

Г.В. Чернова<sup>1</sup>, Л.В. Ширяева<sup>2</sup>, В.В. Сидоров<sup>1</sup>, В.В. Петросян<sup>1</sup>, М.А. Тимофеева<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЧИВОСТИ КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ ДЕТЕЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В КОНТЕКСТЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНОТИП–СРЕДОВЫХ ЭФФЕКТОВ

<sup>1</sup>Научно-образовательный центр биофизических исследований ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», <sup>2</sup>ГБУЗ КО «Детская городская больница», г. Калуга, РФ



Основываясь на литературных данных о влиянии функциональной активности тиреотропного гормона (ТТГ) на проявление морфологических признаков организма, мы провели изучение концентрации ТТГ в крови детей, рожденных в разные месяцы календарного года. Результаты исследования позволили охарактеризовать зависимость уровня ТТГ в крови новорожденных от количественного соотношения средовых (природного происхождения) и генетических факторов. Выявленные отклонения параметров ТТГ от референсных значений нормы у новорожденных, родившихся в разные месяцы года, и их анализ с учетом изменчивости массы тела могут свидетельствовать о возможности применения своевременных подходов для коррекции их физического развития.

**Ключевые слова:** дети, тиреотропный гормон, масса тела, изменчивость, генетические и средовые факторы.

**Цит.:** Г.В. Чернова, Л.В. Ширяева, В.В. Сидоров, В.В. Петросян, М.А. Тимофеева. Оценка изменчивости концентрации тиреотропного гормона в крови детей раннего неонатального периода в контексте проявления генотип–средовых эффектов. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 75–79.

G.V. Chernova<sup>1</sup>, L.V. Shiryayeva<sup>2</sup>, V.V. Sidorov<sup>1</sup>, V.V. Petrosyan<sup>1</sup>, M.A. Timofeeva<sup>1</sup>

## EVALUATION OF THYROID STIMULATING HORMONE CONCENTRATION VARIABILITY IN THE BLOOD OF CHILDREN IN THE EARLY NEONATAL PERIOD IN THE CONTEXT OF GENOTYPE–ENVIRONMENTAL EFFECTS

<sup>1</sup>Scientific and Educational Center of Biophysical Studies, Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky;

<sup>2</sup>Children's City Hospital, Kaluga, Russia

Based on literature data on the influence of thyroid-stimulating hormone (TSH) functional activity on the manifestation of body morphological characteristics, the study on the concentration of TSH in the blood of children born in different months of the calendar year was performed. Study results allowed to characterize the dependence of TSH level in the blood of newborns on the quantitative ratio of environmental (natural) and genetic factors. The revealed deviations of TSH parameters from the norm boundary values in newborns born in different months of the year, and their analysis considering body weight variability may indicate the possibility of using timely approaches to correct their physical development.

**Keywords:** children, thyroid-stimulating hormone, body weight, variability, genetic and environmental factors.

**Quote:** G.V. Chernova, L.V. Shiryayeva, V.V. Sidorov, V.V. Petrosyan, M.A. Timofeeva. Evaluation of thyroid stimulating hormone concentration variability in the blood of children in the early neonatal period in the context of genotype–environmental effects. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 75–79.

### Контактная информация:

**Чернова Галина Васильевна** – д.б.н., проф., директор Научно-образовательного центра биофизических исследований (НОЦБИ) ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского»  
**Адрес:** Россия, 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26  
**Тел.:** (4842) 57 48 79, **E-mail:** chernova.klg@mail.ru  
Статья поступила 20.03.18, принята к печати 30.01.19.

### Contact Information:

**Chernova Galina Vasilyevna** – Doctor Bio. Sci., prof., head of Scientific and Educational Center of Biophysical Studies, Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky  
**Address:** Russia, 248023, Kaluga, Stepana Razina str., 26  
**Tel.:** (4842) 57 48 79, **E-mail:** chernova.klg@mail.ru  
Received on Mar. 20, 2018, submitted for publication on Jan. 30, 2019.

Организм человека должен постоянно находиться в равновесии с окружающей средой. Такое равновесие предусматривает участие контролирующих инстанций, согласующих и координирующих нормальный баланс процессов обмена веществ в ответ на воздействие внешних факторов. Важную интегрирующую роль, определяющую относительно быстрые адаптивные реакции, выполняет гипоталамус-гипофизарная система. Одним из ее проявлений, которое необходимо принимать во внимание при обсуждении этой проблемы, является изменение уровней синтезируемого гипофизом тиреотропного гормона (ТТГ). Указано [1], что в структуре причин, влияющих на повышение концентрации ТТГ в крови новорожденных, нельзя исключить изменение экологической обстановки в регионе. Для нашей работы важным явилось подтверждение [2] этого предположения: «Наличие сдвигов ТТГ у новорожденных на фоне сохраняющейся неблагоприятной экологической ситуации, обусловленной природными и техногенными факторами, позволяет прогнозировать распространенность и тяжесть йододефицитной заболеваемости ... уже в раннем возрасте». Установлены [3] особенности флуктуирующего характера гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года. При этом степень ее колебаний зависела от климатогеографических условий, в которых были рождены дети.

Здесь необходимо заметить, что среди природных факторов, оказывающих воздействие на человека, основным является солнечная активность (СА), проявляющаяся на уровне изменения числа солнечных пятен, потоков солнечного радиоизлучения на разных частотах в сочетании с колебаниями теплового излучения. Они при помощи физико-химических посредников могут вызывать отклонения в функциональном состоянии организма, в т.ч. на стадии раннего внутриутробного периода [4, 5]. При этом приведены [5] данные о возможном развитии гипоксии при нарушении транспорта кислорода в тканях, изменении факторов гуморального естественного иммунитета, активности нейроэндокринных желез.

Кроме данных [1–3] о возможных экологических эффектах на значения ТТГ, для определения цели настоящей работы значимыми явились и представления [6, 7] о том, что выходящие за референсные значения нормы уровни ТТГ могут приводить к нарушению ростовых процессов и, соответственно, к отклонениям в формировании морфологических структур. Как известно, основная биологическая значимость ТТГ – гормона передней доли гипофиза – регуляция секреции гормонов щитовидной железы (ЩЖ) [6, 7]. Вместе с ними ( $T_3$  – трийодтиронином и  $T_4$  – тироксином) ТТГ оказывает влияние на синтез нуклеиновых кислот, белков, эритроцитов, таким образом способствуя снабжению тканей кислородом, стимулирует метаболические процессы в растущем организме, обеспечивая гармонизацию его развития.

Цель данного исследования – изучение закономерностей изменчивости уровней ТТГ в зависимости от времени рождения детей и их массы тела (МТ) в условиях изменяющихся факторов окружающей среды.

### Материалы и методы исследования

Приводим результаты лонгитудинального исследования детей, находящихся под нашим наблюдением. В данном случае они представляют новорожденных начала XXI века, которые родились в календарном 2008 г. Соответственно их внутриутробное развитие приходилось на период с апреля 2007 г. по март 2008 г. В связи с сообщениями [1–3] нами было обращено внимание на сведения Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (ФСГМОС) и NASA об особенностях проявления природных факторов.

2007 и 2008 гг. были завершающими 23-го цикла СА. Они характеризовались невысокими среднемесячными значениями числа солнечных пятен: в апреле–июле – 12, августе–ноябре – 3, декабре – 10 и вариацией в них магнитных полей [8, 9]; солнечная плазма излучала радиоволны и проявляла электромагнитные колебания других типов волн (тепловое излучение). При этом среднегодовая температура воздуха в Центральном федеральном регионе была рекордно высокой (на  $10\text{--}12^\circ$  выше нормы) с температурой воздуха в летние месяцы более  $30^\circ$ . Таким образом, на организм человека оказывало влияние одновременное действие разных природных факторов, не всегда количественно одинаковое в разные месяцы года. И это не временное явление, так как космофизические процессы в каждом цикле СА повторяются.

Обследованные группы составляли здоровые доношенные дети, рожденные при самопроизвольных родах. Общее состояние новорожденных, оцененное по шкале Апгар, соответствовало норме. Среди них было 1426 мальчиков и 1401 девочек. Наибольшее их количество представляли июльские мальчики (266) и девочки (259). В остальные месяцы года их численность была статистически одинакова: мальчиков –  $106 \pm 0,4$ , девочек –  $104 \pm 0,4$ . Изменчивость показателей МТ новорожденных мальчиков и девочек в зависимости от времени (месяцы) рождения показана на рис. 1. Кроме того, проанализирована группа детей с превышением нормальных уровней

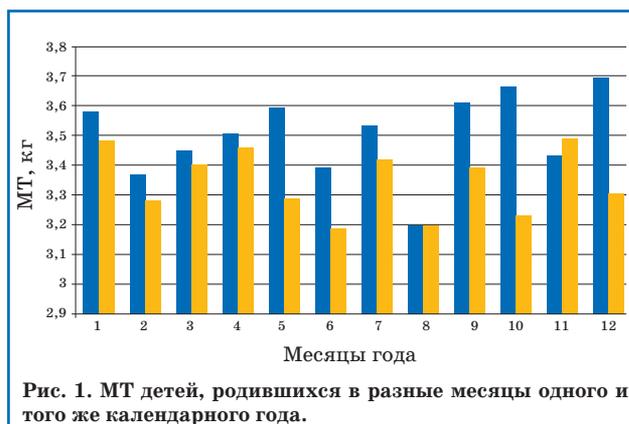


Рис. 1. МТ детей, родившихся в разные месяцы одного и того же календарного года.

ТТГ (>9 мкЕд/мл) в их крови, установленных Федеральными рекомендациями [10]. Среди них было 24 младенца. По статистическим показателям из-за повышенного уровня ТТГ они не включались в указанные 12 групп мальчиков и такого же количества девочек. Их МТ статистически не отличалась от одномесячных с ними детей.

Для формирования групп важным явилось следующее: родительское поколение характеризовало популяцию европеоидной расы. Его социокультурные факторы и внешнее экологическое окружение были близкими по своему уровню. Бытовые условия в плане наличия источников разных типов излучения: СВЧ-печи (или микроволновые), аэрогрили, кухонные вытяжки, телевизоры, холодильники имели примерно одинаковые по своим значениям параметры. Родители не должны были использовать мобильные телефоны вблизи развивающегося организма, стараясь охранять его и от посторонних воздействий такого типа. Йодная профилактика беременным не проводилась.

Исследования выполняли на базе ГБУЗ КО «Детская городская больница» одновременно с проведением массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания согласно приказа Минздравсоцразвития РФ от 22 марта 2006 г. № 185. В этом случае все родители о его проведении были информированы. Соблюдение этических норм находилось под контролем Организационно-методического отдела ГБУЗ КО «Детская городская больница». Концентрацию ТТГ в крови детей, рожденных в разные месяцы одного календарного года, определяли согласно методическим рекомендациям [11]; МТ новорожденных – сразу после рождения в родильном зале.

Биометрический анализ проводили в соответствии с теорией репрезентативности [12] на уровне определения принадлежности референсных значений к каждой исследованной группе по анализируемому признаку. При этом были выявлены закономерности распределения детей в зависимости от значения признаков. При лог-нормальном или скошенном распределении границы нормы определялись:  $\text{ant} [\log M \pm \text{квадратный корень суммы } (\log m_i - \log M)^2 / n - 1]$ . Дана оценка показателей разнообразия, характеризующих проявление изменчивости как генетического явления; количественно определены частные и общие средние величины; изучены различия рядов регрессии; проведен корреляционный анализ; при этом оценена достоверность всех показателей. Для минимизации погрешностей использовали компьютерные программы «Graphter 7», «Microsoft Office Excel» профессиональной статистики с использованием соответствующих алгоритмов.

### Результаты и их обсуждение

В настоящем исследовании анализ значений ТТГ на 3-й день жизни детей выявил характерные изменения их распределения (так называемое «скошенное» распределение). Расчеты критерия хи-квадрат подтвердили проявление левосторонней асимметрии и положительного эксцесса. В этих случаях среднее значение (меньшее, чем при нормальных распределениях) располагается не посередине, между верхней и нижней границей нормы, а ближе к нижней.

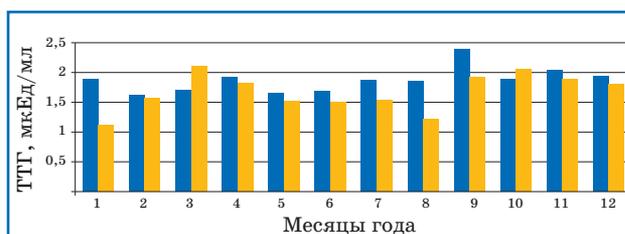


Рис. 2. Изменчивость концентрации ТТГ в крови детей в зависимости от времени рождения в одном и том же календарном году.

Значение, измеренное у данного индивида, принято называть фенотипическим значением [13], так как его проявление зависит от взаимодействия генотипа и среды. Изменчивость концентрации ТТГ в крови детей 24 групп отражают данные рис. 2. На нем показаны фенотипические значения (ФЗ) признака (ТТГ). Из данных рис. 2 следует, что ФЗ признака мальчиков и девочек значительно варьировали в зависимости от времени их рождения (месяцы) в течение календарного года. При анализе различий на уровне двух рядов регрессии подтверждена их достоверность (F – критерий Фишера при  $p < 0,001$ ). Кроме того, в некоторые месяцы различия в ФЗ признака мальчиков и девочек наблюдались не в одни и те же месяцы, т.е. происходили непараллельно (F при  $p < 0,001$ ). Это выразилось в количественно определяемой разными факторами изменчивости ФЗ ТТГ у мальчиков и девочек, рожденных в течение года. Однако при этом обратим внимание на некоторые особенности: прежде всего на общую среднюю величину ФЗ, характеризующую всех детей календарного года. Она в обследованной нами группе новорожденных была равной  $1,761 \pm 0,066$  мкЕд/мл. При этом не отмечено различий между средними значениями мальчиков и девочек ( $1,836 \pm 0,064$  и  $1,685 \pm 0,090$  мкЕд/мл соответственно). Однако новорожденные, как мальчики, так и девочки при отдельном анализе их показателей, проявляли изменчивость ФЗ ТТГ в зависимости от времени рождения (рис. 2). В качестве примера укажем: у майских мальчиков их величина составила  $1,58 \pm 0,17$  мкЕд/мл, сентябрьских –  $2,312 \pm 0,262$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ), у девочек, рожденных в январе –  $1,045 \pm 0,139$  мкЕд/мл, в октябре –  $2,071 \pm 0,218$  мкЕд/мл ( $p < 0,001$ ).

Из представленных данных рис. 2 и биометрического анализа следует, что происходящие изменения концентрации ТТГ в крови детей, рожденных в разные месяцы года, были обусловлены в основном факторами внешней среды. Для уточнения этого предположения использованы подходы, основанные на современных исследовательских технологиях [14] и концепции наследования количественных признаков [13], к категории которых относятся исследованные в данной работе. При этом установлено, что доля влияния внешнесредовых факторов на внутригодовую (между отдельными месяцами) изменчивость ФЗ ТТГ была велика, определяясь на уровне 91,87% ( $p < 0,001$ ), генетических – 8,13% ( $p < 0,05$ ). О флуктуации в состоянии адап-

тационной системы в процессе развития обследованных нами тех же детей от 1 до 12 месяцев в условиях воздействия природных факторов свидетельствовало варьирование показателей лейкоцитограммы [15].

Убедительным подтверждением степени («силы») влияния природных факторов являются данные анализа ТТГ у детей с превышением его нормального уровня. У них (12 мальчиков и 12 девочек) уровни ТТГ статистически не отличались. В связи с этим они были объединены в одну группу. Начало внутриутробного периода у 9 из них (1-я группа) приходилось на месяцы (май, июнь, август 2007 г.) с температурой воздуха более 30° и самыми высокими для этого года значениями солнечных пятен с магнитными полями. Начало развития 9 других младенцев (2-я группа) наблюдалось в более спокойные месяцы солнечной активности (ноябрь 2007 г., январь, март 2008 г.) с превышением среднегодовой температуры воздуха. Корреляционный анализ выявил, что имела место почти полная отрицательная зависимость между уровнями ТТГ 1-й и 2-й групп. Коэффициент корреляции был равен -0,999 (p<0,001). Он отражал генотип-средовые (ГС) эффекты, обусловившие количественные различия ФЗ ТТГ между новорожденными детьми 1-й группы, рожденных в январе, феврале, апреле, и 2-й группы: июльских, сентябрьских, ноябрьских младенцев (12,26±0,68 по сравнению с 10,63±0,42 мкЕд/мл, p<0,05).

Как следует из материалов раздела «Введение»: 1) изменчивость концентрации ТТГ в крови ребенка может отражаться на показателях его ростовых процессов, 2) ТТГ на уровне проявления механизмов регуляции участвует в кровоснабжении тканей и обеспечении их кислородом. В связи с этим обращаем внимание на весовые характеристики новорожденных, т.е. их МТ. Только этот морфологический признак отражает активную клеточную массу (АКМ), являющуюся функциональной частью всех систем организма, в т.ч. многочисленных клеток системы крови. Ранее нами приведены сведения, указывающие на зависимость МТ от показателей гематологических признаков [16] и сопряженности их между собой [17].

Очевидно, что величина АКМ у новорожденных не может быть затронута убылью первоначальной МТ, которая происходит в первые дни после рождения ребенка. Показано [18], что ее некоторые изменения в этот период развития здоровых доношенных новорожденных связаны с «неощутимыми» потерями воды, выделением первородной мочи, мекония.

Общая средняя величина (для всех детей) МТ составила 3,42±0,03 кг; у мальчиков она была равной 3,50±0,04 кг, девочек – 3,34±0,03 кг. Видно, что половые различия (на уровне 160 г) статистически значимы (p<0,01). В то же время мальчики и девочки в отдельности по своим общим средним показателям не выразили достоверных отклонений от общей средней величины. Результаты анализа данных рис. 2 на уровне

различий двух рядов регрессии также показали: несмотря на внутригодовое разнообразие ФЗ МТ у мальчиков и девочек, различия в проявлении их ФЗ происходили параллельно между отдельными временными интервалами, т.е. в одном направлении (p<0,001). Заметно (рис. 2), что самые малые ФЗ МТ у новорожденных мальчиков были в августе, феврале, июне, девочек – в июне, августе, феврале (последовательность месяцев показана по мере проявления их количественных различий). В данном случае опять проявляются эффекты воздействия космофизических факторов на начальные этапы внутриутробного развития организма.

Причины наблюдаемых изменений обусловлены следующим соотношением влияющих на изменение МТ факторов: доля проявления генетических факторов (G) составляла 31,92% (p<0,01), средовых (E) – 68,09% (p<0,001). Для сравнения напомним приведенные ранее данные об их количественных влияниях по отношению к ФЗ ТТГ: G=8,13% (p<0,05), E=91,87% (p<0,001). Такое соотношение генетических и средовых факторов, определяющих ГС эффекты изменчивости ФЗ ТТГ и МТ, объяснимо. Во-первых, МТ содержит все функционально активные клетки, в которых включены в функцию множество генов, определяющих состояние всех тканей, систем, органов, в т.ч. и гипофиза, в передней доле которого синтезируется ТТГ. Во-вторых, концентрация ТТГ в крови определяется многими регуляторными механизмами, которые осуществляют процессы адаптации новорожденных к их внеутробному существованию. В данном случае высокие значения E по отношению к ФЗ ТТГ отражают влияние средовых факторов природного происхождения и указывают на зависимость ФЗ ТТГ от их эффектов у детей, рожденных в разные временные интервалы года. Другие воздействия по их количественным характеристикам, как уже указывалось, соблюдались на близком уровне.

Из проанализированных результатов ГС эффектов на величину ФЗ ТТГ и МТ (рис. 1 и 2) новорожденных следовало определенное сходство в закономерностях ее изменчивости у двух признаков. Их проявление обусловило проведение оценки зависимости ФЗ ТТГ и МТ (рис. 3)

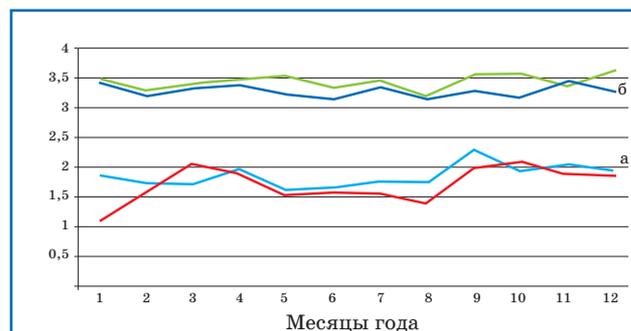


Рис. 3. Сравнение двух процессов изменчивости содержания ТТГ (мкЕд/мл) (а) и МТ (кг) (б) у мальчиков и девочек, рожденных в разные месяцы года. Зеленая кривая отражает средние значения МТ мальчиков, синяя – МТ девочек, голубая – ТТГ мальчиков, красная – ТТГ девочек.

у рожденных в разные месяцы года мальчиков и девочек на уровне сравнения рядов изменчивости и регрессии. Такой подход выявил одинаковую направленность изменений ФЗ ТТГ и МТ в 41,7% случаев или в долях  $=0,42$  ( $p < 0,001$ ). Об этом свидетельствовала и величина коэффициента корреляции между ними ( $r = 0,39$  при  $p < 0,001$ ). Эти полученные данные близкие по своим показателям свидетельствуют о том, что на фенотипическое проявление ТТГ и МТ в большей степени оказывали влияние внешние по отношению к развивающемуся организму воздействия. Именно они обусловили различия ФЗ двух сравниваемых признаков в зависимости от времени рождения детей. Приведены данные [19] о зависимости уровня ТТГ от МТ недоношенных новорожденных детей.

### Выводы

1. На основе разных методологических и научно-методических подходов выявлено влияние на организм человека в период раннего внутриутробного его развития флуктуации факторов природного происхождения.

2. Результаты воздействия этих факторов проявлялись на уровне количественно значимых генотип-средовых эффектов, обусловивших различия уровня ТТГ в первые дни жизни здоровых доношенных детей (со значениями ТТГ в пределах рекомендуемой в настоящее время нормы), рожденных в разные месяцы календарного года.

3. Эти внутригодовые различия не приводили к отклонению: 1) общей средней величины, отражающей состояние всех новорожденных в календарном году, 2) частных средних значений, выявленных для каждого месяца, от при-

нятого в настоящее время уровня нормы. Однако в отдельные месяцы наблюдались «выходы» за границы нормы, рассчитанные по способу лог-трансформации при асимметричных распределениях детей в зависимости от уровня ТТГ в эти месяцы.

4. Природные факторы космофизического происхождения в разном их сочетании при воздействии на организм человека на начальных этапах его развития определили рождение детей в некоторые месяцы года (в зависимости от напряженности солнечной активности) с повышенными уровнями ТТГ в их крови. При этом происходило увеличение в 10–12 раз по сравнению со средними величинами гормона в группах с нормальной его концентрацией в крови в эти же месяцы.

5. Влияние этих факторов проявлялось и на уровне организма. МТ детей в месяцы повышенного у них уровня ТТГ была ниже: от 300 до 450 г у мальчиков, у девочек – от 190 до 230 г, чем у детей с нормальными его значениями. Индивидуальные различия варьировали от 2200 до 5300 г. При этом зависимость между уровнем ТТГ в крови и МТ новорожденных была статистически значимой при достаточно высоком коэффициенте корреляции (0,4).

**Финансирование:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить; вопросов о конфликте интересов не возникало.

Chernova G.V.  0000-0001-6961-2417

Shiryaeva L.V.  0000-0001-5750-243X

Sidorov V.V.  0000-0002-1512-4300

Petrosyan V.V.  0000-0002-4084-2814

Timofeeva M.A.  0000-0002-7164-0019

### Литература

1. Калиненко С.Г., Помелова В.Г. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Московской области. Проблемы эндокринологии. 2001; 47 (6): 15–19.

2. Охремчук Л.В., Муратова Н.М., Савченков М.Ф., Савватеева В.Г., Филиппов Е.С., Селиверстова Т.Г., Мануева Р.С., Савченкова С.В., Муратов В.В. Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Иркутской области. Педиатрия. 2001; 6: 66–68.

3. Сибилева Е.Н. Сезонные особенности транзитной гипертиреонемии у новорожденных. Проблемы эндокринологии. 2004; 5: 11–14.

4. Хорсева Н.И., Конрадов А.А. Индивидуально-ретроспективный анализ гелиогеофизической обстановки в период внутриутробного развития человека. Сб. «Человек и электромагнитные поля». Саров: РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2008: 208–217.

5. Кортаев А.В., Билюга С.Э., Малков С.Ю., Осипов Д.А. О солнечной активности как возможном факторе социально-политической дестабилизации. История и современность. 2016; 2: 180–209.

6. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006: 600.

7. Руководство по детской эндокринологии. Чарльз Г.Д. Браун, Розалинд С. Браун, ред. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 352.

8. Лозицкая Н.И. Вековые вариации магнитных полей солнечных пятен: сопоставление различных индексов. Космічна наука і технологія. 2010; 16 (4): 30–36.

9. Ишков В.Н. Периоды «пониженной и повышенной» солнечной активности: наблюдательная особенность и ключевые факты. Сб. «Солнечная и солнечно-земная физика, 2013». Ю.А. Наговицин, ред. СПб.: ВВМ, 2013: 111–114.

10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза у детей. Проблемы эндокринологии. 2014; 6: 53–66.

11. Скрининг-программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: методические рекомендации. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Алексеев Р.М., Байков А.Д., ред. М.: б/и, 1996.

12. Медик В.А., Токмачев И.С. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007: 800.

13. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х т. Пер. с англ. М.: Мир, 1989; 1: 312.

14. Vrijheld M, Martinez D, Marizanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Environ Health Perspect. 2011; 119 (5): 598–606.

15. Чернова Г.В., Дыкова Е.В., Сидоров В.В., Тимофеева М.А., Ширяева Л.В. Динамика показателей лейкоцитограммы как отражение изменяющегося состояния адаптации в процессе роста здоровых детей первого года жизни. Здоровье населения и среда обитания. 2018; 2: 20–24.

16. Чернова Г.В., Кондратьев Ю.А., Ширяева Л.В., Романова А.Н., Сидоров В.В. Закономерности динамики массы тела и концентрации гемоглобина в периферической крови у здоровых детей первого года жизни. Педиатрия. 2011; 90 (3): 62–67.

17. Чернова Г.В., Кондратьев Ю.А., Романова А.Н., Сидоров В.В. Сопряженность показателей периферической крови у здоровых детей первого года жизни. Педиатрия. 2012; 91 (4): 58–66.

18. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: Медпресс-информ, 2004: 109.

19. Лебедева О.В., Каширская Е.И. Особенности тиреоидного статуса у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Лечение и профилактика. 2015; 13 (1): 11–15.