Чернова Г.В.¹, Сидоров П.В.¹, Ергольская Н.В.¹, Тимофеева М.А.¹,
Петросян В.В.¹, Ширяева Л.В.²

Сопряженность изменчивости уровня гормонов разной функциональной направленности в крови новорожденных и показателей их физического развития как отражение взаимодействия генетических и средовых факторов

¹Научно-образовательный центр биофизических исследований ФГБОУ ВО
«Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»

²ГБУЗ КО «Детская городская больница»
(Россия, Калуга)

doi: 10.18411/sr-10-04-2019-54

idsp: sciencerrussia-10-04-2019-54

Аннотация

Исследованы уровни тропного и эффекторного гормонов в крови детей первых дней жизни. Оценка изменчивости исследуемых проявлений активности эндокринной системы от времени (месяца) рождения, проведенная на уровне информационных показателей, установила ее зависимость от влияния факторов природного происхождения. При этом были выявлены генотип-средовые эффекты, определившие межгрупповые различия в проявлении гормонов и отразившиеся на физическом состоянии детей. Определившие их регуляторные механизмы детерминировали особенности ростовых процессов у мальчиков и девочек.

Ключевые слова: дети, тропный и эффекторный гормоны, изменчивость, уровни проявления.

Современные научно-методические подходы [14], используемые для оценки функциональных систем организма, являются перспективно важными при изучении процессов, происходящих в периоды внутриутробного и раннего неонатального развития человека. В первые дни жизни происходит проверка согласованности в проявлении наследственных признаков, определенным образом организованная для гармонизации обмена веществ в растущем организме [4, 6]. Она достигается разными уровнями регуляции [1, 2, 4,]. Очевидно, что первым из них является внутриклеточный уровень. На данном уровне происходит реализация генетической информации для воспроизведения всего организма. При этом его развитие сопряжено с проявлением функциональной активности эндокринной системы и клеток периферической крови [2, 7]. Их значимость особенно велика в связи с постоянно происходящим изменением условий окружающей среды, в том числе воздействий космофизических факторов при разной напряженности солнечной активности, оказывающих влияние на здоровье человека [8, 11, 13]. Адаптация новорожденных к их влиянию осуществляется при участии второго уровня регуляции – надклеточного (на гормональном уровне).

Координация этого уровня регуляции принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе, так как она имеет гормоны-регуляторы по отношению ко всем периферическим эндокринным железам, а через гуморальный механизм регуляции – ко всем функциональным системам.

В этой системе особое значение имеет тиреотропный гормон (ТТГ). Как тропный гормон, синтезируемый в передней доле гипофиза и контролирующий функциональное состояние щитовидной железы, ТТГ способствует ее кровоснабжению, образованию гормонов трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). ТТГ вместе с Т3 и Т4 участвует в регуляции метаболических процессов, таким образом определяя развитие организма [2, 4, 6].

В аспекте нашего исследования были так же проанализированы результаты проявления эффекторного гормона – 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР). Изменение его

уровня в крови детей наблюдается при выявлении признаков, сопровождающих гиперплазию коры надпочечников. При этом повышение 17-ОНР сопряжено с изменением массы тела, темпов роста, быстрым закрытием эпифизарных зон, ускоренным формированием скелета, половым созреванием [9, 10, 12].

Цель нашего исследования - изучение изменчивости концентрации ТТГ и 17-ОНР в крови детей, рожденных в разное время года, в связи с особенностями проявления и регуляции процессов их морфофункционального развития.

Проведены наблюдательные сравнительные исследования. Они включали 2827 здоровых детей, рожденных в разные месяцы одного календарного года, составляя 12 групп мальчиков со средним их количеством в группе 119 ± 1 и 12 групп девочек - 117 ± 1 , что находится в соответствии с требованиями теории репрезентативности [3].

Численность новорожденных детей в группах определялась так, чтобы их социокультурные и экологические условия развития по своим параметрам были примерно близкими, учитывая возможные воздействия разных типов неионизирующего излучения, генераторами которого были в том числе телевизоры, СВЧ-печи, аэрогрили, холодильники, кухонные вытяжки и другие аппараты бытового назначения. Исключено было влияние на растущий организм мобильных телефонов. При формировании групп учитывались не только бытовые техногенные факторы, но и внешние, основываясь на данных Федеральных и Региональных служб по мониторингу окружающей среды, а также NASA.

Исследования уровней гормонов в утренней крови детей проводились в клинично-диагностических лабораториях ГБУЗ КО «Детская городская больница», ГБУЗ КО «Калужская областная детская больница» в соответствии с Договором о сотрудничестве № 98 от 06 мая 2014 года и согласно приложения № 2 (позиции 3 – 8) к Приказу Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 г., рекомендациям [4, 5]. Показатели физического развития новорожденных детей получали в родильном зале. Оценка всех количественных признаков проходила на уровне современных методов и научных подходов [3, 14].

Биометрический анализ основывался на представлении о том, что проявление изменчивости количественных признаков определяется генетическими и средовыми факторами.

Для выявления доли их влияния учитывались все показатели изучаемых признаков, отражающие их разнообразие [3], начиная с выявления закономерностей распределения новорожденных в зависимости от проявленных ими показателей. Особое значение уделялось расчету дисперсий: общей фенотипической, генотипической и средовой. Все полученные показатели оценивались при использовании пакетов статистических программ: «Statistica BASIC», «Microsoft Office Excel».

Установлено, что как и большинство биохимических признаков, исследуемые нами гормоны характеризовались отклонением от нормального распределения новорожденных детей в зависимости от величины уровня ТТГ и 17-ОНР. Расчеты хи-квадрат в случае лог-нормального распределения выявили наличие левосторонней асимметрии и положительного эксцесса. Примером особенностей их может быть распределение девочек, рожденных в феврале и ноябре, в зависимости от концентрации ТТГ в их крови (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости (%) девочек в зависимости от величины ТТГ (мкЕд/мл), ее срединного значения (W) класса в эмпирическом вариационном ряду

Распределение W в февральском вариационном ряду	0,0	1,0	3,1	5,2	7,3	9,4		
Частота встречаемости (%)	0,0	84,2	6,6	5,2	4,0	0,0		
Распределение W в	0,0	1,0	3,1	5,2	7,3	9,4	11,5	13,6

ноябрьском вариационном ряду								
Частота встречаемости (%)	0,0	69,8	15,9	9,5	1,6	1,6	1,6	0,0

Для сравнения укажем также, что февральских мальчиков характеризовало нормальное распределение в зависимости от уровня 17-ОНР, ноябрьских – скошенное (асимметричное). Специфическими показателями изменчивости гормонов на уровне межгрупповых ее значений являются данные рис. 1 и 2, табл. 2.

Примечание. Показатели уровня ТТГ (мк Ед/мл), 17-ОНР (нмоль/л) и массы тела (кг) мальчиков, рождённых в разные месяцы года приведены в виде средней величины. По оси абсцисс показаны единицы времени (месяцы), по оси ординат - значения признаков. Достоверность межгрупповых различий: * - $p < 0,05$ по сравнению с данными предыдущей группы; ** - $P < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (в скобках показана достоверность различий между отдельными группами); ТТГ* - смотреть в таблице 2

Примечание. Показатели уровня ТТГ (мкЕд/мл), 17-ОНР (нмоль/л) и массы тела (кг) девочек, рожденных в разные месяцы года. Обозначения, как на рис.1

Таблица 2

Межгрупповые различия уровней ТТГ (мк Ед/мл) в крови новорожденных детей от времени их рождения

Мальчики		
Январь-август		Сентябрь-декабрь
1,734±0,043		2,034±0,097**
Девочки		
Январь	Февраль-август	Сентябрь-декабрь
1,045±0,139	1,603±0,104**	1,958±0,055**

При биометрическом анализе данных рис. 1 об изменчивости концентрации ТТГ и 17-ОНР на уровне рядов регрессии были выявлены достоверные (критерий Фишера – $F < 0,001$) различия в последовательности ее проявлениях обоих гормонов у мальчиков, рожденных в разные месяцы года. Поэтому корреляционный анализ показал отсутствие зависимости между двумя признаками у них. У девочек (рис. 2) выявлено: различия между рядами регрессии были несколько меньшими, что отразилось на корреляционной связи между 17-ОНР и ТТГ ($r = 0,28$, $p < 0,001$). При одновременном исследовании уровней ТТГ у мальчиков и девочек отмечена гендерная сопряженность ($r = 0,438$) в проявлении гормона, при аналогичном анализе показателей 17-ОНР эта связь достигала очень высокого значения ($r = 0,987$).

Особое значение имели результаты корреляционной зависимости роста (длины тела) детей от уровня гормонов в их крови. Эта связь у мальчиков отражалась на уровне положительных показателей коэффициента корреляции, девочек – отрицательных. По отношению к обоим гормонам она выражалась статистически одинаковыми значениями: у мальчиков $r = + 0,23$, девочек – $r = - 0,35$ ($p < 0,001$). Очевидно, что это один из механизмов регуляции темпов роста, который обуславливает половые различия. По отношению к обследованным нами новорожденным детям они выразились в межгрупповом варьировании их массы тела. Так, например, у октябрьских мальчиков средняя ее величина составила $0,539 \pm 0,006$ м ($p < 0,05$) по сравнению с августовскими ($0,521 \pm 0,006$ м), июньскими $0,522 \pm 0,006$ м, ноябрьскими $0,522 \pm 0,005$ м. Наблюдаемые различия ($p < 0,05$) у девочек соответствовали: $0,529 \pm 0,004$ м (январь), $0,513 \pm 0,006$ м (октябрь), $0,516 \pm 0,005$ м (август) при лимитном варьировании от 0,46 до 0,55 м (у мальчиков – от 47 до 58 м).

Анализ зависимости массы тела детей от концентрации ТТГ в их крови указал, что у мальчиков она была близка к среднему значению ($r = \pm 0,44$, $p < 0,001$), у девочек – отсутствовала ($r = 0,00$). Взаимосвязь между массой тела и 17-ОНР не обнаружила половых различий и была равной 0,18 ($p < 0,001$). Для объяснения специфических отношений между признаками (рис. 1 и 2) возникла необходимость оценки влияния факторов, обусловивших их.

Расчет дисперсий показал, что генетическая компонента в процессе межгрупповой (в зависимости от времени рождения) изменчивости 17-ОНР у мальчиков составляла 20,06 % (79,94 % - средовая), девочек 22,13 % (средовая – 77,87 %), ТТГ – 8,13 % и 91,87 % соответственно (без проявления половых различий). Все значения достоверны при $p < 0,001$.

Таким образом, взаимодействие генотипа и среды при указанных их значениях определило тот уровень гормонов в крови детей, который был необходим для их адаптации к большому количеству воздействующих средовых факторов при проявлении механизмов эволюционно и генетически обусловленного полового диморфизма. При этом у мальчиков повышение концентрации обоих гормонов в крови было сопряжено с повышением их роста, у девочек – со снижением. Увеличение массы мальчиков определялось возрастанием уровня тиреотропного гормона, у девочек такая связь отсутствовала. Очевидно, что отмеченные особенности функциональной

активности ТТГ и 17-ОНР в зависимости от формирования признаков организменного значения регулировались на уровне гипоталамо-гипофизарной системы.

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – С. 638 с.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
3. Медик В.А., Токмачев И.С. Математическая статистика в медицине. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
4. Неонатология в 2 т. / Ред. Н.П. Шабалов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 640 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного гипотериоза у детей // Проблемы эндокринологии, 2014. - № 6. – С. 53 – 66.
6. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). Под ред. А.А. Баранова, Л.Н. Щеплягиной. Том 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
7. 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, 2011. – Т. 90. - № 6. – С. 34 – 40.
8. 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 в процессе роста здоровых детей первого года жизни // Здоровье населения и среда обитания, 2018. - № 2. – С. 20 – 24.
9. Antal Z., Zhou P. Congenital Adrenal Hyperplasia Diagnosis, assessment and management // Pediatrics in Review, 2009. – Vol. 30. - № 7. – P. 49 – 57.
10. Aycan Z., Akbuga S., Cetinkaya E. et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia // Turk J. Pediatr., 2009. – Vol. 51 (6). – P. 539 – 544.
11. Beal C.M., Steegman A.T. Human adaptation to climate: temperature, ultraviolet radiation and attitude: Human biology // An evolutionary and biocultural perspective / Eds. S. Stinson, B. Bogin, R. Huss Ashhmore, D.D. Rourke. New York, Willy Liss, 2000. – P. 163 – 224.
12. Finkelstein 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. – Vol. 96. – P. 161 – 172.
13. Kheifets L. EMF and cancer: epidemiological evidence to date. In Proc: «WHO meeting on EMF biological effects and standards harmonization in Asia and Oceania». 22 – 24 October, 2001. Seoul, Korea. – P. 13 – 16.
14. Vrijheid M., Martinez D., Marizanares S. et al. Ambient Air Pollution an Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta – Analysis // Environ Health Perspect., 2011. - № 119 (5). – P. 598 – 606.