

© Чернова Г.В., Сидоров В.В., Тимофеева М.А., Петросян В.В., Ширяева Л.В., 2019

УДК 572.08

ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНОТИП-СРЕДОВЫХ ЭФФЕКТОВ НА УРОВНЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ 17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА В КРОВИ И СОМАТИЧЕСКОМ РОСТЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Г.В. Чернова¹, В.В. Сидоров¹, М.А. Тимофеева¹, В.В. Петросян¹, Л.В. Ширяева²

¹ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», ул. Степана Разина, д. 26, г. Калуга, 248023, Россия

²ГБУЗ КО «Детская городская больница», ул. Салтыкова-Щедрина, 11, г. Калуга, 248002, Россия

Изучены особенности проявления 17-гидроксиprogестерона в утренней крови детей раннего неонатального периода развития. Проведена оценка варьирования показателей гормона в зависимости от времени их рождения при реализации эффектов проявления генетических и средовых факторов. Определяемые или межгрупповые различия концентрации 17-ОНР не всегда были сопряжены с изменчивостью показателей соматического роста. Приведены данные о том, что эта зависимость регулировалась на уровне интегрирующих систем растущего организма.

Ключевые слова: дети; 17-гидроксиprogестерон, соматический рост, изменчивость, генотип-средовые эффекты, факторы регуляции.

G.V. Chernova, V.V. Sidorov, M.A. Timofeeva, V.V. Petrosyan, L.V. Shiryayeva □ **A MANIFESTATION OF GENOTYPE AND ENVIRONMENTAL EFFECTS AT THE LEVEL OF INDICES VARIABILITY OF 17-HYDROXYPROGESTERONE IN THE BLOOD AND SOMATIC GROWTH OF CHILDREN DURING EARLY NEONATAL PERIOD** □ Tsiolkovsky Kaluga State University, 26 Stepan Razin Str., Kaluga, 248023, Russia; Children's City Hospital, 11 Saltykov-Shchedrin Str., Kaluga, 248002, Russia.

We studied manifestation peculiarities of 17-hydroxyprogesterone in the morning blood of children in the early neonatal period of development. An assessment of the hormone parameters variation depending on the time of their birth in the implementation of genetic and environmental factors effects was carried out. The intergroup differences in 17-OHP concentration determined by them were not always associated with the somatic growth indices variability. We presented data indicating that this dependence was regulated at the level of growing organism integrating systems.

Key words: children, 17-hydroxyprogesterone, somatic growth, variability, genotype-environmental effects, regulation factors.

В онтогенезе человека особо обращают внимание на периоды [5, 6, 8, 12], в пределах которых морфологические и функциональные особенности его организма тождественны. При оценке каждого из них особое внимание уделяется механизмам регуляции состояния органов и систем. С учетом их выделяются критические интервалы, в которых проявляются процессы переключения генетической программы развития. В этом плане самым ответственным является ранний неонатальный период (первые 7–8 суток жизни новорождённого). Он характеризуется респираторно-гемодинамической адаптацией, синхронизацией основных функциональных систем организма, напряженными метаболическими процессами [6]. В этот период неонатальной адаптации выявляются наиболее неблагоприятные факторы, оказывающие влияние на новорождённых.

Для осуществления ответной реакции на внешние воздействия у детей включается большое количество многочисленных механизмов регуляции на уровне интегрирующих систем, согласующих и координирующих работу различных органов и тканей, чтобы они гармонично соответствовали потребностям растущего организма в условиях внеутробной жизни. Одной из таких систем является эндокринная система [1, 7]. Отражением ее функционирования является высокий уровень прогестерона ребенка в первые 4 дня после его рождения [6].

Прогестерон является предшественником гормона 17-гидроксиprogестерона – 17-ОНР, который отличается от прогестерона гидроксильной группой в 17 положении. Он, как и все стероиды, является производным холестерина.

Синтез стероидных гормонов регулируют тропные гормоны, воздействующие на мембрану клеток коры надпочечников как одной из периферических эндокринных желез, в которой синтезируется 17-ОНР. Он же является эффекторным гормоном, действующим непосредственно на клетки контролируемых им тканей-мишеней. К числу их значимых компонентов относится масса тела организма, его рост, закрытие эпифизарных зон, формирование скелета. Увеличение или уменьшение проявления этих признаков сопровождается изменением уровня 17-ОНР при таком заболевании, как врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН). Прогностические данные об осложнениях ВДКН, касающиеся формирования морфофункциональных признаков и темпов роста организма, приведены Z. Aysan et al. [14], G.P. Finkelstein et al. [15]. У пациентов, родившихся с ВДКН, окончательный рост на 1–2 стандартных отклонения ниже предполагаемого генетического потенциала.

Из диагностируемых ВДКН наиболее часто обнаруживается дефицит 21-гидроксилазы [13, 16].

Особенностью этого дефицита является высокая концентрация 17-ОНР в утренней крови.

Разнообразие форм ВДКН, проявляющихся в том числе и в неклассической форме [19], обусловлено мутациями определенных генов, детерминирующих синтез ферментов стероидогенеза или его коферментов, а также транспортных белков (в частности, белка, принимающего участие в транспорте холестерина внутрь митохондрий) [4, 9].

Основываясь на анализе научных работ о состоянии морфофункциональных систем человека при отклонении уровня 17-ОНР в его крови, была определена **цель данной работы**. Она сводилась к изучению изменчивости уровня 17-ОНР в крови детей раннего неонатального периода в зависимости от особенностей проявления показателей соматического роста в контексте оценки влияний факторов внешней среды на их организм.

Материалы и методы. Проведены сравнительные наблюдательные исследования уровня 17-ОНР в утренней крови детей раннего неонатального периода развития, а также некоторых показателей их соматического роста (массы и длины тела). Представлены данные 2 808 новорожденных. В зависимости от времени (месяц) рождения они составили 12 групп мальчиков и 12 групп девочек со средней численностью в каждой из них 119 ± 1 и 115 ± 1 соответственно.

При формировании групп соблюдались следующие условия: родительское поколение должно относиться только к популяции европеоидной расы и иметь примерно одинаковые социально-культурные условия проживания. Приборы и аппараты бытового назначения – телевизоры, холодильники, СВЧ-печи, кухонные вытяжки и другие генераторы разных типов характеризовались близкими по своим значениям показателями неионизирующего излучения (НИ). При этом родителям было предложено, чтобы организм во внутриутробном периоде и при дальнейшем развитии детей был освобожден от воздействия мобильных телефонов и отдаленных контактов с ними. Такие условия были обусловлены требованиями лонгитудинального наблюдения. Оно проводится с учетом оценки влияний на растущий организм условий окружающей среды природного происхождения, в частности, космофизических факторов при изменяющейся во времени солнечной активности.

Количественное определение показателей происходило в клинико-диагностических лабораториях ГБУЗ КО «Калужская областная детская больница» в соответствии с Договором о сотрудничестве № 98 от 06 мая 2014 г. Уровень 17-ОНР исследовали на третий день после рождения. Оно осуществлялось одновременно с проведением анализа на выявление наследственных заболеваний у новорожденных согласно приказу Минздравсоцразвития от 22 марта 2006 г. Данные о массе и длине (росте) тела новорожденных получали в родильном зале согласно рекомендациям Всемирной организа-

ции здравоохранения (стандартные показатели в области развития детей, 2011). Методика измерения описана [3].

Биометрический анализ полученных данных был основан на современных методологических подходах [17] и методах [2] с использованием компьютерных программ Statistica BASIC и Microsoft Office Excel. На первом его этапе изучали закономерности распределения детей в зависимости от величины признака. При этом были определены граничные значения, отражающие пределы его проявления и изменчивости. В связи с этим устанавливалась принадлежность крайних значений признака к каждой обследованной группе. Дальнейшая работа была сопряжена с определением других параметров изменчивости (среднее квадратическое отклонение (или сигма), разные типы дисперсий: генотипической, средней, фенотипической), а также частных средних, характеризующих каждую группу новорожденных, и общих средних, позволивших оценить всех детей, рожденных в календарном году.

При распределении детей в зависимости от значения признаков по нормальному закону и в соответствии с определением 95%-го доверительного интервала рассчитывались «нормальные» уровни или границы нормы: средняя величина ± 2 сигмы. В случае же логнормального или асимметричного распределения определение 95%-го доверительного интервала проводили с помощью логтрансформации. Тогда верхняя и нижняя границы нормы соответствовали: $\text{ant} [\log M \pm 2 \times \text{квадратный корень суммы } (\log V_j - \log M)^2 / n - 1]$, где $\log M$ – средняя арифметическая логарифмов всех исследованных величин (V). Для выявления зависимости между показателями разных признаков, сравнения их межгрупповой изменчивости проводили корреляционный анализ и изучали различия рядов регрессии. Достоверность полученных результатов устанавливалась на уровне критериев хи-квадрат, Стьюдента (t), Фишера (F).

Результаты исследования. Закономерности изменчивости 17-ОНР в крови детей раннего неонатального периода определили их распределение в зависимости от значения признака как по нормальному типу, так и по типу левосторонней асимметрии и эксцесса. Примером указанных особенностей изменчивости гормона являются данные февральских (рис. 1 А) и ноябрьских (рис. 1 С) новорожденных мальчиков. Если в одном случае относительная частота встречаемости мальчиков в ряду распределения составила $54,5 \pm 5,3$ % (суммарный показатель встречаемости мальчиков в % при концентрации гормона в крови до $10,7$ нмоль/л) при средних значениях $W = 2,7$ и $8,1$ нмоль/л (рис. 1 А), то в другом при этих же показателях 17-ОНР – $89,4 \pm 3,6$ % (рис. 1 С). Биометрический анализ подтвердил проявление левосторонней асимметрии и эксцесса (рис. 1 С) у ноябрьских мальчиков, показав превышение значения хи-квадрат над его стандартными величинами при всех уровнях значимости.

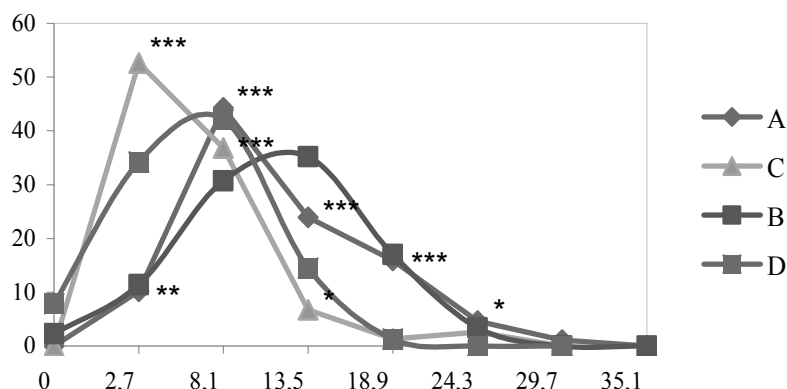


Рис. 1. Закономерности распределения показателей мальчиков в зависимости от изменчивости уровня 17-ОНР (нмоль/л) (А, В – обозначения эмпирической кривой и теоретической линии распределения мальчиков, рожденных в феврале; С, D – мальчиков, рожденных в ноябре)

Fig. 1. Patterns of the distribution of boys' indicators depending on the variability of 17-OH-Progesterone (nmol/l) level (A, B – symbols of the empirical curve and the theoretical distribution line of boys born in February; C, D – boys born in November)

Примечание: По оси абсцисс показаны единицы измерения 17-ОНР (нмоль/л) на уровне W – средних величин вариационных рядов; по оси ординат – относительная величина (%) мальчиков с указанным уровнем 17-ОНР. Эмпирические кривые (А – февраль, С – ноябрь) показаны с учетом достоверности относительного значения (%): * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; теоретические линии выражены выравненным распределением.

Note: the abscissa axis shows the units of measurement 17-ONR (nmol/l) at the level of W – median values of variation series; the ordinate axis shows the relative value (per cent (%)) of boys with the specified level 17 – ONR. Empirical curves (A – February, C – November) are shown taking into account the reliability of the relative value (%): * – at $p < 0.05$; ** – at $p < 0.01$; *** – at $p < 0.001$; theoretical lines are expressed by equalized distribution.

Межгрупповую изменчивость концентрации 17-ОНР в крови детей раннего неонатального периода в зависимости от времени их рождения характеризуют также следующие данные: достаточно высокие ее значения имели февральские ($11,425 \pm 0,515$ нмоль/л) и декабрьские ($11,100 \pm 1,047$ нмоль/л) мальчики; меньше на $1,854$ нмоль/л ($p < 0,01$) по сравнению с февральскими – мартовские мальчики, апрельские проявили на $1,861$ нмоль/л меньшую величину ($p < 0,01$), чем мартовские новорожденные мужского пола. Мальчики, рожденные в другие месяцы, в зависимости от уменьшения уровня 17-ОНР распределились так: январские, октябрьские, ноябрьские (без статистически значимых отклонений между ними); майские, июньские, июльские (достоверное снижение по сравнению с предыдущими, $p < 0,05$); августовские и сентябрьские показали самые низкие значения ($3,372 \pm 0,207$ и $3,958 \pm 0,272$ нмоль/л). Так, 53 новорожденных мальчика из 1 218 обследованных имели уровень 17-ОНР, превышающий границы нормы (ГН), установленные для каждого месяца, из-за указанных больших различий между месяцами. Исходя из межгруппового разнообразия гормона, ГН – разные. При выражении в относительных единицах «выход» за ГН составил $4,35 \pm 0,59$ % ($p < 0,001$). Наибольшее его количество было у мальчиков, рожденных в марте, августе, октябре, ноябре.

Поскольку во всех публикациях приводится одно среднее значение 17-ОНР без указания месяца рождения детей, то нами была определена общая средняя величина для всех мальчиков года. Она составила $6,218 \pm 0,200$ нмоль/л. С учетом изменчивости частных средних в календарном году (рис. 2) ГН находились в пределах от $1,348$ до $17,274$ нмоль/л у мальчиков, у девочек – от $0,064$ до $14,073$ нмоль/л.

Варьирование частных средних, характеризующих детей, рожденных в разные месяцы

года, относительно общей средней проявилось в $75,0 \pm 1,2$ % случаев, имея в основном высоко достоверные значения. Такая изменчивость уровней 17-ОНР в крови младенцев, очевидно, имела адаптационную значимость, о которой свидетельствуют показатели периферической крови обследованных нами детей в процессе их роста [10, 11].

Сравнительный анализ рядов регрессии выявил значимые различия ($F < 0,001$) в проявлении уровня 17-ОНР у мальчиков и девочек в зависимости от времени рождения. При этом значения общих средних величин были статистически близкими: $6,218 \pm 0,200$ и $5,929 \pm 0,155$ нмоль/л. Однако отмечено [16, 18], что у новорожденных девочек средние уровни 17-ОНР имеют более низкие показатели в сравнении с мальчиками.

У обследованных же нами детей различия в основном были обусловлены несколько меньшим уровнем гормона в крови девочек по сравнению с мальчиками в отдельные месяцы года. В связи с этим для правильной оценки результатов исследования 17-ОНР необходимо проводить с учетом региональных особенностей его проявления. Такие рекомендации следуют и из работы [16]. Превышение ГН наблюдалось у 41 девочки из 1 174 обследованных ($3,49 \pm 0,54$ %, $p < 0,001$), в большинстве случаев у майских и июльских девочек. При близкой частоте превышения уровня ГН у мальчиков и девочек у них имелись внутригодовые различия концентрации 17-ОНР (рис. 2). Можно обратить внимание еще на одну особенность, которая касается отношения максимальных (max) и минимальных (min) значений гормона. Она характеризовала февральских и августовских детей (рис. 2). При этом отношение max/min соответствовало у мальчиков $3,39$ нмоль/л, у девочек – $2,94$ нмоль/л.

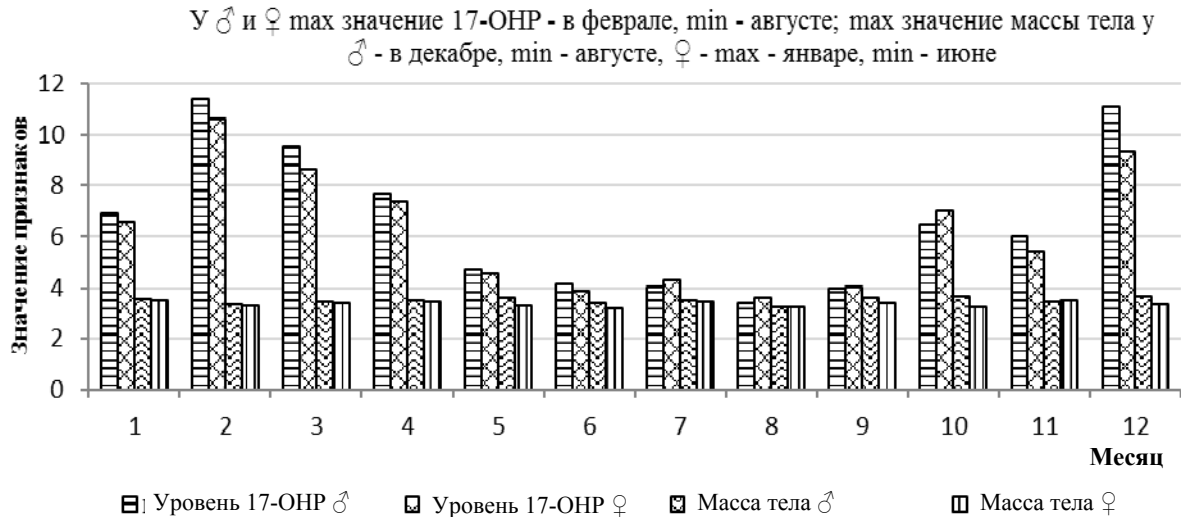


Рис. 2. Ряды межгрупповой (в зависимости от месяца рождения в одном и том же году) изменчивости показателей (средние величины) уровня 17-ОНП, нмоль/л в крови и массы тела (кг) новорождённых детей

Fig. 2. Series of intergroup (depending on the month of birth in the same year) variability of indicators (average values) of the level of 17-OH-Progesterone, nmol/l in blood and body weight (kg) of newborns

Примечание: Символы достоверности межгрупповых различий не показаны, так как их статистически одинаковые значения проявляются в разные временные интервалы года (в связи с этим они приведены в содержании статьи); ♂ – мальчики, ♀ – девочки; max – максимальное значение, min – минимальное значение.

Note: Symbols of reliability of intergroup differences are not shown, as their statistically identical values are shown in different time intervals of the year (in this connection they are given in the content of the article); ♂ – boys, ♀ – girls; max-maximum value, min-minimum value.

В связи с получением нескольких примеров изменчивости концентрации 17-ОНП возникла необходимость определения факторов, ее обуславливающих. При анализе на уровне групп новорождённых детей, рожденных в разные месяцы года, выявлено, что межгрупповая изменчивость в 80,02 % ($F < 0,001$) случаев была обусловлена факторами внешней среды, в 19,98 % ($F < 0,001$) – генетическими. При этом доля влияния пола была небольшой, составляя только 1,00 %. Поэтому корреляционный анализ показал высокое сходство (коэффициент корреляции «r» = 0,99, $p < 0,001$) в

межгрупповой изменчивости 17-ОНП у новорождённых мальчиков и девочек, что выразилось в близких значениях общих средних величин.

Отмеченные [14, 19] изменения в показателях соматического роста человека при отклонениях от пороговых уровней 17-ОНП и осложнениях при ВДКН часто отражаются на его физическом и функциональном состоянии. Учитывая варьирование уровней 17-ОНП у обследованных нами детей, наблюдаем (рис. 2, 3) за закономерностями изменчивости их весовых характеристик.

Max значение длины тела - у октябрьских ♂, min - августовских, у ♀ max - в январе, min - октябре

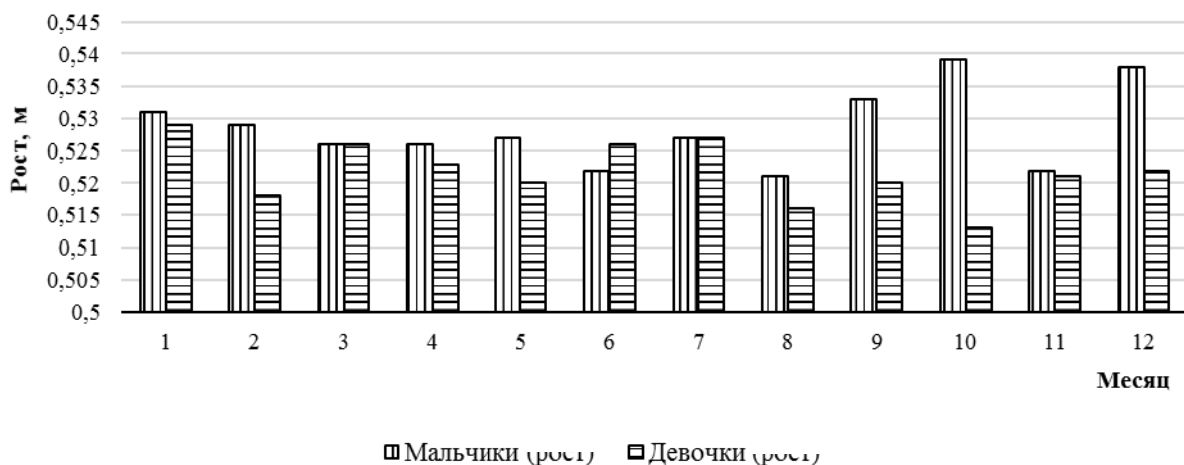


Рис. 3. Средние значения показателей роста (длины тела) новорождённых мальчиков (а) и девочек (б) в календарном году

Fig. 3. Average values of growth rates (body length) of newborn boys (a) and girls (b) in a calendar year

Эти закономерности проявились в межгрупповой изменчивости массы тела, которая выражалась, во-первых, в проявлении разнообразия признака: максимальное (*max*) и минимальное (*min*) его значение имели мальчики, рожденные в феврале (5,30 и 2,20 кг); у девочек *max* = 4,60 кг было в июле, *min* = 2,00 кг (августе), а во-вторых, – в изменчивости средних значений. Для сравнения приводим величины у мальчиков, рожденных в декабре – $3,68 \pm 0,12$ кг и августе – $3,21 \pm 0,11$ кг, и у девочек, рожденных в январе ($3,49 \pm 0,10$ кг) и июне ($3,17 \pm 0,11$ кг). Различия частных средних (M_j) детей, рожденных в зимние и летние месяцы, составили 470 и 320 г.

Варьирование M_j , характеризующих детей, рожденных во все месяцы года (рис. 2), обусловило величину общей средней (M), характеризующей всех обследованных мальчиков, равную $3,50 \pm 0,04$ кг, у девочек $M \pm m = 3,33 \pm 0,03$ кг; различия достоверны ($p < 0,001$).

Статистически значимые отклонения от общей средней величины имели только августовские мальчики. Однако они проявились по отношению к ГН и выразились как в превышении ГН, так и в снижении по отношению к ним. Наиболее значимый «выход» за ГН, превышая их, был у февральских мальчиков (достигая 650 г) и июльских девочек (500 г). Меньше нижней ГН имели августовские, сентябрьские, ноябрьские, декабрьские девочки (уменьшение составило от 470 до 600 г). Одной из причин такой межгрупповой изменчивости (внутригрупповой) массы тела было внешнее воздействие на развивающийся организм во внутриутробном периоде. Доля эффектов средовых факторов (E) составила 68,09 % ($p < 0,001$), а генетических (G), регулирующих проявление признаков на уровне функциональных систем организма новорожденных детей, – 31,91 % ($p < 0,01$).

Особенности варьирования концентрации 17-ОНР в крови новорожденных детей, выраженной в единицах измерения нмоль/л (рис. 2, 3), указали на необходимость оценки сравнения рядов регрессии на уровне частных средних значений 17-ОНР и массы тела в каждой обследованной группе. При таком подходе установлены достоверные ($p < 0,001$) различия в направленности и неполном соответствии изменчивости двух признаков от времени рождения мальчиков и девочек. Данный показатель может являться отражением генотип-средовых эффектов, обусловленных влиянием «Е» и «G», по отношению к уровню 17-ОНР (80,02 и 19,98 % соответственно), массе тела (68,09 и 31,91 %). Результатом соотношения генотип-средовых эффектов явилась не очень выраженная (но статистически значимая, $p < 0,01$) зависимость между проявлением изменчивости двух признаков: 17-ОНР и массы тела у обследованных нами новорожденных. Коэффициент корреляции определялся на уровне 0,18 у мальчиков, 0,17 – у девочек. Его величина не зависела от того, что масса тела характеризовала новорожденных детей, а уровень 17-ОНР – третий день их развития. Это обусловлено тем, что наблюдаемая убыль первоначальной массы тела у здоровых

доношенных детей за двое суток связана только с «неошутимыми» потерями воды (выделением первородной мочи и мекония), как показано [4]. Эта физиологическая потеря массы тела от ее величины при рождении не превышает 5–8 % [6].

Одной из основных характеристик соматического роста детей, которая отражает влияние различных факторов [3], является их длина (рост) тела (рис. 3).

Зависимость ее показателей от времени рождения обследованных нами детей в 69,11 % случаев ($p < 0,001$) была обусловлена влиянием средовых факторов, в 30,89 % случаев – генетических факторов. Такое их соотношение выразилось в варьировании частных средних (рис. 3, $p < 0,05$). Сходные различия характеризовали мальчиков, рожденных в сентябре и декабре. У девочек они наблюдались в январе по сравнению с августовскими, сентябрьскими, октябрьскими значениями ($p < 0,05$). Особенности ростовых межгрупповых различий (рис. 3) у мальчиков и девочек имели разную направленность сопряженности с изменчивостью уровня 17-ОНР. У мальчиков она была выражена слабой положительной корреляционной связью на уровне коэффициента корреляции $r = +0,18$ ($p < 0,01$), у девочек – умеренной отрицательной при $r = -0,33$, ($p < 0,001$), что явилось следствием снижения показателей длины тела при возрастании концентрации 17-ОНР в их крови.

Выводы:

1. Изменчивость изученных морфофункциональных показателей у новорожденных детей находилась в зависимости от времени (месяцы) их рождения в течение календарного года. Проанализировать ее особенности в сравнительном аспекте с данными других авторов не представляется возможным, так как в отечественной и зарубежной литературе результаты подобных исследований не были отмечены. В нашем случае выявлено, что закономерности варьирования каждого признака регулировались разным соотношением генетических (G) и средовых (E) факторов.

2. При этом концентрация 17-ОНР в утренней крови детей раннего неонатального периода развития реализовалась на уровне частных средних величин мальчиков и девочек, характеризующих их межгрупповые различия. Однако эти различия не отражались на общей средней величине всех мальчиков и девочек, рожденных в течение года. Она имела у них близкие значения: $6,218 \pm 0,200$ и $5,929 \pm 0,155$ нмоль/л. Индивидуальное варьирование показателей 17-ОНР в каждой из 12 групп мальчиков и такого же количества девочек обусловило у некоторых детей увеличение уровня 17-ОНР, превышающего границы нормы. Частота его встречаемости составила $4,35 \pm 0,59$ % у мальчиков и $3,49 \pm 0,54$ % у девочек.

3. Внутригодичная изменчивость частных средних значений 17-ОНР, характеризующих детей, рожденных в разные месяцы года, их статистически достоверное варьирование относительно общей средней величины явилось отражением генотип-средовых эффектов (GE). Они были обусловлены влиянием средовых (в

80,02 % случаев) и генетических (19,98 %) факторов. Такое соотношение *E* и *G* показало значимость межгрупповых различий уровня 17-ОНП при реализации участия гормона на уровне интегрирующих систем в определении функциональной активности компонентов адаптационной системы в условиях влияния множества факторов внешней среды в период начала внутриутробной жизни детей, рожденных в разные месяцы года.

4. Зависимость между изменчивостью уровней 17-ОНП и весо-ростовыми параметрами новорожденных была статистически значимой. При оценке взаимосвязи между уровнем 17-ОНП и длиной тела (ростом) детей отмечено: при возрастании концентрации гормона в крови мальчиков наблюдалось увеличение ростового показателя, у девочек – снижение с проявлением отрицательной корреляционной связи, что отражало один из механизмов формирования половых различий в определении роста человека.

5. Особенности изменчивости уровней 17-ОНП в связи с варьированием основных показателей соматического роста в условиях воздействия факторов природного происхождения (другие факторы по отношению к обследованным группам имели близкие параметры) указывают на значимость генетически контролируемых механизмов в их регуляции: *G* по отношению к росту составляла 30,89 %, массе тела – 31,91 % в условиях проявления *E* (средовых факторов), равных, соответственно, 68,09 и 69,11 %.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 13–19 см. References)

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
2. Медик В.А., Токмачев И.С. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.
3. Нагаева Е.В. Рост – критерий здоровья ребенка // Педиатрия. 2009. № 87 (3). С. 58–62.
4. Неонатология / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 640 с.
5. Савченко Ю.И., Солдатова О.Г., Шилов С.Н. Возрастная физиология (физиологические особенности детей и подростков). М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС, 2013. 143 с.
6. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., Суворцева А.П. Физиология и патология периода новорожденности. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2008. 22 с.
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология. СПб.: Спец. Лит, 2016. 186 с.
8. Физиология развития ребенка. Руководство по возрастной физиологии / Под ред. М.М. Безруких, Д.А. Фарбер. М.: Изд-во Московского психолого-социального института, 2010. 768 с.
9. Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека, в 3-х томах. Пер. с англ. М.: Мир, 1989. Т. 1. 312 с.
10. Чернова Г.В., Дыкова Е.В., Сидоров В.В., Тимофеева М.А., Ширяева Л.В. Динамика показателей лейкоцитогаммы как отражение изменяющегося состояния адаптации в процессе роста здоровых детей первого года жизни // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 2 (299). С. 20–24.
11. Чернова Г.В., Кондратьев Ю.А., Романова А.Н., Сидоров В.В. Особенности динамики гематологических показателей эритроидного ряда у здоровых детей первого года жизни // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. № 90 (6). С. 34–40.
12. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Богутъ С.Б. Биохимия филогенеза и онтогенеза. М.: ИНФРА, 2013. 288 с.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endocrinologiya [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013, 752 p. (In Russ.)
2. Medik V.A., Tokmachev I.S. Matematicheskaya statistika v meditsine [Mathematical statistics in medicine]. Moscow: Finansy i statistika Publ., 2007, 800 p. (In Russ.)
3. Nagaeva E.V. Rost – kriterii zdorov'ya rebenka [Growth is a criterion for a child's health]. *Pediatriya*, 2009, no. 87 (3), pp. 58–62. (In Russ.)
4. Neonatologiya [Neonatology]. In: professor N.P. Shabalov ed. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2009, 640 p. (In Russ.)
5. Savchenkov Yu.I., Soldatova O.G., Shilov S.N. Vozrastnaya fiziologiya (fiziologicheskie osobennosti detei i podrostkov) [Age physiology (physiological features of children and adolescents)]. Moscow: Gumanitarnyi izdatel'skii tsentr VLADOS Publ., 2013, 143 p. (In Russ.)
6. Sergeeva K.M., Smirnova N.N., Surovtseva A.P. Fiziologiya i patologiya perioda novorozhdennosti [Physiology and pathology of the neonatal period]. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo SPbGMU Publ., 2008, 22 p. (In Russ.)
7. Skvortsov V.V., Tumarenko A.V. Klinicheskaya endokrinologiya [Clinical endocrinology]. Saint-Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 2016, 186 p. (In Russ.)
8. Fiziologiya razvitiya rebenka. Rukovodstvo po vozrastnoi fiziologii [Physiology of child development. Guide to age physiology]. In: M.M. Bezrukikh, D.A. Farber eds. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo psikhologo-sotsial'nogo instituta Publ., 2010, 768 p. (In Russ.)
9. Fogel' F., Motul'ski A. Genetika cheloveka: v 3-kh tomakh [Human genetics: in 3 volumes]. Perevod s angliiskogo. Moscow: Mir Publ., 1989, vol. 1, 312 p. (In Russ.)
10. Chernova G.V., Dykova E.V., Sidorov V.V., Timofeeva M.A., Shiryayeva L.V. Dinamika pokazatelei leukotsitogrammy kak otrazhenie izmenyayushchegosya sostoyaniya adaptatsii v protsesse rosta zdorovykh detei pervogo goda zhizni [Dynamics of leukocytogram indicators as a reflection of the changing state for adaptation in the process of healthy children's growth in the first year of life]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 2 (299), pp. 20–24. (In Russ.)
11. Chernova G.V., Kondrat'ev Yu.A., Romanova A.N., Sidorov V.V. Osobennosti dinamiki gematologicheskikh pokazatelei eritroidnogo ryada u zdorovykh detei pervogo goda zhizni [Dynamics features of hematological parameters of the erythroid series in healthy children of the first year of life]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2011, no. 90 (6), pp. 34–40. (In Russ.)
12. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Bogut' S.B. Biokhimiya filogeneza i ontogeneza [Biochemistry of phylogenesis and ontogenesis]. Moscow: INFRA Publ., 2013, 288 p. (In Russ.)
13. Auchus R.J., Miller W.L. Congenital adrenal hyperplasia – more dogma bites the dust. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2012, no. 97 (3), pp. 772–775.
14. Aycan Z., Akbuga S., Cetinkaya E. et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *Turk J. Pediatr*, 2009, no. 51 (6), pp. 539–544.
15. Finkielstein G.P., Chen W., Mehta S.P. et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2011, no. 96, pp. 151–158.
16. Speiser P., Azziz R., Baskin L. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2010, no. 95, pp. 4133–4160.
17. Vrijheid M., Martinez D., Marizanares S., Dadvand P., Schembare A., Rankin J., Nieuwenhuijsen M. Ambient Air Pollution an Risk of Congenital Anomalies: A Systematics Review and Meta-Analysis. *Environ Health Respect*, 2011, no. 119 (5), pp. 598–606.
18. White P.C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2009, no. 5 (9), pp. 490–498.
19. Witchel S.F. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*, 2012, no. 19 (3), pp. 161–172.

Контактная информация:

Чернова Галина Васильевна, доктор биологических наук, профессор, директор Научно-образовательного центра биофизических исследований (НОЦБИ) ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского»

Contact information:

Chernova Galina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director at the Scientific and Educational Center for Biophysical Research of Tsiolkovsky Kaluga State University e-mail: chernova.klg@mail.ru