

УДК 616.43/.-45-053.2(07)

ДИНАМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ СУПЛЕМЕНТАЦІЇ КОМПЛЕКСОМ ЙОДУ З СЕЛЕНОМ

Горленко О.М., Пушкаш Л.Ю., Девіняк О.Т., Томей А.І., Студеняк В.М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, кафедра фармацевтичних дисциплін, м. Ужгород

Резюме. Порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), зумовлені мікроелементною недостатністю, можуть бути попереджені та усунені шляхом суплементатії препаратами відповідних мікроелементів – йоду та селену.

Для виявлення порушень функції ЩЗ з урахуванням її морфо-функціональних змін із наступними соматичними ефектами проведено клініко-анамнестичне обстеження 187 дітей віком 13-17 років (15,90526±1,36), 96 хлопчиків (63,0±4,18%) та 81 дівчинка (37,0±5,06%), які постійно проживають у біогеохімічній ендемічній зоні з йододефіциту, гірського регіону Закарпатської області в період з 2014 р. по 2015 рр.

Дослідження проводилося на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Ужгород Закарпатської області.

Для подальшого та деталізованого обстеження, методом візуально-пальпаторного обстеження за методологією ВООЗ /МРКЙДЗ, 2001 р. [11] було відібрано 59 дітей (31,6%) зі збільшеною ЩЗ I ступеня.

Профілактичні заходи включали прийом дієтичної добавки Йосен, виробник ТОВ «Омніфарма», ТУ У 10.8-35758392-004:2014 протягом 6 місяців.

Висунута гіпотеза мала дати відповідь на запитання: «Чи можливо спрогнозувати із задовільною точністю динаміку показника тиреоїдної функції, використовуючи біохімічні параметри, визначені проведенням суплементатії?» При цьому задовільною вважали точність прогнозу, яка відповідатиме коефіцієнту детермінації $R^2 \geq 0,5$, при якому спостерігається вдвічі (або більш ніж вдвічі) менша середньоквадратична похибка, ніж при випадковому вгадуванні. Статистичне моделювання проводили у програмному середовищі для статистичних обчислень R 3.4.3.

Показник прогностичної здатності моделі на тестовій вибірці знаходився у прийнятному діапазоні ($R^2_{ext} = 0,58$), статистичні дані щодо точності моделі $R^2 = 0,45$ та $Q^2_{LOO} = 0,35$ є в діапазоні середніх величин.

Ступінь позитивних змін (зниження ТТГ, підвищення Т4) при суплементатії препаратом йоду та селену залежав від стартового вмісту мікроелементу йоду у плазмі крові та/або сечі: чим нижчим був початковий рівень йодної забезпеченості, тим більш вираженим був ефект від суплементатії.

Ключові слова: діти, екологічно залежна біогеохімічна зона, функціональні показники щитоподібної залози

Dynamic modeling of the Thyroid gland function indicators in the children with Iodine Selenium complex using

Horlenko O.M., Pushkash L.Yu., Devyniak O.T., Tomey A.I., Studenyak V.M.

Summary. The problem of iodine deficiency diseases (IDD) is recognized as relevant due to the significant prevalence of iodine deficiency among the population of many countries of the world, an increase in the incidence of diseases with a wide range of clinical manifestations and a marked tendency to increase the frequency and severity of IDD among children of all age groups We carried out a clinical-anamnestic examination of the child's contingent (187 persons) aged 13–17 years living in an ecologically dependent biogeochemical endemic zone of iodine deficiency, the mountain region of the Zakarpattya region during the period from 2014 to 2015. To identify the pathology of the thyroid gland, a palpatory method of examination was used according to the methodology of the WHO/MRKIDZ, 2001. According to our data 80 pupils (42.8 %) had increased thyroid gland of 1 degree, they were allocated for further and detailed examination and identification of environmentally caused somatic effects. Preventive measures included taking the dietary supplement Yosen, the manufacturer of TOV "OmniFarm", TU U 10.8-35758392-004: 2014 for 6 months. The predictive value of the model on the test sample was in the accept-



able range ($R2_{ext} = 0.58$) and statistics are in the range of averages on the accuracy of the model $R2 = 0.45$ and $Q2_{L00} = 0.35$.

A statistical model for forecasting the dynamics of TSH with supplements with iodine and selenium has been developed. According to our data, the degree of positive changes (decrease of TSH, increase of T4) with supplements with iodine and selenium depends on the starting content of the microelement of iodine in plasma and/or urine: the lower is the initial level of iodine – the more pronounced is the effect of supplements.

Key words: children, ecologically dependent biogeochemical zone, functional parameters of the thyroid gland.

Вступ

Починаючи з перинатального розвитку і протягом всього життя людина знаходиться під постійним впливом геохімічних чинників оточуючого середовища [1, 2]. Проблема йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) визнана актуальною у зв'язку із значною поширеністю нестачі йоду серед населення багатьох країн світу, ростом захворюваності з великим спектром клінічних проявів та вираженою тенденцією до підвищення частоти і тяжкості ЙДЗ серед дітей усіх вікових груп, що робить проблему не тільки медичною, а й соціально-значущою у масштабах усього світу [3, 4].

Порушення функції ЩЗ, зумовлені мікроелементною недостатністю, можуть бути попереджені та усунені шляхом суплементатії препаратами відповідних мікроелементів – йоду та селену [5]. У випадку ендемічних причин йодної недостатності суплементатія повинна охоплювати значну частину жителів відповідних населених пунктів. Причому найбільша потреба у проведених профілактичних заходах стосується осіб дитячого та підліткового віку, а також вагітних та лактуючих жінок [6]. При розробці програм суплементатії важливо враховувати індивідуальні особливості та підбирати найбільш оптимальну дозу чи режим вживання мікроелементних препаратів [7, 8]. Для цього слід мати можливість виокремити найбільш вагомі фактори, що можуть впливати на динаміку основних показників тиреоїдної функції, а також прогнозувати очікуваний стан при довготривалій суплементатії [9, 10].

Мета дослідження

Провести клініко-анамнестичне обстеження дитячого контингенту гірського регіону, ендемічного щодо дефіциту йоду, з наступною розробкою моделі багатофакторної залежності порушень тиреоїдного статусу.

Матеріали та методи

Для виявлення порушень функції щитоподібної залози з урахуванням її морфо-функ-

ціональних змін із наступними соматичними ефектами проведено клініко-анамнестичне обстеження 187 дітей віком 13-17 років ($15,90526 \pm 1,36$), 96 хлопчиків ($63,0 \pm 4,18\%$) та 81 дівчинка ($37,0 \pm 5,06\%$), які постійно проживають у біогеохімічній ендемічній зоні щодо йододефіциту, гірського регіону Закарпатської області в період із 2014 р. по 2015 рр.

Дослідження проводилося на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Ужгород Закарпатської області.

Для подальшого та деталізованого обстеження, методом візуально-пальпаторного обстеження за методологією ВООЗ /МРКЙДЗ, 2001 р. [11] було відібрано 59 дітей (31,6%) із збільшеною щитоподібною залозою I ступеня.

Середній зріст підлітків складав $166,22 \pm 1,26$ см (хлопці – $175,96 \pm 0,37$, дівчата – $161,55 \pm 0,72$), що відповідало 50 центилям незалежно від статі. Маса тіла пацієнтів складала $57,78 \pm 1,19$ кг (хлопці – $62,89 \pm 1,37$, дівчата – $52,49 \pm 1,13$), що відповідає 25 центилі у дітей, як хлопчиків, так і дівчат.

У динаміці визначалася низка показників сироватки крові та сечі [(вільний тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3), тиреотропний гормон (ТТГ), кортизол, титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), рівень тироксин зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), тирозину, мікроелементів йоду та селену, феритину, IgM, IgG, холестерину, ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ) та низької (ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гемоглобіну та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)] [12]. Усі перелічені показники, а також додатково вік та стан паренхіми (дифузні зміни щитоподібною залози чи незмінна паренхіма) вивчалися як можливі предиктори динаміки ТТГ та Т4 внаслідок суплементатії. Профілактичні заходи включали прийом дієтичної добавки ЙоСен, виробник ТОВ «Омніфарма», ТУ У 10.8-35758392-004:2014, згідно із загальноприйнятими рекомендаціями щодо суплементатії [13].

Висунута гіпотеза мала дати відповідь на запитання: «Чи можливо спрогнозувати із задовільною точністю динаміку показника тиреоїдної функції, використовуючи біохімічні параметри, визначені проведення суплементації?» При цьому задовільною вважали точність прогнозу, яка відповідатиме коефіцієнту детермінації $R^2 \geq 0,5$, при якому спостерігається вдвічі (або більш ніж вдвічі) менша середньоквадратична похибка, ніж при випадковому вгадуванні. Статистичне моделювання проводили у програмному середовищі для статистичних обчислень R 3.4.3. Для побудови регресійних моделей прогнозування застосовано гнучкий та сучасний алгоритм багатовимірних адаптивних регресійних сплайнів (Multivariate Adaptive Regression Splines, MARS) [14, 15].

Алгоритм MARS створює адитивну нелінійну модель, яка описується таким рівнянням:

$$\hat{y} = a_0 + \sum_{m=1}^M a_m B_m(x) \quad (1)$$

де \hat{y} – прогнозоване значення динаміки, a_0 – вільний член, M є кількістю базисних функцій, B_m і a_m є m -ою базисною функцією та її коефіцієнтом. Кожна базисна функція, в свою чергу, є степеневою функцією, яка описується такими рівняннями:

$$\begin{aligned} [+(x-t)]_+^q &= \begin{cases} (x-t)^q, & \text{якщо } x \geq t, \\ 0, & \text{в іншому випадку} \end{cases} \\ [-(x-t)]_+^q &= \begin{cases} (t-x)^q, & \text{якщо } x < t, \\ 0, & \text{в іншому випадку} \end{cases} \end{aligned} \quad (2)$$

де t є координатою вузла (ноди), а $q (\geq 0)$ є степенем сплайну [16]. Побудова моделей MARS відбувається в два етапи: прямий та зворотний. Під час прямого етапу фактори залучаються до моделі за «жадібним» принципом, так що утворюється перетренована модель. Надалі ця модель спрощується та удосконалюється під час зворотного етапу. Алгоритм MARS налаштовується за допомогою гіперпараметрів *prune*, який відповідає граничній кількості компонентів (предикторів+вільний член) у моделі після спрощення, та q , який є степенем сплайна. У даному дослідженні випробовували алгоритм із гіперпараметрами $prune = \{2:10\}$ та $q = \{1;2\}$ шляхом вичерпного аналізу всіх парних комбінацій гіперпара-

метрів. Критерієм вибору кращої комбінації гіперпараметрів слугувала середньоквадратична похибка (власне її квадратний корінь) при ковзній перехресній валідації (*leave-one-outcrossvalidation*). Для оцінки прогностичної здатності моделей використовували окрему тестову вибірку, яку відокремлювали методом рандомізації перед проведенням моделювання. У даному дослідженні розмір тестової вибірки встановили на рівні 6 осіб, навчальної вибірки – 53 особи. Для визначення імовірнісного характеру отриманих моделей проводили тест перестановки відгуку. Під час цього тесту значення залежної змінної випадковим чином перемішувалось, і надалі проводився повний цикл побудови моделі, що включав підбір гіперпараметрів та фіксацію отриманого коефіцієнта детермінації випадкової моделі. Після 100 ітерацій такої процедури отриманий набір коефіцієнтів детермінації випадкових моделей порівнювали з коефіцієнтом детермінації оригінальної моделі. Тест вважали успішним у разі появи менше, ніж 5 випадків перевищення значення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі показниками 100 випадкових моделей, що відповідає усталеному $p < 0,05$.

Результати досліджень

1. Модель динаміки ТТГ присуплементації препаратом йоду та селену

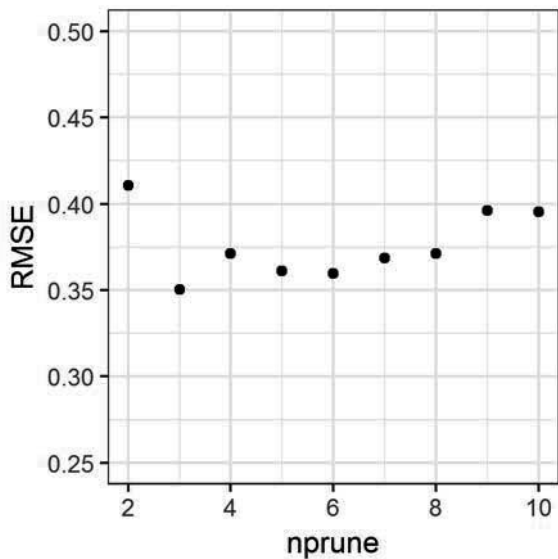
Серед досліджуваних підлітків початковий рівень ТТГ у групі з гіперплазією ЩЗ становив $2,87 \pm 0,67$ мМО/л, тоді як у групі з нормальною паренхімою ЩЗ середнє значення ТТГ було меншим ($1,89 \pm 0,43$ мМО/л). Значення рівнів ТТГ за даними авторів [17, 18] у дітей з гіперплазією ЩЗ відповідав рівню «нормально високому», коли у пацієнтів із нормальною паренхімою ЩЗ – відповідав «оптимальному» рівню. Після 6 місяців суплементації препаратом йоду та селену рівень ТТГ знизився у обох групах, причому динаміка у групі і дифузними змінами ЩЗ була більш вираженою (середнє значення $-0,54 \pm 0,37$ мМО/л порівняно з $-0,13 \pm 0,42$ мМО/л у групі з нормальною паренхімою ЩЗ).

Оптимізація кореня середньоквадратичної похибки (RMSE) у просторі гіперпараметрів дозволила знайти модель із найнижчою похибкою при степені сплайну $q=1$ та граничній кількості компонентів у моделі $prune=3$ (рис. 1А). Для цієї моделі коефіцієнт детермінації $R^2=0,45$, результати ковзної перехресної

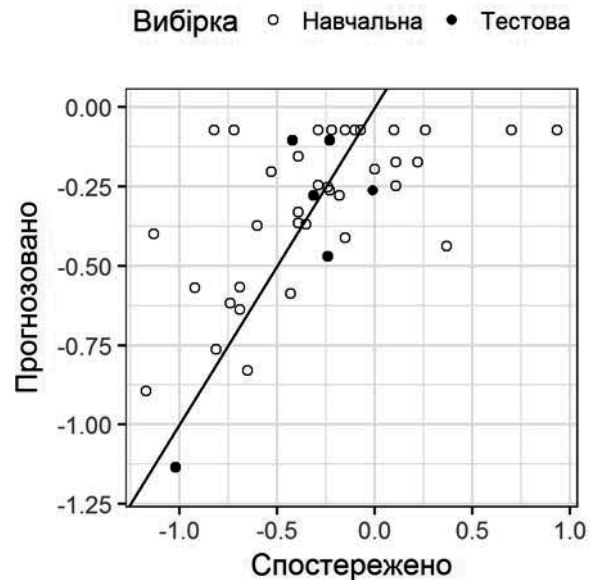


валідації відповідають $Q^2_{LOO}=0,35$, прогностична здатність, визначена на тестовій вибірці, становить $R^2_{ext}=0,58$. Порівняння прогнозованих та дійсних значень динаміки ТТГ показало, що модель не прогнозує збільшення ТТГ в процесі суплементации, тоді як в кількох підлітків деяке підвищення рівня ТТГ було наявним

(рис. 1Б). Тест перестановки відгуку виявив 2 випадки перевищення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі її випадковими аналогами. Враховуючи, що в процесі тесту було сконструйовано 100 випадкових реплік, р-величина оригінальної моделі знаходиться на рівні $p=0,02$.



а



б

Рис. 1 (а,б). Візуалізація похибок моделі для прогнозування динаміки ТТГ при суплементации препаратом йоду та селену: а – похибка ковзної перехресної валідації при різних значеннях гіперпараметра $prgnpe$; б – порівняння прогнозованих та спостережуваних значень динаміки ТТГ

У процесі роботи алгоритму необхідними і достатніми предикторами виявилися рівень АТ-ТПО та вміст йоду в сечі. Тобто внесення будь-яких додаткових предикторів з масиву нами досліджуваних біохімічних показників не додає прогностичної цінності. Крім того,

після врахування рівнів АТ-ТПО та йоду в сечі, немає прогностичної цінності для визначення динаміки ТТГ і диференціація підлітків за станом паренхіми ЩЗ (гіперплазія, норма). Формула моделі для прогнозування має такий вигляд:

$$\Delta(\text{ТТГ}) = -0,0728 - 0,0734 \times h(10,21 - [\text{АТ-ТПО}]) - 0,0173 \times h(41,40 - [\text{Йод}_у\text{сечі}]), \quad (3)$$

де h позначає так звану «шарнірну» функцію (hinge function). Суть її роботи на прикладі АТ-ТПО полягає в наступному: якщо рівень АТ-ТПО менше 10,21 мМО/мл, то різниця в аргументі «шарнірної» функції буде позитивним числом, а значенням функції буде ця різниця. Якщо ж рівень АТ-ТПО більше 10,21 мМО/мл, то різниця буде від'ємним числом, а значенням функції буде нуль.

Звідси характеристика впливу АТ-ТПО на $\Delta(\text{ТТГ})$ наступна: при низьких рівнях АТ-ТПО (<10,21 мМО/мл) зниження ТТГ внаслідок суплементации буде більш вираженим, причому чим нижчий рівень АТ-ТПО, тим кращим буде зниження рівня ТТГ; якщо ж рівень АТ-ТПО вищий 10,21 мМО/мл, то цей компонент

не матиме впливу на залежну змінну, а отже динаміка ТТГ буде прогнозуватись на рівні зсуву, який відповідає слабкому зниженню у -0,0728 мМО/л. Таким чином, цим компонентом регресійна модель враховує наступну особливість: помітне зниження ТТГ у відповідь на суплементацию препаратом йоду та селену можливе лише при достатньо низьких значеннях АТ-ТПО, які означають відсутність аутоімунних причин порушення тиреоїдного гомеостазу. При високих же рівнях АТ-ТПО очікувати істотних змін ТТГ завдяки суплементации не має сенсу. Кількісна ж інтерпретація цієї особливості виявилася втілена у регресійній моделі завдяки автоматичному аналізу алгоритмом MARS зібраних даних.

Подібний паттерн впливу продемонстрував і такий предиктор, як концентрація йоду в сечі. Так, при перевищенні цим показником рівня 41,40 мкмоль/л зниження рівня ТТГ завдяки суплементції практично не відбувається. Однак, при значеннях концентрації йоду в сечі менше 41,40 мкмоль/л позитивний ефект від суплементції зростає, причому чим менше буде вміст йоду в сечі, тим сильнішим буде зниження ТТГ на фоні прийому йодо- та селеновмісного препарату. Цей ефект має при-

родне, пояснення: при достатньому рівні споживання йоду його концентрація в сечі буде відносно високою, і ефект від суплементції йодом буде відсутній. Йодна недостатність перш за все проявлятиметься у зниженні елімінації йоду з сечею – і саме в таких випадках додаткове надходження цього мікроелементу сприятиме нормалізації тиреоїдного статусу. Вплив ідентифікованих предикторів на динаміку ТТГ у навчальній вибірці візуалізовано на рисунку 2.

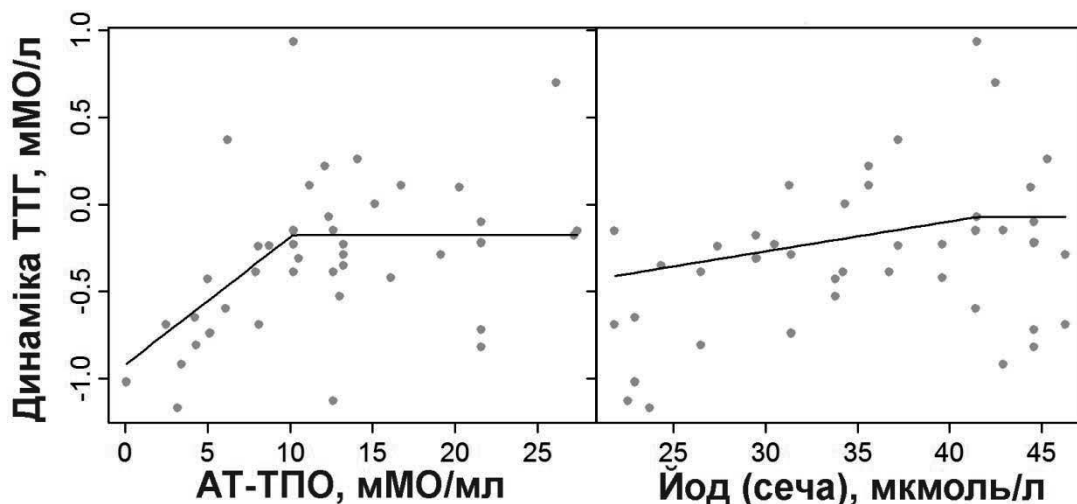


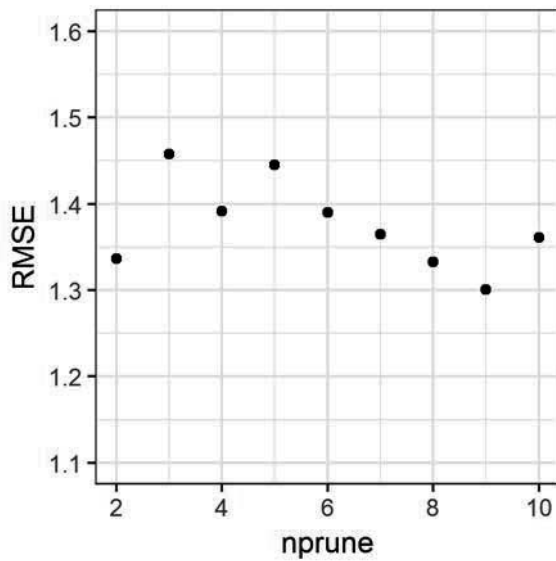
Рис. 2. Графічне відображення ефекту ідентифікованих предикторів у розробленій регресійній моделі для прогнозування динаміки ТТГ.

Показник прогностичної здатності моделі на тестовій вибірці знаходиться у прийнятному діапазоні ($R^2_{ext}=0,58$), статистичні дані щодо точності моделі $R^2=0,45$ та $Q^2_{LOO}=0,35$ є в діапазоні середніх величин.

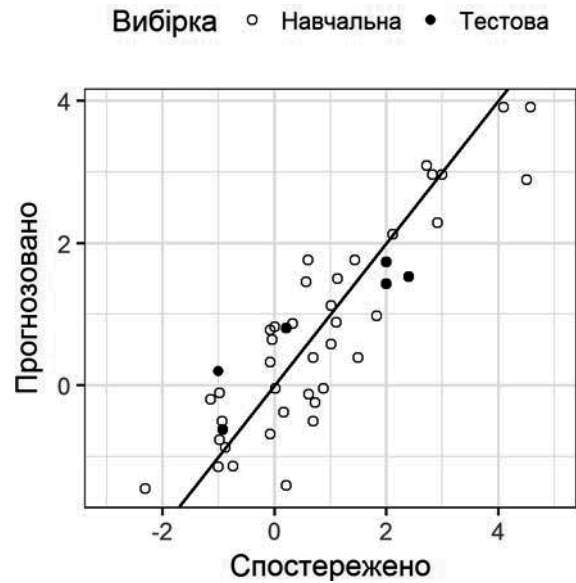
2. Модель динаміки Т4 завдяки суплементції препаратом йоду та селену

Серед досліджуваних підлітків початковий рівень вільного Т4 у групі з гіперплазією ЩЗ становив $12,02 \pm 1,39$ пмоль/л, тоді як у групі з нормальною паренхімою ЩЗ середнє значення Т4 було дещо вищим ($12,19 \pm 1,10$ пмоль/л). Після 1 місяця суплементції препаратом йоду та селену рівень Т4 підвищився у обох групах, причому динаміка у групі з гіперплазією ЩЗ була більш вираженою (середнє значення $+1,28 \pm 1,51$ пмоль/л порівняно з $+0,41 \pm 1,54$ пмоль/л у групі з нормальною паренхімою ЩЗ).

Серед усіх комбінацій досліджуваних гіперпараметрів модель для прогнозування динаміки Т4 має найнижчу похибку при кількості параметрів $n_{prune}=9$ та степені сплайна $q=1$ (рис. 3А). Для цієї моделі коефіцієнт детермінації $R^2=0,80$, результати ковзної перехресної валідації відповідають $Q^2_{LOO}=0,35$, прогностична здатність, визначена на тестовій вибірці, становить $R^2_{ext}=0,75$. Порівняння прогнозованих та дійсних значень динаміки Т4 показало, що модель здатна коректно прогнозувати динаміку на усьому діапазоні можливих значень (рис. 3Б). Тест перестановки відгуку не виявив жодного випадку перевищення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі її випадковими аналогами. Враховуючи, що в процесі тесту було сконструйовано 100 випадкових реплік, р-величина оригінальної моделі знаходиться на рівні $p<0,01$.



А. Похибка ковзної перехресної валідації при різних значеннях гіперпараметра *prune*



Б. Порівняння прогнозованих та спостережуваних значень динаміки Т4

Рис. 3. (А, Б). Візуалізація похибок моделі для прогнозування динаміки Т4 при суплементції препаратом йоду та селену.

До переліку необхідних і достатніх предикторів увійшли такі показники (у порядку зменшення впливу на прогнозне значення): рівень IgG у плазмі крові, концентрація йоду у плазмі крові, вміст ЛПВЩ, рівень ШОЕ та гемоглобіну, концентрація селену у плазмі крові. Стан паренхіми (гіперплазія чи норма) не виявив достатньої прогностичної здібності для включення його у модель. Формула моделі для прогнозування має такий вигляд:

$$\Delta(T4) = 2,7467 + 0,7745 \times h(16,18 - [IgG]) - 0,0347 \times h(124,5 - [Йод_у_плазмі]) - 0,2806 \times h([Селен_у_плазмі] - 68,1) + 0,3539 \times h([Селен_у_плазмі] - 73,8) - 5,7921 \times h(1,2 - [ЛПВЩ]) - 11,612 \times h([ЛПВЩ] - 1,2) + 0,1514 \times h([Гемоглобін] - 120) + 0,8661 \times h([ШОЕ] - 7), \quad (4)$$

де h позначає так звану «шарнірну» функцію (hinge function).

Відповідно до моделі, найбільший вплив має сумарний рівень IgG у плазмі крові, при-

чому значення $<16,8$ г/л сприяють більш вираженій позитивній динаміці Т4 внаслідок суплементції, а рівень $IgG \geq 16,8$ г/л пов'язаний зі слабшим тиреоїдним відгуком. Підвищений рівень IgG характерний при гострих та хронічних інфекціях, аутоімунних патологіях, а також різних захворюваннях сполучної тканини. У цих випадках суплементція препаратом йоду та селену є недостатньою інтервенцією і не призводить до нормалізації тиреоїдного гомеостазу. Наступні фактори – концентрація йоду та селену у плазмі крові – враховують вплив наявних мікроелементних резервів на динаміку Т4 у процесі суплементції. Найкраща позитивна динаміка Т4 спостерігалась при значеннях ЛПВЩ у околі 1,2 ммоль/л. Рівень гемоглобіну >120 г/л та ШОЕ >7 мм/год підвищують прогнозовані значення динаміки Т4. Вплив ідентифікованих предикторів на динаміку Т4 у навчальній вибірці візуалізовано на рисунку 4.

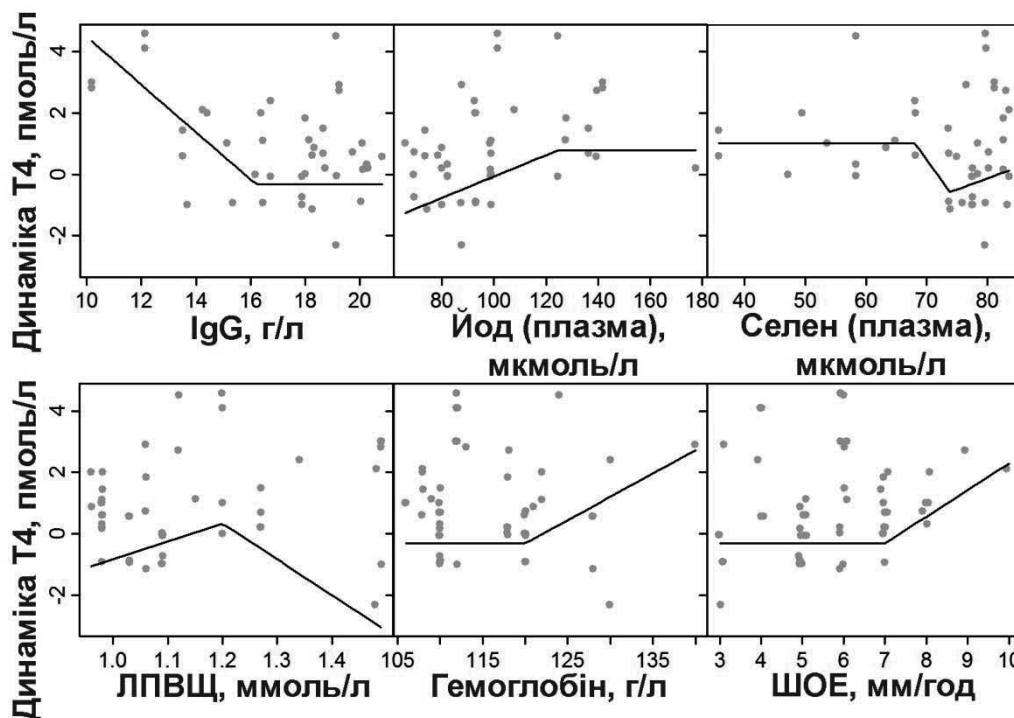


Рис. 4. Графічне відображення ефекту ідентифікованих предикторів у розробленій регресійній моделі для прогнозування динаміки Т4.

Прогностична здатність моделі, що описує динаміку Т4, виявилася достатньо високою при випробовуванні її на тестовій вибірці ($R^2_{ext}=0,75$), коефіцієнт детермінації моделі $R^2=0,80$ також підтверджує високу точність моделі. Невисоке значення коефіцієнту детермінації при ковзній валідації $Q^2_{LOO}=0,35$ (разом з високими R^2 та R^2_{ext}) свідчить про те, що попри хорошу точність прогнозу для більшості випадків, існують окремі випадки невдалих передбачень. Загалом, це не є перешкодою для практичного застосування розробленої моделі з метою окреслення контингенту, суплементация якого препаратом йоду та селену дозволить нормалізувати тиреоїдний статус.

Домен застосовності отриманих моделей потребує додаткового вивчення, оскільки моделі розроблені з використанням невеликої кількості експериментальних даних. Крім того, контингент суплементованих осіб був обмежений підлітковим віком та проживанням у одному населеному пункті у регіоні з ендемічним йододефіцитом. Подальше розширення дослідженого контингенту дозволить уточнити, удосконалити та розширити можливості застосування отриманих моделей

на інші вікові групи та екологічні умови проживання.

Висновки

1. Зміни у рівні ТТГ при суплементации препаратом йоду та селену залежать від початкових показників титру антитіл до тиреоїдної пероксидази та вмісту йоду в сечі.

2. Ступінь позитивних змін (зниження ТТГ, підвищення Т4) при суплементации препаратом йоду та селену залежить від стартового вмісту мікроелементу йоду у плазмі крові та/або сечі: чим нижчим є початковий рівень йодної забезпеченості, тим більш вираженим є ефект від суплементации.

4. Показник прогностичної здатності моделі на тестовій вибірці знаходиться у прийнятному діапазоні ($R^2_{ext}=0,58$), статистичні дані щодо точності моделі $R^2=0,45$ та $Q^2_{LOO}=0,35$ є в діапазоні середніх величин.

5. Розроблена математична модель характеризується належною точністю та прогностичною здатністю, дає можливість прогнозувати динаміку ТТГ та fT4 при суплементации препаратом йоду та селену і може бути рекомендована для подальшого використання.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Берзін В. І., Щудро С. А. Здоров'я дітей та підлітків: гігієнічні та психофізіологічні аспекти // Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. – 2011. – №1. – С. 60–61.
2. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення : посіб. для керівників програм / Б. Бенуа, Д. Берроу, Ф. Деланже та ін. ; ВОЗ. – 3-е вид. – К. : К.І.С., 2008. – 95 с.
3. Русаков Н. В. Геохимические провинции страны и здоровье населения / Н. В. Русаков, Т. Ю. Завистяева // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 100–102.
4. Труш О. А. Ліквідація йододефіциту в Україні – проблема соціально-економічного значення / О. А. Труш // Ендокринологія. – 2010. – № 2. – С. 347.
5. Наукові аспекти вирішення проблеми йододефіциту у населення України / М.Д. Тронько, М.О. Полумбрик, В.І. Кравченко, Я.Г. Бальон // Ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 189–199.
6. Горленко О.М. Обстеження дитячого контингенту екологічно залежного гірського регіону / О.М. Горленко, Л.Ю. Пушкеш, О.Т. Девіняк // Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». – 2017. – Випуск 2 (56). – С. 102–110.
7. Плехова О.І. Алгоритм обстеження та технології лікування дітей з дифузним нетоксичним збором, що мешкають в умовах легкого йододефіциту / Плехова О.І., С.І. Турчина, Н.В. Багацька [та ін.] // Укр. журнал дитячої ендокринології. – 2015. – №3-4. – С. 58–66.)
8. Зелінська Н.Б. Зоб у дітей; клініка, діагностика, лікування (Методичні рекомендації) / Н.Б. Зелінська, А.Л. Резнікова, М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1 (10). – С. 57–66.
9. Паньків В. Ендемічний стан (йододефіцитні захворювання) / В. Паньків // Новини медичних та фармацевтичних наук. – 2013. – № 8. – С. 28–31.
10. Burman K. D. Thyroid disorders and diseases / K. D. Burman // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. xiii–xiv.
11. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2001 – P. 1–107.
12. Методика клінічних лабораторних досліджень / под ред. проф. В.С. Камышнікова. – 8-е изд. – М.: MED press-in form, 2016. – 736 с.
13. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2007 – P. 1–98.
14. Friedman J.H. Multivariate adaptive regression splines / J.H. Friedman // The annals of statistics. – 1991. – С. 1–67.
15. Earth: Multivariate Adaptive Regression Splines. R package version 4.6.0. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=earth/>
16. Девіняк О.Т. Дослідження зв'язку між структурою 4-тіазолідинонів та їх протипухлинною активністю за допомогою багатовимірних адаптивних регресійних сплайнів / О.Т. Девіняк, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 10, Вип. 4(40). – С. 76–82.
17. Турчина С. Є. Диффузний нетоксический зоб и половое созревание / С.Ю. Турчина // Український журн. дитяч. ендокринології. – 2013. – № 1. – С. 23–28.
18. Кравчун Н. А. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская // Пробл. эндокрин. патології. – 2011. – № 3. – С. 27–34.
19. Zimmermann M.B. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17. – №1. – P. 12.
20. Shilin D.Ye. Aktual'nyye voprosy laboratornoy diagnostiki zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy (sovremennyye rekomendatsii mezhdunarodnykh organizatsiy / D.Ye Shilin // Laboratoriya. – 2002. – № 3. – S. 22–26.
21. Zimmermann M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 79. – P. 231–237.

REFERENCES

1. Berzin' V. I., Shchudro S. A. Zdorov'ya ditey ta pidlitkiv: hihiyenichni ta psykhofiziologichni aspekty // Skhidnoyevrop. zhurn. hromad. zdorov'ya. – 2011. – №1. – P. 60–61.
2. Benua B. Otsinyuvannya yododefitsytnykh zakhvoryuvan' ta monitorynh yikh usunenannya : posib. dlya kerivnykiv prohran / B. Benua, D. Berrou, F. F. Delanzhe. – VOZ. – 3-e vyd. – Kyiv: K.I.S, 2008. – 95 s. –



3. Rusakov N. V. Heokhymycheskye provyntsyy strany y zdorov'e naselenyya / N. V. Rusakov, T. YU. Zavystyaeva // Hyhyena y san'yaryya. – 2006. – № 5. – S. 100–102.
4. Trush O. A. Likvidatsiya yododefitytu v Ukrayini - problema sotsial'no-ekonomichnoho znachennyya / O. A. Trush // Endokrynolohiya. – 2010. – № 2. – S. 347.
5. Naukovi aspekty vyrishennyya problemy yododefitytu u naselennyya Ukrayiny / M.D. Tron'ko, M.O. Polumbryk, V.I. Kravchenko, YA.H. Bal'on // Endokrynolohiya. – 2011. – № 2. – S. 189–199.
6. Horlenko O.M. Obstezhennyya dytyachoho kontynhenta ekolohichno zaleznoho hirs'koho rehionu / O.M. Horlenko, L.YU. Pushkash, O.T. Devinyak // Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu seriya «Medytsyna». – 2017. – Vypusk 2 (56). – C. 102–110.
7. Plekhova O.I. Alhorytm obstezhennyya i tekhnolohiya likuvannyya ditey iz dyfuznym netoksychnym zobom, shcho meshkayut' v umovakh lehkoho yododefitytu / O.I. Plekhova, S. I. Turchyna, N.V. Bahats'ka [ta in.] // Ukr. zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi. – 2015. – №3–4. – S. 58–66.)
8. Zelins'ka N.B. Zob u ditey; klinika, dyferentsiyana diahnozyka, likuvannyya (Metodychni rekomendatsiyi) / N.B. Zelins'ka, A.L. Reznikova, M.YE. Mamenko, O.I. Yerokhina // Suchasna pediatriya. – 2006. – № 1 (10). – S. 57–66.
9. Pan'kiv V. Endemichnyy zob (yododefitytni zakhvoryuvannyya) / V. Pan'kiv // Novosty medytsyny y farmatsyy. – 2013. – № 8. – S. 28–31.
10. Burman K. D. Thyroid disorders and diseases / K. D. Burman // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 98–108.
11. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2001 – P. 1–107.
12. Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy / pod red. prof. V.S.Kamyshnikova. – 8-e vyd. – M.: MEDpress-in form, 2016. – 736 s.
13. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2007 – P. 1–98.
14. Friedman J.H. Multivariate adaptive regressions splines / J.H. Friedman // The annals of statistics. – 1991. – C. 1–67.
15. Earth: Multivariate Adaptive Regression Splines. R package version 4.6.0. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=earth/>
16. Devinyak O.T. Doslidzhennyya zv'yazku mizh strukturoyu 4-tiazolidynoniv ta yikh protypukhlynnoyu aktyvnisty za dopomohoy bahatovymirnykh adaptyvnykh rehresiynykh splayniv / O.T. Devinyak, R.B. Lesyk // Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevtichnoyi khimiyi. – 2013. – T. 10, Vyp. 4(40). – S. 76–82.
17. Turchyna S. Y. Dyffuznyy netoksycheskyy zob y polovoe sozrevanye / S. Y. Turchyna // Ukrayins'kyy zhurn. dytyachoyi endokrynol. – 2013. – № 1. – S. 23–28
18. Kravchun N. A. Hypotyreozy: épydemyolohyya, dyahnozyka, opyt lechenyya / N. A. Kravchun, Y. V. Chernyavskaya // Probl. endokryn. patolohiyi. – 2011. – № 3. – S. 27–34
19. Zimmermann M.B. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17. – №1. – P. 12.
20. Shilin D.Ye. Aktual'nyye voprosy laboratornoy diahnozyki zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy (sovremennyye rekomendatsii mezhdunarodnykh organizatsiy / D.Ye Shilin // Laboratoriya. – 2002. – № 3. – S. 22–26.
21. Zimmermann M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report/ M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 79. – P. 231–237.