

## Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогормональной регуляции

М.И. Зиборова, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

## Long-term impact of prematurity on postnatal neurohormonal regulation

M.I. Ziborova, E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Рассмотрены психофизиологические и нейроэндокринные отличия, свойственные недоношенным детям как результат отдаленных последствий перинатального периода. Основное внимание уделено эффектам гипоталамо-гипофизарно-адреналовой «стресс-системы», перепрограммирование работы которой происходит во время осложненной беременности, в родах и постнатально под действием болевого стресса от медицинских манипуляций. Крайне сенситивный ко всем этим воздействиям, мозг недоношенного малыша развивается в условиях активации стресс-системы и приобретает несколько отличные функциональные свойства, помимо самостоятельных нейроанатомических отличий вследствие преждевременных родов. Изменение нейрогормональных паттернов, выявленное у родившихся глубоко недоношенными детей в детском и подростковом возрасте, затрагивает регуляцию психических процессов, поведения, метаболизм и циркадные ритмы (регуляция сна и бодрствования), которые отличаются от таковых у родившихся доношенных сверстников. Эти наблюдения позволяют рассматривать трудности обучения, поведения и более низкие когнитивные оценки у нормативно развивающихся глубоко недоношенных детей в комплексе гормональной дисрегуляции.

**Ключевые слова:** глубоко недоношенные дети, поведение, развитие, мозг, память, кортизол, боль, стресс, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система, гормональная дисрегуляция, структура сна.

This article considers the psychophysiological and neuroendocrine differences characteristic of premature children, which are as a result of long-term perinatal consequences. Particular emphasis is laid on the effects of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress system, the performance of which is reprogrammed during complicated pregnancy, labor, and postnatal period under pain stress due to medical manipulations. Being extremely sensitive to all these exposures, the brain of a premature infant develops during activation of the stress system and takes on a few distinctive properties in addition to independent neuroanatomical distinctions due to premature birth. The altered neurohormonal patterns revealed in very prematurely born children and adolescents involve the regulation of mental processes, behavior, metabolism, and circadian rhythms (sleep-wake regulation), which differ from those in their maturely born peers. These cases allow learning and behavior problems and lower cognitive estimates to be considered in normally developing children born extremely prematurely who have also hormonal dysregulation.

**Key words:** extremely premature infants, behavior, development, brain, memory, cortisol, pain, stress, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, hormonal dysregulation, sleep pattern.

**В** настоящее время накоплен внушительный объем исследований, посвященных отличиям и специфике здоровья, развития, поведения преждевременно рожденных детей в различные возрастные сроки — от неонатального до взрослого периода жизни. Тот факт, что глубоко и особенно экстремально недоношенные дети, рожденные с массой менее 1500 и 1000 г соответственно, имеют повышенный в сравнении с детской популяцией риск отставания в развитии, учебе, чаще страдают расстройствами поведения в широком спектре (от симптомов гиперактивно-антисоциального поведения до аутистических расстройств), на се-

годня имеет доказанный психофизиологический субстрат.

Идея исследований в рамках психонейроэндокринного подхода заключается в присущих недоношенным детям эндокринных и иммунных различиях, реализующихся в изменении фонового гормонального уровня и его динамики в результате скорректированной перинатальным периодом нейроэндокринной перестройки. Интегрируя эти данные с известными на сегодня анатомо-функциональными особенностями церебральной архитектоники у недоношенных детей, мы можем лучше понять и учесть в консультативной практике те объективные предпосылки, которые определяют актуальные возможности, потребности и ограничения у данной группы детей.

Предвосхищая обзор научных данных, следует отметить широкий круг исследовательского поиска: часть работ посвящена анатомии мозга, другая — эндокринным особенностям. Во многих публикациях всесторонне оценены когнитивные возможности ребенка в совокупности с невроло-

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 1:27–31

Адрес для корреспонденции: Зиборова Мария Игоревна — аспирант Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель того же Центра  
Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр того же Центра  
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

гическим здоровьем, поведением, нейропсихологическими параметрами, социальным взаимодействием и успешностью, психологическим статусом (благополучием, самооценкой, качеством жизни) и т.д. Однако наибольшую клиническую ценность и практическую значимость закономерно представляют междисциплинарные работы, объединяющие медико-биологические и социально-психологические аспекты здоровья и благополучия недоношенных детей. Именно эту цель мы преследовали, посвящая проблеме глубокой недоношенности серию статей (о роли педиатрического наблюдения за недоношенными детьми; их когнитивном развитии и успеваемости в дошкольном и младшем школьном периоде; особенностях психологического статуса семей, имеющих таких детей), отражающих те каждодневные, насущные ситуации и реалии, из которых складывается жизнь семьи. Можно надеяться, что новейшие научные открытия и практический опыт зарубежных и отечественных центров и клиник, задействованных в работе с семьями недоношенных детей, могут способствовать просвещению и гуманизации педиатрической практики и социально-педагогической сферы.

На протяжении ряда лет внимание фундаментальных исследований в области перинатальной эндокринологии привлекает функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у родившихся глубоконедоношенными детей как в раннем, так и в отсроченном периоде. Предполагается совокупное перинатальное влияние на всех этапах [1–3]:

- пренатально — стрессогенных факторов, в частности, сопутствующих преждевременным родам;
- интранатально — гормонально-опосредованного стресса рождения для функционально незрелого плода;
- постнатально — многочисленных неонатологических манипуляций (инъекции, зонды, интубация и т.д.).

Все указанные влияния приходятся на сенситивный период стремительного развития мозга [4] и программирования нейрогуморальной системы стресса с изменением ее физиологических паттернов [3]. Эти долгосрочные влияния на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси проявляются изменением базального, циркадного и индуцированного режимов секреции кортизола и альфа-амилазы, являющихся маркерами стресса. В литературе приведены разноречивые данные о базальном уровне кортизола.

Бразильское исследование родившихся недоношенными детей (30 человек в возрасте 6–10 лет) выявило более высокий базальный уровень кортизола (утром перед пробуждением), его «сглаженный» (уплощенный) секреторный ответ после пробуждения и повышенную секрецию в результате стрессогенного воздействия в сравнении с доношенными

сверстниками [5]. Причем эти изменения были более выражены у девочек. Авторы также исследовали эмоциональный и когнитивный профиль детей, выявив проблемы эмоционального характера и снижение внимания, что также, по их мнению, отражает изменение «калибровки» гормональной оси.

В другом исследовании с оценкой стресс-гормонального профиля у 129 детей в возрасте 7 лет, родившихся глубоконедоношенными, авторы констатировали снижение уровня кортизола у детей, испытавших более интенсивный неонатальный болевой стресс от медицинских манипуляций (neonatal procedural pain-related stress), как результат «истощения» симпатико-адреналовой оси, что было характернее для мальчиков [6]. Кроме того, авторы обнаружили связь между измененным профилем секреции кортизола и проблемами с вниманием и мышлением в условиях когнитивной (учебной) нагрузки как модели стресса. Таким образом, измененные секреторные гормональные паттерны способны влиять на эффективность внимания, мышления и, как следствие, обучения.

В работе [3] показана связь иммунного и гормонального статуса условно здоровых родившихся глубоконедоношенными детей в возрасте 7 лет (82 ребенка против 45 в контроле). Оказалось, что неонатальный болевой стресс служит провоспалительным стимулом, опосредуемым активацией генов длительного иммунноклеточного ответа. Чем больше инъекций получил новорожденный, тем ниже был уровень кортизола в волосах как интегральный показатель эндогенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой стресс-системы, что подтверждает длительный программирующий эффект (импринтинг) относительно функции стресс-системы у глубоконедоношенных детей, значительно чаще у мальчиков. У них была выявлена генетическая предрасположенность к развитию провоспалительного ответа за счет повышенной секреции провоспалительных цитокинов, программируемой минорным аллелем промотора гена-регулятора иммунновоспалительных реакций *NFKBIA*. Эти находки послужили первым доказательством того, что отсроченные связи между ранним болевым стрессом и гормональным кортизоловым ответом могут быть регулируемыми генетически, обнаруживая стресс-воспалительные механизмы программирования работы гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у глубоконедоношенных мальчиков.

Взаимосвязь болевого стресса и интернализирующего (аутистического) поведения у 7-летних детей, родившихся глубоконедоношенными, была показана в работе [7]: использование морфина для анальгезии неонатологических процедур (инъекций, искусственной вентиляции легких—ИВЛ) уменьшало сенсорный болевой поток, однако не препятствовало последующему формированию аутистических черт поведения в возрасте 1,5 лет и позднее, в 7,5 лет.

Сопоставление выраженности интернализирующего поведения в группе детей, которым проводилась ИВЛ и морфиновая аналгезия<sup>1</sup> в сравнении с детьми без ИВЛ и аналгезии показало более существенные поведенческие отклонения именно в первой группе (!), что подтверждает теорию программирующего негативного воздействия стресса и относительную эффективность мер коррекции, в частности обезболивания, для отсроченных влияний.

В обзоре по болевым воздействиям в неонатологии [8] отмечают, что преждевременные роды сопровождает дисбаланс возбуждающих и тормозящих процессов: регулируемый на спинальном уровне ноцицептивный афферентный поток поступает в ЦНС, где специфические нейронные популяции очень подвержены действию возбуждающих сигналов, оксидативного стресса и воспаления. Обилие неонатального болевого стресса влияет на мозговые микроструктуры и программирует нефизиологические секреторные паттерны стресс-гормонов, с последующим риском нарушенного когнитивного, моторного развития и поведения у глубоконедоношенных детей (см. далее).

Таким образом, известные нейрокогнитивные эффекты кортизола в отношении произвольных функций<sup>2</sup> на сегодня активно исследуются у глубоконедоношенных детей, которые характеризуются существенными нейрогуморальными отличиями от доношенных сверстников в функционировании мозговых структур. В частности, на обучении и успеваемости сказывается снижение способности запоминать информацию в долгосрочной памяти из-за трудностей ее извлечения, несмотря на известный эффект стимуляции быстрой (рабочей, «операциональной») памяти [9]. Эти данные первично продемонстрированы на взрослых, однако получили полное подтверждение в исследовании рабочей памяти у детей на фоне стресса. Кортизолпосредованные эффекты в стрессогенной ситуации исследования у детей, наряду с активизацией рабочей памяти, заключались не только в ухудшении извлечения данных из памяти, но также и в снижении настроения. Учитывая патогенетическую роль гиперсекреции кортизола в развитии депрессивных, тревожных, посттравматических стрессовых расстройств и пограничных личностных нарушений [2, 9], можно предполагать совокупное психофизиологическое влияние вышеуказанных особенностей на поведение и эмо-

ционально-личностные особенности глубоконедоношенных детей: неустойчивый фон настроения, вспышки агрессии, трудности саморегуляции [10, 11]. Подтверждением как ранних неонатальных, так и отсроченных негативных влияний глюкокортикоидной терапии на нейropsychологические функции у детей и подростков послужил отказ от длительной терапии дексаметазоном, согласно неонатальным протоколам 1980–1990-х гг.: сравнение моторных навыков, интеллекта (IQ) и нейropsychологических параметров — концентрация внимания, зрительно-пространственная координация и даже распознавание эмоций, эмпатия (!) — у родившихся глубоконедоношенными детей в возрасте 14–17 лет показало худшие результаты относительно контрольной группы детей того же гестационного срока, не получавших дексаметазон; при этом большая часть девочек в контрольной группе нуждалась в специализированном обучении [12].

Преждевременные роды и перинатальная церебральная патология также нарушают онтогенез и функционирование структур мозга, что проявляется снижением когнитивных способностей. На протяжении ряда лет ведутся исследования анатомо-физиологических особенностей головного мозга у недоношенных детей, изучается их связь с когнитивными и эмоционально-поведенческими, а также функциональными/вегетативными характеристиками данной группы детей. Кроме того, в русле детской нейроэндокринологии хорошо известно положительное влияние тироксина ( $T_3$ ) на созревание мозговых структур и соответственно психомоторное развитие глубоконедоношенных детей [13]. В частности, в сравнительных исследованиях глубоко недоношенных детей с доношенными сверстниками выявлены различия цитоархитектоники, волюметрических параметров (толщина, относительные и абсолютные объемы) церебральных структур, таких как:

- кора больших полушарий, в том числе снижение объема серого и белого вещества в сенсомоторной, премоторной, теменно-затылочной и фронтальноорбитальной областях, наиболее выраженное при внутрижелудочковых кровоизлияниях и задержке внутриутробного развития и в меньшей степени зависящее от срока гестации (!) [14];
- мозжечок и связанная с ним зрительно-моторная, пространственная координация, скомпрометированная у глубоконедоношенных детей [15, 16];
- истончение и структурная неоднородность мозолистого тела и риск нарушенного межполушарного взаимодействия [14];
- таламус, ответственный за сенсомоторную интеграцию. У глубоконедоношенных детей, помимо уменьшения кортикального объема в целом [17], выявлено существенное снижение таламо-кортикальных связей с затылочными, височными, лобными и теменными долями, в том числе с моторными областями [4, 18]; в совокупности

<sup>1</sup> Использование морфинной анестезии практикуется в целях гуманного подхода к уходу за детьми, в частности для аналгезии болезненных инвазивных манипуляций (инъекции, интубация и т.д.), в научно-практической программе «Pain in Child Health consortium» канадского проекта «Science helping children» <http://pediatric-pain.ca/>

<sup>2</sup> Син. регуляторные или исполнительные функции (англ. executive function); к ним относятся память, внимание и регуляция поведения, речь, сенсомоторная и зрительно-пространственная координации.

с неоднородностью (анизотропией) кортикоспинальных трактов и мозолистого тела как важнейших интегративных ассоциативных путей эти нейроимиджинговые находки служат морфологическим субстратом клинических наблюдений за глубоконедоношенными детьми в старшем дошкольном и школьном возрасте (менее развитые моторные навыки, координация, межполушарная и сенсомоторная интеграция) [19, 20].

В фокусе анатомо-функциональных исследований мозга глубоконедоношенных детей находится также лимбическая система и, в частности, гиппокамп, влияющий на обучение и память. S. Aanes и соавт. [21] с помощью магнитно-резонансной томографии (MPT) и шкалы памяти IQ-теста Векслера (WAIS-III), опираясь на MPT-данные о сниженном объеме гиппокампа у родившихся глубоконедоношенными подростками, дефиците рабочей памяти и в целом когнитивных способностей, провели исследование молодых людей в возрасте 19–20 лет. Авторы выявили снижение индексов памяти, в частности: а) зрительной и слуховой памяти в структуре так называемой иконической памяти (immediate memory), отвечающей за непосредственное запечатление информации; б) рабочей, отсроченной зрительной памяти и целостной структуры памяти (visual delayed and general memory delayed indices), без отличий отсроченной слуховой памяти и слухового распознавания. Эти функциональные различия сопровождались уменьшением (абсолютного и относительного) объема гиппокампа, которое коррелировало со сниженными индексами рабочей памяти и неонатальными параметрами (меньшая масса при рождении и более длительное пребывание в неонатальной реанимации). Таким образом, данные литературы о строении и функционировании мозга глубоконедоношенных детей находят отражение и подтверждение в нейроэндокринных психофизиологических влияниях.

С работой лимбической системы и гипоталамо-гипофизарной оси также связано изменение паттернов сна, характерное для глубоконедоношенных детей не только в раннем постнатальном периоде, но и позднее. N. Perkinson-Gloor и соавт. [11] обнаружили взаимосвязь нарушений структуры сна с эмоционально-поведенческими трудностями у 6–10-летних детей с глубокой недоношенностью в анамнезе, по данным опросников для родителей (Strengths and Difficulties Questionnaire, Children's Sleep Habits Questionnaire). У глубоконедоношенных детей в отличие от доношенных сверстников (58 vs 55 детей) чаще отмечались эмоционально-поведенческие и коммуникативные проблемы, симптомы гиперактивности/невнимательности, ночные пробуждения на фоне измененной структуры сна (с укороченной медленноволновой стадией, отвечающей за восстановление сил, и удлиненной 2-й фазой так называемых «сонных веретен», в которой повышен порог восприятия и вероятность

пробуждения), наряду с отклонениями в суточном ритме секреции кортизола (снижение в утреннее и вечернее время). Авторы сделали вывод: изменение поведения и эмоционально-коммуникативной сферы родившихся глубоконедоношенными детей в возрасте 6–10 лет отчасти объясняется недостаточностью восстановительного периода сна под влиянием измененного кортизолового паттерна, что также подтверждают исследования сна у доношенных детей [22–24]. Риск возникновения «порочного круга» стресс-системы с нарушением сна на фоне повышенной секреции кортизола и гиперактивации стресс-системы в результате недосыпания объясняет трудности поведения и обучения у детей, родившихся глубоконедоношенными, как следствие эндокринной дисрегуляции, которая стартует в сенситивном перинатальном периоде. Таким образом, трудности обучения, поведения и более низкие когнитивные оценки у нормативно развивающихся детей старше 6 лет глубоконедоношенностью в анамнезе в настоящее время рассматриваются в комплексе гормональной дисрегуляции [25].

## Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что измененный стресс-гормональный профиль у родившихся глубоконедоношенными детей, наблюдаемый в дошкольном и школьном возрасте, отражает постнатальные нейроэндокринные импринты по аналогии с посттравматическим стрессовым расстройством, эффект которого продолжается спустя долгое время после прекращения стрессогенных влияний. В частности, разносторонние влияния кортизола на функционирование мозга, обмен веществ и физиологические процессы, иммунитет приобретают особый смысл применительно к глубоконедоношенным детям и долгосрочным эффектам программирования их стресс-системы в неонатальном периоде. «Фенотип избыточного адренокортикального и воспалительного ответа в стрессогенных ситуациях» у глубоконедоношенных детей [26] находит все новые подтверждения в исследовании преждевременных родов, пополняя наши представления о влиянии на стресс-систему ребенка средовых факторов, в частности, постнатальной депрессии матери [3, 27], соматической боли и эффекта обезболивания.

Появившиеся в последние годы исследования по влиянию перинатального периода на становление нейрогормональных, иммунных паттернов детского организма и церебральную организацию как долгосрочные последствия преждевременного рождения возвращают нас к дифференциальной, индивидуальной и контекстуальной трактовке развития ребенка, заставляя отойти от традиционной парадигмы оценки «из анамнеза и рисков реализации патологии» в пользу гуманитарного сопровождения, профессиональной педиатрической этики и ответственности в работе с семьей.



## ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. *McMillen I.C., Schwartz J., Coulter C.L. et al.* Early embryonic environment, the fetal pituitary-adrenal axis and the timing of parturition. *Endocr Res* 2004; 30: 4: 845–850.
2. *Florio P., Zatelli M.C., Reis F.M. et al.* Corticotropin releasing hormone: a diagnostic marker for behavioral and reproductive disorders? *Front Biosci* 2007; 12: 551–560.
3. *Grunau R.E., Cepeda I.L., Chau C.M. et al.* Neonatal pain-related stress and NFKBIA genotype are associated with altered cortisol levels in preterm boys at school age. *PLoS One* 2013; 8: 9: e73926.
4. *Ball G., Boardman J.P., Aljabar P. et al.* The influence of pre-term birth on the developing thalamocortical connectome. *Cortex* 2013; 49: 6: 1711–1721.
5. *Quesada A.A., Tristão R.M., Pratesi R. et al.* Hyper-responsiveness to acute stress, emotional problems and poorer memory in former preterm children. *Stress* 2014; 17: 5: 389–399.
6. *Brummelte S., Chau C.M., Cepeda I.L. et al.* Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrin* 2015; 51: 151–163.
7. *Ranger M., Synnes A.R., Vinall J. et al.* Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain* 2014; 18: 6: 844–852.
8. *Vinall J., Grunau R.E.* Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 2014; 75: 5: 584–587.
9. *Wingenfeld K., Wolf O.T.* Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder – 2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrin* 2015; 51: 282–295.
10. *Goldberg S., Carter C., Lojkasek M. et al.* Prediction of behavior problems in four-year-olds born prematurely. *Annual Progress in Child Psychiatry and Child Development* 1991; 92–113.
11. *Perkinson-Gloor N., Hagmann-von Arx P., Brand S. et al.* The role of sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis for behavioral and emotional problems in very preterm children during middle childhood. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 141–147.
12. *Wolbeek M., de Sonnevile L.M., de Vries W.B. et al.* Early life intervention with glucocorticoids has negative effects on motor development and neuropsychological function in 14–17 year-old adolescents. *Psychoneuroendocrin* 2013; 38: 7: 975–986.
13. *Van Wassenaeer A.G., Kok J.H.* Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol* 2008; 32: 6: 423–430.
14. *Thompson D.K., Warfield S.K., Carlin J.B. et al.* Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130: 3: 667–677.
15. *Haldipur P., Bharti U., Alberti C. et al.* Preterm delivery disrupts the developmental program of the cerebellum. *PLoS One* 2011; 6: 8: e23449.
16. *Van Braeckel K.N., Taylor H.G.* Visuospatial and visuomotor deficits in preterm children: the involvement of cerebellar dysfunctioning. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 4: 19–22.
17. *Keunen K., Kersbergen K.J., Groenendaal F. et al.* Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1: 89–100.
18. *Ball G., Pazderova L., Chew A. et al.* Thalamocortical Connectivity Predicts Cognition in Children Born Preterm. *Cereb Cortex* 2015: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596587>.
19. *Woodward L.J., Moor S., Hood K.M. et al.* Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F339–344.
20. *Soleimani F., Zaheri F., Abdi F.* Long-term neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: 6: e17965.
21. *Aanes S., Bjuland K.J., Skranes J. et al.* Memory function and hippocampal volumes in preterm born very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Neuroimage* 2015; 105: 76–83.
22. *Hatzinger M., Brand S., Perren S. et al.* Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 7: 532–543.
23. *Karimzadeh P.* Psycho-cognitive behavioral problems in sleep disordered children. *Neural Regen Res* 2012; 7: 8: 635–639.
24. *Lemola S., Perkinson-Gloor N., Hagmann-von Arx P. et al.* Morning cortisol secretion in school-age children is related to the sleep pattern of the preceding night. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 297–301.
25. *Hagmann-von Arx P., Perkinson-Gloor N., Brand S. et al.* In school-age children who were born very preterm sleep efficiency is associated with cognitive function. *Neuropsychobiol* 2014; 70: 4: 244–252.
26. *Miller G.E., Chen E., Parker K.J.* Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull* 2011; 137: 959–997.
27. *Dougherty L.R., Smith V.C., Olino T.M. et al.* Maternal psychopathology and early child temperament predict young children's salivary cortisol 3 years later. *J Abnormal Child Psych* 2013; 41: 4: 531–542.

Поступила 16.11.15