

УДК 616.056.52:616-036.22-08

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191681

Місюра К.В. , Манська К.Г. 

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Прогнозування гормонально-метаболических порушень у молодих жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням: ефективність застосування штучних нейронних мереж

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(8):591-602. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191681

Резюме. Актуальність. Актуальність дослідження обумовлена необхідністю створення методологічних підходів до формування груп ризику щодо розвитку метаболічного синдрому — основи виникнення хронічної неінфекційної патології з боку серцево-судинної системи у молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня. **Мета:** створення моделей прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок молодого віку із надлишковою масою тіла та ожирінням — представниць української популяції — з використанням класичних методів статистичного аналізу (дискримінантного аналізу, логістичної регресії) і штучної нейронної мережі та проведення порівняльного аналізу прогностичної точності створених моделей. **Матеріали та методи.** Обстежено 130 жінок, середній вік яких становив $28,64 \pm 6,91$ року, з екзогенно-конституційним надлишком маси тіла різного ступеня. Визначали індекс маси тіла, окружність талії. Методом біоімпедансного аналізу — склад тіла (жирову, відносну жирову, безжирову, активну клітинну масу тіла). Імуноферментним методом — рівні інсулін- та лептинемії. Розраховувався індекс НОМА-IR. Секреція мелатоніну оцінювалася за вмістом у сечі його метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну за методом Друєкса в модифікації Г.В. Зубкова; серотоніну — флуориметричним методом В.І. Кулинського та Л.С. Костюковської. Шляхом анкетування оцінювалася наявність порушень сну та харчової поведінки. **Результати.** За результатами комплексного лабораторно-інструментального обстеження із використанням методів дискримінантного аналізу, логістичної регресії та штучних нейронних систем створено чотири математичні моделі, що дозволяють за рівнями антропометричних показників, параметрів складу тіла, вуглеводного та ліпідного обміну, показників, що характеризують особливості секреції мелатоніну, оцінити ризик розвитку метаболічного синдрому у жінок молодого віку із надлишком маси тіла різного ступеня — представниць української популяції. Діагностичні характеристики усіх запропонованих моделей (чутливість, специфічність, точність, відношення шансів) досить високі, але найбільша діагностична інформативність визначена щодо моделі з застосуванням штучних нейронних систем, побудованої з використанням програми Statistica StatSoft. **Висновки.** Застосування такої моделі як інструменту визначення ризику розвитку метаболічного синдрому у конкретних жінок молодого віку із надлишком маси тіла різного ступеня в системі практичної охорони здоров'я дозволить поліпшити ризик-стратифікацію метаболічного синдрому, своєчасно проводити терапію для запобігання його ускладненням.

Ключові слова: ожиріння; метаболічні порушення; математична модель прогнозування; дискримінантний аналіз; логістична регресія; штучні нейронні системи

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Місюра Катерина Василівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, учений секретар, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: nauka@ipep.com.ua; контактний тел.: 057-700-40-15.

For correspondence: Misyura Ekaterina Vasilyevna, doctor of medical Sciences, senior researcher, scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; contact phone: 057-700-40-15.

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Згідно з результатами скринінгу надлишкової маси тіла (надлМТ) та ожиріння (ОЖ) серед дорослого населення м. Харкова — представників української популяції (2014–2015 рр.), визначено, що надлишок маси тіла різного ступеня мають 66 % із них, в тому числі 33 % — ОЖ. Важливим результатом цього дослідження стало визначення того факту, що значна частина пацієнтів із надлишком ваги — жінки репродуктивного віку [1], що підтверджується й іншими дослідниками, за даними яких ОЖ реєструється у третини жіночого населення України [2–4]. Вагітність, післяпологовий період, аборт, порушення менструального циклу — важливі фактори ризику ОЖ у цієї категорії населення: вони призводять до ОЖ у 11, 7, 5 та 6 % випадків відповідно [5]. Зрозуміло, що ці фактори ризику характерні для жінок молодого, репродуктивного віку. Тобто ця категорія населення має значний ризик розвитку і прогресування надлишкової маси тіла різного ступеня і потребує особливої уваги при проведенні профілактичних заходів.

Основним завданням профілактичних заходів щодо ОЖ у світі вважається попередження розвитку гормонально-метаболічних і гемодинамічних ускладнень надлишкового накопичення жирової тканини — основи розвитку тяжких інвалідизуючих патологій. Як відомо, разом із зростанням частоти ОЖ в популяції реєструється збільшення поширеності і коморбідних йому хронічних неінфекційних патологій з боку серцево-судинної, ендокринної, нервової, дихальної систем. Їх наявність не тільки погіршує якість життя хворого, але й призводить до його ранньої інвалідизації і передчасної смерті [6–9]. Смертність серед хворих з вираженим ОЖ віком 25–30 років у 12 разів вище, ніж у однолітків з нормальною масою тіла, а віком від 35 до 44 років — у 6 разів [10], що надає проблемі ОЖ не тільки медичну, але й соціальну значущість [11]. Вирішити проблему ОЖ і коморбідних йому патологій можливо тільки при створенні комплексної персоніфікованої системи ранньої профілактики цього захворювання та його ускладнень. Основа для дій у цьому напрямку подана у «Стратегії вирішення проблеми ОЖ в Європейському регіоні», що розроблена ВООЗ вже декілька років тому [12]. Однак в Україні до сьогодні не створено ні національної, ні регіональних програм комплексної профілактики розвитку ОЖ та їх ускладнень [13–15].

Згідно із рекомендаціями експертів, починати їх розробку потрібно із визначення факторів ризику (з урахуванням популяційних особливостей кожного з регіонів) патології та створення алгоритмів виділення із усього загалу груп ризику розвитку ОЖ та ускладнень, що виникають внаслідок надлишкового накопичення жирової тканини в організмі [16].

Щодо останнього пункту. Загальновідомо, що серед пацієнтів із хронічною неінфекційною патологією з боку серцево-судинної та ендокринної систем більшість мають надлМТ або ОЖ [17]. Вод-

ночас далеко не в усіх людей з надлишковою масою тіла розвивається цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та ішемічна хвороба серця. Зазвичай до групи їх ризику входять особи з так званим метаболічним синдромом (МС), що поєднує різні обмінні порушення та/або захворювання: абдомінальне ОЖ, порушену толерантність до глюкози, підвищений рівень тригліцеридів у плазмі, інсулінорезистентність, гіперглікемію, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, наявність хронічного субклінічного запалення і передтромботичний стан [18, 19].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених МС, в Україні не існує методології виділення із усього загалу молодих жінок із надлМТ та ОЖ тих, які мають ризик раннього розвитку цього патологічного кластера з урахуванням популяційних особливостей. Одна з причин цього — відсутність методу його прогнозування.

На сучасному етапі розвитку медичної науки для прогнозування патологічного стану або нозологічного одилиці використовується метод математичного моделювання, що дозволяє отримати більш точні кількісні оцінки прогнозу шляхом побудови тієї чи іншої відповідної моделі. Навіть вважається, що ступінь розробленості математичних методів в науковій дисципліні натеper є об'єктивною характеристикою глибини знань щодо предмету, який вивчається [20].

Одними із найбільш часто використовуваних (класичних) методів статистичного аналізу на сьогодні є дискримінантний аналіз і логістична регресія.

Дискримінантний аналіз — це розділ статистичного аналізу, призначений для прийняття рішення про розпізнавання образів [21]. За його допомогою на підставі визначених ознак (незалежних змінних) пацієнт може бути зарахований до однієї з двох (або до однієї з кількох) груп, наприклад до групи пацієнтів із МС або здорових пацієнтів.

Логістична регресія, або логіт-регресія (англ. *logit model*), — це статистичний метод, що застосовується для передбачення ймовірності виникнення деякої події за значеннями певних ознак [21, 22].

Методи дискримінантного аналізу та логістичної регресії — класичні статистичні методи багатовимірного аналізу, досить інформативні інструменти прогнозування. Але вони базуються на лінеаризації залежностей між вихідними (залежними) і вхідними (незалежними) параметрами. А це часто не забезпечує високої точності створених математичних моделей: метаболічні процеси в організмі — багатofакторні системи, що з більшим ступенем інформативності характеризуються нелінійними функціями.

Крім того, на сучасному етапі розвитку медицини, при значному накопиченні інформації щодо етіології, патогенезу, маркерів різних патологічних станів і захворювань, прийняття вірного рішення щодо прогнозу перебігу та наслідків станів, процесів та захворювань неможливо без аналізу великої кількості даних. Для такого аналізу натеper застосовуються інформаційні технології (ІТ): розвивається електронна медицина [23].

Один із напрямків застосування ІТ в рамках медичної науки — нейромодельовання з побудовою штучних нейронних систем (ШНС), або, як їх ще називають, — штучних нейронних мереж, що здатні з високою інформативністю моделювати складні багатофакторні біологічні процеси, у тому числі й метаболічні.

Висока інформативність ШНС щодо моделювання складних процесів на даному етапі розвитку медицини все частіше обумовлює їх використання при створенні сучасних моделей різних біологічних та медичних станів. Побудова ШНС — один із напрямків розробки створення системи штучного інтелекту, концепція якої полягає в тому, щоб гранично близько змодельувати роботу людської нервової системи, її здатність до навчання і коригування помилок. Основна відмінна риса будь-якої нейронної мережі — здатність самостійно навчатися і функціонувати на підставі минулого досвіду, припускаючи з кожним разом все меншу кількість помилок [24–26].

Навчання — одна з головних переваг нейронних мереж перед традиційними алгоритмами, що до цього використовувалися в ІТ. Системи ШНС навчаються виконанню задач (поступово покращують свою продуктивність щодо них), розглядаючи приклади, загалом без спеціального програмування під задачу [27].

ШНС ґрунтується на сукупності з'єднаних вузлів, що називають штучними нейронами (аналогічно до біологічних нейронів у головному мозку тварин). Кожне з'єднання (аналогічне синапсові) між штучними нейронами може передавати сигнал від одного до іншого. Штучний нейрон, що отримує сигнал, може обробляти його та потім сигналізувати приєднаним до нього штучним нейронам [28].

Технічно навчання полягає в знаходженні коефіцієнтів зв'язків між нейронами. В процесі навчання нейронна мережа здатна виявляти складні залежності між вхідними і вихідними даними, а також робити узагальнення. Це означає, що навчена на обмеженій множині даних мережа здатна узагальнювати отриману інформацію і використовуватися з достатньою інформативністю при аналізі даних, що навіть не застосовувалися в процесі навчання [28].

ШНС окрім медичної науки широко використовують при вирішенні різноманітних задач: комп'ютерне бачення, розпізнавання мовлення, машинний переклад, соціально-мережеве фільтрування тощо [27].

Для створення ШНС використовуються пакети програм як із нейромережевого моделювання (NeuroSolutions, NeuroXL, emergent Neural Network Simulation System, Neural Designer), так і з інтелектуального аналізу даних (data mining) (SAS Enterprise Miner, IBM SPSS Statistics, Statistica StatSoft, Deductor, SQL Server Business Intelligence Development Studio, R, Python тощо) [29]. Найбільш розвинені і прості для користування інтерфейси (засіб зручної взаємодії користувача з інформаційною системою) мають па-

кети програм IBM SPSS Statistics 20, що включає модуль Neural Networks, і Statistica StatSoft 10 з модулем «автоматизовані нейронні мережі» [30].

В галузі медичної науки та охорони здоров'я у світі накопичено вже досить багато прикладів ефективного застосування нейронних мереж [31–34]. Переважна більшість із них належить закордонним дослідникам і стосується можливостей використання ШНС для вирішення діагностичних завдань, у тому числі й у хворих з ендокринною патологією [35]. Але повідомлень про створення математичної моделі розвитку МС у жіночого населення України молодого віку, у тому числі із застосуванням ШНС, в літературі не знайдено, що обумовило роботу в цьому напрямку.

Метою дослідження стало створення моделей прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок молодого віку із надлишковою масою тіла та ожирінням — представниць української популяції — з використанням класичних методів статистичного аналізу (дискримінантного аналізу, логістичної регресії) і штучної нейронної мережі та проведення порівняльного аналізу прогностичної точності створених моделей.

Матеріали та методи

В ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» в 2011–2019 рр. проведено комплексне дослідження нейрогормональних та метаболічних особливостей перебігу первинного ОЖ у жінок молодого віку — представниць української популяції.

До обстеження було залучено після підписання інформованої згоди 130 жінок — мешканок м. Харкова, середній вік яких становив $28,64 \pm 6,91$ року, із екзогенно-конституційним надлишком маси тіла різного ступеня, без тяжкої супутньої патології, які не отримували медикаментозну терапію на момент обстеження та мали ті чи інші порушення сну.

У всіх обстежених вимірювалася маса тіла (МТ), окружність талії і визначався ІМТ.

За величиною ІМТ згідно з класифікаційними критеріями ВООЗ (1997) [36] було сформовано 4 групи обстежених:

- група 1 — жінки з надлМТ ($n = 20$);
- група 2 — жінки з ОЖ I ступеня ($n = 29$);
- група 3 — жінки з ОЖ II ступеня ($n = 23$);
- група 4 — жінки з ОЖ III ступеня ($n = 33$).

Контрольну групу становили 25 практично здорових жінок з нормальною масою тіла.

Наявність абдомінального типу ОЖ і його вираженість оцінювали згідно з критеріями IDF.

Порушення сну діагностувалось методом анкетування шляхом бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну [37].

Клінічне дослідження проводилось у весняно-літній період із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсін-

ської декларації прав людини [38], Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, дозволу комісії із біоетики (протокол засідання комісії з питань етики при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» від 24 жовтня 2019 року № 8).

Лабораторне дослідження включало визначення концентрації глюкози плазми капілярної крові глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line» [39].

Секреція мелатоніну оцінювалася за вмістом у сечі його метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMET) за методом Друкеса в модифікації Г.В. Зубкова [40]. Збиралася добова сеча з розподілом на денну та нічну фракції (з 8:00 до 20:00 та з 20:00 до 8:00 відповідно), кожна фракція — в окрему ємність. Для аналізу враховувався діурез фракційно (день — ніч) та разом за добу. Безпосередньо для проведення самого аналізу використовувалося не менше 20 мл від кожної фракційної проби. Збір сечі здійснювався з попередньою підготовкою. До дня її збору з раціону не менше ніж за 3 доби виключалися всі фарбуючі продукти (бурак, помідори, морква, чай чорний, какао, кава, шоколад), а також банани (як додаткове джерело триптофану).

Визначення концентрації серотоніну у цільній крові виконано флуориметричним методом В.І. Кулинського та Л.С. Костюковської [41].

Імуноферментні обстеження (метод твердофазного імуноферментного аналізу) включали визначення в крові рівнів циркулюючих інсуліну — із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми Monobind (США) та лептину — із застосуванням реактивів на апараті ImmunnoCHEM 2000; оцінку ліпідного обміну — за рівнями загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) — за допомогою наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), «ЛВЩ-холестерин-Ново» (Росія). Розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами (Колб В.Г., Камишніков В.С., 1982). Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) у крові визначався за методом Данкомба (Duncombe W.C., 1963).

Для визначення ІР проводили розрахунок індексу НОМА (НОМА-ІР) за формулою: НОМА-ІР = $G0 \times \text{Ins}0/22,5$, де $G0$ — рівень глюкози в крові натще (ммоль/л), $\text{Ins}0$ — рівень інсуліну в крові натщесерце (мкОД/мл) [42]. Значення НОМА-ІР 2,77 і більше розцінювали як наявність ІР (критерії IDF) [43].

Для оцінки структури тіла застосовували біоелектричний імпедансний метод за допомогою моніторного комплексу «КМ-АР-01 Діамант» (ЗАО «Діамант») згідно з інструкцією до експлуатації. Оцінювали такі параметри, як жирова маса (ЖМ)

(кг); відносна жирова маса (ВЖМ) — ЖМ/маса тіла (%); безжирова маса (БЖМ) — маса тіла — ЖМ (кг); співвідношення БЖМ/ЖМ; активна клітинна маса (АКМ) — маса всіх клітин, в яких відбуваються метаболічні процеси (кг); співвідношення АКМ/ЖМ.

Визначення характеру харчової поведінки проводили методом анкетування із використанням Голландського опитувальника ХП (Denmark Eating Behavior Questionnaire — DEBQ) [44].

Після проведення комплексного обстеження для створення прогностичних моделей розвитку МС у молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня за фактом наявності МС (критерії IDF 2005 р.) із усіх 130 обстежених пацієнток було сформовано дві групи: 1) жінки із МС (69 осіб); 2) жінки без МС (61 особа).

Для створення прогностичних моделей на основі отриманих при обстеженні результатів застосовано дискримінантний аналіз, логістичну регресію та створено дві ШНС.

Як відомо, основною метою дискримінантного аналізу є побудова функцій класифікації (класифікаційних функцій) [21]. Функція класифікації визначалася для кожної із груп, на які розподілені пацієнти (групи пацієнтів із МС або здорових осіб).

$$Z_i = b_{i0} + b_{i1}x_1 + b_{i2}x_2 + b_{i3}x_3 + \dots, \quad (1)$$

де x_1, x_2, x_3, \dots — незалежні змінні, що досліджуються; $b_{i0}, b_{i1}, b_{i2}, b_{i3}, \dots$ — коефіцієнти функцій класифікації; Z_i — функція класифікації групи « i ».

При необхідності віднесення пацієнтів до групи здорових осіб або до групи осіб із МС визначалися дві функції класифікації — Z_1 і Z_2 .

Отримані значення класифікаційних функцій Z_1 і Z_2 порівнювалися. Функція з максимальним значенням визначала приналежність пацієнта до групи з наявністю МС або групи здорових осіб.

Як зазначалось вище, логістична регресія, або логіт-регресія, — це статистичний метод, що застосовується для передбачення ймовірності виникнення деякої події за значеннями певних ознак [21, 22], для чого вводиться так звана залежна змінна y , що має лише одне з двох значень — зазвичай це числа 0 (подія не відбулася) і 1 (подія відбулася), і безліч незалежних змінних (які ще називаються ознаками, предикторами або регресорами) — x_1, x_2, x_3, \dots , на основі значень яких обчислюється ймовірність прийняття того чи іншого значення.

Модель логістичної регресії записується рівнянням:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \quad (2)$$

де P — ймовірність розвитку події, що нас цікавить; e — основа натурального логарифма; y — лінійна комбінація предикторів (дискримінантна функція).

Дискримінантна функція:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots, \quad (3)$$

де x_1, x_2, x_3, \dots — незалежні змінні; $b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$ — постійні коефіцієнти дискримінантної функції.

Для створення ШНС у процесі роботи було використано пакет програм IBM SPSS Statistics 22, що включає модуль Neural Networks, і пакет Statistica StatSoft 10 з модулем «автоматизовані нейронні мережі» в режимі автоматизованої генерації архітектури мережі на основі процедури «багатошаровий перцептрон» (в англійському інтерфейсі — Multilayer Perceptron).

Для дослідження інформативності опрацьованих моделей розраховано чутливість (відсоток пацієнток, у яких розвинувся МС при попередньо прогнозованому високому ризику), специфічність (відсоток ймовірності негативного результату при негативному прогнозі), точність (зважене середнє значення поміж чутливістю та специфічністю).

Результати

В процесі аналізу отриманих при комплексному дослідженні результатів на першому етапі було побудовано математичну модель прогнозування МС у молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня за допомогою методу дискримінантного аналізу.

Спочатку були відібрані незалежні змінні (x_1, x_2, x_3, \dots) (із усього загалу визначено в процесі даного обстеження молодих жінок біохімічні, гормональні і антропометричні параметри), що мають найбільш значущі характеристики щодо моделі дискримінантної функції.

Як вже зазначалось вище, при виконанні роботи досліджувалось понад 30 параметрів, що досить інформативно характеризують гормонально-метаболічний статус молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня. За даними літератури та результатами попередніх етапів обстеження з них були відібрані показники, що мають найбільшу інформативність і відіграють важливу роль у розвитку метаболічних порушень у цієї категорії населення, а саме: ІМТ, ОТ, ЖМ, ВЖМ, АКМ, АКМ/ЖМ, БЖМ,

БЖМ/ЖМ, САТ, ДАТ, НОМА-ІR, рівень у сироватці крові цукру натще, серотоніну, лептину, ВЖК, ЗХС, ТГ, ОХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА, вміст у сечі метаболіту мелатоніну 6-COMT (у нічній, денній і добовій фракціях), кількість балів, набраних жінками при опитуванні щодо особливостей ХП із застосуванням Голландського опитувальника ХП.

Для виділення факторів, що детермінують появу МС в аналізованій групі хворих, було застосовано дискримінантний аналіз (метод покроковий, з поступовим включенням змінних, що мають найбільше значення статистики F і рівня толерантності 0,01).

Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції оцінювався за такими критеріями: лямбда Уїлкса, частна лямбда, тест F-виключення, рівень значущості p. Значення толерантності незалежної змінної обчислювалося як $1 - R^2$, де R — значення множинної кореляції з усіма іншими змінними, що були включені в модель. Результати визначення й аналізу незалежних змінних, що були відібрані для подальшої побудови дискримінантної функції, надані в табл. 1.

На наступному етапі аналізу було визначено коефіцієнти функцій класифікації ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$) (табл. 2).

У подальшому на основі визначених незалежних змінних і коефіцієнтів функцій класифікацій були побудовані функції класифікації (формули 4, 5), за допомогою яких об'єкти (пацієнти) відносяться (класифікуються) до існуючих груп (осіб із МС та без нього).

Функції класифікації подані у вигляді формул:

$$Z_1 = -21,757 + 0,600 \times X_1 - 0,816 \times X_2 + 0,027 \times X_3 - 0,526 \times X_4 - 0,277 \times X_5 \quad (4)$$

де Z_1 — функція класифікації для групи молодих жінок без наявності МС; X_1 — ОТ, см; X_2 — КА;

Таблиця 1. Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції

Незалежні змінні	Лямбда Уїлкса	Частна лямбда	F-виключення	p	Толерантність	R2
ОТ, см	0,482	0,933	7,065	0,009	0,391	0,609
КА	0,479	0,938	6,435	0,013	0,739	0,261
Денна фракція 6-COMT, нмоль/день	0,479	0,939	6,411	0,013	0,894	0,106
НОМА-ІR	0,453	0,954	0,632	0,429	0,774	0,226
ВЖМ, %	0,450	0,978	0,034	0,854	0,371	0,629

Таблиця 2. Коефіцієнти функцій класифікацій

Незалежні змінні	Група осіб без МС	Група осіб з МС
ОТ, см	0,600	0,686
КА	-0,816	-0,065
Денна фракція 6-COMT, нмоль/день	0,027	0,058
НОМА-ІR	-0,526	-0,387
ВЖМ, %	-0,277	-0,265
Константа	-21,757	-34,528

X_3 — денна фракція 6-COMT, нмоль/день; X_4 — НОМА-IR; X_5 — ВЖМ, %.

$$Z_2 = -34,528 + 0,686 \times X_1 - 0,065 \times X_2 + 0,058 \times X_3 - 0,387 \times X_4 - 0,265 \times X_5, \quad (5)$$

де Z_2 — функція класифікації для групи молодих жінок із наявністю МС; X_1 — ОТ, см; X_2 — КА; X_3 — денна фракція 6-COMT, нмоль/день; X_4 — НОМА-IR; X_5 — ВЖМ, %.

Функції класифікації обчислюються за обома формулами (4 та 5). Отримані значення класифікаційних функцій Z_1 і Z_2 порівнюють. Функція з максимальним значенням буде визначати приналежність пацієнта до групи. Загальна оцінка інформативності та статистичної значущості побудованої моделі щодо наявності або відсутності МС у молодих жінок з надлМТ та ОЖ надана в табл. 3.

Лямбда Уїлкса використовується для перевірки гіпотези про рівність середніх дискримінантних груп. Значення лямбди змінюється від 1 (відсутність дискримінації) до 0 (повна дискримінація). В даному дослідженні значення лямбди Уїлкса дорівнює 0,449, що свідчить про те, що середні значення в підгрупах відрізняються.

Значення лямбди Уїлкса та ксі-квадрату при визначеному числі ступенів свободи і $p = 0,0001$ вказує на те, що побудована модель дискримінантного аналізу наявності або відсутності МС є значущою.

Завданням наступного етапу стало створення прогностичної моделі розвитку МС у міських мешканок молодого віку — представниць української популяції — із надлишком маси тіла різного ступеня із використанням методу логістичної регресії.

Для цього вводилася так звана залежна змінна y , що мала лише одне з двох значень — зазвичай це

числа 0 (подія не відбулася) і 1 (подія відбулася), і безліч незалежних змінних (ознак, предикторів або регресорів) — x_1, x_2, x_n , на основі значень яких обчислюється ймовірність прийняття того чи іншого значення залежної змінної.

Для визначення постійних коефіцієнтів дискримінантної функції ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$) було застосовано ітераційний метод Розенброкка (табл. 4).

Статистичну значущість визначених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу хі-квадрату Вальда, а всієї моделі — за допомогою критерію ксі-квадрату, значення якого 72,747 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки 0,01 % ($p = 0,0001$) (табл. 4).

Використавши формулу (3) та коефіцієнти, що були визначені за методом логістичної регресії, отримано дискримінантну функцію:

$$y = -10,4539 + 0,0769 \times X_1 + 0,6664 \times X_2 + 0,0288 \times X_3 + 0,1605 \times X_4 - 0,0222 \times X_5,$$

де X_1 — ОТ, см; X_2 — КА; X_3 — денна фракція 6-COMT, нмоль/день; X_4 — НОМА-IR; X_5 — ВЖМ, %.

На основі значення дискримінантної функції y , отриманого за формулою (3), є можливість розрахувати за формулою (2) прогностичний індекс P розвитку МС для конкретної пацієнтки.

Згідно з методом логістичної регресії значення прогностичного індексу P більше за 0,5 ($P > 0,5$) вказує на наявність ризику виникнення МС, а менше за 0,5 ($P < 0,5$) — на його відсутність (табл. 5).

Далі в роботі проводилася побудова штучних нейронних мереж. Вхідними даними для побудови мереж приймалися: ОТ, см; КА; денна фракція 6-COMT, нмоль/день; НОМА-IR; ВЖМ, % (незалежні змінні), і залежна змінна, що є ознакою наявності або відсутності МС.

Таблиця 3. Показники статистичної значущості моделі наявності або відсутності МС

Лямбда Уїлкса	Ксі-квадрат	Число ступенів свободи	Статистичний, p	Канонічна кореляція
0,449	79,482	5	0,0001	0,742

Таблиця 4. Параметри дискримінантної функції

Параметр	Коефіцієнт b	Стандартна помилка коефіцієнта b	Хі-квадрат Вальда	Статистична значущість Хі-квадрату Вальда (p)
Константа	-10,5390	2,4660	18,2647	0,0001
ОТ, см	0,0769	0,0359	4,5872	0,0322
КА	0,6664	0,3212	4,3035	0,0380
Денна фракція 6-COMT, нмоль/день	0,0288	0,0131	4,8468	0,0277
НОМА-IR	0,1605	0,2100	0,5840	0,0445
ВЖМ, %	-0,0222	0,0737	0,0905	0,0476

Таблиця 5. Характеристика клінічної інформативності прогностичного індексу P

Значення індексу P	Ризик розвитку МС	Характеристика лікувальної тактики щодо МС
< 0,5	Низький	Необхідності проведення лікувальних заходів немає
> 0,5	Високий	Існує необхідність призначення лікувальних заходів

З використанням пакета програм IBM SPSS Statistics 22 була створена на базі архітектури багат шарового перцептронну (multilayer perceptron (MLP)) нейронна мережа. Інформація про склад побудованої мережі надана в табл. 6, а схема мережі — на рис. 1.

Результати класифікації з використанням побудованої та навчаної нейронної мережі на навчальній та контрольній вибірках подані в табл. 7.

Далі в роботі була побудована також на базі архітектури MLP нейронна мережа з використанням пакета програм Statistica StatSoft.

Архітектура нейронної мережі в програмах Statistica StatSoft 10 генерувалася в автоматизованому режимі з визначенням функцій активації для прихованих і вихідних нейронів: число вхідних нейронів відповідало кількості незалежних параметрів, а число

прихованих нейронів визначалося в діапазоні від 3 до 30; функції активації для процедури багат шарового перцептронна підбиралися зі списку, що містив тотожну, логістичну, гіперболічну й експонентну функції.

Для оцінки якості прогнозування вхідний набір спостережень був розбитий випадковим чином на наступні підвибірки: навчальна — 70 %, тестова — 15 %, контрольна — 15 %. Навчання проводилося на 50 згенерованих нейронних мережах різної архітектури з вибором 5 кращих мереж по продуктивності навчання (табл. 8).

Найкращу продуктивність із п'яти нейронних мереж показала мережа з архітектурою MLP 5-19-2 (табл. 8).

Результати класифікації з використанням нейронної мережі MLP 5-19-2 на навчальній, тестовій та контрольній вибірках подані в табл. 9.

Таблиця 6. Склад мережі, що була побудована

Вхідний шар	Коваріати	1	ОТ
		2	ВЖМ, %
		3	КА
		4	Денна фракція 6-COMT, нмоль/день
		5	НОМА-IR
Кількість нейронів		5	
Прихований шар	Кількість прихованих шарів		1
	Кількість нейронів у прихованому шарі		7
	Функція активації		Гіперболічний тангенс
Вихідний шар	Залежна змінна	1	Наявність або відсутність МС
	Кількість нейронів		2
	Функція активації		Softmax
	Функція помилки		Перехресна ентропія

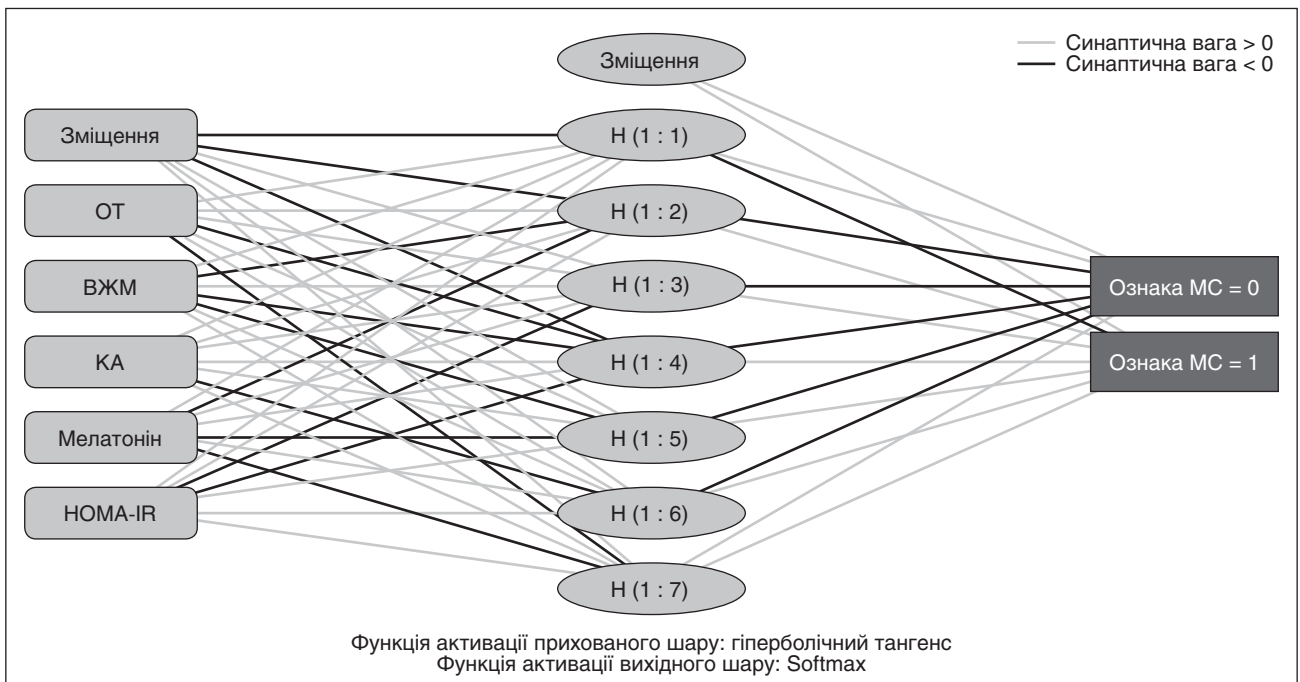


Рисунок 1. Схема побудованої штучної мережі

З метою аналізу чутливості, специфічності, точності та відношення шансів побудованих математичних моделей розвитку МС були проаналізовані дані всіх пацієнтів досліджуваних груп. Результати надані в табл. 10.

Підтвердженням високої інформативності побудованих з використанням пакета програм IBM SPSS Statistics 22 і Statistica StatSoft 10 моделей є показник

площі під ROC-кривою AUC, що дорівнює 0,974 і 0,987 відповідно (рис. 2, 3).

Тобто всі чотири моделі розвитку МС у молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня — представниць української популяції — створені в процесі даного дослідження за допомогою методів логістичної регресії та дискримінантного аналізу, нейронного моделювання, характеризуються від-

Таблиця 7. Результати класифікації з використанням побудованої та навчаної нейронної мережі на навчальній і контрольній вибірках

Вибірки	Результат класифікації по групі жінок, %			
		Без МС	Із МС	Усього
Навчальна	Вірно	91,90	95,60	93,90
	Невірно	8,10	4,40	6,10
Контрольна	Вірно	90,60	91,70	90,80
	Невірно	9,40	8,30	9,20
Уся вибірка	Вірно	91,10	92,20	91,70
	Невірно	8,90	7,90	8,30

Таблиця 8. Продуктивність навчання і тестування побудованих ШНС з різною архітектурою

Назва архітектури	Продуктивність навчання	Контрольна продуктивність	Тестова продуктивність	Алгоритм навчання	Функція помилки	Функція активації прихованих нейронів	Функція активації вихідних нейронів
MLP 5-19-2	98,649	93,333	93,333	BFGS 83	Сума квадратів	Логістична	Гіперболічна
MLP 5-17-2	85,135	80,000	93,333	BFGS 3	Ентропія	Тотожна	Softmax
MLP 5-3-2	85,135	86,667	93,333	BFGS 5	Сума квадратів	Логістична	Тотожна
MLP 5-18-2	86,486	86,667	93,333	BFGS 3	Сума квадратів	Гіперболічна	Тотожна
	85,135	86,667	93,333	BFGS 4	Сума квадратів	Гіперболічна	Гіперболічна

Таблиця 9. Результати класифікації з використанням нейронної мережі MLP 5-19-2

Вибірки	Результат класифікації по групі жінок, %			
		Без МС	Із МС	Усього
Навчальна	Вірно	97,22	97,37	97,30
	Невірно	2,78	2,63	2,70
Тестова	Вірно	93,27	100,00	96,43
	Невірно	6,73	0,00	3,57
Контрольна	Вірно	100,00	100,00	100,00
	Невірно	0,00	0,00	0,00
Уся вибірка	Вірно	95,74	98,25	97,12
	Невірно	4,26	1,75	2,88

Таблиця 10. Діагностичні характеристики моделей щодо визначення ризику МС, %

Побудовані математичні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Відношення шансів
З використанням логістичної регресії	94,736	80,851	88,46	76
З використанням дискримінантного аналізу	92,982	78,723	86,54	49,03
З використанням нейронної мережі, побудованої в SPSS Statistics	92,2	91,1	91,7	243,7
З використанням нейронної мережі, побудованої в Statistica StatSoft	98,25	95,74	97,12	840

мінною чутливістю, специфічністю і точністю. Однак характеристики моделі з використанням нейронної мережі, побудованої в Statistica StatSoft з архітектурою MLP 5-19-2 (табл. 9), виявилися найкращими, тому розрахунок прогнозу розвитку МС у даної категорії населення рекомендується проводити із застосуванням останньої.

Застосування її у практиці виглядає таким чином. В пакета програм Statistica StatSoft 10 є можливість зберегти побудовану нейронну мережу на комп'ютері у вигляді окремого файлу з метою подальшої роботи з нею. При завантаженні файлу з побудованою і протестованою мережею MLP 5-19-2 користувач має можливість оцінити стан метаболічних порушень для нових пацієнтів. Для цього він вводить у програму для одного або групи пацієнтів значення параметрів: ОТ, см; КА; денна фракція 6-COMT, нмоль/день; НОМА-IR; ВЖМ, %. Значення параметрів можуть вводитись безпосередньо в програмі або загрузатися з файлу, заздалегідь підготовленого, наприклад, в програмі Excel. Далі, після натискання кнопки «ок», програма миттєво видає результати діагностики: «МС», «немає МС».

Також важливим для практичного застосування є те, що побудована для оцінки стану і прогнозування розвитку МС у молодих жінок штучна нейронна мережа може бути використана для автоматичного відтворення в різних власних програмних продуктах, а також у діагностичних і експертних системах профілактичних програм. Для цього в пакетів SPSS Statistics 22 і Statistica StatSoft 10 є можливість експорту вихідних кодів синтаксису команд побудованої нейронної мережі.

Обговорення

Пріоритетним результатом комплексного дослідження нейрогормональних і метаболічних особливостей перебігу первинного ОЖ у жінок молодого віку — представниць української популяції, проведеного в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» в

2011–2019 рр., стало створення цілої низки методів прогнозування розвитку МС у даної категорії населення, що потребує на сьогодні активного проведення профілактичних заходів. Розроблені математичні моделі можуть бути використані в практичній медицині для діагностики МС при наданні медичної допомоги населенню на усіх її рівнях, починаючи з первинної ланки. Застосування прогностичного показника дозволить не тільки поліпшити ризик-стратифікацію МС, але і своєчасно проводити терапію для запобігання прогресуванню МС і його ускладнень.

Дані методи можуть бути також використані при розробці методологічних підходів до створення Державної програми профілактики хронічної неінфекційної патології серед населення України — обов'язкового заходу щодо вирішення цієї медичної та соціальної проблеми при одночасному заощадженні фінансових витрат на охорону здоров'я.

При проведенні даної роботи вперше в Україні для вирішення такого завдання було застосовано метод штучного інтелекту: з метою створення методу прогнозування МС у молодих жінок із надлишком маси тіла побудовано штучні нейронні системи, що, як довели результати роботи, мають кращі діагностичні характеристики, ніж моделі, створені за допомогою «класичних» методів медичної статистики (дискримінантного аналізу та логістичної регресії).

Оскільки нейронні мережі базуються на моделюванні роботи і функціонування мозку, на сьогодні вони є одним із пріоритетних напрямків досліджень в галузі штучного інтелекту і розробки на їх базі експертних систем. Побудовані в роботі математичні моделі і штучні нейронні мережі при подальшому їх тестуванні і розвитку можуть становити основу розробки експертних систем в галузі діагностики і прогнозування метаболічних порушень у жінок молодого віку при надлишкової масі тіла й ОЖ. Створення таких продуктів — необхідна умова для запровадження в Україні електронної медицини — медицини XXI століття.

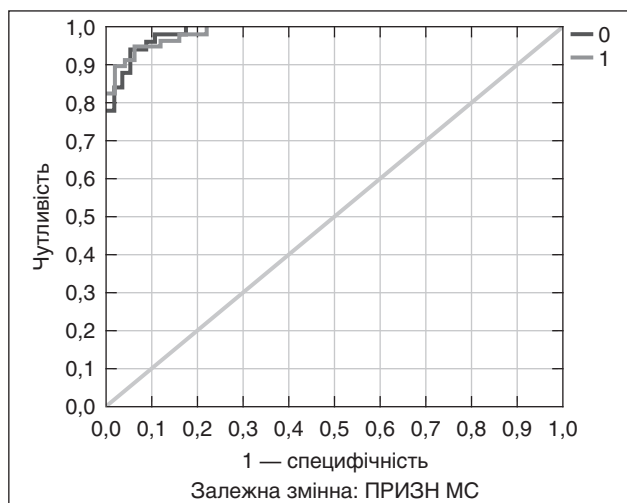


Рисунок 2. ROC-крива моделі, побудованої з використанням програми IBM SPSS Statistics

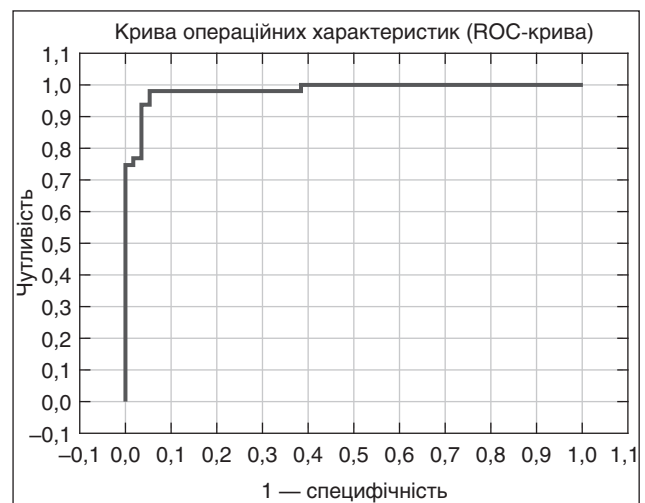


Рисунок 3. ROC-крива моделі, побудованої з використанням програми Statistica StatSoft

Висновки

1. Доведено, що для прогнозування метаболічного синдрому у молодих жінок — представниць української популяції найбільш інформативним є комплексне визначення таких параметрів, як окружність талії, відносна жирова маса, коефіцієнт атерогенності, індекс НОМА, рівень денної фракції екскреції з сечею метаболіту мелатоніну 6-сульфатоксимелатоніну.

2. При проведенні дослідження розроблено математичні моделі прогнозування розвитку МС за допомогою методів дискримінантного аналізу, логістичної регресії та нейронного моделювання, що характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю.

3. Найбільш високі діагностичні характеристики щодо розрахунку прогнозу розвитку метаболічного синдрому у молодих жінок із надлишком маси тіла різного ступеня показали моделі, створені за допомогою нейронного моделювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Misjura KV. Nadlyshkova massa tila i ozhyrinnja: populacijni, klinichni ta gormonal'ni osoblyvosti, mehanizmy formuvannja metabolichnyh uskladnen'. Diss. dokt. med. nauk [Overweight and obesity: population, clinical and hormonal features, mechanisms of formation of metabolic complications. Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv; 2018. 47 p. (in Ukrainian).
- Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multi-cohort study. *Lancet Public Health*. 2018 Oct;3(10):e490-e497. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7.
- Moskalenko VF. Conceptual approaches to the formation of a new preventive health care strategy. *Zdorov'ja Ukrainy*. 2009; (23):48-49. (in Ukrainian).
- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: Key facts. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: February 16, 2018.
- Lobykina EN. Organizatsiia profilaktiki i lecheniia ozhireniia i izbytochnoi massy tela vzroslogo naseleniia krupnogo promyshlennogo tsentra na primere g. Novokuznetska. Diss. dokt. med. nauk [Organization of the prevention and treatment of obesity and overweight of the adult population of a large industrial center on the example of Novokuznetsk. Dr. med. sci. diss.]. Kemerovo; 2009. 331 p. (in Russian).
- Yang Y, Tian CH, Cao J, Huang XJ. Research on the application of health management model based on the perspective of mobile health. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(33):e16847. doi: 10.1097/MD.00000000000016847.
- Mitchenko OI, Romanov VJu, Javors'ka KO. High cardiovascular risk in patients with hypertension and obesity. *Zdorov'ja Ukrainy. Kardiologija, Revmatologija, Kardiokirurgija*. 2012; (23-24):24-25. (in Ukrainian).
- Kovalenko VM, Talayeva TV, Kozliuk AS. Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2013; (5):80-87. (in Ukrainian).
- Budny A, Grochowski C, Kozłowski P, et al. Obesity as a tumour development triggering factor. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):13-23. doi: 10.26444/aaem/100664.
- Branca F, Nikogosian H, Lobstein Tim, editors. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2007. 324 p.
- Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8. (in Russian).
- Shapo L, Pomerleau J, McKee M, Coker R, Ylli A. Body weight patterns in a country in transition: a population-based survey in Tirana City, Albania. *Public Health Nutr*. 2003 Aug;6(5):471-477. doi: 10.1079/PHN2002451.
- Starodubov VI, Mikhailova IuV, Ivanova AE. *Zdorov'e naseleniia Rossii v sotsial'nom kontekste 90-kh godov: problemy i perspektivy [The health of the population of Russia in the social context of the 90s: problems and prospects]*. Moscow: Meditsina; 2003. 96 p. (in Russian).
- Starostina EG. Eating disorders: clinical and epidemiological aspects and relation to obesity. *Vrach*. 2005; (2):28-31. (in Russian).
- Tishchuk EA, Shchepin VO. *Zdravookhranenie v Rossii. XX vek [Health care in Russia. XX century]*. Moscow; 2001. 48 p. (in Russian).
- James W. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):336-52. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x.
- Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Sep;26 Suppl 2:S39-45. doi: 10.1038/sj.ijo.0802126.
- Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Mar;4(1):32-8. doi: 10.3132/dvdr.2007.003.
- Svishchenko JeP, Bagrij AE, Jena LM, et al. Rekomendacii 'Ukrai'ns'koi' Asociacii' kardiologiv z profilaktyky ta likuvannja arterial'noi' gipertenzii': posibnyk do Nacional'noi' programy profilaktyky i likuvannja arterial'noi' gipertenzii'. [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiologists for the prevention and treatment of hypertension: a guide to the National Program for the Prevention and Treatment of Hypertension]. Kyiv; 2008. 80 p. (in Ukrainian).
- Kir'ianov BF, Tokmachev MC. *Matematicheskie modeli v zdravookhraneni: monografiia [Mathematical models in healthcare: a monograph]*. Velikij Novgorod; 2009. 277 p. (in Russian).
- Borovikov VP. *Statistica: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere [Statistica: the art of computer data analysis]*. SPb: Piter; 2001. 700 p. (in Russian).
- Dubrov AM, Mkhitarian VS, Troshin LI. *Mnogomernye statisticheskie metody [Multivariate statistical methods]*. Moscow: Finansy i statistika; 2000. 352 p. (in Russian).
- Institute for Innovative Education and Youth Policy; Scientific-educational center of applied informatics of NAS of Ukraine. *Naukovi doslidzhennja: perspektivy innovacijnogo rozvytku suspil'stva i tehnologij: Materialy Mizhnarodnoi' nauково-praktychnoi' konferencii*. Odesa, 28-29 zhovtnja 2016 r. [Scientific research: prospects for innovative development of society and technology: Materials of the International scientific-practical conference. 2016, October 28-29; Odesa, Ukraine]. Odesa; 2016. 196 p. (in Ukrainian).
- Andreichikov AV, Andreichikova ON. *Intellectual'nye informatsionnye sistemy: uchebnik dlja vuzov [Intelligent information systems: university textbook]*. Moscow: Finansy i statistika; 2004. 423 p. (in Russian).
- Osowski S. *Sieci neuronowe do przetwarzania informacji [Neural networks for information processing]*. Warsaw, Poland: Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej; 1994. 241 p. (in Polish).
- Völček YA, Shyshko VM, Spiridonova OS, Mokhort TV. Position of the model of the artificial neural network in medical expert systems. *Juvenis Scientia*. 2017; (9):4-9. doi: 10.15643/jscientia.2017.9.001. (in Russian).
- Artificial neural network. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Artificial_neural_network. Accessed: January 2, 2020.
- Chornopys'ka Ju. Prediction using neural networks. Available from: https://wiki.tntu.edu.ua/Прогнозування_за_допомогою_нейронних_мереж. Accessed: March 20, 2012. (in Ukrainian).
- Sorokin S, Sorokin A. Using neural network models in behavioral scoring. *Journal of Applied Informatics*. 2015;10(56):92-109. (in Russian).

30. STATISTICA Automated Neural Networks. Available from: http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Neural_Networks/. Accessed: September 23, 2019. (in Russian).
31. Callan D, Mills L, Nott C, England R, England S. A Tool for Classifying Individuals with Chronic Back Pain: Using Multivariate Pattern Analysis with Functional Magnetic Resonance Imaging Data. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6):e98007. doi: 10.1371/journal.pone.0098007.
32. Toney L, Vesselle H. Neural networks for nodal staging of non-small cell lung cancer with FDG PET and CT: importance of combining uptake values and sizes of nodes and primary tumor. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):91-8. doi: 10.1148/radiol.13122427.
33. Andersson B, Andersson R, Ohlsson M, Nilsson J. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. *Pancreatol*. 2011;11(3):328-35. doi: 10.1159/000327903.
34. Gorunescu F, Gorunescu M, Saftoiu A, Vilmann P, Belciug S. Competitive/collaborative neural computing system for medical diagnosis in pancreatic cancer detection. *Expert System*. 2011;28(1):33-48. doi:10.1111/j.1468-0394.2010.00540.x.
35. Hirose H, Takayama T, Hozawa S, Hibi T, Saito I. Prediction of metabolic syndrome using artificial neural network system based on clinical data including insulin resistance index and serum adiponectin. *Comput Biol Med*. 2011 Nov;41(11):1051-6. doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.09.005.
36. World Health Organization (WHO). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation (WHO technical report series 894)*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2000. 252 p.
37. Levin JaI, Eligulashvili TS, Posohov SI, Kovrov GV, Bashmakov MJu. *Pharmacotherapy for insomnia: the role of imovan*. In: Aleksandrovskii IuA, Vein AM, editors. *Rasstroistva sna [Sleep Disorders]*. SPb: MIA; 1995. 56-61 pp. (in Russian).
38. World Medical Association (WMA). *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed: July 9, 2018.
39. Viktorova LN, Gorodetskii VK. Colorimetric method for determination of non-enzymatically-glycosylated albumin and hemoglobin. *Laboratornoe delo*. 1990;(50):15-18. (in Russian).
40. Zubkov GV, Petrishin VD, Chipirenko VA, Anis'kina AA. Method for determination of melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) in urine. *Sbornik nauchnykh trudov Kharkovskogo meditsinskogo instituta*. 1974;(109):77. (in Russian).
41. Kulinskii VI, Kostiuovskaia AS. Determination of serotonin in whole blood of humans and laboratory animals. *Laboratornoe delo*. 1969;(7):390-394. (in Russian).
42. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2191-2. doi: 10.2337/diacare.21.12.2191.
43. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundly SM; International Diabetes Federation (IDF). *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. Brussel, Belgium: IDF; 2005. 24 p.
44. Anikina NV, Smirnova EN. The value of blood serotonin for effective weight loss in obese women. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):31-35. (in Russian).

Отримано/Received 14.10.2019

Рецензовано/Revised 30.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.11.2019 ■

Information about authors

E. Misyura, MD, PhD, Senior Research Fellow, scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiy st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

K. Manska, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiy st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4641>

Мисюра Е.В., Манская К.Г.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Прогнозирование гормонально-метаболических нарушений у молодых женщин с избыточной массой тела и ожирением: эффективность применения искусственных нейронных сетей

Резюме. *Актуальность.* Актуальность исследования обусловлена необходимостью создания методологических подходов к формированию групп риска развития метаболического синдрома — основы возникновения хронической неинфекционной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у молодых женщин с избытком массы тела разной степени. *Цель:* создание моделей прогнозирования развития метаболического синдрома у женщин молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением — представительниц украинской популяции — с использованием классических методов статистического анализа (дискриминантного анализа, логистической регрессии) и искусственной нейронной сети и проведение сравнительного анализа прогностической точности созданных моделей. *Материалы и методы.* Обследовано 130 женщин, средний возраст которых составил $28,64 \pm 6,91$ года, с экзогенно-конституциональным избытком массы тела разной степени. Определяли индекс массы тела, окружность талии. Методом биоимпедансного анализа — состав тела (жировую, относительную жировую, безжировую,

активную клеточную массу тела). Иммуноферментным методом — уровни инсулин- и лептинемии. Рассчитывался индекс НОМА-IR. Секрция мелатонина оценивалась по содержанию в моче его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMET) по методу Друэкса в модификации Г.В. Зубкова; серотонина — флуориметрическим методом В.И. Кулинского и Л.С. Костюковской. Путем анкетирования оценивалось наличие нарушений сна и пищевого поведения. *Результаты.* По результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования с использованием методов дискриминантного анализа, логистической регрессии и искусственных нейронных систем созданы четыре математические модели, которые позволяют по уровню антропометрических показателей, параметров состава тела, углеводного и липидного обмена, показателей, характеризующих особенности секреции мелатонина, оценить риск развития метаболического синдрома у женщин молодого возраста с избытком массы тела разной степени — представительниц украинской популяции. Диагностические характеристики всех пред-

лагаемых моделей (чувствительность, специфичность, точность, отношение шансов) достаточно высоки, но наибольшая диагностическая информативность определена по модели с применением искусственных нейронных систем, построенной с применением программы Statistica StatSoft. **Выводы.** Использование такой модели в качестве инструмента определения риска развития МС у конкретных женщин молодого возраста с избытком массы тела

разной степени в системе практического здравоохранения позволит улучшить риск-стратификацию метаболического синдрома, своевременно проводить терапию для предотвращения его осложнений.

Ключевые слова: ожирение; метаболические нарушения; математическая модель прогнозирования; дискриминантный анализ; логистическая регрессия; искусственные нейронные системы

E.V. Misyura, K.G. Manska

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Prediction of hormonal and metabolic disorders in young women with overweight and obesity: the effectiveness of artificial neural networks

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the need to create methodological approaches to the formation of risk groups for the development of metabolic syndrome — the basis of chronic non-infectious pathology of the cardiovascular system in young women with excess body weight of varying degrees. The purpose was to create models for predicting the development of metabolic syndrome in young women with overweight and obesity — representatives of the Ukrainian population using classical methods of statistical analysis (discriminant analysis, logistic regression) and artificial neural networks and comparative analysis of the prognostic accuracy of the created models. **Materials and methods.** One hundred and thirty women with average age of 28.64 ± 6.91 years were examined. They had exogenous constitutional excess body weight of varying degrees. Body mass index and waist circumference were determined. The method of bioimpedance analysis was used to evaluate body composition (fat, relative fat, fat-free, active cell body mass); enzyme immunoassay — to determine the levels of insulin- and leptinemia. The HOMA-IR was calculated. The secretion of melatonin was assessed by the level of its metabolite 6-sulfatoxymelatonin in urine by Druex method modified by G.V. Zubkov; serotonin — by the fluorimetric method of V.I. Kulinsky and L.V. Kostyukovska. The presence of sleep

and eating disorders was assessed by questionnaires. **Results.** According to the results of a comprehensive laboratory and instrumental examination using methods of discriminant analysis, logistic regression and artificial neural networks, four mathematical models were created that allow us to assess the risk of metabolic syndrome in young women with excess body weight of varying degrees — representatives of the Ukrainian population by the levels of anthropometric indicators, parameters of body composition, carbohydrate and lipid metabolism, indicators that characterize the features of melatonin secretion. **Conclusions.** Diagnostic characteristics of all proposed models (sensitivity, specificity, accuracy, odds ratio) are quite high, but the greatest diagnostic informativeness is determined for the model using artificial neural networks built in the program Statistica StatSoft. The use of such a model as a tool for determining the risk of developing the metabolic syndrome in specific young women with excess body weight of varying degrees in the practical healthcare system will improve the risk-stratification of the metabolic syndrome and provide timely therapy to prevent its complications.

Keywords: obesity; metabolic disorders; mathematical predictive model; discriminant analysis; logistic regression; artificial neural networks