

УДК 618.7-06+159.96: 611.814.1/.3+616.45]-053.2
DOI: 10.26435/UC.V012 (39).739

А.В. Дубовая, Т.Л. Ряполова, С.Я. Ярошенко, И.А. Ольховик

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВУЮ СИСТЕМУ У ДЕТЕЙ

Окружающей средой для развивающегося эмбриона во время беременности является материнский организм. После рождения ребенка мать не перестает осуществлять защитную роль между внешним миром и растущим, совершенствующимся организмом ребенка. И если функция источника питания завершается сравнительно быстро и может быть относительно безопасно замещена благодаря достижениям современной детской нутрициологии, то обучающая и поддерживающая роль матери продолжительна и незаменима.

Начиная со второй половины XX века в детской психологии развивается так называемая «теория привязанности», основы которой заложены английским психиатром и психоаналитиком Джоном Боулби. Согласно этой теории, для нормального развития ребенку нужен «значимый взрослый», то есть человек, который станет опорой для исследования окружающего мира, создаст чувство уверенности и защиты. Только в таких условиях возможно успешное социальное, эмоциональное и когнитивное развитие. Значимый взрослый, особенно при его чувствительности к сигналам ребенка, дает малышу возможность развить базовое доверие к миру и уверенность в себе для исследовательских попыток. Чаще всего таким значимым взрослым является мать. В случае возникновения деформаций взаимоотношений в диаде «значимый взрослый (мать) - ребенок» происходит комплекс изменений, повреждающий развитие ребенка и приводящий к задержке онтогенеза по различным направлениям (физическое, нервно-психическое, эмоциональное развитие и т.д.). Лишение же родительской опеки создает самые неблагоприятные условия для дальнейшего процветания ребенка. Материнская депривация (сама по себе и, особенно, усугубленная институализацией, то есть помещением ребенка в закрытый коллектив), является мощным психо-эмоциональным стрессором, длительно воздействующим на психику ребенка и нарушающим формирование его как личности. Участие же лимбической

системы в этом процессе запускает изменения регуляторных механизмов и основной стресс-реализующей системы - оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН).

Эта нейробиологическая система представляет собой совокупность желез внутренней секреции, деятельность которой имеет сложную многоуровневую структуру, основанную на прямых и реципроктных регуляторных связях. Кроме взаиморегулирующих воздействий между компонентами ГГН оси, на её деятельность также влияют отношения с другими регуляторными системами организма: нервной, иммунной. Именно их баланс позволяет организму достигать состояния гомеостаза или обеспечивать аллостатические изменения. В частности, активность компонентов ГГН системы повышается в ответ на воздействие различных стрессоров, как физических, так и психологических, запуская гормональный каскад: кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), или кортиколиберин, выделяемый паравентрикулярным ядром гипоталамуса, который усиливает продукцию адренотропного гормона (АКТГ) гипофизом, который, в свою очередь, вызывает увеличение уровней гормонов коры надпочечников (из которых наиболее выраженным действием в качестве гормона стресса у человека обладает кортизол). Ось ГГН связана структурными и функциональными связями с рядом других ключевых структур мозга: центральным ядром миндалин (участвует в обнаружении угрозы, имеет косвенные связи с ГГН системой через ложе ядра терминальной полоски и прямые связи (через голубое пятно) с системой норадреналина, имеющей решающее значение для поддержки реагирования на тревогу и страх), медиальной префронтальной корой (участвует в ингибирующем контроле, исполнительном когнитивном функ-

© А.В. Дубовая, Т.Л. Ряполова, С.Я. Ярошенко,
И.А. Ольховик, 2021
© Университетская Клиника, 2021

ционировании, особенно в модуляции эмоций и гормонов стресса - кортизола и адреналина) и гиппокампом (участвует в преобразовании опыта в память) [1, 2].

Глюкокортикоиды (ГК, кортизол у человека и обезьян, кортикостерон у грызунов) оказывают множество эффектов, выраженность которых в головном мозге зависит от уровней самих этих гормонов. Так, невысокий уровень ГК задействует в основном минералокортикоидные рецепторы (МР), а их высокие уровни активизируют более специфичные глюкокортикоидные рецепторы (ГР). Следует отметить, что в разных участках мозга преобладают разные виды рецепторов (МР и ГР), что объясняет их разную реакцию на стресс. Минералокортикоидные рецепторы обеспечивают баланс нейротрансмиттеров в нейронах в период «спокойного функционирования» (гомеостатический баланс), глюкокортикоидные же задействуются при реагировании на стресс и восстановлении к «дострессовому» уровню функционирования после его завершения (преимущественно аллостатическая роль). При этом, система ГР имеет достаточно небольшой запас возможностей, оптимально функционируя только в ответ на острые, кратковременные стрессоры. Хронический, длительный стресс подавляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Следует подчеркнуть, что функционирование системы ГН изменяется в процессе взросления ребенка и претерпевает ряд периодов. В частности, в нейроэндокринологии существует понятие гипореактивного периода стресса (ГРПС), то есть периода, в течение которого наблюдается заметное отсутствие реакции оси ГН на внешние стрессоры. У грызунов этот период занимает первые 2 недели, которые, как считается, соответствуют заключительному триместру беременности и раннему послеродовому периоду у людей. Однако, данные ряда исследователей позволяют говорить о более широком диапазоне ГРПС у людей, вплоть до пубертатного возраста [3-6]. Так, J. Jansen и соавт. [4] сообщили о снижении реакций кортизола на острый стресс у здоровых детей в возрасте 0-2 лет (особенно в течение первых 6 месяцев и в большей степени для физических стрессоров). Следующий возрастной период (до 6 лет), напротив, сопровождается повышенной реакцией кортизола [5]. В подростковом возрасте отмечается второй пик реакции кортизола [5], в большей степени - на психосоциальные стрессоры [7]. Период гипореактивности наблюдается также у животных и совпадает с наиболее активным развитием нейрональных связей, участвующих в обучении, памяти и стрессоустойчивости. Наличие высоких уровней глюкокортикоидов в этот

период может негативно повлиять на их развитие. Существует мнение, что у людей ГРПС может длиться вплоть до подросткового возраста (из-за эволюционных влияний, которые позволяют детям использовать отношения с родителями и другими поддерживающими взрослыми для модуляции стресса в течение гораздо более длительного времени для развития мозга и поведения). Кроме того, адекватное развитие в период гипореактивности обеспечивается наличием взрослого, обеспечивающего своеобразную «буферную» антистрессовую роль. И нарушение привязанности, так же как неспособность воспитателя служить регулятором стресса (пока ребенок не научится грамотно управлять стрессорами) может иметь негативные последствия в виде дисрегуляции ГН системы и последующего дизонтогенеза (как физического, так и психического) [2].

Степень выраженности нарушений, вызванных воздействием стресса у детей, зависит от возрастного периода. Так, на животных моделях (грызуны) было показано, что разлука с матерью в течение первых 1-2 недель жизни оказывает наибольшее влияние. Одним из объяснений может быть воздействие на метилирование гена ГР, опосредованное материнским облилизыванием и уходом. Метилирование гена ГР приводит к его инактивации и недоступности для модуляции стресса. Отсутствие материнской заботы или ее дефицит приводит к большему метилированию и, следовательно, снижает транскрипцию гена ГР, уменьшая их количество [2]. Своевременная активация и деактивация систем реагирования на стресс позволяют организму успешно справиться с угрозой и вернуться к нормальному функционированию. Ненормальная или патологическая реакция на стресс может представлять собой неспособность активировать или деактивировать ось ГН, что приводит к неспособности справиться с потенциально опасным для жизни стрессором и длительному воздействию глюкокортикоидов. Это, в свою очередь, может иметь долгосрочные последствия для поведения, памяти и уязвимости к психическим заболеваниям [8].

В норме у человека, так же, как у других животных, ведущих дневной образ жизни, профиль выработки глюкокортикоидов согласуется с предполагаемой активностью: относительно высокие уровни выработки кортизола после пробуждения с последующим пиком примерно через 30 минут и быстрым снижением в течение следующих 1-2 часов, после чего уровни снижаются более медленно в течение оставшейся части дня, до минимума перед сном. Подобный ритм устанавливается уже к трехмесячному

возрасту. Секреция кортизола в ответ на стресс достигает пикового уровня через 20-40 минут и возвращается к исходному уровню после разрешения стрессовой ситуации. В дополнение к реакции на стресс, кортизол секретируется в течение дня в виде пульсирующего ультрадианного ритма, накладывающегося на основной циркадный ритм.

Следует отметить, что функция ГН системы очень пластична и весьма чувствительная к воздействию различных неблагоприятных факторов. Причем модулируется не только базовый уровень гормонов, но и ответ на стрессоры. Так, повреждающим действием обладают пре-, пери- и постнатальные проблемы. В частности, показано, что материнский стресс, тревога и депрессия во время беременности, а также депрессия в течение всей жизни матери, ненадежная привязанность матери к ребенку и повышенный психосоциальный риск ассоциированы с повышенной реакцией кортизола на стресс при неблагоприятных условиях [9]. Также на выработку кортизола влияют вредные привычки матери. S.W. Jacobson и соавт. [10] и D.W. Haley и соавт. [11] выявили, что у 6-месячных младенцев и 11-18-месячных детей употребление алкоголя матерью повышает реактивность кортизола; а P. Schuetze и соавт. [12] показали, что никотинозависимость матери во время беременности положительно коррелирует с реактивностью кортизола в возрасте 7 месяцев. При этом, Magnano C. L. и соавт. [13], Ramsay D.S. и соавт. [14], Oberlander T.F. и соавт. [15] обнаружили низкий уровень кортизола у детей младшего возраста (новорожденных и 2-месячных), подвергшихся воздействию алкоголя, табака или кокаина [7]. Аналогичным образом, более низкие исходные уровни кортизола были зарегистрированы у детей, подверженных риску антисоциального поведения [16], а также у взрослых с расстройством поведения, антисоциальным расстройством личности и на животных моделях аномальной агрессии [17]. Подростки и взрослые женщины, ставшие жертвами сексуального насилия в детстве, имеют аномальные уровни КРГ и АКТГ [18, 19]. Гиперкортицизм в последнее время считается типичным проявлением депрессии, а гипокортицизм - посттравматического стрессового расстройства [7].

В то же время не менее выраженным по своему воздействию фактором является хронический стресс, связанный с материнской депривацией. Изучением показателей кортизола у детей, лишенных материнской опеки, занимались многие, как отечественные, так и зарубежные, авторы. Выявленные изменения часто диаметрально противоположны. Вероятно, это свя-

зано с особенностями методологии исследований (различные возраст и продолжительность пребывания в интернатных учреждениях), но в одном постулате все, кто изучал данный контингент детского населения, едины: лишение ребенка материнской заботы является сильнейшим неблагоприятным фактором, нарушающим функционирование детского организма и повреждающим регуляторные системы (прежде всего – ГН).

Так, в своей книге «Психология стресса» Роберт Сапольски [20] приводит данные исследования с участием детей, усыновленных больше чем через год после пребывания в румынских приютах, которое показало, что чем дольше ребенок пробыл в приюте, тем выше у него уровень глюкокортикоидов в состоянии покоя. Долотова Н.В. в своей диссертации пишет: «...более выраженное и длительное преобладание симпатических влияний, перенапряжение регуляторных механизмов вегетативной нервной системы, повышенная концентрация холестерина и триглицеридов на фоне увеличения концентрации адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола ... в сочетании с негативными характеристиками эмоционального статуса свидетельствует о наличии хронической стрессовой реакции у воспитанников домов ребенка» [21]. В то же время, Е.А. Воробьева выявила, что у институализированных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы определяются фазовые изменения уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в сыворотке крови: более высокие показатели в раннем возрасте отражают напряжение системы ГН, которые в дошкольном возрасте сменяются низким содержанием указанных гормонов, что расценено автором как истощение нейроэндокринной регуляции. Следует отметить, что данные изменения сочетались со стабильно сниженным эмоциональным статусом, а также с соответствующими изменениями вегетативной регуляции и снижением уровня Р-эндорфинов (у дошкольников) [22].

Многие зарубежные исследования, проведенные как на детях, которые находятся в условиях институализации, так и на помещенных в фостерные семьи или усыновленных, выявили «притупление» (сглаженность) суточной активности оси ГН. У детей младшего возраста, которые испытали серьезное пренебрежение со стороны воспитателей во время институализации [23, 24] и в двух выборках приемных детей дошкольного возраста наблюдался низкий или отсутствующий утренний пик кортизола в слюнных железах и низкие его уровни в течение дня [25]. Подобные изменения, характер-

ные для приемных детей, с необычно высоким вечерним уровнем кортизола, также были зарегистрированы у взрослых с аффективными расстройствами и у взрослых, переживающих длительный стресс [1]. Это говорит о снижении регуляции в этой системе из-за хронического воздействия стрессоров и отсутствия адекватных адаптивных изменений при повышенной функции оси ГГН [1]. Carlson M., Earls F. [23] также выявили, что дети, живущие в детских домах, демонстрировали более низкий утренний уровень выработки кортизола и притупленный дневной ритм. Однако через несколько лет после ухода из детского дома дневной уровень кортизола был высоким [26]. Видимо, изменения активности ГГН оси зависят от таких факторов, как возраст депривации и ее продолжительность, личностные особенности ребенка и условия в которых он находится. Например, отсутствие воспитателя и жестокое обращение были связаны с различными моделями выработки кортизола. Cicchetti D. и Rogosch F. A. обнаружили, что дети с интернализирующей симптоматикой, которые подвергались жестокому обращению, демонстрировали более высокие уровни кортизола в течение дня [27].

Bruce J. и соавт. разделили детей на группы с высокими ($>0,60$ г/дл), средними ($0,30-0,60$ г/дл) и низкими ($<0,30$ г/дл) утренними уровнями кортизола, основываясь на значениях верхнего и нижнего квартилей для общей выборки. В общей сложности 32% приемных детей были классифицированы как имеющие низкие уровни утреннего кортизола, в то время как в контрольной группе таковых было только 14%. Напротив, у 61% детей контрольной группы был средний уровень утреннего кортизола. У приемных детей средние показатели зафиксированы только в 42% случаев [2]. Подобные результаты получили также M. Dozier и соавт., классифицировавшие детей на группы с высоким, средним и низким уровнем кортизола на основе экстремальных значений при утренних, дневных или ночных сборах кортизола (>2 SD выше среднего в контрольной группе как высокие; <1 SD -низкие): 38% и 18% приемных детей показали низкий и высокий уровни кортизола, по сравнению с 14% и 11% в контрольной группе [26].

María G. Kroupina и соавт. также обнаружили, что у 82% детей, усыновленных из стран Восточной Европы, имели базовый уровень кортизола при пробуждении ниже уровня референтных групп, однако отрицательный наклон дневной кривой был сохранен. Дети, живущие в интернатных учреждениях, также демонстрируют нарушения суточных ритмов кортизола с более низким его утренним уровнем [26, 28]. Подоб-

ные изменения могут как отражать наступление дистресса с истощением регуляторных возможностей, так и быть причиной различных метаболических нарушений: вегетативных, иммунных, нейротрансмиттерных, с развитием задержки развития, так называемого синдрома «неспособности процветать» (англ. Failure To Thrive). В данном случае, как правило, органических причин или недостаточного питания, которые могли бы объяснить задержку развития, не наблюдается, а механизм развития обусловлен прежде всего хроническим стрессом, связанным с материнской депривацией и институализацией.

Kertes D.A. и соавт. [29] предлагают считать задержку роста чувствительным показателем степени неблагоприятных условий, с которыми сталкиваются дети до усыновления. María G. Kroupina и соавт. [28] обнаружили, что дети, у которых была большая степень задержки роста при поступлении, показали более высокие значения утреннего кортизола при последующем наблюдении. Авторы сопоставили свои результаты с данными, полученными Johnson A.E. и соавт. [30], которые обнаружили, что сглаженный суточный ритм с низким уровнем утреннего кортизола у детей в возрасте семи лет и примерно через пять лет после усыновления, был связан с задержкой роста при усыновлении. В то же время Kertes D.A. и соавт. [29] отметили повышенный утренний кортизол у десятилетних детей с задержкой роста при усыновлении. Авторы склонны объяснять задержку роста аллостатической нагрузкой у детей раннего возраста и различными паттернами функционирования оси ГГН в разные возрастные периоды [28].

Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов приводит к остановке роста. Это действие происходит быстрее, чем увеличение веса [31]. Исходя из вышеперечисленных результатов, весьма интересным представляется исследование, проведенное международной группой авторов в детских домах Одессы и Белгород-Днестровского [32]. Авторы разделили изучаемый контингент детей на три группы: две группы воспитанников домов ребенка (с временным и постоянным отставанием в развитии) и детей, воспитываемых в семьях. Было обнаружено значимое влияние на суточную продукцию кортизола таких факторов, как время (снижение суточного уровня кортизола в течение дня) и группа (среднесуточный уровень кортизола был выше у детей с временной задержкой роста, воспитываемых в учреждениях, чем у институализированных детей с хронической задержкой роста и детей из семей). Графически представленные данные этого исследования достаточно показательны (см. рис.).

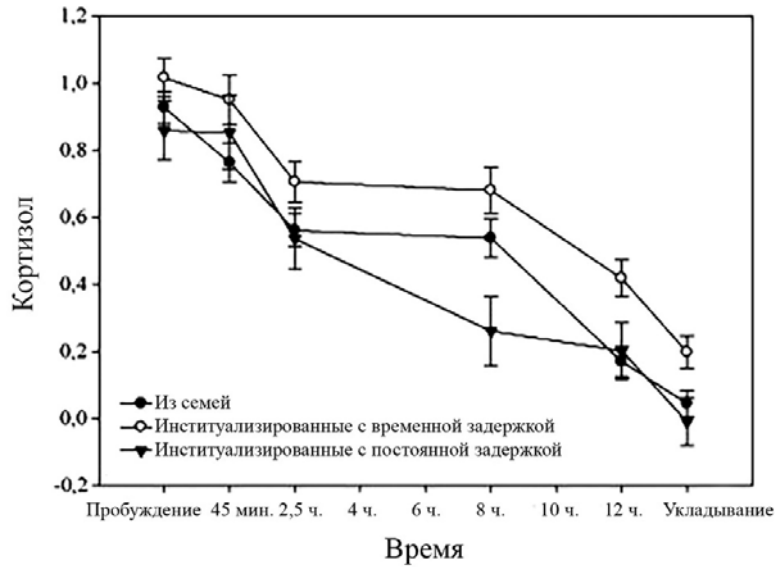


Рис. Суточный ритм кортизола у институализированных детей с временной задержкой развития (белый круг), постоянной задержкой развития (закрашенный треугольник) и детей из семей (закрашенный круг) [32]

Из графика видно, что у обеих групп институализированных детей отмечается сглаженный ритм выработки кортизола с более высоким его уровнем при пробуждении у детей с временной задержкой развития и более низким - у детей с хронической задержкой развития. Однако, уже через 45 минут после пробуждения уровень кортизола у детей с хронической задержкой развития повышается и в большинстве последующих проб остается повышенным по сравнению с детьми из семей, снижаясь только в вечернее время. Уровни кортизола у детей с временной задержкой развития во все временные периоды превышают показатели контрольной группы [32].

Соответствующие изменения, характерные для подобного «токсического» стресса, выявлены также на животных моделях: нарушения материнского ухода в значительной степени соотносились со сглаженностью суточного ритма кортизола [1].

Как результат дети, усыновленные из учреждений по уходу за детьми, часто проявляют физические, когнитивные, социальные и эмоциональные нарушения при усыновлении. Особенно чувствительны к воздействию институционального воспитания когнитивные способности, внимание/импульсивность и внешние поведенческие проблемы [28].

Ряд исследований, проведенных с использованием моделей разлучения матерей с грызунами показали долгосрочные последствия разрушительного ухода за детьми на функционирование оси ГГН [2]. Однако сообщения о том, что

психосоциальное вмешательство может нормализовать реакцию на стресс в уязвимых группах, свидетельствуют о том, что функция ГГН оси в детстве гораздо более пластична [7]. Утренние значения кортизола значительно увеличились через 6 месяцев после устройства ребенка в семью [28]. В рандомизированном контролируемом исследовании у приемных детей в возрасте 15-24 месяцев, участвовавших в программе вмешательства на основе формирования привязанности, уровень кортизола был сопоставим с таковым у детей, воспитывающихся в родных семьях, в то время как контрольная группа приемных детей имела значительно более высокие базовые уровни этого гормона [7].

Многочисленные исследования показывают, что резкое улучшение окружающей обстановки, связанное с усыновлением, приводит к значительному улучшению здоровья, роста и общего развития детей после институционализации [28]. Наблюдается так называемые «догоняющие» рост и развитие. В большей степени это зависит от того, насколько эффективно развивается привязанность в новой диаде «ребенок-значимый взрослый», насколько новый значимый взрослый сможет реализовать свою роль «буфера», защищающего ребенка от внешних стрессоров, преломляющего их, дающего возможность адекватно восстановить свои функции, избавиться от негативных последствий и полноценно развиваться оси ГГН под воздействием умеренных повседневных угроз и стрессоров. В такой ситуации отзывчивый и поддерживающий взрослый (воспитатель, родные или

приемные родители или другие лица) становится внешним продолжением системы регуляции стресса ребенка и может оказать выраженное долгосрочное воздействие на развитие ребенка [2]. И наоборот, отсутствие отзывчивого опекуна может привести к значительной дисрегуляции реакции ГН оси с последующим угнетением как физического так и нервно-психического развития. Так, Gunnar M.R. и Donzella B. [33] сообщили, что дети, демонстрирующие небезопасные отношения привязанности, с большей вероятностью демонстрируют повышение уровней кортизола, когда они сталкиваются с умеренно стрессовыми событиями (например, прививки или приближение незнакомца), по сравнению с детьми с более безопасными отношениями привязанности [1]. Следовательно, простое помещение ребенка в условия приемной семьи может оказаться недостаточным, требуется также обучение опекунов навыкам отзывчивого, поддерживающего поведения [2]. Так, родительские программы, основанные на теории привязанности показали свои возможности снижать стресс родителей, интернализацию ребенка и экстернализацию его поведения, уменьшать проблемы со сном и чрезмерный плач [34].

Исследования на грызунах также свидетельствуют о том, что возможно устранение ранних неблагоприятных последствий для развития нервной системы посредством введения внешнего источника регуляции стресса. Одним из ярких примеров применения такого подхо-

да в учреждениях закрытого типа (дома ребенка, детский дом) являются результаты, полученные в исследованиях, проводимых группой ученых St. Petersburg-USA Orphanage Research Team [35]. Изменения среды и обучение персонала, примененные авторами, позволили в значительной степени нормализовать поведение детей и восстановить их физическое и нервно-психическое развитие, обеспечив догоняющий рост по основным линиям.

Впрочем, изменения суточных ритмов кортизола и степень его влияния на развитие ребенка могут также быть обусловлены другими причинами, такими как индивидуальные особенности нейрональной структуры, цитокиновый баланс, эпигенетические модификации [34]. В частности, крайне интересным представляется информация об эпигенетической модификации рецепторного аппарата глюкокортикоидной и нейротрофической систем, а также системы «гормон роста - соматомедины» в плане понимания патогенеза задержки развития у депривированных детей.

Таким образом, система регуляции стресса в процессе онтогенеза очень пластична и ранима, ранний опыт оказывает значительное влияние на развитие ребенка в целом и на формирование его нейрональных структур в частности. Уровни выработки кортизола изменяются под воздействием различных факторов и могут быть модифицированы внешними воздействиями.

А.В. Дубовая, Т.Л. Ряполова, С.Я. Ярошенко, И.А. Ольховик

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВУЮ СИСТЕМУ У ДЕТЕЙ

В статье с точки зрения теории привязанности обсуждаются изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при хроническом стрессе, вызванном материнской депривацией и институализацией.

В начале статьи обсуждаются общие закономерности функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ритмы синтеза кортизола в состоянии покоя и при воздействии стрессоров. Отражены данные о высокой вероятности дисрегуляции синтеза кортизола при воздействии неблагоприятных факторов: анте-, пери- и постнатальных. В частности - изменения профиля синтеза кортизола при нарушениях взаимоотношений в диаде «мать-ребенок».

В статье подробно освещены данные, полученные отечественными и зарубежными авторами, изучавшими состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, находящихся под

воздействием материнской депривации: как институализированных, так и находящихся в приемных семьях или усыновленных. Показано, что у депривированных детей изменения уровня кортизола могут быть как в сторону повышения, так и в сторону снижения. Приводятся данные, полученные Е.А. Воробьевой, о фазовом характере изменений адренокортикотропного гормона и кортизола с более высокими показателями в раннем возрасте, отражающими напряжение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сменяющимися в дошкольном возрасте их низким содержанием. При этом, авторы акцентируют внимание, что наиболее частым вариантом изменений, описанных в литературе, является «притупление» (сглаженность) кривой синтеза кортизола с более низкими утренними показателями и более высокими - вечернего. Подобные изменения характерны для взрослых, находящихся в состоянии хроническо-

го стресса. Авторы анализируют также данные о связи институционализации, задержки физического развития и показателей кортизола, полученные Natasha A. Dobrova-Krol и соавт.

В завершение обсуждается влияние значимого взрослого, как внешнего источника регуляции стресса, на основе результатов, полученных на животных моделях, в исследованиях с участием приемных детей и в рамках St. Petersburg-USA Orphanage Research

Team и другими исследователями. Авторы приходят к выводу о высокой пластичности и ранимости системы регуляции стресса в процессе онтогенеза, что внешние воздействия могут как повредить её, так предотвратить неблагоприятное влияние различных факторов.

Ключевые слова: стресс, кортизол, материнская депривация, теория привязанности.

A.V. Dubovaya, T.L. Ryapolova, S.Ya. Iaroshenko, I.A. Olkhovik

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

EFFECT OF MATERNAL DEPRIVATION ON THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN CHILDREN

The article discusses changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic stress caused by maternal deprivation and institutionalization from the point of view of attachment theory.

At the beginning of the article, the general regularities of the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the basic rhythms of cortisol synthesis and changes under the influence of stressors are discussed. The data of the high probability of dysregulation of cortisol synthesis under the influence of adverse factors: ante-, peri- and postnatal are reflected. In particular, changes in the profile of cortisol synthesis in disorders of the relationship in the "mother-child" dyad.

The article describes in detail the data obtained by domestic and foreign authors who studied the hypothalamic-pituitary-adrenal axis state in children under maternal deprivation: institutionalized, in foster care or adopted. It is shown that in deprived children, cortisol can be both increased and decreased. The data obtained by E. A. Vorobyova, on the phase character of changes in adrenocorticotrophic hormone and cortisol with higher levels at

an early age, reflecting the tension of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, followed by their low content in preschool age. At the same time, the authors emphasize that the most frequent variant of changes described in the literature is blunting of the cortisol curve with low morning level and high - in the evening. Such changes are typical for adults who are in a state of chronic stress. The authors also analyze data on the relationship between institutionalization, physical stunt and cortisol level obtained by Natasha A. Dobrova-Krol et al.

Finally, the significant influence of an adult as an external source of stress regulation is discussed, based on the results obtained in animal models and in studies involving foster children by the St. Petersburg-USA Orphanage Research Team and other researchers. The authors conclude that the stress regulation system is highly flexible and vulnerable in the process of ontogenesis, and that external influences can both damage it and prevent the adverse influence of various factors.

Key words: stress, cortisol, maternal deprivation, attachment theory.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher P.A., Stoolmiller M. Intervention effects on foster parent stress: associations with child cortisol levels. *Dev Psychopathol.* 2008; 20 (3): 1003-1021. doi: 10.1017/S0954579408000473
2. Fisher P.A., Gunnar M.R., Dozier M., Bruce J., Pears K.C. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1094: 215-225. doi: 10.1196/annals.1376.023
3. Sapolsky R.M., Meaney M.J. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res.* 1986; 396 (1): 64-76. doi: 10.1016/s0006-8993 (86)80190-1
4. Jansen J., Beijers R., Riksen-Walraven M., de Weerth C. Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35 (3): 329-338. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.008
5. Gunnar M.R., Talge N.M., Herrera A. Stressor paradigms in developmental studies: what does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34 (7): 953-967. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.010
6. Watamura S.E., Donzella B., Alwin J., Gunnar M.R. Morning-to-afternoon increases in cortisol concentrations for

REFERENCES

1. Fisher P.A., Stoolmiller M. Intervention effects on foster parent stress: associations with child cortisol levels. *Dev Psychopathol.* 2008; 20 (3): 1003-1021. doi: 10.1017/S0954579408000473
2. Fisher P.A., Gunnar M.R., Dozier M., Bruce J., Pears K.C. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1094: 215-225. doi: 10.1196/annals.1376.023
3. Sapolsky R.M., Meaney M.J. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res.* 1986; 396 (1): 64-76. doi: 10.1016/s0006-8993 (86)80190-1
4. Jansen J., Beijers R., Riksen-Walraven M., de Weerth C. Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35 (3): 329-338. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.008
5. Gunnar M.R., Talge N.M., Herrera A. Stressor paradigms in developmental studies: what does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34 (7): 953-967. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.010
6. Watamura S.E., Donzella B., Alwin J., Gunnar M.R. Morning-to-afternoon increases in cortisol concentrations for

- infants and toddlers at child care: age differences and behavioral correlates. *Child Dev.* 2003; 74 (4): 1006-1020. doi: 10.1111/1467-8624.00583
7. Hunter A.L., Minnis H., Wilson P. Altered stress responses in children exposed to early adversity: a systematic review of salivary cortisol studies. *Stress.* 2011; 14 (6): 614-626. doi: 10.3109/10253890.2011.577848
 8. de Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (6): 463-475. doi: 10.1038/nrn1683
 9. Meaney M.J., Szyf M., Seckl J.R. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med.* 2007; 13 (7): 269-277. doi: 10.1016/j.molmed.2007.05.003
 10. Jacobson S.W., Bihun J.T., Chiodo L.M. Effects of prenatal alcohol and cocaine exposure on infant cortisol levels. *Dev Psychopathol.* 1999; 11 (2): 195-208. doi: 10.1017/s0954579499002011
 11. Haley D.W., Handmaker N.S., Lowe J. Infant stress reactivity and prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30 (12): 2055-2064. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00251.x
 12. Schuetz P., Lopez F.A., Granger D.A., Eiden R.D. The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7-month-old infants. *Dev Psychobiol.* 2008; 50 (8): 819-834. doi: 10.1002/dev.20334
 13. Magnano C.L., Gardner J.M., Karmel B.Z. Differences in salivary cortisol levels in cocaine-exposed and noncocaine-exposed NICU infants. *Dev Psychobiol.* 1992; 25 (2): 93-103. doi: 10.1002/dev.420250203
 14. Ramsay D.S., Bendersky M.I., Lewis M. Effect of prenatal alcohol and cigarette exposure on two- and six-month-old infants' adrenocortical reactivity to stress. *J Psychiatr Psychol.* 1996; 21 (6): 833-840. doi: 10.1093/jpepsy/21.6.833
 15. Oberlander T.F., Jacobson S.W., Weinberg J., Grunau R.E., Molteno C.D., Jacobson J.L. Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34 (4): 681-692. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01137.x
 16. Brotman L.M., Gouley K.K., Huang K.Y., Kamboukos D., Fratto C., Pine D.S. Effects of a psychosocial family-based preventive intervention on cortisol response to a social challenge in preschoolers at high risk for antisocial behavior. *Archives of General Psychiatry.* 2007 Oct; 64 (10): 1172-1179. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1172
 17. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30 (3): 292-303. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.005
 18. De Bellis M.D., Chrousos G.P., Dorn L.D., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78 (2): 249-255. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106608
 19. Heim C., Newport D.J., Bonsall R., Miller A.H., Nemeroff C.B. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (4): 575-581. doi: 10.1176/appi.ajp.158.4.575
 20. Сапольски Р. Психология стресса. Спб.: Питер; 2015. 480.
 21. Долотова Наталья Васильевна. Состояние здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка : диссертация .. кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Долотова Наталья Васильевна; [Место защиты: ГОУВПО "Ивановская государственная медицинская академия"].- Иваново, 2006.- 156 с.
 22. Воробьева Елена Анатольевна. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах, профилактика его нарушений : диссертация .. доктора медицинских наук : 14.00.09 / Воробьева Елена Анатольевна; [Место защиты: ГОУВПО "Ивановская государственная медицинская академия"].- Иваново, 2009.- 352 с.
 23. Carlson M., Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institution-
 - infants and toddlers at child care: age differences and behavioral correlates. *Child Dev.* 2003; 74 (4): 1006-1020. doi: 10.1111/1467-8624.00583
 7. Hunter A.L., Minnis H., Wilson P. Altered stress responses in children exposed to early adversity: a systematic review of salivary cortisol studies. *Stress.* 2011; 14 (6): 614-626. doi: 10.3109/10253890.2011.577848
 8. de Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (6): 463-475. doi: 10.1038/nrn1683
 9. Meaney M.J., Szyf M., Seckl J.R. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med.* 2007; 13 (7): 269-277. doi: 10.1016/j.molmed.2007.05.003
 10. Jacobson S.W., Bihun J.T., Chiodo L.M. Effects of prenatal alcohol and cocaine exposure on infant cortisol levels. *Dev Psychopathol.* 1999; 11 (2): 195-208. doi: 10.1017/s0954579499002011
 11. Haley D.W., Handmaker N.S., Lowe J. Infant stress reactivity and prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30 (12): 2055-2064. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00251.x
 12. Schuetz P., Lopez F.A., Granger D.A., Eiden R.D. The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7-month-old infants. *Dev Psychobiol.* 2008; 50 (8): 819-834. doi: 10.1002/dev.20334
 13. Magnano C.L., Gardner J.M., Karmel B.Z. Differences in salivary cortisol levels in cocaine-exposed and noncocaine-exposed NICU infants. *Dev Psychobiol.* 1992; 25 (2): 93-103. doi: 10.1002/dev.420250203
 14. Ramsay D.S., Bendersky M.I., Lewis M. Effect of prenatal alcohol and cigarette exposure on two- and six-month-old infants' adrenocortical reactivity to stress. *J Psychiatr Psychol.* 1996; 21 (6): 833-840. doi: 10.1093/jpepsy/21.6.833
 15. Oberlander T.F., Jacobson S.W., Weinberg J., Grunau R.E., Molteno C.D., Jacobson J.L. Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34 (4): 681-692. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01137.x
 16. Brotman L.M., Gouley K.K., Huang K.Y., Kamboukos D., Fratto C., Pine D.S. Effects of a psychosocial family-based preventive intervention on cortisol response to a social challenge in preschoolers at high risk for antisocial behavior. *Archives of General Psychiatry.* 2007 Oct; 64 (10): 1172-1179. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1172
 17. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30 (3): 292-303. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.005
 18. De Bellis M.D., Chrousos G.P., Dorn L.D., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78 (2): 249-255. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106608
 19. Heim C., Newport D.J., Bonsall R., Miller A.H., Nemeroff C.B. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (4): 575-581. doi: 10.1176/appi.ajp.158.4.575
 20. Sapol'ski R. Psikhologiya stressa. Spb.: Piter; 2015. 480 (in Russian).
 21. Dolotova Natal'ya Vasil'evna. Sostoyanie zdorov'ya detei s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noi nervnoi sistemy, vospityvayushchikhsya v domakh rebenka : dissertatsiya .. kandidata meditsinskikh nauk : 14.00.09 / Dolotova Natal'ya Vasil'evna; [Mesto zashchity: GOUVPO "Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya"].- Ivanovo, 2006.- 156 (in Russian).
 22. Vorob'eva Elena Anatol'evna. Formirovanie zdorov'ya detei s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noi nervnoi sistemy, vospityvayushchikhsya v domakh, profilaktika ego narushenii : dissertatsiya .. doktora meditsinskikh nauk : 14.00.09 / Vorob'eva Elena Anatol'evna; [Mesto zashchity: GOUVPO "Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya"].- Ivanovo, 2009.- 352 (in Russian).
 23. Carlson M., Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institution-

- logical sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 807: 419-428. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51936.x
24. Gunnar M.R., Vazquez D.M. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol.* 2001; 13 (3): 515-538. doi: 10.1017/s0954579401003066
 25. Gunnar M.R., Fisher P.A.; Early Experience, Stress, and Prevention Network. Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Dev Psychopathol.* 2006; 18 (3): 651-677.
 26. Dozier M., Manni M., Gordon M.K., et al. Foster children's diurnal production of cortisol: an exploratory study. *Child Maltreat.* 2006; 11 (2): 189-197. doi: 10.1177/1077559505285779
 27. Cicchetti D., Rogosch F.A. Psychopathology as risk for adolescent substance use disorders: a developmental psychopathology perspective. *J Clin Child Psychol.* 1999; 28 (3): 355-365. doi: 10.1207/S15374424jccp280308
 28. Kroupina M.G., Fuglestad A.J., Iverson S.L., et al. Adoption as an intervention for institutionally reared children: HPA functioning and developmental status. *Infant Behav Dev.* 2012; 35 (4): 829-837. doi: 10.1016/j.infbeh.2012.07.011
 29. Kertes D.A., Gunnar M.R., Madsen N.J., Long J.D. Early deprivation and home basal cortisol levels: a study of internationally adopted children. *Dev Psychopathol.* 2008; 20 (2): 473-491. doi: 10.1017/S0954579408000230
 30. Johnson A.E., Bruce J., Tarullo A.R., Gunnar M.R. Growth delay as an index of allostatic load in young children: predictions to disinhibited social approach and diurnal cortisol activity. *Dev Psychopathol.* 2011; 23 (3): 859-871. doi: 10.1017/S0954579411000356
 31. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Ходжаева Ф.С., Джин Со-Рянг, Доиг Ли Хван, Ли Хи Ын. К вопросу о факторах, влияющих на нормальный рост и развитие детей в постнатальном периоде. *Международный эндокринологический журнал.* 2011; 6 (38): 83-88.
 32. Dobrova-Krol N.A., van Ijzendoorn M.H., Bakermans-Kranenburg M.J., Cyr C., Juffer F. Physical growth delays and stress dysregulation in stunted and non-stunted Ukrainian institution-reared children. *Infant Behav Dev.* 2008; 31 (3): 539-553. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.04.001
 33. Gunnar M.R., Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology.* 2002; 27 (1-2): 199-220. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00045-2
 34. Martins R.C., Blumenberg C., Tovo-Rodrigues L., Gonzalez A., Murray J. Effects of parenting interventions on child and caregiver cortisol levels: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020; 20 (1): 370. Published 2020 Jul 15. doi: 10.1186/s12888-020-02777-9
 35. St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. The effects of early social-emotional and relationship experience on the development of young orphanage children. The St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2008; 73 (3): vii-295. doi: 10.1111/j.1540-5834.2008.00483.x
 - alized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 807: 419-428. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51936.x
 24. Gunnar M.R., Vazquez D.M. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol.* 2001; 13 (3): 515-538. doi: 10.1017/s0954579401003066
 25. Gunnar M.R., Fisher P.A.; Early Experience, Stress, and Prevention Network. Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Dev Psychopathol.* 2006; 18 (3): 651-677.
 26. Dozier M., Manni M., Gordon M.K., et al. Foster children's diurnal production of cortisol: an exploratory study. *Child Maltreat.* 2006; 11 (2): 189-197. doi: 10.1177/1077559505285779
 27. Cicchetti D., Rogosch F.A. Psychopathology as risk for adolescent substance use disorders: a developmental psychopathology perspective. *J Clin Child Psychol.* 1999; 28 (3): 355-365. doi: 10.1207/S15374424jccp280308
 28. Kroupina M.G., Fuglestad A.J., Iverson S.L., et al. Adoption as an intervention for institutionally reared children: HPA functioning and developmental status. *Infant Behav Dev.* 2012; 35 (4): 829-837. doi: 10.1016/j.infbeh.2012.07.011
 29. Kertes D.A., Gunnar M.R., Madsen N.J., Long J.D. Early deprivation and home basal cortisol levels: a study of internationally adopted children. *Dev Psychopathol.* 2008; 20 (2): 473-491. doi: 10.1017/S0954579408000230
 30. Johnson A.E., Bruce J., Tarullo A.R., Gunnar M.R. Growth delay as an index of allostatic load in young children: predictions to disinhibited social approach and diurnal cortisol activity. *Dev Psychopathol.* 2011; 23 (3): 859-871. doi: 10.1017/S0954579411000356
 31. Ismailov S.I., Urmanova Yu.M., Mavlonov U.Kh., Khodzhaeva F.S., Dzhin So-Ryang, Doig Li Khvan, Li Khi Yn. K voprosu o faktorakh, vliyayushchikh na normal'nyi rost i razvitie detei v postnatal'nom periode. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal.* 2011; 6 (38): 83-88.
 32. Dobrova-Krol N.A., van Ijzendoorn M.H., Bakermans-Kranenburg M.J., Cyr C., Juffer F. Physical growth delays and stress dysregulation in stunted and non-stunted Ukrainian institution-reared children. *Infant Behav Dev.* 2008; 31 (3): 539-553. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.04.001
 33. Gunnar M.R., Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology.* 2002; 27 (1-2): 199-220. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00045-2
 34. Martins R.C., Blumenberg C., Tovo-Rodrigues L., Gonzalez A., Murray J. Effects of parenting interventions on child and caregiver cortisol levels: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020; 20 (1): 370. Published 2020 Jul 15. doi: 10.1186/s12888-020-02777-9
 35. St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. The effects of early social-emotional and relationship experience on the development of young orphanage children. The St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2008; 73 (3): vii-295. doi: 10.1111/j.1540-5834.2008.00483.x