

УДК 572.02:616.892-02-072.8

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ РАНО СЕПАРИРОВАННОГО ОТ МАТЕРИ ДЕТЕНЬША ШИМПАНЗЕ: ЛОНГИТЮДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**Кузнецова Т.Г.***ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург,
e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com*

Одной из важнейших причин высокой заболеваемости детей дошкольного возраста является снижение функции иммунной системы в результате хронического стресса, возникающего при частичной (переход в дошкольное учреждение) и/или полной (сиротство) их сепарации от матери. Шимпанзе являются медико-биологической моделью для исследования физического, психосоматического функционального состояния и когнитивной деятельности человека, что позволяет переносить получаемые факты на людей и особенно на детей. Рассматриваются возможные причины развития множественной органной патологии, возникшей у рано сепарированного от матери детеныша шимпанзе и сформированного в результате этого длительного хронического стресса, выработанной частичной социальной депривации, наследственного низкого порога стрессоустойчивости, а также гестоза во время беременности самки. Обсуждается связь между обозначенной совокупностью факторов и их влиянием на развившуюся клиническую картину и психосоматическое развитие детеныша в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Показывается, что органами и системами-мишенями могут оказаться многие органы и жизненно важные системы, в первую очередь иммунная система. Высказывается предположение, что именно совокупность внешних и внутренних факторов могла привести к вторичному приобретенному иммунодефициту и множественной органной патологии, несовместимой с жизнью.

Ключевые слова: дети, шимпанзе, сепарация от матери, хронический стресс, вторичный иммунодефицит**CLINICAL HISTORY OF A CHIMPANZEE CALF WITH EARLY SEPARATION FROM THE MOTHER: A LONGITUDINAL STUDY****Kuznetsova T.G.***Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Physiology named after I.P. Pavlov RAS,
Saint Petersburg, e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com*

One of the most important reasons for the high morbidity of preschool children is a decrease in the function of the immune system as a result of chronic stress arising from their partial (transition to a preschool institution) and / or complete (orphanhood) separation from their mother. Chimpanzees are a biomedical model for the study of the physical, psychosomatic functional state and cognitive activity of a person, which makes it possible to transfer the obtained facts to people and, especially, to a child. Possible reasons for the development of multiple faceted pathology that arose in a chimpanzee cub early separated from the mother and formed as a result of this long-term chronic stress, developed partial social deprivation, hereditary low stress resistance threshold, and gestosis during the female's pregnancy are considered. The relationship between the indicated set of factors and their influence on the developed clinical picture and psychosomatic development of the young in the short and long term is discussed. It is shown that many organs and vital systems, primarily the immune system, can be targeted organs and systems. It is suggested that it is a combination of external and internal factors that could lead to secondary acquired immunodeficiency and multiple organ pathology incompatible with life.

Keywords: children, chimpanzees, separation from the mother, chronic stress, secondary immunodeficiency

Привязанность ребенка к матери – базовая потребность, обуславливающая его выживание. Как показано Д.В. Хариной [1], у организованных детей, т.е. посещающих дошкольные учреждения, уровень заболеваемости выше, чем у детей «домашних». Причины самые различные, однако, с нашей точки зрения, ведущая – это стресс сепарации ребенка от матери при необходимости посещения им дошкольного учреждения. Разрушение системы «мать – ребенок» приводит к развитию длительного хронического стресса у обоих [2], который хронифицируется и ведет к снижению иммунитета и резистентности организма в целом. Хронический стресс нередко формирует лич-

ность со сниженным совладанием (coping) с ним [3] и сопровождается целым комплексом патологических соматических и психологических нарушений.

Вместе с этим часто болеющие дети – это экономическая проблема, так как мать, ухаживая за ребёнком, становится временно нетрудоспособной.

В литературе практически нет медико-психологических и социальных исследований, связанных с исследованием проблемы ранней сепарации ребенка от матери, его устойчивости к заболеваниям, да и проведение подобных экспериментов на детях недопустимо, но они приемлемы на человекообразных обезьянах – шимпанзе, которые

являются естественной биологической «лабораторной моделью человека».

Цель исследования – проведение лонгитюдного анализа последствий раннего сепарирования детеныша шимпанзе от матери.

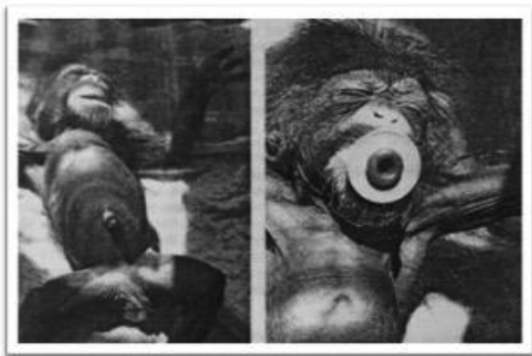
Результаты исследования и их обсуждение

Шимпанзе по кличке Марта родилась здоровым, доношенным детенышем с весом 1750 г от третьей срочной беременности. Ее мать, которая находилась на нижней ступени иерархии группы, обладала неустойчивой психикой, мало контактировала с остальными членами группы, к моменту родов ей было 16 лет (возраст женщины примерно 35–40 лет).

Беременность в целом протекала благополучно. Однако первая ее половина сопровождалась гестозом: повышенной возбудимостью, истериками, обильным слюнотечением, рвотами, изменением пищевых предпочтений и повышенной потребностью в жидкости (предпочитала чай с молоком).

Роды прошли без осложнений. Самка, обработав детеныша, сразу приложила его к груди. Безусловные рефлексы новорожденного шимпанзе (Бабинского, хватательный, сосательный и проч.) соответствовали норме (рисунок).

Следует обратить внимание на то, что антропоиды на 99% биологического, физиологического, психосоциального развития сходны с человеком, что позволяет использовать их в качестве медико-биологической модели при изучении человека, тем более ребенка. Физическое развитие детеныша шимпанзе опережает развитие ребенка, но шимпанзе в возрасте 9–12-летнего по когнитивным возможностям соответствует ребенку 5–6 лет.



Новорожденный детеныш шимпанзе
(*Pan troglodytes*) в возрасте 1 часа
(фото автора)

Детеныш в постнатальном периоде хорошо набирал вес, не болел, физическое и психологическое развитие соответствовало возрасту, но Марта унаследовала от матери повышенную эмоциональную возбудимость. Это свойство характера мало сказывалось на ее поведении, пока она находилась с матерью, но оказалось существенным после сепарации от матери.

Обычно детенышей переводили в «ясли» не раньше 12–15-месячного возраста, когда они сами умели есть твердую пищу, отличали съедобное от несъедобного, удерживали температуру тела вне контакта с матерью и т.д.

Данного детеныша пришлось сепарировать от матери в 8 месяцев (примерно 2 года ребенка) и перевести в ясельную группу, где находились ее трехлетняя сестра – Альфа и «двоюродные» двухлетки самец Степаша и самка Леся. Марта плохо адаптировалась в новом сообществе, мало контактировала со старшими детенышами, часто оставалась одна в отдалении, и к 1,5 годам все чаще проявлялись затаивание, испуг, покорность, тревожность, истеричность, которую частично купировала старшая сестра. Неспособность контактировать со сверстниками формировали социальную депривацию. Такое поведение Марты пугало и травмировало малышей. В результате они начали избегать ее, поддразнивали и пугали, нередко в отношении нее демонстрировали агрессивное поведение. Пришлось социальные отношения в группе детенышей формировать индивидуально, на что ушло почти 4 месяца. После перевода детеныша в общий вольер она старалась избегать совместных игр. К полутора годам у нее проявились черты покорности, она часто тихо сидела одна с испуганным видом в дальнем углу вольера, втянув голову в плечи и обхватив колени или себя руками. Частичная изоляция и наследственные нервозность, тревожность и эмоциональная неустойчивость формировали у Марты отрицательный социальный опыт. В этот период она первый раз перенесла ОРВИ, которые неоднократно повторялись в последующие годы (таблица). На фоне повторяющихся респираторных заболеваний на втором году жизни был диагностирован острый бронхит, который проявлялся и в последующие годы.

Антибактериальная терапия, несмотря на принимаемые меры, привела к нарушению микрофлоры кишечника. В возрасте трех лет у детеныша была диагностирована двусторонняя пневмония, возникли подозрения на острый панкреатит. В возрасте 7 лет при подозрении на кишечную непроходимость была прооперирована.

Характеристика нарастания патологических отклонений у шимпанзе

Этапы	Клиническая картина
Пренатальный период	Без отклонений
Роды	Срочные без осложнений, детеныш сразу приложен к груди
Постнатальный период	Без отклонений
Ранняя сепарация от матери (8 мес.)	Повышенная тревожность
Длительность периода адаптации нормализация поведения (4 мес.)	Затаивание, испуг, покорность, тревожность, социальная депривация
1,5–2 года – первые проявления соматических нарушений	ОРВИ + дисбактериоз, подозрение на панкреатит
2–6 лет	Частичная нормализация психосоциального состояния, ОРВИ, бронхит, пневмония, миокардит, синусовая тахикардия
7 лет	Операция по поводу кишечной непроходимости + диагноз: неспецифический лимфаденит
8–9 лет	Панкреатит, отставание в росте и весе
9–10 лет	Обострения бронхита, пневмония, расстройства стула, увеличение различных групп лимфатических узлов
10–12 лет	Повторные ОРВИ, пиелонефрит
12 лет	Летальный исход

Диагноз не подтвердился, но в корне брыжейки был обнаружен лимфоузел размером 8 на 2 см, а по периферии мелкие лимфоузлы не превышающие 6–10 мм. Был поставлен диагноз – неспецифический лимфаденит и проведен курс консервативной антибактериальной и общеукрепляющей терапии. Послеоперационный период прошел без осложнений.

На протяжении последующих лет неоднократно развивались ОРВИ, повторялись бронхиты, расстройства стула, увеличивались различные группы лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, подмышечных и паховых). Появилось отставание в физическом развитии. К 9 годам она весила 24 кг, при норме 35 кг, а рост составлял 64 см при норме 80–90 см.

В возрасте 12 лет очередная ОРВИ осложнилась клинически подтвержденным пиелонефритом. После проведения курса лечения общее состояние улучшилось, нормализовались картина крови и мочи. Наступила очередная ремиссия, у шимпанзе улучшился аппетит, и она начала прибавлять в весе, но спустя 2 месяца внезапно наступила смерть.

На вскрытии тела шимпанзе, проведенном на кафедре патологической анатомии Медицинского университета им. И.П. Павлова, установлено: острое геморрагическое инфарктирование 17 см тонкой кишки, местный фибринозный перитонит, спайки в брюшной полости, гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов, хронический бронхит, пневмофиброз, эмфизема и ателектазы легких, наличие узлов в ши-

товидной железе. Возраст самки предполагал половое созревание, но менструальный цикл отсутствовал, а маленькая, эластичная, правильно сформированная матка соответствовала 6–7 летнему (подростковому) возрасту.

Причина смерти: интоксикация (стрептококк), паренхиматозная дистрофия печени, почек и миокарда, неспецифическая гиперплазия лимфатических узлов, в том числе и лимфоузлов брыжейки.

В России остро стоит проблема частичной при переходе ребенка в детское дошкольное учреждение или полной – при утрате родителей – ранней сепарации ребенка от матери. Почти 2% от всех детей (406 тыс.) являются сиротами, а каждый десятый растет в детдоме [2], нередко при живых родителях.

По данным психологов разрыв физической, телесной, эмоциональной и психологической связи ребенка с матерью формирует личность с целым комплексом патологических проявлений: от отчаяния до формирования патологического «типа личности «С»» – снижение совладания со стрессами жизни [3]. Длительный стресс превращается в хронический. Он сопровождается целым каскадом гуморальных и соматических изменений вплоть до развития опухолевых процессов, изменения работы многих нейрохимических систем его мозга [4] и экспрессии генов [5].

Неоднократные курсы антибактериальной терапии неизбежно вели к нарушению баланса микроорганизмов кишечника. Как известно, хронические висцеро-ве-

гетативные нарушения сопровождаются большим выбросом кортикостероидов. Вместе с катехоламинами они ухудшают процессы микроциркуляции, вызывая ишемию слизистой оболочки желудка и тонкой кишки. При этом желудочно-кишечная патология у людей нередко сочетается с легочной недостаточностью [6], что было зафиксировано и у шимпанзе. Разрастание лимфоидной ткани могло быть обусловлено не только инфицированием и напряжением иммунной системы, но и стимулированием образования новых кровеносных сосудов в эндотелии сосудов лимфоузлов за счет дополнительного выброса норадреналина. Норадреналин и кортизол, кроме воздействия на системы организма, влияют на нейтрофилы, которые под воздействием гормонов стресса выделяют белки S100A8 и S100A9, а они, в свою очередь, через цепочку биохимических реакций активируют «спящие» опухолевые клетки [7]. Возможной причиной замедления роста и полового созревания у самки могло оказаться снижение выработки соматотропина и тиреотропного гормона в результате длительного хронического стресса, что согласуется с данными [8].

Мать детёныша отличалась повышенной тревожностью, периодической депрессией, а материнский пренатальный стресс (МПС), сопровождаемый гестозом, мог вызывать серию повреждений и у развивающегося плода с неблагоприятными последствиями для ребенка [9]. Повышенная реактивность беременной самки за счет большого выброса кортиколиберина (КРГ) влияла на процессы фетального развития плода, на его метаболизм, что, видимо, и отразилось на предрасположенности к асоциальной неустойчивости, повышенной тревожности и соматическим нарушениям [10–12].

Сильное влияние на метаболизм плода оказывает стресс матери, активируя его программу функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), что, вероятно, повлияло на его метаболизм, иммунный ответ и функционирование сердечно-сосудистой системы. По данным [13] во время беременности КРГ дополнительно производится и плацентой, а его присутствие в амниотической жидкости распознается организмом плода как сигнал бедствия – стресса [14]. Таким образом, произошла суммация пренатального стресса и стресса, вызванного сепарацией.

В экспериментах на макаках-резусах подобного фенотипа выявили изменения в количестве нейронов гиппокампе и ядрах миндалины: регистрировалось увеличение

объема ростральной трети поля СА3 гиппокампа, уменьшение объема ростральной трети СА2 и уменьшение объема добавочного базального ядра миндалины [15]. Повышенную социальную тревожность и унаследованное поведение, вероятно, можно связать с важной ролью миндалины в организации эмоциональной обработки среды, участием СА3 в ассоциативном обучении и СА2 в социальной памяти, а также усилением активности миндалины и СА3 при снижении структуры и функции СА2, что согласуется с данными других авторов.

Кроме сказанного, исследование роли социального статуса женщин показало, что у субъектов, находящихся на низком социальном уровне, изменяются пропорции иммунных клеток, особенно естественных киллеров (NK) и хелперных Т-клеток. Это чревато развитием сердечной патологии, диабета 2 типа и некоторых видов рака не только у женщины, но и ее плода [16]. Вероятно, и этот фактор неблагоприятно повлиял на соматическое состояние детеныша.

Итак, в результате ранней сепарации детеныша оказались неудовлетворенными несколько базовых потребностей. Прежде всего, оказалась неудовлетворенной базовая потребность в общении матери и детеныша, была разорвана биологическая связь в системе «мать – ребенок». Стресс сепарации, унаследованная психоэмоциональная неустойчивость и собственные индивидуальные особенности высшей нервной деятельности детеныша привели к социальной депривации и, как результат, к дефициту общения со сверстниками – важнейшей базовой потребности в период взросления. Дефицит общения способствовал снижению мотивации и ограничению другой базовой потребности – ориентировочно-исследовательской деятельности. Торможение сенсорного восприятия снижало и моторно-двигательную активность.

Так замыкался порочный круг неудовлетворенных потребностей, развившийся в поздний постнатальный период, не связанный с генетическими дефектами, обусловленный первичными факторами – неудовлетворенными базовыми потребностями.

Формирование вторичного иммунодефицита оказалось вторичным фактором. Возникший дефект иммунной системы, ее неспособность справляться с обычными инфекциями привела к множественной органной патологии, не совместимой с жизнью. Органами и системами-мишенями оказались сердечная и легочная системы, кишечник, лимфоузлы, мочеполовая и иммунная системы.

Таким образом, естественная модель развития вторичного иммунодефицита наглядно продемонстрировала формирование вторичного иммунодефицита при ранней сепарации ребенка от матери.

Работа выполнена в рамках госзадания по ПФНИ ГАН (направление 63).

Список литературы

1. Харина Д.В. Сравнительная характеристика заболеваемости по обращаемости детей в возрасте от 0 до 3 лет, посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11–1. С. 80–84.
2. Кузнецова Т.Г., Стружкин М.Л., Родина Е.А. Проблемы и недостатки современной отечественной системы организации работы дошкольных образовательных организаций для детей раннего дошкольного возраста // Педиатр. 2020. Т. 11. № 6. С. 87–97. <https://doi.org/10.17816/PED11687-97>.
3. Боулби Джон. Создание и разрушение эмоциональных связей. Руководство практического психолога. Пер. Старовойтова В.В. М.: Издательство Канон+, 2021. 232 с.
4. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. 2015. Vol. 28. No. 3. P. 179–93.
5. Monk C., Feng T., Lee S., Krupka I., Champagne F.A., Tycko B. Distress during pregnancy: epigenetic regulation of placenta glucocorticoid-related genes and fetal neurobehavior. *Am J Psychiatry*. 2016. Vol. 173. No. 7. P. 705–713. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15091171.
6. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 119–121.
7. Perego M., Tyurin V.A., Tyurina Y.Y., Yellets J., Nacarel T., Lin C., Nefedova Y., Kossenkov A., Liu Q., Sreedhar S., Pass H., Roth J., Vog T., Feldser D., Zhang R., Kagan V.E., Gabrilovich D.I. Reactivation of dormant tumor cells by modified lipids derived from stress-activated neutrophils. *Science Translational Medicine*. *Sci Transl Med*. 2020. Vol. 2. No 12. P. 572. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5817. PMID: 332685.
8. Jansen M.A., Kiefte-de Jong, J.C., Gaillard, R., Escher J.C., Hofman A., Jaddoe V.W., Moll H.A., Hooijkaas H., Moll H.A. Growth Trajectories and Bone Mineral Density in Anti-Tissue Transglutaminase Antibody-positive Children: The Generation R Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015. Vol. 13. No. 5. P. 913–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.032.
9. Udagawa J., Hino K. Impact of Maternal Stress in Pregnancy on Brain Function of the Offspring. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016. Vol. 71. No. 3. P. 188–194. DOI: 10.1265/jjh.71.188 PMID: 27725421.
10. Rakers F., Rupperecht S., Dreiling M., Bergmeier Ch., Witte O.W., Schwab M. Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017, Vol. 117. P. 1–13. DOI: 10.1016/j.neubiorev.
11. Van Bodegom M., Homberg J. R., Henckens M. Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front Cell Neurosci*. Vol. 2017. No. 11. P. 87–90. DOI: 10.3389/fncel.2017.00087.
12. Korja R., Nolvi S., Grant K.A., McMahon C. The Relations Between Maternal Prenatal Anxiety or Stress and Child's Early Negative Reactivity or Self-Regulation: a Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017. Vol. 48. No. 6. P. 851–869. DOI: 10.1007/s10578-017-0709-0 PMID: 28124273.
13. Yang N., Ray D.W., Matthews L.C. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids*. 2012. Vol. 77. No. 11. P. 1041–1049. DOI: 10.1016/j.steroids.
14. Lipton L.R., Brunst K.J., Kannan S., Ni Y.-M., Ganguri H.B., Wright R.J., Enlow M.B. Associations among prenatal stress, maternal antioxidant intakes in pregnancy, and child temperament at age 30 months. *J. Dev Orig Health Dis*. 2017. Vol. 8. No. 6. P. 638–648. DOI: 10.1017/S2040174417000411.
15. Villard J., Bennett J.L., Bliss-Moreau E., Capitano J.P., Fox N.A., Amaral D.G., Lavenex P. Structural differences in the hippocampus and amygdala of behaviorally inhibited macaque monkeys. *J. Hippocampus*. 2021. Vol. 8. P. 858–868. DOI: 10.1002/hipo.23329.
16. Snyder-Mackler N., Sanz J., Kohn J.N., Brinkworth J.F., Morrow S., Shaver A.O., Grenier J.C., Pique-Regi R., Johnson Z.P., Wilson M.E., Barreiro L.B., Tung J. Social status alters immune regulation and response to infection in macaques. *J. Science*. 2016. Vol. 25; 354(6315). P. 1041–1045. PMID: 27885030.