Fang, Y., Medina, D., Bartke, A., and Yuan, R. (2022) Metformin treatment of juvenile mice alters aging-related developmental and metabolic phenotypes, *Mech. Ageing Dev.*, **201**, 111597, doi: 10.1016/j.mad.2021.111597.
88. Kulkarni, A. S., Gubbi, S., and Barzilai, N. (2020) Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging, *Cell Metab.*, **32**, 15-30, doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
89. Dupont, J., Reverchon, M., Bertoldo, M. J., and Froment, P. (2014) Nutritional signals and reproduction, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **382**, 527-537, doi: 10.1016/j.mce.2013.09.028.
90. Hardie, D. G. (2007) AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 774-785, doi: 10.1038/nrm2249.
91. Shaw, R. J. (2009) LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth, *Acta Physiol. (Oxf)*, **196**, 65-80, doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x.
92. Guo, Z., and Yu, Q. (2019) Role of mTOR signaling in female reproduction, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **10**, 692, doi: 10.3389/fendo.2019.00692.
93. Kozłowski, J., Konarzewski, M., and Czarneński, M. (2020) Coevolution of body size and metabolic rate in vertebrates: a life-history perspective, *Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc.*, **95**, 1393-1417, doi: 10.1111/brv.12615.
94. Tatar, M. (2023) Stalking the link between reproduction and aging, *EMBO Rep.*, **24**, e57374, doi: 10.15252/embr.202357374.
95. White, C. R., Alton, L. A., Bywater, C. L., Lombardi, E. J., and Marshall, D. J. (2022) Metabolic scaling is the product of life-history optimization, *Science*, **377**, 834-839, doi: 10.1126/science.abm7649.
96. Waddington, C. H. (1959) Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters, *Nature*, **183**, 1654-1655, doi: 10.1038/1831654a0.
97. Silveira, P. P., Portella, A. K., Goldani, M. Z., and Barbieri, M. A. (2007) Developmental origins of health and disease (DOHaD), *J. Pediatr. (Rio J)*, **83**, 494-504, doi: 10.2223/JPED.1728.
98. Vaiserman, A. M. (2015) Epigenetic programming by early-life stress: evidence from human populations, *Dev. Dynamics*, **244**, 254-265, doi: 10.1002/dvdy.24211.
99. Hargreaves, D., Mates, E., Menon, P., Alderman, H., Devakumar, D., Fawzi, W., Greenfield, G., Ham-moudeh, W., He, S., Lahiri, A., Liu, Z., Nguyen, P. H., Sethi, V., Wang, H., Neufeld, L. M., and Patton, G. C. (2022) Strategies and interventions for healthy adolescent growth, nutrition, and development, *Lancet*, **399**, 198-210, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01593-2.
100. Waddington, C. H. (2014) *The Strategy of the Genes*, Routledge, doi: 10.4324/9781315765471.
101. Austad, S. N., and Hoffman, J. M. (2018) Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? *Evol. Med. Public Health*, **2018**, 287-294, doi: 10.1093/emph/eoy033.
102. Kirkwood, T. B., and Rose, M. R. (1991) Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **332**, 15-24, doi: 10.1098/rstb.1991.0028.
103. Feltes, B. C., de Faria Poloni, J., and Bonatto, D. (2015) Development and aging: two opposite but complementary phenomena, *Interdiscip. Top. Gerontol.*, **40**, 74-84, doi: 10.1159/000364932.
104. Blagosklonny, M. V. (2022) Rapamycin treatment early in life reprograms aging: hyperfunction theory and clinical practice, *Aging (Albany NY)*, **14**, 8140-8149, doi: 10.18632/aging.204354.
105. Parra-Vargas, M., Ramon-Krauel, M., Lerin, C., and Jimenez-Chillaron, J. C. (2020) Size does matter: litter size strongly determines adult metabolism in rodents, *Cell Metab.*, **32**, 334-340, doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.014.
106. Wang, T., Ma, J., Hogan, A. N., Fong, S., Licon, K., Tsui, B., Kreisberg, J. F., Adams, P. D., Carvunis, A. R., Bannasch, D. L., Ostrander, E. A., and Ideker, T. (2020) Quantitative translation of dog-to-human aging by conserved remodeling of the DNA methylome, *Cell Syst.*, **11**, 176-185.e176, doi: 10.1016/j.cels.2020.06.006.
107. Dietz, W. H. (1998) Childhood weight affects adult morbidity and mortality, *J. Nutr.*, **128**, 411s-414s, doi: 10.1093/jn/128.2.411S.

108. Maffei, C., and Tatò, L. (2001) Long-term effects of childhood obesity on morbidity and mortality, *Hormone Res.*, **55 Suppl 1**, 42-45, doi: 10.1159/000063462.
109. Aguiar-Oliveira, M. H., and Salvatori, R. (2012) Life-time Growth Hormone (GH) Deficiency: Impact on Growth, Metabolism, Body Composition, and Survival Capacity, in *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (Preedy, V. R., ed.) Springer New York, New York, NY, pp. 2699-2710, doi: 10.1007/978-1-4419-1795-9_160.
110. Migliano, A. B., Vinicius, L., and Lahr, M. M. (2007) Life history trade-offs explain the evolution of human pygmies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 20216-20219, doi: 10.1073/pnas.0708024105.
111. Terzibasi, E., Lefrancois, C., Domenici, P., Hartmann, N., Graf, M., and Cellerino, A. (2009) Effects of dietary restriction on mortality and age-related phenotypes in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*, *Aging Cell*, **8**, 88-99, doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00455.x.
112. Reichard, M., and Polačik, M. (2019) *Nothobranchius furzeri*, an 'instant' fish from an ephemeral habitat, *eLife*, **8**, e41548, doi: 10.7554/eLife.41548.
113. Holmes, D. J., and Austad, S. N. (1995) Birds as animal models for the comparative biology of aging: a prospectus, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **50**, B59-B66, doi: 10.1093/gerona/50a.2.b59.
114. Harper, J. M., and Holmes, D. J. (2021) New perspectives on avian models for studies of basic aging processes, *Biomedicine*, **9**, 649, doi: 10.3390/biomedicine9060649.
115. Darcy, J., and Bartke, A. (2017) Functionally enhanced brown adipose tissue in Ames dwarf mice, *Adipocyte*, **6**, 62-67, doi: 10.1080/21623945.2016.1274470.
116. Westbrook, R., Bonkowski, M. S., Strader, A. D., and Bartke, A. (2009) Alterations in oxygen consumption, respiratory quotient, and heat production in long-lived GHRKO and Ames dwarf mice, and short-lived bGH transgenic mice, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **64**, 443-451, doi: 10.1093/gerona/gln075.
117. Darcy, J., Fang, Y., Hill, C. M., McFadden, S., Sun, L. Y., and Bartke, A. (2016) Original Research: Metabolic alterations from early life thyroxine replacement therapy in male Ames dwarf mice are transient, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **241**, 1764-1771, doi: 10.1177/1535370216650292.
118. Bartke, A., Brannan, S., Hascup, E., Hascup, K., and Darcy, J. (2021) Energy metabolism and aging, *World J. Mens Health*, **39**, 222-232, doi: 10.5534/wjmh.200112.

RELATIONSHIPS AMONG DEVELOPMENT, GROWTH, BODY SIZE, REPRODUCTION, AGING, AND LONGEVITY – TRADE-OFFS AND PACE-OF-LIFE

Review

R. Yuan^{1*}, E. Hascup², K. Hascup^{2,3}, and A. Bartke¹

¹ Southern Illinois University School of Medicine, Department of Internal Medicine, 19628 Springfield, Illinois, USA; e-mail: ryuan@siumed.edu

² Southern Illinois University School of Medicine, Department of Medical, Microbial, Cellular Immunology and Biology, 19628 Springfield, Illinois, USA

³ Department of Neurology, Dale and Deborah Smith Center for Alzheimer's Research and Treatment, Neuroscience Institute, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois, USA

Relationships of growth, metabolism, reproduction, and body size to the biological process of aging and longevity have been studied for decades and various unifying "theories of aging" have been proposed to account for the observed associations. In general, fast development, early sexual maturation leading to early reproductive effort, as well as production of many offspring, have been linked to shorter lifespans. The relationship of adult body size to longevity includes a remarkable contrast between the positive correlation in comparisons between different species and the negative correlation seen in comparisons of individuals within the same species. We now propose that longevity and presumably also the rate of aging are related to the "pace-of-life." A slow pace-of-life including slow growth, late sexual maturation, and a small number of offspring, predicts slow aging and long life. The fast pace of life (rapid growth, early sexual maturation, and major reproductive effort) is associated with faster aging and shorter life, presumably due to underlying trade-offs. The proposed relationships between the pace-of-life and longevity apply to both inter- and intra-species comparisons as well as to dietary, genetic, and pharmacological interventions that extend life and to evidence for early life programming of the trajectory of aging. Although available evidence suggests the causality of at least some of these associations, much further work will be needed to verify this interpretation and to identify mechanisms that are responsible.

Keywords: aging, longevity, pace-of-life, trade-offs, developmental programming, growth, reproduction, body size